

MEDICINA PREVENTIVA

VOL. XX N° 2-3-4 2014
ESPECIAL CONSENSO DE VACUNAS



Sociedad Española
de Medicina Preventiva,
Salud Pública e Higiene



**Calendario de vacunaciones sistemáticas
del adulto y recomendaciones de vacunación
para los adultos que presentan determinadas
condiciones médicas, exposiciones, conductas
de riesgo o situaciones especiales.**

Consenso 2014

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

**L. Salleras (Coordinador), P. Arrazola, J.M. Bayas, M. Campins, J. Castrodeza,
A. Domínguez, V. Domínguez, J. Fernández-Crehuet, S. Fernández, JA. Forcada,
J. R. de Juanes, R. López-Gigosos, V. Pastor, MC. Sáenz**

Incluida en las bases de datos I.M.E. (Índice Médico Española),
Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS),
Elsevier Bibliographic Databases, Medes, Latindex y Scopus

Empresa Editorial

EDIMSA

Editores Médicos, S.A.
C/ Alsasua, 16
Teléfono: 91 - 376 81 40
Fax: 91 - 373 99 07
E-mail: edimsa@edimsa.es
28023 Madrid

Director General:

Carlos Giménez Antolín

Directora Comercial:

Raquel Morán Borjabad

© 2012 Editores Médicos, S.A.
Reservados todos los derechos
de textos e iconografía.

Se prohíbe la reproducción
total o parcial, incluyendo
fotocopias, grabaciones,
etcétera, sin autorización
escrita del editor.

Las opiniones editoriales
o científicas que se emitan
con firma, comprometen
exclusivamente la
responsabilidad del autor.

SV 13-R-CM

Fotocomposición:

S.G.I., S.L.

Depósito Legal: M-18903-1995

ISSN: 1135-2841

Director:

V. Pastor y Aldeguer (Facultad de Medicina U. Autónoma-Madrid)

Comité Redacción:

Dr. J. M. Aranaz Andrés (H. U. Ramón y Cajal-Madrid)
Dra. C. Bischofberger Valdés (H. El Escorial-Madrid)
Dr. S. Fernández Redondo (H. U. La Princesa-Madrid)
Dr. A. Gil Miguel (Universidad Rey Juan Carlos-Madrid)
Dr. R. Herruzo (Facultad de Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dra. P. Rodríguez (H. U. Salamanca)
Dra. C. Sanz Sebastián (H. U. La Princesa-Madrid) (Directora adjunta)
Dr. J. R. Villagrasa Ferrer (H. U. La Princesa-Madrid) (Director adjunto)

Comité Editorial:

Dr. A. Chicharro Papiri (Edimsa-Madrid)
Dr. V. Domínguez Hernández (H. U. Juan Canalejo-A Coruña)
Dr. J. Fernández-Crehuet (H. U. Virgen de la Victoria-Málaga)
Dra. E. Muñoz (H. Virgen de la Salud-Toledo)
Dr. V. Pastor y Aldeguer (Facultad de Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dr. J. Rosselló Urgell (H. U. Marqués de Valdecilla-Santander)
Dra. B. Uriel Latorre (Complejo Hospitalario de Ourense)
Dr. J. Vaqué Rafart (H. U. Vall d'Hebrón-Barcelona)

Comité Científico:

Dr. J. M. Aranaz Andrés
(H.U. Ramón y Cajal-Madrid)
Dr. J. M. Arévalo Alonso (Vitoria)
Dr. A. Asensio
(H. U. Puerta de Hierro Majadahonda-Madrid)
Dr. J. R. Banegas
(Facultad de Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dr. J. M. Bayas Rodríguez
(H. Clínic i Provincial-Barcelona)
Dr. F. Bolumar Montrull
(Facultad de Medicina-Alcalá de Henares)
Dr. F. Calbo Torrecillas
(H. Regional U. Carlos Haya-Málaga)
Dr. A. Cerrillo Cruz (H. de Mérida-Badajoz)
Dr. M. Conde Herrera
(H. U. Virgen del Rocío-Sevilla)
Dr. A. Cueto Espinar
(Facultad de Medicina-Oviedo)
Dr. Cruzet Fernández (Madrid)
Dr. M. Delgado Rodríguez
(Facultad de Medicina-Jaén)
Dr. V. Domínguez Hernández
(H. U. Juan Canalejo-A Coruña)
Dr. J. Fernández-Crehuet Navajas
(H. U. Virgen de la Victoria-Málaga)
Dr. R. Fernández-Crehuet Navajas
(H. U. Reina Sofía-Córdoba)
Dr. R. Gálvez Vargas (Granada)
Dr. J. García Caballero (H. U. La Paz-Madrid)
Dr. J. J. Gestal Otero
(H. Clínic Universitario-S. Compostela)
Dr. A. Gil Miguel
(Universidad Rey Juan Carlos-Madrid)
Dr. J. I. Gómez López (Zaragoza)
Dr. R. Herruzo
(H. U. La Paz-Madrid)
Dr. J. R. de Juanes Pardo
(H. U. 12 de Octubre-Madrid)
Dr. J. de la Lama López-Areal (Valladolid)
Dr. P. López Encinar
(Hospital Clínic-Valladolid)

Dr. F. J. López Fernández
(H. U. Puerta del Mar-Cádiz)
Dr. J. M. Martín Moreno
(Facultad de Medicina-Valencia)
Dr. J. Mozota Ortiz
(H. U. Marqués de Valdecilla-Santander)
Dr. J. F. Navarro (H. G. U. Elche-Alicante)
Dr. V. Pastor y Aldeguer
(Facultad de Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dr. J. del Rey Calero (Madrid)
Dra. P. Rodríguez (H. U. Salamanca)
Dr. F. Rodríguez Artalejo
(Fac. Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dr. J. R. Sáenz Domínguez (San Sebastián)
Dra. M^a C. Sáenz González
(Fac. Medicina U. Salamanca)
Dra. M. Sáinz Martín
(H. Clínic San Carlos-Madrid)
Dr. L. Salleras Sanmartí
(Facultad de Medicina-Barcelona)
Dr. J. Sánchez Payá
(H. General Universitario-Alicante)
Dr. Ll. Serra Majem
(H. U. de Las Palmas de Gran Canaria)
Dr. A. Sierra López
(H. U. de Canarias-Santa Cruz de Tenerife)
Dr. J. Vaqué Rafart
(H. U. Vall d'Hebrón-Barcelona)
Dr. J. L. Vaquero Puerta
(H. U. Río Hortega-Valladolid)
Dr. A. Vicente
(H. de Móstoles-Madrid)
Dr. J. J. Viñes Rueda (Pamplona)
Dr. J. Yuste Grijalba (Madrid)
Dr. J. Zafra Mezcua
(H. U. Puerta del Mar-Cádiz)
Dr. V. Zanón Viguer
(H. U. Doctor Peset-Valencia)

**Sociedad Española de Medicina
Preventiva, Salud Pública e Higiene**

PRESENTACIÓN

Estimados lectores:

Tenemos el gusto de presentarles en esta publicación de nuestra revista “Medicina Preventiva” el Consenso de Vacunas de 2014.

Este nuevo Consenso 2014 sigue la línea de los consensos anteriores, que vienen publicándose desde 1995 y con actualizaciones cada tres o cuatro años, en función de los avances y las novedades incorporadas durante estos ciclos de tiempo al apasionante campo de las vacunas.

Este documento que ahora tiene en sus manos es una obra coral en la que han participado muchos especialistas que configuran el grupo de trabajo en vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública, y que ha sido coordinado –como en anteriores ocasiones– por el profesor Luis Salleras.

Creemos que es justo reconocer el trabajo de todos ellos: P. Arrazola, J. M. Bayas, M. Campins, J. Castrodeza, A. Domínguez, V. Domínguez, J. Fernández-Crehuet, S. Fernández, J. A. Forcada, J. R. de Juanes, R. López-Gigosos, V. Pastor, M. C. Sáenz y, especialmente, el de su coordinador, el profesor L. Salleras.

Ellos han hecho posible que Udes. dispongan de este documento que les permitirá un mejor manejo de las vacunas disponibles y, por tanto, contribuye a mejorar la cobertura sanitaria que reciben todos los ciudadanos de nuestro país.

Se trata de una obra no sólo importante, sino –también– extensa, pues ocupa casi trescientas páginas, en la versión impresa, divididas en veintiséis capítulos.

Por ello, además de la forma de presentación impresa, hemos decidido editar el Consenso de Vacunas 2014 en soporte electrónico (CD), como hemos hecho en anteriores actualizaciones.

Como todos Udes. saben, la continuidad en el esfuerzo y el trabajo en equipo son características que definen –especialmente– la actividad profesional en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Estas características también comprenden a las personas responsables de las sociedades científicas que nos agrupan, y por ello damos las gracias a todos los miembros que forman o formaron la junta directiva constituida en Mayo de 2011.

Atentamente.



Dr. Vicente Pastor
Director de la revista Medicina Preventiva



Dr. Javier Lozano García
Presidente SEMPSPH

SUMARIO

Presentación	3
Capítulo 1	
Vacunación antidiftérica (<i>L. Salleras, J. Carrillo, A. Prat, P. Garrido</i>)	9
Capítulo 2	
Vacunación antitetánica (<i>V. Domínguez, I. Castro</i>)	17
Capítulo 3	
Vacunación frente a la tos ferina (<i>L. Salleras, M. Campins</i>)	33
Capítulo 4	
Vacunación frente a la hepatitis B (<i>L. Salleras, A. Domínguez</i>)	47
Capítulo 5	
Vacunación frente a la hepatitis A (<i>L. Salleras, A. Domínguez</i>)	54
Capítulo 6	
Vacunación antigripal. Gripe epidémica (<i>L. Salleras, M. C. Saénz, J. Castrodeza, J. R. De Juanes, M. P. Errazola</i>) ...	61
Capítulo 7	
Vacunación antivariçela para adolescentes y adultos (<i>L. Salleras, M. Salleras</i>)	71
Capítulo 8	
Vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente (<i>L. Salleras, A. Domínguez</i>)	81
Capítulo 9	
Vacunación antineumocócica conjugada 13-valente (<i>M. Campins</i>)	101
Capítulo 10	
Vacunación frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (<i>A. Domínguez, L. Salleras</i>)	107
Capítulo 11	
Vacunas frente al VPH (<i>L. Bruni, X. Castellsagué, L. FX. Bosch</i>)	122
Capítulo 12	
Vacunación frente al herpes zoster (<i>L. Salleras, M. Salleras</i>)	142
Capítulo 13	
Vacunas frente a la enfermedad meningocócica invasora (<i>L. Salleras, R. López</i>)	164
Capítulo 14	
Vacunaciones para adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas: cardiovasculopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hepatopatía crónica y hepatopatías (<i>JM. Bayas, M. Campins</i>)	173
Capítulo 15	
Vacunaciones en pacientes con inmunodeficiencias graves (<i>M. Campins, JM. Bayas</i>)	178
Capítulo 16	
Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos (<i>M. Campins, JM. Bayas, S. Uriona</i>)	184
Capítulo 17	
Vacunaciones para adultos trasplantados de progenitores hematopoyéticos (<i>JM. Bayas, M. Campins, C. Adell</i>)	192
Capítulo 18	
Vacunaciones para adultos con insuficiencia renal crónica y en programas de hemodiálisis (<i>JM. Bayas, M. Campins</i>) ..	201
Capítulo 19	
Vacunaciones para adultos asplénicos (<i>M. Campins, JM. Bayas, X. Martínez, J. Caro</i>)	205
Capítulo 20	
Vacunaciones en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (<i>MC. Sáenz, A. Gil, P. Carrasco</i>) ..	210

Capítulo 21	
Vacunaciones en mujeres en edad fértil y en embarazadas (<i>A. Domínguez, V. Pastor, C. Sanz, L. Salleras</i>)	213
Capítulo 22	
Vacunaciones frente a exposiciones laborales (<i>MC. Saénz, J. Castrodeza, JR. de Juanes</i>)	220
Capítulo 23	
Vacunaciones en viajeros internacionales (<i>J. Fernández Crehuet, R. López</i>)	230
Capítulo 24	
Control de brotes epidémicos mediante la vacunación (<i>A. Domínguez, V. Pastor, C. Sanz</i>)	251
Capítulo 25	
El acto vacunal. El papel de enfermería (<i>JA. Forcada</i>)	256
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) (<i>L. Salleras, J. M. Bayas, M. Campins, J. Castrodeza, A. Domínguez, V. Domínguez, P. Arrazola, A. Fernández-Crehuet, S. Fernández, J. A. Forcada, J. R. de Juanes, R. López-Gigosos, V. Pastor, M. C. Saenz</i>)	273
In Memoriam – Abraam Sonis (1921-2014)	295

Esta publicación refleja conclusiones, hallazgos y comentarios propios de los autores y, por tanto, son responsabilidad única y exclusivamente de los mismos. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica vigente en España.

Capítulo 1

VACUNACIÓN ANTIDIFTÉRICA

L. Salleras¹, J. Carrillo³, A. Prat^{1,2}, P. Garrido¹

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic Barcelona.

³Servicio de Vacunas. Ciudad Autónoma de Ceuta.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Antecedentes históricos

Antes de la introducción de la vacunación, la difteria constituía una importante causa de morbilidad y mortalidad en los países actualmente desarrollados. Se estima que durante la segunda mitad del siglo XIX el 5% de los habitantes padecía la difteria a lo largo de su vida, principalmente durante la infancia. La letalidad por entonces era muy elevada (40-50%) (1). La introducción, a finales del siglo XIX, del suero antidiftérico para el tratamiento de la enfermedad redujo la letalidad al 5-10%, pero ésta continuó siendo importante (1).

La introducción masiva de la vacunación antidiftérica en los países occidentales en las décadas de los cuarenta y cincuenta, en forma de programas de salud pública, produjo un descenso rápido en la incidencia de la enfermedad, de forma que en los años setenta ya había sido virtualmente eliminada de estos países (2).

En los años noventa, no obstante, resurgió de nuevo de forma epidémica en varios países del este de Europa. Esta nueva epidemia se caracterizó, a diferencia de la de las épocas precedentes, por afectar principalmente a la población adulta (3, 4).

El gran reto que plantea la difteria en los países que, como España, están libres de la enfermedad desde hace años, es la posibilidad de la introducción de cepas toxigénicas procedentes de los países endémicos, con el consiguiente peligro de aparición de casos en la población adulta, la cual, en una elevada proporción, está desprotegida frente a la enfermedad (1).

A principios del siglo XX ocurrían, en España, unos 60.000 casos y unas 5.000 muertes al año por difteria (5, 6). A partir de 1920 se inició la reducción de la incidencia y de la mortalidad, de forma que durante la década de los años treinta sólo morían unos 1.200 niños al año (la cuarta parte de las muertes producidas a principios de siglo) (5, 6). Es probable que la mejora de las condiciones socioeconómicas y sanitarias de la población y la introducción del suero antidiftérico para el tratamiento de la enfermedad fueran los principales factores responsables de esta mejora (1).

Durante la guerra civil y los primeros años de la posguerra se produjo un recrudecimiento importante de la enfermedad, acercándose los niveles de morbilidad y mortalidad a los de principios de siglo (4.000 muertes registradas en 1939) (1, 5, 6).

En 1943 se introdujo con carácter obligatorio la vacuna antidiftérica para todos los niños españoles, produciéndose en los años siguientes un descenso significativo de la morbilidad (4.741 casos declarados en 1950 y 1.841 en 1960) (5, 6).

En 1964 el Ministerio de Sanidad inició las campañas anuales de vacunación masiva con vacuna DTP y antipoliomielítica, consiguiéndose un descenso continuado en los años siguientes (sólo 74 casos declarados en 1970, 23 en 1975, 7 en 1980, 2 en 1986 y ninguno a partir de 1987) (6-8).

Hoy día puede afirmarse que la difteria ha sido eliminada de España (Figura 1).

De todas formas, el brote registrado durante los primeros años de la década de los noventa en los países del este de Europa y los bajos niveles de protección inmunitaria existentes en la población adulta española obligan a extremar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, a continuar los programas de vacunación de la población infantil, con el objeto de mantener los elevados niveles de cobertura vacunal alcanzados, y a intensificar los programas de vacunación de la población adulta con el fin de cubrir el importante vacío de inmunidad existente en este grupo de población (1, 3, 9).

Susceptibilidad a la difteria en la población adulta

La inmunidad frente a la difteria es de tipo humoral (10). Los anticuerpos (antitoxinas) diftéricos son inducidos por el padecimiento de la enfermedad, por el estado de portador y por la inmunización activa con toxoide diftérico (10). De todas formas hay que señalar que el padecimiento de la difteria clínica no siempre va seguido de inmunidad de larga duración (11).

Las antitoxinas pueden transferirse de forma pasiva de un huésped a otro. Durante el embarazo atraviesan la placenta, y los recién nacidos hijos de madres inmunizadas, permanecen protegidos durante unos 6 meses por los anticuerpos transferidos pasivamente (11).

Es de destacar que la inmunidad conferida por la antitoxina protege frente a la enfermedad sistémica, pero no contra la infección local en la nasofaringe (11).

Existe una buena correlación entre los niveles de antitoxina circulante, sea cual fuere su origen, y la protección clínica. En general se considera que cuando se utilizan pruebas de neutralización en animales o en cultivos celulares, concentraciones inferiores a 0,01 UI/ml no proporcionan protección clínica y son indicativas de susceptibilidad. Entre 0,01 y 0,09 UI/ml hay cierta protección básica. Por encima de 0,1 UI/ml la protección es completa (10). Estas cifras son aceptadas internacionalmente y se utilizan en los estudios seroepidemiológicos, pero algunos autores consideran que no existe un nivel definido de antitoxina que asegure la protección completa (12). Como señala Galazka, debe aceptarse cierto grado de variación entre personas. Un mismo nivel de antitoxina puede que sea protector para una persona y que no

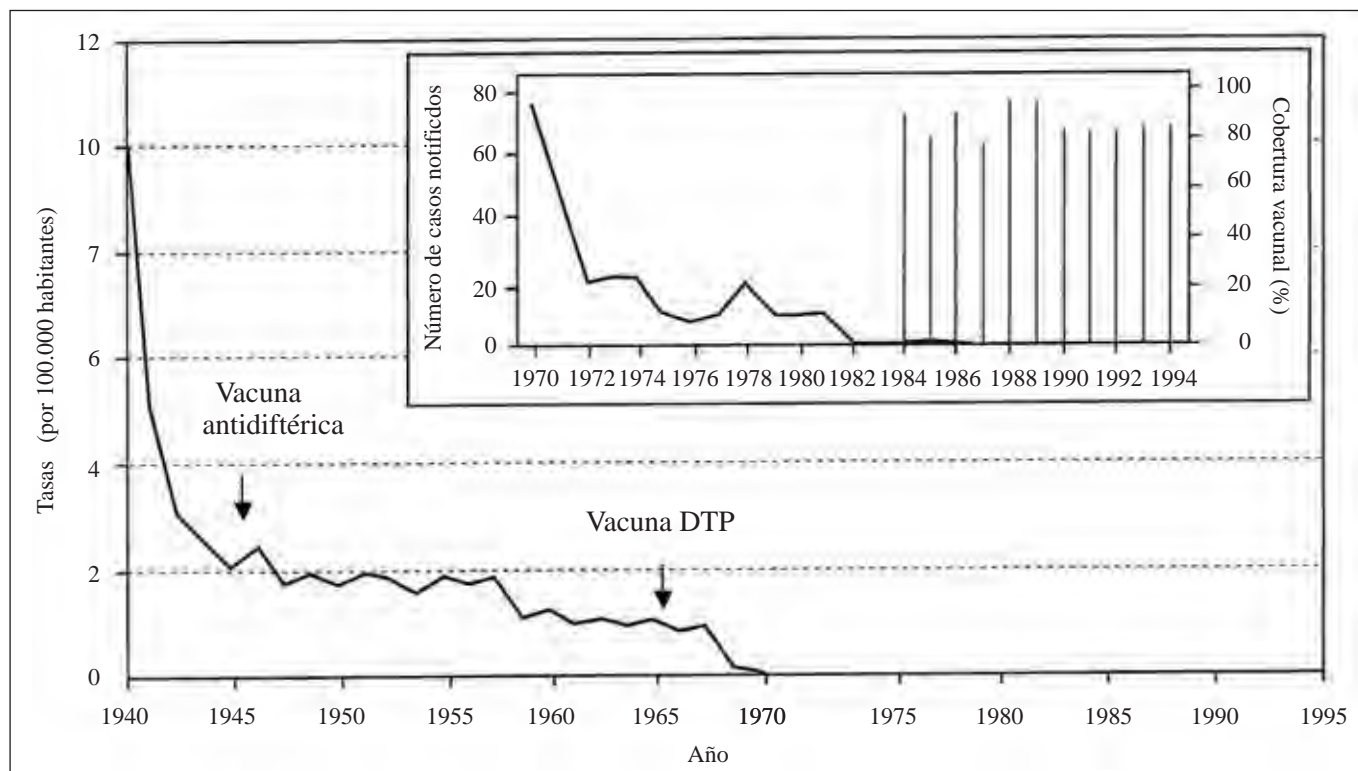


Figura 1. Morbilidad declarada por difteria en España en el período 1940-1995. Tasas por 100.000 habitantes (1940-1969) y casos declarados (1970-1995).

lo sea para otra (10). Hay también otros factores que pueden influir en la vulnerabilidad a la difteria como, por ejemplo, la dosis y la virulencia de los bacilos diftéricos y el estado inmunitario general de la persona infectada (13). En la epidemia de Suecia de 1984, los 7 pacientes que murieron o presentaron complicaciones neurológicas tenían niveles de antitoxina diftérica por debajo de 0,01 UI/ml mientras que el 92% de los portadores libres de síntomas mostraban niveles de antitoxina por encima de 0,16 UI/ml (14).

En la época prevacunal, en los países industrializados, cuando la circulación de *C. diphtheriae* era frecuente y la incidencia de casos de difteria elevada, la inmunidad antidiftérica se adquiría de forma natural, por el padecimiento de la infección clínica o, con mayor frecuencia, por el padecimiento de la infección inaparente (15, 16). De hecho, la mayoría de las personas adquirían la inmunidad a través del estado de portador faríngeo de bacilos diftéricos virulentos y toxigénicos (15, 17). Este estado no ocasionaba síntomas clínicos, pero el contacto repetido de las cepas toxigénicas de bacilo diftérico con el huésped despertaba inmunidad duradera. En este estado es probable que pasaran a la sangre pequeñas cantidades de toxina diftérica incapaces de producir signos y síntomas clínicos, pero sí suficientes para proporcionar el estímulo inmunológico necesario para despertar inmunidad específica antidiftérica (15).

En aquella época, la mayoría de los recién nacidos nacían protegidos con anticuerpos pasivos transmitidos de la madre. Estudios efectuados en Viena en 1914 (18) y en Nueva York en 1923 (19) demostraron que el 80% de los recién nacidos mostraban inmunidad antidiftérica determinada mediante la prueba de Schick. Esta inmunidad se iba perdiendo

gradualmente con el paso de los meses y era reemplazada de forma progresiva por la inmunidad adquirida activamente como consecuencia de la exposición natural al bacilo diftérico, de forma que a los 5 años el 40% de los niños de estas ciudades eran inmunes y a los 15 esta proporción era ya del 80% (16, 18, 19). Como es lógico, la tasa de adquisición de la inmunidad variaba de unos países a otros y de unas zonas a otras de un mismo país, en función de la frecuencia de los contactos con el bacilo diftérico durante la edad infantil (16).

En la época posvacunal, el patrón de adquisición de la inmunidad antidiftérica en los países industrializados cambió radicalmente. Al disminuir el número de casos y la circulación de bacilos diftéricos, como consecuencia de la efectividad de los programas vacunales, disminuyó también radicalmente la probabilidad de entrar en contacto con el bacilo y de adquirir inmunidad a través del estado de portador (16).

Los niños vacunados adquieren elevados niveles de anticuerpos que persisten un tiempo variable en función de los calendarios vacunales existentes, de los niveles de cumplimiento del calendario, de la incidencia de casos de difteria y de la intensidad de circulación de cepas toxigénicas (1). Si no se revacuna a las edades recomendadas y no hay contacto natural con el bacilo, como consecuencia de la eliminación de la enfermedad, con el tiempo la inmunidad vacunal se pierde y muchos adultos pasan a ser susceptibles (1). Esto es lo que ha ocurrido en algunos países de Europa, donde más del 50% de los adultos son susceptibles. Las tasas más bajas de prevalencia de anticuerpos se dan entre los 20 y 50 años de edad.

Las personas mayores conservan en algunos casos la inmunidad adquirida de forma natural durante la infancia, sobre todo en aquellos países en los que la incidencia de la difteria era elevada cuando eran niños (16).

Las encuestas seroepidemiológicas llevadas a cabo durante el último cuarto del siglo XX en Europa, Estados Unidos y Japón mostraron que en Alemania (20) y Japón (21) los niveles más bajos de inmunidad se daban en el grupo de edad de 20 a 40 años, mientras que en Inglaterra (22-24), Polonia (25) y Australia (26) lo son entre los 20 y los 50 años. En Italia (27-30) y Francia (31), las tasas más bajas se registraban entre los 30 y los 60 años. En cambio, en Dinamarca (32), Finlandia (33), Suecia (13) y Estados Unidos (34) los niveles más bajos se daban en las personas de más de 50 años (prevalencia de concentraciones de antitoxina diftérica en Estados Unidos de $\geq 0,1$ UI/ml del 91 por 100 en el grupo de edad de 6 a 11 años y descenso progresivo hasta el 30 por 100 en el grupo de edad de 60 a 69 años entre 1988-1994) (34), probablemente porque la incidencia de la enfermedad y la circulación del bacilo descendieron antes que en los países mencionados previamente. Una reciente encuesta seroepidemiológica efectuada en Inglaterra el año 2009 ha mostrado que el 20% de los adultos de 45 a 69 años

son susceptibles a la difteria. En los de más de 70 años esta proporción llega al 32% (35).

En España, en los años 90 del pasado siglo, las tasas de seroprotección completa ($\geq 0,1$ UI/ml) encontradas en muestras no representativas de adultos jóvenes con el método de ELISA fueron del 15% y del 30,9% en Madrid (36, 37) y del 22,8% en Bilbao (37).

Una encuesta seroepidemiológica efectuada el año 1994 en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña encontró tasas aún más bajas en los adultos jóvenes (menos del 10% de protección completa [$\geq 0,1$] en los grupos de edad de 25 a 54 años) (38). De acuerdo con los resultados de esta encuesta, la población adulta de Cataluña sería una de las más desprotegidas de Europa. Sólo en Austria se observan niveles de protección absoluta frente a la difteria más bajos que en Cataluña (Tabla I) (39).

Una reciente encuesta seroepidemiológica efectuada el año 2011 en la población de 2 a 49 años del País Vasco ha encontrado niveles de protección completa ($\geq 0,1$ UI/ml) sensiblemente más elevados en la población menor de 30 años que los mostrados en las encuestas efectuadas en los años 90 (40). Es probable que ello sea debido a la mejora de los programas de vacunación de la población infantil en los

Tabla I. Prevalencia de anticuerpos antidifteria en España

Autor	Año	Método de laboratorio	Grupo de edad (años)	Prevalencia de antitoxina diftérica (por 100)	
				$\geq 0,01$ UI/ml	$\geq 0,1$ UI/ml
Dalre et al (37)	1993	ELISA	Muestra de embarazadas (30 \pm 4 años)		22,8
Salleras et al (38)	1994	Neutralización <i>in vitro</i> en células Vero	Muestra representativa de la población general de Cataluña		
			15-24	30,0	19,7
			25-34	19,2	8,9
			35-44	16,8	8,2
			45-54	22,2	10,9
			55-64	34,1	15,7
≥ 65	34,3	35,8			
García-Corbeira et al (36)	1998	ELISA	Muestra no representativa de la población general de España		
			20-29	36,2	15,5
			30-39	33,8	14,2
			40-49	41,2	20,3
			50-59	56,8	34,9
Arteagoitia et al (40)	2011	ELISA	Muestra representativa de la población general de 2 a 49 años residentes en el País Vasco		
			2-5		71,1
			6-9		91,8
			10-14		70,1
			15-19		78,7
			20-24		76,8
			25-29		62,4
			30-39		31,5
			40-49		17,7

últimos 20 años. A partir de los 30 años de edad la tasa de protección completa desciende de forma importante (31,5% en el grupo de edad de 30-39 años y de 17,7% en el de 40 a 49 años) (40). Estos bajos niveles de protección inmunitaria frente a la difteria en los adultos en la edad media de la vida y en las personas mayores representan un peligro potencial de resurgimiento de la difteria, como se ha demostrado en la epidemia iniciada en 1990 en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética.

Especialmente grave parece ser la conjunción de una susceptibilidad creciente a la enfermedad en los adultos con bajos niveles de cobertura vacunal en los niños, como consecuencia del fracaso de los programas de vacunaciones (ambas circunstancias se dieron en la reciente epidemia acaecida en los países del este de Europa) (16).

También hay que tener presente que al disminuir la inmunidad en la población adulta joven, muchas mujeres embarazadas no transmiten inmunidad pasiva a sus hijos, que nacen desprotegidos, con el consiguiente riesgo de que ocurran casos en los lactantes pequeños si las cepas toxigénicas del bacilo diftérico son reintroducidas en el país (1, 16).

Por último, hay que destacar que la inmunidad frente al bacilo diftérico disminuye más rápidamente que la antitetánica en la población adulta en ausencia de revacunación (17, 34). La mejor prueba de ello es que en los países, como Estados Unidos, donde desde hace más de 30 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 (17, 34).

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

Vacunas disponibles para uso en adolescentes y adultos

El descubrimiento de un método efectivo para destoxificar la toxina diftérica, conseguido en 1924 por Ramón en Francia (41) y por Glenny y Hopkins en Inglaterra (42), fue el eslabón definitivo en la fabricación de una vacuna efectiva frente a esta enfermedad.

Al tratar la toxina diftérica con formaldehído o con calor, ésta pierde su actividad enzimática y su capacidad de adherirse a las células, pero conserva su inmunogenicidad. Ramón denominó a este producto «anatoxina», sustituyéndose posteriormente por el término «toxoide» (43). Los problemas de la estandarización antigénica, la determinación de la dosis óptima y su frecuencia de administración retrasaron el uso masivo de la inmunización con toxoide diftérico.

En 1926, Glenny et al (44) observaron un aumento en la inmunogenicidad del toxoide al añadir a la preparación un precipitado de aluminio. Finalmente, los trabajos de Mueller y Miller en 1940 permitieron establecer las condiciones óptimas para el crecimiento máximo de la bacteria y la producción de toxina en grandes cantidades (45). Actualmente es posible obtener de forma sistemática cantidades de hasta 0,5 g de toxina por litro de medio cultivo (46). Otros componentes usados para la destoxificación de la toxina son la β-propiolactona, el 1,4-dinitrofluorobenceno y, más recientemente, el glutaraldehído (47, 48).

Para la producción de vacuna antidiftérica convencional se utiliza la cepa de *C. diphtheriae* PW8. Esta cepa, aislada por Park y Williams en 1896, es altamente toxigénica en comparación con otras aisladas en casos típicos de difteria, incluso aquellas aisladas en el curso de epidemias de elevada mortalidad (49).

Para su administración a niños, el toxoide diftérico se presenta combinado con el toxoide tetánico y con la vacuna de la tos ferina (DTP, DT) y adsorbido en sales de aluminio. La inmunogenicidad de ambos toxoides se potencia por los efectos adyuvantes de la vacuna de la tos ferina y de las sales de aluminio. La DTP contiene entre 10 y 20 unidades floculantes (Lf) de toxoide diftérico por dosis inmunizante (0,5 ml) y la DT contiene entre 10 y 12 Lf.

Para los adultos se dispone de la vacuna de tétanos difteria tipo adulto (Td) que contiene aproximadamente la misma cantidad de toxoide tetánico que la DTP y la DT, pero la cantidad de toxoide diftérico no supera las 2 Lf por dosis, con la finalidad de minimizar su reactogenicidad en personas previamente sensibilizadas.

Por último, en la Tabla II se muestra el contenido antigénico de las vacunas triple bacterianas comercializadas en España para la vacunación de adolescentes y adultos (*Boostrix*® y *Triaxis*®) (50).

Inmunogenicidad

Tras la inmunización primaria con tres dosis de DTP se alcanzan títulos de anticuerpos séricos muy superiores al nivel mínimo protector (46).

La respuesta a la vacunación parece depender de factores como la edad, la dosis de antígeno, la presencia y/o el tipo de adyuvante y la presencia de anticuerpos maternos (51-53). Björkholm et al han demostrado que el efecto supresivo de los anticuerpos maternos sobre la respuesta de los niños puede producirse hasta la segunda dosis de vacuna, igualándose el nivel de antitoxina alcanzado a partir de la tercera (54).

Tabla II. Vacunas triple bacterianas (difteria, tétanos y tos ferina acelular para adolescentes y adultos)

Vacuna	Boostrix®	Triaxis®
Fabricante	GSK	Sanofi Pasteur MSD
Antígenos		
PT (µg)	8	2,5
FHA (µg)	8	5
PRN (µg)	2,5	3
FIM (µg)	—	5
D (Lf)	2,5	2
T (Lf)	5	5
PT: Toxina pertúsica FHA: Hematoglunina filamentosa PRN: Pertactina FIM: Fimbria D: Toxoide diftérico T: Toxoide tetánico µg: Microgramos Lf: Límite de unidades floculantes		

La duración de la inmunidad conferida por la serie primaria de vacunación infantil ha sido bien estudiada en Dinamarca, país donde no se han administrado sistemáticamente dosis de recuerdo, con excepción de una dosis de DT a los varones durante el servicio militar. Las concentraciones séricas de antitoxina muestran un declive gradual relacionado con el tiempo, inmediatamente después de la vacunación, seguido de una caída exponencial (54).

Parece evidente, pues, la necesidad de administrar una dosis de recuerdo al final del segundo año de vida y entre los 4 y 6 años.

En los adultos la respuesta a la revacunación disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la inmunización primaria.

Un estudio reciente efectuado en Barcelona por Bayas et al (55) ha demostrado que en la población adulta menor de 45 años, presumiblemente vacunada durante la edad infantil (las vacunaciones sistemáticas con DTP se iniciaron en España el año 1964), una sola dosis de vacuna eleva la prevalencia de anticuerpos protectores ($\geq 0,1$ UI/ml) hasta el 85% (Tabla III), por lo que sería suficiente en situación de normalidad. En situaciones especiales como, por ejemplo, viajes a países endémicos o riesgo inminente de una epidemia, probablemente deberían administrarse dosis adicionales con carácter individualizado. En cambio, en las personas >45 años, que probablemente no recibieron la pauta vacunal completa durante sus primeros años de vida y en los de cualquier edad que nunca hayan sido vacunados, el estudio de Bayas et al (55) ha demostrado que es necesario administrar 3 dosis la primera vez que reciban la vacuna, ya sea en la adolescencia o en la edad adulta.

Eficacia protectora de la vacuna

A pesar de no haberse realizado ensayos clínicos controlados sobre la eficacia de la vacuna de la difteria, no hay duda de que el toxoide diftérico es eficaz en la prevención de la enfermedad. La casi completa desaparición de la difteria en los países con elevada cobertura vacunal, junto al hecho de que durante los brotes de la enfermedad prácticamente no se produce ningún caso entre las personas correctamente vacunadas, constituyen pruebas firmes de su eficacia (1, 4, 17).

Efectividad e impacto de la vacunación

Las observaciones epidemiológicas de la epidemia de Halifax, que afectó casi al 1% de la población, mostraron que la incidencia mensual de difteria entre los vacunados se redujo a 24,5 casos por 100.000 habitantes, mientras que en los no inmunizados ésta fue de 168,3 por 100.000 (56). El estudio de casos y controles del brote ocurrido en Yemen mostró una efectividad de la vacunación del 87% (57). En cambio, la efectividad estimada a partir del estudio efectuado entre los contactos familiares de la epidemia ocurrida en Texas en 1970 fue sólo del 54% (58). Esta aparente baja efectividad podría explicarse por problemas metodológicos del estudio, al no conocerse con precisión el número de personas expuestas.

La introducción de la vacuna ha comportado no sólo un declive acentuado en la incidencia de la enfermedad (59), sino también una reducción muy importante de la circulación de cepas toxigénicas de *C. diphtheriae* (43).

Tabla III. Prevalencia (x100) de anticuerpos antidifteria ($\geq 0,1$ UI/ml) antes de la vacunación antidiftérica y después de ésta según la edad

Grupo de edad 30-34 años (n=201) Prevalencia x100			Grupo de edad ≥ 45 años (n=147) Prevalencia x100		
Pre V	Post V	Pre V	Post V1	Post V6	Post V7
38,3	85,8	19,0	65,7	65,5	90,2

Pre V: prevacunación; post V, 1, 6, 7 meses después de la vacunación
Fuente: Bayas et al (55).

Una de las experiencias más ilustrativas acerca de la efectividad de los programas de vacunación frente a la difteria es la iniciada en Rumanía en 1958 (43). De forma coordinada con un programa intensivo de vacunación se puso en marcha un sistema nacional de vigilancia que permitió conocer la prevalencia y las características de las cepas de *C. diphtheriae* de la población durante un período de 14 años. Entre 1958 y 1972 se administraron 30 millones de dosis de toxoide diftérico, lo que condujo a una caída de la cifra anual de casos desde 600 a menos de 1 por cada 100.000 habitantes. Al inicio del programa casi el 90% de las cepas de *C. diphtheriae* eran toxigénicas; en cambio, en 1972 el 95% de las cepas fueron no toxigénicas (43).

El control del brote ocurrido en los países del este de Europa es otro buen ejemplo de la efectividad de la vacunación antidiftérica (60). Durante dicho brote se efectuaron varios estudios de casos y controles en niños y adultos que demostraron buenos niveles de efectividad de la vacunación, del orden de 97,0 y 98,2 en niños que habían recibido 3 dosis (61, 62) y del 90% en los adultos en función del número de dosis recibidas previamente y del tiempo transcurrido desde su administración (63). Otro estudio de casos y controles efectuado en adultos de 40 a 49 años con muy pocas probabilidades de haber estado expuestos anteriormente a la infección natural o a la vacunación durante la infancia, demostró que para la protección frente a la difteria durante la edad adulta son necesarias tres dosis (64).

En España, las campañas de vacunación masiva con DTP se iniciaron en 1964, no habiéndose comunicado ningún caso de difteria desde 1987 (65).

Seguridad

La vacuna antidiftérica se utiliza combinada con el toxoide tetánico y la vacuna antipertussis, lo que hace difícil separar los efectos adversos de los diferentes componentes.

Al parecer, la reactogenicidad en adultos revacunados sólo con toxoide diftérico está relacionada con la historia previa de vacunación, los niveles de antitoxina diftérica y las dosis de toxoide diftérico administrado (66). En un estudio efectuado en 123 personas de 30 a 70 años de edad con niveles previos de antitoxina diftérica de 0,05 UI/ml o inferiores, los efectos adversos (dolor local, enrojecimiento, tumefacción y fiebre de 38 o más grados) fueron más intensos en los que recibieron 12 Lf de toxoide diftérico que en los que recibieron 2 o 5 Lf (67). En otro estudio efectuado en reclutas que habían recibido la inmunización primaria completa no se hallaron diferencias en

la proporción de reacciones adversas entre los que recibieron 2 o 5 Lf de toxoide diftérico (68). Por último, un reciente estudio efectuado en 180 adultos que ha comparado la reactividad de la vacuna antidiftérica monovalente (2 Lf) con la vacuna Td (2 Lf) y la DTPa (5 Lf) ha encontrado que la proporción de reacciones adversas fue generalmente menor en los vacunados con la vacuna monovalente, pero no se observaron diferencias importantes entre las vacunas triple bacteriana DTPa y la doble (Td) (69).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES Y PROGRAMAS VACUNALES RECOMENDADOS

La epidemia de difteria ocurrida en los años 90 del pasado siglo en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética y el importante vacío de inmunidad existente en la población adulta de la mayoría de países de Europa causó gran preocupación a las autoridades sanitarias de los países occidentales de Europa y a los responsables de la Oficina Regional Europea de la OMS (70, 71). Se temía que los posibles casos importados procedentes de la zona epidémica fueran seguidos de brotes explosivos de difteria en los adultos no inmunizados de los países receptores del caso importado. La experiencia acumulada parece indicar que un vacío importante de inmunidad en la población adulta no es suficiente para que se produzcan epidemias de consideración (70, 71). Sería la conjunción de un vacío de inmunidad en la población adulta y de elevados porcentajes de niños y adolescentes susceptibles el principal factor que facilitaría la eclosión de una epidemia masiva. Otros factores como los movimientos masivos de población civil o militar y las deficientes condiciones socioeconómicas facilitarían la introducción y difusión masiva de cepas toxigénicas de bacilos diftéricos en las poblaciones afectadas por este movimiento. Todas estas condiciones se han dado en los años noventa en los nuevos Estados independientes de la antigua Unión Soviética y no es previsible que se den en los países occidentales de Europa, por lo menos a corto y medio plazo (70, 71).

A pesar de ello, todos los expertos están de acuerdo en la necesidad de corregir los vacíos de inmunidad existentes en la población adulta de estos países y en mejorar las coberturas vacunales de la población infantil y adolescente para prevenir posibles riesgos para el futuro (70).

Muchos expertos opinan que la elevada incidencia de casos de difteria ocurridos en la población adulta rusa en la epidemia de los años 90 del pasado siglo, fue debida en gran parte a la caída de la inmunidad por ausencia de revacunaciones periódicas en la edad adulta (4, 17, 71). 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 (4, 17, 71).

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.

En España, la difteria ha sido eliminada desde hace más de 30 años, pero los bajos niveles de protección inmunitaria en los adultos mostrados por las encuestas seroepidemiológicas hacen recomendable la estrategia de las revacunaciones decenales durante toda la vida adulta.

Las recomendaciones de los organismos oficiales (OMS, CDC) (71-74) van en esta línea: revacunación decenal en la edad adulta para mantener la inmunidad antidiftérica. El ACIP (72) de los CDC recomienda que los adultos que hayan recibido las dosis recomendadas durante la edad infantil reciban revacunación periódica decenal durante la adolescencia y toda la vida adulta.

Para mantener la inmunidad antitosferina en los adolescentes y adultos el Comité recomienda sustituir la primera dosis decenal a administrar de vacuna Td por la vacuna dTpa.

Los adultos que no hayan sido vacunados en la edad infantil deben recibir tres dosis de inmunización básica (0, 2 y 8-14 meses) y luego las dosis decenales periódicas.

CONCLUSIONES

Se recomienda la vacunación sistemática con la vacuna antidiftérica de los preadolescentes con la vacuna dTpa y de los adultos cada 10 años con la vacuna Td con objeto de mantener la protección inmunitaria frente a la difteria durante toda la vida del individuo.

Para mantener la inmunidad antitosferina durante la vida adulta se recomienda sustituir la primera dosis decenal a administrar a los adultos por la vacuna dTpa. La vacuna dTpa se ha elegido para dar respuesta con vacunas combinadas a la estrategia de vacunación frente a la tosferina y tétanos, además de la difteria.

Si la vacunación se inicia después de los 45 años y no hay antecedente previo de vacunación frente a la difteria y el tétanos o se desconoce, se recomienda vacunar con tres dosis de Td (0, 2, 6 meses) y revacunar después con la misma vacuna cada 10 años durante toda la vida adulta.

Se recomienda la estrategia de vacunación oportunista (*case finding*) en la atención primaria. Para ello, se aprovechará cualquier visita de un adulto a un centro de atención primaria o consulta privada para investigar su estado vacunal y proceder a la aplicación de la correspondiente vacunación en su caso.

Se recomienda utilizar registros personales de vacunación (carnet de vacunación del adulto) con el fin de no administrar dosis innecesarias en otros ámbitos asistenciales (servicios de urgencias, clínicas de salud laboral, etc.).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Luís Salleras
Departamento de Salud Pública
Casanova, 143. 08036 Barcelona
e-mail: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Salleras L, Campins M, Martín D, Moraga FA. Vacuna antidiftérica. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas, 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 107-23.

2. Gross R, Rappuoli R. *Diphtheria*. En: Cryz SR Jr, ed. *Vaccines and immunotherapy*. New York: McGraw-Hill, 1991; 1-11.
3. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. *Resurgence of diphtheria*. Eur J Epidemiol. 1995;11:95-105.
4. Vitek CR. *Diphtheria*. Curr Top Microbiol Immunol. 2006;304:71-94.
5. Clavero J. *Análisis de la situación sanitaria española*. Madrid: Dirección General de Sanidad, 1977.
6. García Gil C, Bardo C, Bolúmar F, Nájera E. *Evolución epidemiológica de la difteria y la poliomielitis ante los programas de inmunización 1975-1980*. Rev Sanid Hig Publica. 1984;58:1087-97.
7. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Dirección General de Salud Pública. Boletín epidemiológico semanal. Madrid 1980;1436:177-9.
8. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín epidemiológico semanal. Epidemiología de la difteria en Europa 1996;3:233-40.
9. Begg N, Balraj V. *Diphtheria: are we ready for it?* Arch Dis Child. 1995;73:568-72.
10. Galazka A. *Diphtheria: The immunological basis for immunization*. Genève: World Health Organization. Document WHO (EPI/GEN/93) 12.
11. McGregor RR. *Corynebacterium diphtheriae*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 5ª ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000; p. 2190-8.
12. Pisen J. *Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients*. J Immunol. 1946;54:325-47.
13. Christenson B, Bottiger M. *Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984*. Scand J Infect Dis. 1986;18:227-33.
14. Björkholm B. *Antitoxin antibody levels and the outcome of disease during an outbreak of diphtheria among schoolchildren*. Scand Infect Dis J. 1986;18:235-9.
15. Wehrle PF. *Diphtheria*. En: Evans RS, Brachman PS, eds. *Bacterial infections of humans epidemiology and control*, 2ª ed. New York: Plenum, 1991; p. 227-37.
16. Galazka A, Robertson SR. *Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world*. Eur J Epidemiol. 1995;11:107-17.
17. Tejpratap TSP, Wharton M. *Diphtheria toxoid*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders. 2013. p. 153-66.
18. Groer F, Kassowitz K. *Studien über die normale Diphtherie: Immunität des Menschen*. Z Immun Forsch Exp Teil Orig. 1915;23:108-26.
19. Zingher A. *The Shick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx)*. Am J Dis Chil. 1923;25:392-405.
20. Naumann P, Hagedorn H-J, Paatz R. *Diphtherie Immunität und ihre epidemiologische Bedeutung*. Dtsch Med Wochenschr. 1983;108:1090-6.
21. Miyamura K, Nishio S, Ito A, Murata R, Kono R. *Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin using Vero cells. I: Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration*. J Biol Stand. 1974;2:189-201.
22. Dadswell JV, Rowlands DF, Sheffield FW. *Susceptibility to diphtheria*. Lancet. 1978;1:428-30.
23. Miller E, Rush M, Morgan Capner P, Hutchinson D, Hindle L. *Immunity to diphtheria in adults in England (letter)*. Br Med J. 1994;308:598.
24. Maple PA, Jones CS, Wall EC, Vyse A, Edmunds WJ, Andrews NJ et al. *Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales*. Vaccine. 2001;19:167-73.
25. Galazka A, Kardymowicz B. *Immunity against diphtheria in adults in Poland*. Epidemiol Infect. 1989;17:29-34.
26. Forsell P. *Diphtheria immunity in Victoria*. Med J Aust. 1972;1:1023-6.
27. Wirz M, Puccinelli M, Mele C, Gentili G. *Immunity to diphtheria in the 4-70 year age group in Italy*. Vaccine. 1995;13:771-3.
28. Cellesi C, Zanchi A, Michelangeli C, Giovannoni F, Sansón A, Rossolini GM. *Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy*. Vaccine. 1989;7:417-20.
29. Rappuoli R, Podda A, Giovannoni F, Vencioni L, Perigallo M, Francolin P. *Absence of protective immunity against diphtheria in a large proportion of young adults*. Vaccine. 1993;11:576-7.
30. Comodo N, Bonnani P, Lonnostrò A, Tiscione E, Mannelli F, Tomei A. *Low prevalence of diphtheria immunity in the population of Florence*. Eur J Epidemiol. 1996;12:251-5.
31. Vincent-Ballereau F, Schrive I, Fisch A, Laurichesse H, Romasko C, Baron D et al. *Immunité antidiphtherique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique*. Bull Epidemiol Hebdomadaire. 1995;15:65-7.
32. Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. *Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years*. Scand J Infect Dis. 1998;20:177-85.
33. Kertula Y, Nors T, Kuronen T, Turpeinen T. *Immunity to diphtheria in Helsinki in 1975*. Scand J Infect Dis. 1980;12:37-39.
34. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu S, Wharton M. *Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States*. Ann Intern Med. 2002;136:660-6.
35. Wagner KS, White JM, Andrews NJ, Borrow R, Stanford E, Newton E et al. *Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009*. Vaccine. 2012 ;30:7111-7
36. García-Corbeira P, Dal-Ré R, García-de-Lomas J, Aguilar L. *Low prevalence of diphtheria immunity in the Spanish population: results of a cross sectional study*. Vaccine. 1999;17:1978-82.
37. Dalre R, Aristegui J, Gil A, González A. *Inmunidad frente a la difteria en adultos jóvenes en España*. Med Clin (Barc). 1995;104:676-7.
38. 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.
39. Marlovits S, Stokeer R, Efstroation A, Broughton K, Kaider A, Vecsei V. *Seroprevalence of diphtheria immunity among injured adults in Austria*. Vaccine. 2001;19:1061-7.
40. Arteagoitia JM, García MA, Saéz I, Muniozguren N, Dorronsoro M, González I et al. *I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco*. Departamento de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011.
41. Ramón G. *Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques*. Ann Inst Pasteur. 1924;38:1-106.
42. Glenny AT, Hopkins BE. *Diphtheria toxoid as an immunizing agent*. Br J Exp Pathol. 1923;4:283-8.
43. Pappenheimer AM Jr. *Diphtheria*. En: Germanier R, ed. *Bacterial vaccines*. Orlando: Academia Press, 1984; p. 1-32.
44. Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. *Immunological notes. XIII. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum*. J Pathol Bacteriol. 1926;29:38-9.
45. Mueller JH, Miller PA. *Production of diphtheria toxin*. J Immunol. 1941;40:21-32.
46. Edwards DC. *The growth and toxin production of Corynebacterium diphtheriae in submerged cultura*. J Gen Microbiol. 1960;22:698-704.
47. Blass J. *Etat actuel de nos connaissances sur le mecanismo de la detoxification par le formol*. Biol Med. 1964;53:202-34.
48. Relyveld EH, Ben-Efraim S. *Preparation of vaccines by the action of glutaraldehyde on toxins, bacteria, viruses, allergens and cells*. En: Langone JJ, Vunakis HV, eds. *Methods in enzymology*. New York: Academia Press, 1983;93:24-60.
49. Park WH, Williams AW. *The production of diphtheria toxin*. J Exp Med. 1896;1:164-85.
50. Gidengil CA, Sandora TJ, Lee GM. *Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination of adults in the USA*. Expert Rev Vaccines. 2008;7:621-34.
51. Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA, Hankins WA. *Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoid. Reaction rates and immunogenicity in older children and adults*. JAMA. 1982;248:2478-80.
52. Barr M, Glenny AT, Randall KJ. *Diphtheria immunization in young babies. A study of some factors involved*. Lancet. 1950;1:6-10.
53. Björkholm B, Granstrom M, Taranger J, Wahl M, Hagberg L. *Influence of high titers of maternal antibody on the serologic response of infants to diphtheria vaccination at three, five and twelve months of age*. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:846-50.
54. Simonsen O. *Vaccination against tetanus and diphtheria. Evaluation of immunity in Danish population, guidelines for revaccination, and the methods for control of vaccination programs*. Dan Med Bull. 1989;36:24-47.
55. Bayas JM, Vilella A, Bertran JM, Vidal J, Batalla J, Asenjo MA et al. *Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary?* Epidemiol Infect. 2001;127:451-60.
56. Wheeler SM, Morton AR. *Epidemiological observations in the Halifax epidemic*. Am J Public Health. 1942;32:947-56.

57. Jones EE, Kim-Farley RJ, Algunaid, Parvez MA, Ballad YA, Hightower AW et al. *Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic*. Bull WHO. 1985;63:287-93.
58. Marcase EK, Grand MG. *Epidemiology of diphtheria in San Antonio, Texas, 1970*. JAMA. 1973;224:305-10.
59. Chen RT, Broome CV, Weinstein RA. *Diphtheria in the United States, 1971-81*. Am J Public Health. 1985;75:1393-7.
60. Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S et al. *Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned*. J Infect Dis. 2000;181 (Suppl 1):S10-22.
61. Chen RT, Hardy IRB, Rhodes PH, Tyshehenko DK, Moiseeva AV, Marievsky V. *Ukraine 1992: first assessment of diphtheria vaccine effectiveness during the recent resurgence of diphtheria in the former Soviet Union*. J Infect Dis. 2000;181 (Suppl 1):S178-83.
62. Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IRB, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA et al. *Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: a case control-study in Russia*. J Infect Dis. 2000;181 (Suppl 1):S184-7.
63. Tsu V, Tyschenko DK. *Case-control evaluation of an adult diphtheria immunization program in Ukraine*. J Infect Dis. 2000;181 (Suppl 1):S188-93.
64. Brennan M, Vitek C, Strebel P, Wattigney W, Bisgard K, Brisgalov S et al. *How many doses of diphtheria toxoid are required for protection in adults. Results of a case-control study among 40 to 49 years-old adults in the Russian Federation*. J Infect Dis. 2000;181 (Suppl 1):S193-6.
65. Centro Nacional de Epidemiología. *Vigilancia epidemiológica de la difteria*. Bol Epidemiol Sem. 1991;1891:113-5.
66. Tiwari TSP, Wharton M. *Diphtheria toxoid*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th edition. Elsevier Saunders 2013.
67. Simonsen O, Kjeldsen K, Vendborg HA, Heron I. *Revaccination of adults against diphtheria. I: Responses and reactions to different doses of diphtheria toxoid in 30-70-year-old persons with low serum antitoxin levels*. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C. 1986;94:213-8.
68. Simonsen O, Klaerke M, Klaerke A, Bloch AV, Hansen BR, Hald N et al. *Revaccination of adults against diphtheria. II: Combined diphtheria and tetanus revaccination with different doses of diphtheria toxoid 20 years after primary vaccination*. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C. 1986;94:219-25.
69. Bartels I, Jüngert J, Lugauer S, Stehr K, Heininger U. *Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults*. Vaccine. 2001;19:3137-45.
70. Galazka AM, Robertson SE. *Immunization against diphtheria with especial emphasis on immunization of adults*. Eur J Epidemiol. 1996;14:845-57.
71. World Health Organization. *Diphtheria vaccine*. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:24-32.
72. CDC. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine*. MMWR. 2006;55 (RR-17):1-37.
73. CDC. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. MMWR. 2012;61:468-70.
74. *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 (Suppl 1):1-17.



Capítulo 2

VACUNACIÓN ANTITETÁNICA

V. Domínguez¹, I. Castro²
Hospital de A Coruña

INTRODUCCIÓN

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda producida por una exotoxina del bacilo tetánico, el cual prolifera fácilmente en las heridas y laceraciones de la piel. Es una enfermedad de declaración obligatoria nacional (037).

Los intentos de confirmación del diagnóstico por medio de estudios de laboratorio son poco útiles. Rara vez se aísla el microorganismo en el sitio de la infección y, por lo regular, no se advierte una respuesta detectable de anticuerpos (1).

El bacilo tetánico es un germen saprofito que se encuentra en el tracto intestinal de diversos animales herbívoros y omnívoros y del hombre, que se elimina al exterior por las excretas. Según diversos estudios, la prevalencia de portadores fecales de *Clostridium tetani* en caballos es de 10-20%; en perros, del 25-30% y en el hombre, del 0-40% (2).

Las esporas tetánicas están diseminadas ampliamente por el entorno y pueden contaminar heridas de todos los tipos. Las esporas se introducen en el organismo, normalmente a través de una herida punzante contaminada con tierra, polvo de la calle o heces de animales o humanas.

El contacto directo o indirecto con el suelo constituye la principal forma de adquisición de la enfermedad (1). En una revisión realizada en Barcelona en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Cataluña de 1970-1983, el 46,8% de los casos eran heridas localizadas en cabeza y extremidades, el 21,8% eran provocados por inyecciones contaminadas intramusculares, y un 15,3% por procedimientos obstétricos (3).

El empleo parenteral de drogas por parte de los adictos, especialmente por vía intramuscular o subcutánea, puede originar casos individuales y brotes ocasionales delimitados (1). Recientemente, se ha comunicado 8 casos de tétanos, incluida una muerte en el Reino Unido (2003), entre usuarios de drogas por vía parenteral, 5 mujeres y 3 varones entre 20 y 47 años (4, 5). En Estados Unidos, entre el 15 y el 18% de los casos de tétanos declarados entre 1995 y 2000 pertenecen a este grupo de riesgo (5).

La susceptibilidad es general. Su presentación no significa la aparición de inmunidad efectiva, con lo que la enfermedad puede experimentarse más de una vez, por lo que después del restablecimiento conviene practicar la inmunización primaria (1, 2).

Por lo tanto, en esta enfermedad no hay ni inmunidad individual ni de grupo, ni transmisión interhumana, lo que condiciona todas las estrategias de vacunación.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

La incidencia del tétanos es muy variable según los países estudiados, en los desarrollados, muy baja, y en los países en vías de desarrollo, muy elevada.

Los factores que condicionan la mayor incidencia en las zonas de subdesarrollo son de índole sociocultural, de asistencia médica, de hábitos e infraestructuras poco o no higiénicas, y desarrollo de la vida en lugares con mayor posibilidad de contacto con excretas de animales y bajos niveles de inmunización de la población (1).

El tétanos es más frecuente en áreas con climas cálidos y húmedos y tierras de cultivo, por eso en la mayoría de países de África, Asia y América Central y del Sur, especialmente en zonas rurales y tropicales, es común el tétanos neonatal (1, 6).

En los países industrializados, las tasas más elevadas de incidencia de tétanos corresponden a la población de más edad (superior a los 50 años).

En ambos tipos de países el tétanos es más frecuente en varones que en mujeres, tanto en adultos como en recién nacidos, hecho sin explicación conocida (2).

En el grupo de población de edad avanzada, se invierte esta situación, y las tasas de incidencia son más altas en mujeres que en varones, probablemente porque éstos fueron vacunados en el servicio militar o a causa de accidentes laborales (1, 6, 7).

En 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó el número de muertes por tétanos en 1.000.000 por año; de éstas, 580.000 correspondían a tétanos neonatal, con 210.000 en el sur oeste asiático y 152.000 en África (8).

La tasa de letalidad varía del 10% en los países desarrollados al 90% en los países subdesarrollados, y alcanza su valor máximo en los lactantes y en los ancianos; varía en sentido inverso a la duración del período de incubación y a la disponibilidad de personal experto.

Desde 1983, en España se detecta un descenso lento y progresivo de la morbilidad declarada, aunque se considera que hay una cierta infranotificación. En el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) se ha obtenido que el número de ingresos en 1997 con el diagnóstico de tétanos ha sido de 58 casos, lo que parece confirmar la sospecha de infranotificación existente de esta enfermedad (9). En 1997 la incidencia anual (EDO) fue de 0,11 por 100.000 (45 casos) y en 1998 de 0,09 (34 casos), lo que indica un descenso del 24,5% con respecto al año anterior. Esta baja incidencia se distribuye de forma homogénea por todo el Estado, destacando que durante los años 1997 y 1998, 31 y 33 provincias, respectivamente, no notificaron ningún caso al Sistema de Enfermedades de Notificación Obligatoria.

En los últimos años la incidencia de tétanos declarada se ha estabilizado en España. Durante el año 2010 se notificaron 10 casos (incidencia de 0,06 casos por 100.000 habitantes) (Tabla I) (10).

El tétanos no fue una enfermedad de declaración obligatoria nominal en España hasta el año 1982. Anteriormente, los únicos datos disponibles sobre la epidemiología descriptiva de la enfermedad en España son los de mortalidad, disponibles

Tabla I. Morbilidad declarada por tétanos en España (1983-2010)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
1983	90	0,24
1984	89	0,23
1985	74	0,19
1986	69	0,18
1987	65	0,17
1988	49	0,13
1989	56	0,14
1990	54	0,14
1991	51	0,13
1992	51	0,13
1993	48	0,12
1994	36	0,09
1995	38	0,10
1996	33	0,08
1997	45	0,11
1998	32	0,08
1999	36	0,09
2000	29	0,07
2001	23	0,06
2002	21	0,05
2003	24	0,06
2004	16	0,04
2005	18	0,05
2006	21	0,05
2007	12	0,03
2008	14	0,03
2009	9	0,02
2010	10	0,02

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

desde principios del siglo XX (Tabla II). En la Tabla I se observa un descenso continuado en el número de casos declarados de tétanos en España durante las décadas de los años 80 y 90 del pasado siglo. De unos 90 casos declarados al año a principios de la década de los ochenta del pasado siglo se ha descendido a unos 10 casos al año en la actualidad, prácticamente todos ellos en adultos, y en especial, en personas mayores (Figura 1). En los últimos años, sólo se ha declarado un caso pediátrico de tétanos en España. Ocurrió en el año 2000.

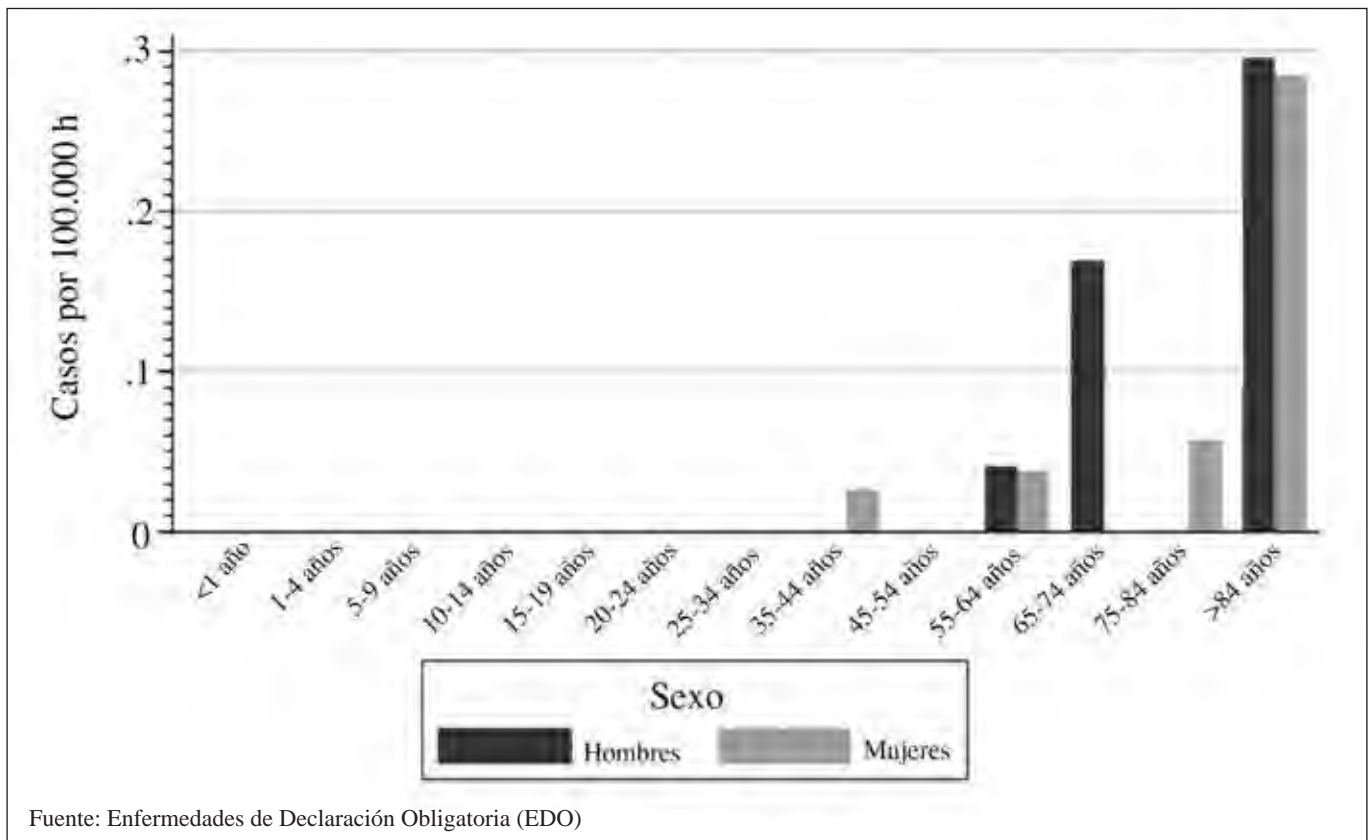
Tabla II. Muertes por tétanos en España (1980-2006)

Año	Número de muertes
1980	76
1981	65
1982	59
1983	52
1984	37
1985	36
1986	27
1987	31
1988	33
1989	16
1990	23
1991	17
1992	16
1993	17
1994	15
1995	11
1996	15
1997	14
1998	9
1999	9
2000	9
2001	5
2002	5
2003	5
2004	4
2005	2
2006	4

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Madrid.

De los 10 casos de tétanos declarados en España el año 2010, sólo uno estaba correctamente vacunado, 2 no estaban correctamente vacunados y en el resto se desconoce el estado de la vacunación.

En cuanto a las causas o factores de riesgo asociados a los casos de tétanos declarados, un estudio efectuado en Cataluña, que abarca el período 1992-2000, demostró que las heridas (60,5% de los casos), las intervenciones dentales (8,6%), los abscesos (7,4%), los pinchazos accidentales (2,5%), la cirugía (1,2%) y las quemaduras (1,2%) son los factores de riesgo responsables de la ocurrencia de la enfermedad en nuestro medio (11). Se trata en prácticamente todos los casos de riesgos perfectamente identificables y susceptibles de controlar mediante la inmunoprofilaxis pasiva de las personas



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 1. Tasas de incidencia de tétanos (casos por 100.000 habitantes) en España según la edad y el sexo.

que la padecen, aunque lo ideal sería que toda la población estuviera protegida.

Las encuestas seroepidemiológicas efectuadas en muestras representativas de la población infantil y adulta de España (Tablas III y IV) muestran que, en general, la población infantil está bien protegida frente al tétanos, pero no la población adulta y anciana, que en una importante proporción está desprotegida frente a la enfermedad (12-17).

Tabla III. Prevalencia de anticuerpos antitetánicos en la población infantil y adulta joven. Ambos sexos. España 1996

Grupo de edad	Prevalencia de anticuerpos antitetánicos	
	<0,1 UI/ml	<0,01 UI/ml
2-5	89,7	97,8
6-9	97,2	97,7
10-14	94,2	99,3
15-19	87,7	94,8
20-24	85,0	92,4
25-29	69,3	82,5
30-39	42,4	54,6

Fuente: Amela C, Pachón I. Estudio seroepidemiológico y situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2000.

En Cataluña se han realizado 4 encuestas seroepidemiológicas en la población infantil durante los últimos veinte años (12-17). La prevalencia de anticuerpos ha ido incrementándose con los años, de tal forma que se puede afirmar que la población infantil y adolescente está protegida frente a la enfermedad. En cambio, en la población adulta la situación deja mucho que desear, ya que cerca de la mitad de los varones de más de 55 años y de las mujeres de la misma edad, están desprotegidas frente a la enfermedad (Figura 2).

Precisamente, la vacunación sistemática de la población adulta con la vacuna Tdp es uno de los retos pendientes de la salud pública en España, al que sin duda habrá que dar respuesta mediante el estricto cumplimiento de los protocolos de vacunación de la población adulta por parte de los equipos de atención primaria (11).

INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA ANTITETÁNICA

Características del toxoide tetánico

La vacuna antitetánica se prepara a partir de la anatoxina o toxoide tetánico que se obtiene después de la inactivación de la toxina por el formol y el valor se fija a sales de aluminio (en la mayoría de los países se utiliza adsorbida con hidróxido de aluminio), con el fin de aumentar su antigenicidad. Es estable y no pierde su potencial inmunógeno después de varios meses a temperatura ambiente o varias semanas a 37° C (18).

Tabla IV. Prevalencia de inmunidad antitetánica en la población adulta. Cataluña 1996 y 2001

Edad	AÑO					
	1996			2001		
	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n
Varones						
15-24	78,3	67,9-88,7	60	100	–	52
25-34	55,8	46,9-64,7	120	93,1	88,1-98,0	101
35-44	22,1	14,1-30,1	104	75,0	67,0-83,0	112
45-54	24,0	15,5-32,5	96	75,0	67,1-30,1	116
55-64	4,9	0,7-9,1	103	63,6	54,9-32,5	118
≥65	9,4	4,3-14,5	127	63,2	52,3-74,0	76
Total ≥15 años	29,0	25,4-32,6	610	76,5	67,0-86,0	575
Mujeres						
15-24	43,1	30,4-55,8	58	96,4	92,5-100	84
25-34	35,4	26,0-44,8	96	83,6	77,0-90,2	122
35-44	9,3	4,1-14,5	118	59,4	51,7-67,1	155
45-54	10,3	5,0-15,6	126	45,6	36,2-55,0	160
55-64	5,8	1,6-10,0	121	45,4	36,0-54,8	108
≥65	5,4	1,5-9,3	129	52,2	42,0-62,4	192
Total ≥15 años	15,0	12,2-17,7	648	61,7	58,1-65,2	721
Ambos sexos						
15-24	61,0	52,2-69,8	118	97,8	95,3-100	136
25-34	46,8	40,1-53,4	216	87,9	83,6-92,2	223
35-44	15,3	10,6-20,0	222	65,9	60,2-71,6	267
45-54	16,2	11,3-21,1	222	58,0	52,2-63,8	276
55-64	5,4	2,4-8,4	224	54,9	48,4-61,4	226
≥65	7,4	4,2-10,6	256	57,1	49,6-64,6	168
Total ≥15 años	21,8	19,5-24,1	1.258	65,2	65,8-70,3	1.296

IC: Intervalo de confianza.
Fuente: Dirección General de Salud Pública. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.

El toxoide tetánico es un potente inmunógeno que tras su administración proporciona una buena respuesta inmunitaria en los primeros meses de vida (2).

La inmunidad frente al tétanos es mediada por anticuerpos. La anatoxina tetánica induce la formación de anticuerpos específicos tipo inmunoglobulina (IgG) capaces de neutralizar la toxina tetánica. Atraviesa la barrera hematoencefálica y difunde a través del sistema sanguíneo y las zonas extravasculares pudiendo neutralizar la toxina en una herida infectada.

La infección no confiere inmunidad, siendo la prevención a través de la vacuna (8). La segunda dosis confiere inmunidad y con la tercera se prolonga su duración, según refiere Simonsen en 1989. Ocurren respuestas similares en niños mayores y en adultos (19).

En Estados Unidos y Rusia estudios serológicos han demostrado una elevada proporción de pacientes con inmunidad inadecuada a medida que aumenta la edad: del 49 al 66% en los mayores de 60 años tienen niveles de anticuerpos inferiores a los niveles protectores (20-22). Algunos nunca se han vacunado, mientras otros han perdido su inmunidad.

Sólo la vacunación permite inducir la inmunidad frente a la toxina tetánica, ya que la cantidad de tetanoplasmina que da lugar a la enfermedad tetánica es insuficiente para provocar una respuesta inmunitaria, por tanto, tener la enfermedad no confiere inmunidad (23).

La vacunación de madres puede proteger al feto frente a un tétanos neonatal gracias al paso de antitoxinas maternas a través de la barrera placentaria.

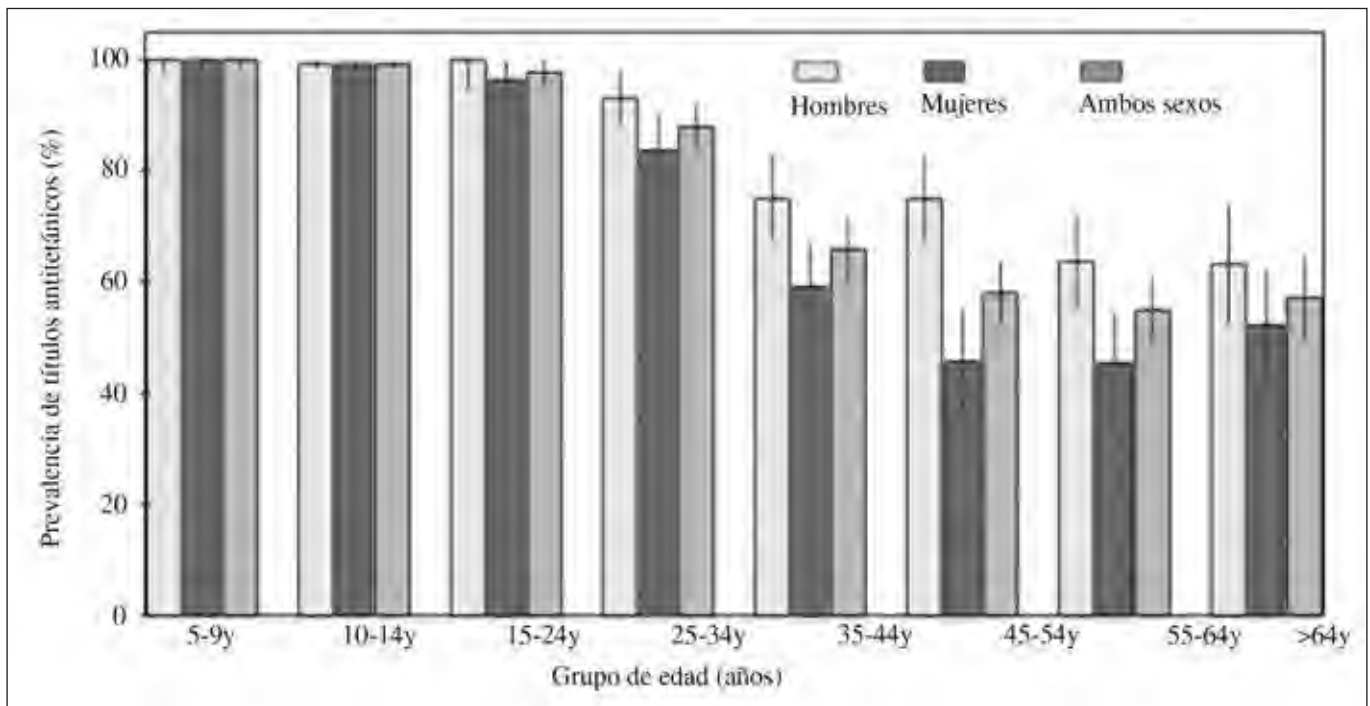


Figura 2. Prevalencia de anticuerpos antitetánicos ($\geq 0,1$ IU/ml) según la edad. Cataluña 2007.

Se ha detectado antitoxina tetánica en suero de personas no vacunadas o que referían no haberse vacunado. La inmunidad natural se induciría por una dosis subletal o por fragmentos de toxina tetánica producido por bacilos tetánicos presentes en el tubo digestivo a raíz de la ingestión de esporas de *C. tetani* (24-27).

Respecto a esta inmunidad natural, son muchas las cuestiones que no tienen una respuesta clara. Los bacilos tetánicos se hallan ampliamente difundidos en la naturaleza y, en los países en vías de desarrollo, donde la población se halla ampliamente expuesta a esporas de bacilos tetánicos, se vio que los individuos que residen en estos países eran portadores del bacilo tetánico en el tubo digestivo. Sin embargo, en diferentes estudios, estos portadores digestivos y el estado de portador sano no protegen, ya que no implican la aparición de antitoxina tetánica en suero (28).

Si la inmunidad natural tuviese un significado epidemiológico, en los países en desarrollo la prevalencia de individuos seropositivos tendría que aumentar con la edad a consecuencia de exposiciones acumuladas, pero éste no es el caso (29, 30).

Según Veronesi et al (27), las personas que adquieren la “inmunidad natural” después de una sensibilización de contacto con la toxina tetánica responderán a una inyección parenteral de anatoxina como personas vacunadas. Según Dastur (24), el estado de tolerancia a la anatoxina tetánica es debido a la presencia crónica del *C. tetani* en el intestino. Ningún estudio experimental avala esta hipótesis.

La respuesta a la primovacuna en países en desarrollo es similar a las observadas en países industrializados. Por lo tanto, se acepta que la “inmunidad natural”, si realmente existe, no tiene importancia sustancial en el control del tétanos.

La respuesta que se obtiene en los niños tras una primovacuna es una respuesta protectora en prácticamente todos

los vacunados (1). En los adultos, la respuesta es de menor intensidad que en los niños, pero si se administra la pauta vacunal correcta, el nivel de anticuerpos conseguido es, en la mayoría de los casos, protector (31).

Carson et al (32) realizaron un estudio en el que se compararon *in vivo* e *in vitro* variables de la función inmune en 29 individuos sanos con edad avanzada (media de edad, 80 años [rango, 70-103] y 21 jóvenes del grupo control (media edad, 29 años) [rango, 25-35 años] en el *Veterans Affaire Medical Center*. Los resultados fueron en ambos grupos similares en los valores de IgG e IgM en suero. Las conclusiones de este estudio son que un envejecimiento satisfactorio, definido por alcance de edad avanzada con estado de salud intacto, puede asociarse a una función inmunitaria conservada y respuestas adecuadas a vacunas.

También Simonsen et al (33) reflejaron que en personas de edad avanzada la respuesta puede ser menos satisfactoria, pero con una aplicación sistemática de dosis de recuerdo se consigue, generalmente, un nivel de inmunidad suficiente (33).

VACUNAS DISPONIBLES

- T: vacuna monovalente frente al tétanos. Composición: un mínimo de 40 U de toxoide tetánico. Excipientes: fosfato de aluminio (expresado en Al+++)
0.4425, tiomersal 0,05 mg, cloruro sódico 4,5 mg, agua para inyección en cápsulas de 0,5 ml.
- Td: vacuna combinada del tétanos y de la difteria en dosis del adulto (de 7 años en adelante). Composición: un mínimo de 20 U de toxoide tetánico y un mínimo de 2 U de toxoide diftérico. Excipientes: adyuvante, fosfato o hidróxido de aluminio (expresado en Al+++)
en cantidad variable dependiendo de los diferentes laboratorios

farmacéuticos. Conservante: algunas vacunas contienen tiomersal 0,05 mg, cloruro sódico 4,5 mg. Agua para inyección en cápsulas de 0,5 ml.

- Tdpa: vacuna combinada frente al tétanos, la difteria y la tos ferina acelular en dosis de adultos. Composición: un mínimo de 20 U de toxoide tetánico, un mínimo de 2 U de toxoide diftérico y antígeno de pertussis (8 µg de toxoide pertúsico; 8 µg de hemaglutinina filamentosa, y 2,5 µg de pertactina). Excipientes: adyuvante, fosfato de aluminio (expresado en Al+++), 0,2 mg e hidróxido de aluminio (expresado en Al+++), 0,3 mg, cloruro sódico 4,5 mg, formaldehído, 2-fenoxietanol, polisorbato 80, glicina, agua para inyección en cápsulas 0,5 ml. Conservación: entre 2° y 8° C.

Pautas de vacunación

Para T y Td: (0,1, 6-12):

- 1.ª dosis: en la fecha elegida.
- 2.ª dosis un mes después de la primera.
- 3.ª dosis de 6 meses a un año tras la segunda.
- Recuerdo cada 10 años.

Pauta de vacunación para Tdpa: indicada como dosis de recuerdo en personas vacunadas del tétanos, difteria y tos ferina cada 10 años.

La Td se administra exclusivamente por vía intramuscular. La Tdpa debe administrarse por vía intramuscular, únicamente puede administrarse por vía subcutánea profunda si existe riesgo de hemorragia (Tabla V).

Pautas de vacunación en caso de vacunación incompleta frente al tétanos

En general, no es necesario reiniciar las pautas de vacunación de las vacunas en las que se aplica más de una dosis, pero debe asegurarse que se completa la pauta vacunal en el plazo de tiempo más corto posible, respetando los intervalos mínimos entre dosis sucesivas (Tabla VI).

En el caso de exposición por herida, se actuará de acuerdo con las pautas específicas de prevención mencionadas.

Efectos adversos

La frecuencia con que se presentan efectos adversos es escasa. Los más frecuentes tras la administración del toxoide tetánico y diftérico son:

- Reacciones locales (eritema e induración con o sin dolor local) son comunes. Raramente se presentan efectos adversos sistémicos (reacciones febriles, cefaleas, mialgias, anorexia, vómitos).
- Reacciones de hipersensibilidad (tipo Arthus) con reacción local importante, pueden aparecer especialmente en personas que han recibido múltiples dosis de recuerdo previas.
- Fiebre y otros síntomas sistémicos que son muy poco frecuentes.
- Puede presentarse, muy rara vez, alteraciones neurológicas, como el Síndrome de Guillain-Barre.

Nombres comerciales y presentaciones de las vacunas antitetánicas comercializadas en España

- a) Anatoxal TE Berna (Berna):
 - Adsor 10 Lf, 1 ampolla de 0,5 ml.
 - Adsor 10 Lf, 1 ampolla de 0,5 ml EC.
- b) Toxoide Tetánico Leti (Leti):
 - Adsor 10 Lf, 1 ampolla de 0,5 ml.
 - Adsor 10 Lf, 50 ampolla de 0,5 ml EC.

Nombres comerciales y presentaciones de vacunas combinadas comercializadas en España

- a) Td: En Jeringas precargadas.
 - Anatoxal Tedi (Janssen-Cilag).
 - Diftavax (Sanofi Pasteur MSD).
 - Ditanrix (GSK).
 - Td Adultos (Leti).
- b) dTpa: En jeringa precargada
 - Boostrix (GSK).
 - Triaxis (Sanofi Pasteur MSD).

Tabla V. Pautas de actuación en caso de heridas

Situación de inmunización antitetánica	Herida de bajo riesgo	Herida de alto riesgo (1)
	- Con menos de 6 horas de evolución - No penetrante (<1 cm) - Sin tejidos devitalizados - Sin contaminantes: suciedad, saliva, cuerpos extraños,... - De configuración lineal (no tiene forma estrellada ni presenta erosiones) - No fue producida por proyectil, mordedura, quemadura ni congelación	Las no incluidas en el apartado de heridas de bajo riesgo
No vacunado, o vacunación incompleta (1-2 dosis) o situación incierta o desconocida	1 dosis de Td1 Completar, en su momento, la serie 1ª de vacunación	1 dosis de Td (1) Completar, en su momento, la serie 1ª de vacunación + gammaglobulina antitetánica (2)
Vacunación completa de adulto (≥3 dosis) hace más de 10 años	1 dosis de Td (1) Indicar dosis de recuerdo a los 10 años	1 dosis de Td (1) Indicar dosis de recuerdo a los 10 años
Vacunación completa (≥ 3 dosis) hace más de 5 años y menos de 10 años	Nada	1 dosis de Td (2) Indicar dosis de recuerdo a los 10 años
Vacunación completa (>3 dosis) hace < de 5 años	Nada	Nada

Tabla VI. Vacuna antitetánica (TD)

Dosis previas	Supuestos	Dosis y pautas a aplicar
	Han transcurrido más de 10 años desde la última dosis	Una dosis
	No han transcurrido más de 10 años desde la última dosis	Ninguna. Recordar fecha de la próxima dosis (10 años de la última)
Dos dosis	Ha transcurrido más de 1 año desde la segunda dosis	Una dosis. Recordar fecha de la próxima dosis (10 años de la última)
Una dosis	Ha transcurrido más de 1 mes desde la dosis	Poner dos dosis con intervalo de 6 meses. Recordar fecha de la próxima dosis (10 años de la última)

Tasas protectoras de anticuerpos antitetánicos

No se conoce con certeza la cantidad de antitoxinas circulantes necesarias para una inmunidad total frente al tétanos. La determinación de un título fijo de la antitoxina tetánica no toma en consideración las diferentes condiciones de la producción y de la adsorción de la toxina tetánica en las zonas anaerobias de una herida o de una necrosis umbilical. En caso de presencia de una cantidad importante de toxina, un título en suero puede no ser protector. Así, no hay un título protector absoluto. Se observa una protección cuando hay suficientes anticuerpos neutralizantes de toxina, en relación con la cantidad de toxina (Passen y Andersen, 1986) (34).

En la evaluación de las consecuencias de una infección por esporas del *C. tetani*, la memoria inmunológica y la rapidez de la repuesta inmunitaria pueden ser tan significativas como los títulos de anticuerpos circulantes (35).

La concentración de anatoxina tetánica se expresa en unidades internacionales (U). Se considera que el nivel mínimo de antitoxina tetánica necesario para asegurar la protección frente al tétanos está generalmente aceptado que es de 0,01 U/ml, medida por ensayo de neutralización *in vivo* (36). Estos niveles se basaron en estudios con animales, en los que se observa una correlación entre las concentraciones de antitoxina, con la inmunización activa y pasiva, y los síntomas clínicos del tétanos o la muerte.

Así, en un estudio realizado en cobayas (37), se observó que aquellos que tenían niveles de antitoxina igual o superior a 0,01 U/ml, no sucumbieron a la inoculación de dosis letal fija de esporas de *C. tetani*. Ninguno falleció, el 13% desarrolló un tétanos medio, no fatal y estaba protegido, es decir, no enfermó tras la exposición.

Cierto número de artículos describen casos de tétanos en neonatos y adultos con valores de antitoxina de 0,01 U/mL o mayores, en los que se modifica la asunción de que el nivel de antitoxina de 0,01 es siempre protector (34, 38-40). El término *títulos protectores* está a menudo mal empleado, ya que los títulos de 0,01 U/ml determinados por técnicas *in vitro* (hemaglutinación, ELISA o RIA) se consideran idénticos a los obtenidos por pruebas de neutralización *in vivo*. Esto no siempre es verdadero, porque los métodos *in vitro* tradicionalmente tienden a sobreestimar los títulos, considerándose entonces como protectores. Los estudios que miden los valores de antitoxina puede ser que varíen el método de valoración de dichos niveles, así, los niveles serían diferentes en función de si se obtienen por método

ELISA o ensayos de neutralización (8). Hay pocos datos experimentales en los humanos y es raro observar directamente índices protectores del anticuerpo.

En un estudio (41) realizado en 2 individuos con una concentración sérica de anticuerpos posvacunales de 0,004 y 0,005 U/ml, respectivamente, se inyectaron a sí mismos una cantidad de toxina tetánica equivalente a 2-3 dosis humanas (calculadas en función de sus pesos y según los experimentos realizadas en cobayas). Se observó que no enfermaron del tétanos. Al no saber cuál es la “dosis humana” de toxina tetánica necesaria para la aparición de un tétanos, es difícil de interpretar dicho experimento.

Es posible que después de grandes cantidades de toxina producida, la concentración sérica de anticuerpos antitetánicos de 0,01 U/ml sea insuficiente para provocar protección.

Al menos en 3 ocasiones se observó un tétanos clínico en personas que tenían títulos de la antitoxina por encima de 0,01 U/ml. Goulon et al (42) han estudiado los títulos en suero de anticuerpos neutralizantes de 64 pacientes enfermos de tétanos, antes de la sueroterapia. Para 54 pacientes (84%), el título era más bajo de 0,01 U/ml, pero 9 pacientes tenían un título entre 0,01 y 0,1 U/ml, y uno de los pacientes tenía un título entre 0,1 y 1 U/ml. La gravedad de la enfermedad era inversamente proporcional a las tasas de anticuerpos. En efecto, la forma más grave y las 5 muertes se han observado en el grupo de pacientes donde la tasa de antitoxina era igual o inferior a 0,002 U/ml.

Berguer et al (1978) (43) han publicado un título de antitoxina de 0,04 U/ml en un paciente, al comienzo de la enfermedad. Passen et al (34) (1986) describieron un caso del tétanos serio y generalizado en una persona que había recibido una vacunación completa durante su niñez y 2 dosis de recuerdo 8 y 4 años antes de la enfermedad. El título de la antitoxina era 0,16 U/ml al principio de la enfermedad. Considerando la duración corta de la incubación, la progresión rápida de los síntomas hacia espasmos generalizados y la gravedad del estado del paciente a su ingreso, sus posibilidades de la curación parecían débiles. Su supervivencia y su curación rápida fueron quizá el resultado de la preexistencia de anticuerpos neutralizantes asegurando una protección parcial, de la buena respuesta inmunitaria a las inyecciones de antitoxina durante la fase aguda de la enfermedad, y de la juventud y al buen estado general del paciente.

En un trabajo de Crone y Reder de 1992 (38), se describe que un tétanos grave (grado III) ocurrió en 3 pacientes inmunizados, los cuales tenían niveles altos de anticuerpos antitetánicos en suero. Esta enfermedad fue fatal en sólo un paciente que había sido hiperinmunizado para producir

inmunoglobulina tetánica comercial. Dos pacientes habían recibido inmunización un año antes de la presentación. Los valores de anticuerpos antitetánicos al ingreso fueron de 25 y 0,15 U/mL por ensayos de hemaglutinación y ELISA, mayores que 0,01 U/mL considerados como protectores. Se pensó que un paciente que tenía aparentemente títulos por medición *in vitro* (0,20 U), *in vivo* (bioensayo de protección en ratón) mostraron un título más bajo que 0,01 U/ml, lo cual implica que ello pudo deberse a un agujero en el repertorio inmune para la neurotoxina tetánica, pero no para el toxoide.

Respuesta inmunitaria después de la vacunación

La respuesta inmunitaria tras una primovacuna (3 dosis de toxoide tetánico) presenta una duración larga en la mayoría de los vacunados. En personas de edad avanzada la respuesta puede ser menos satisfactoria y en los receptores adultos la respuesta es menos intensa que en los niños, pero en la gran mayoría de los casos la administración de dosis de recuerdo produce un nivel protector de antitoxina (29, 44).

La protección obtenida con solamente una dosis de anatoxina es débil o inexistente. El grado y la duración de la inmunidad aumentan con el número de inyecciones de anatoxina.

De 2 a 4 semanas después de la segunda inyección, el índice medio de los anticuerpos antitetánicos excede la tarifa protectora mínima con 0,01 U/ml, aunque el porcentaje de la gente levemente inmunizada ("respondedores débiles") sigue siendo el 10%. La inmunidad disminuye con el tiempo. Un año

después, el porcentaje de individuos pobremente inmunizados puede alcanzar el 20% y el título medio de anticuerpo decrece hacia un umbral (35).

Si observamos la Figura 3, se aprecia cómo se va incrementando la respuesta inmunitaria del adulto en función de las dosis de recuerdo recibidas tras la primovacuna.

Una tercera cantidad de anatoxina induce una producción muy fuerte de anticuerpos, con los títulos medios variando a partir 1-10 U/ml. En este caso, la inmunidad es alta y de duración larga. Un mes después de la tercera inyección, el porcentaje de respondedores débiles es insignificante y las tasas protectoras se mantienen por lo menos 5 años.

Después de esta tercera cantidad, cada inyección adicional, espaciada al menos de un año, aumenta el índice de la antitoxina y prolonga la duración de la inmunidad, anticuerpos de la respuesta a la anatoxina tetánica (EN). La inmunidad durará 10 años después de la cuarta inyección, y por lo menos 20 años después de la quinta. En los niños, las primeras 3 cantidades de la vacuna DTP inducen un título de un anticuerpo superior al mínimo protector con un título medio superior al 0,2 UI/ml (45-49).

Duración de la inmunidad y necesidad de dosis de refuerzo

La vacunación de los niños con 3 inyecciones de DTP (DTC en la figura) asegura una protección contra tétanos de un año en tres años (Figura 4). Se considera generalmente que

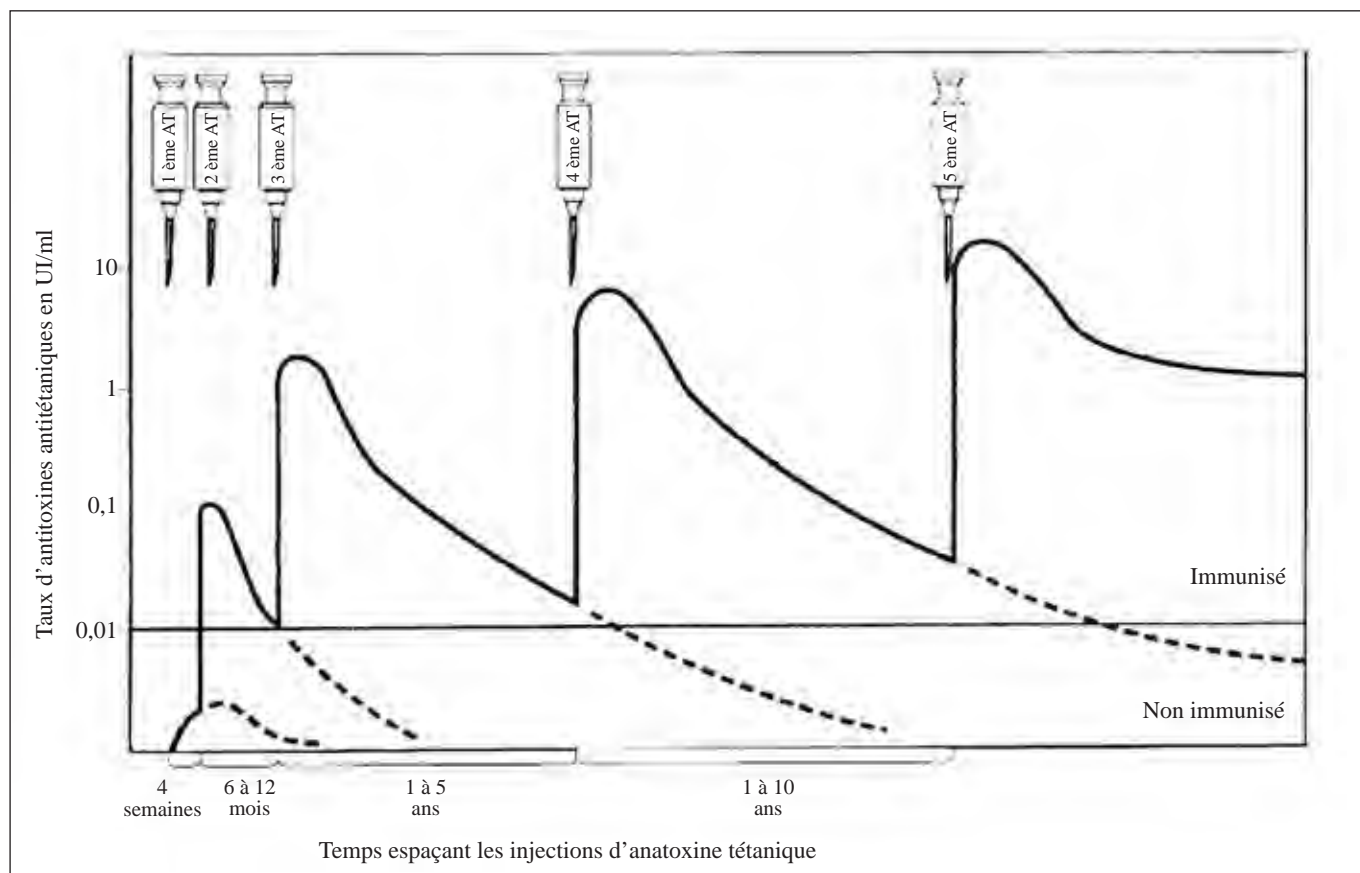


Figura 3. Respuesta de anticuerpos a la anatoxina tetánica.

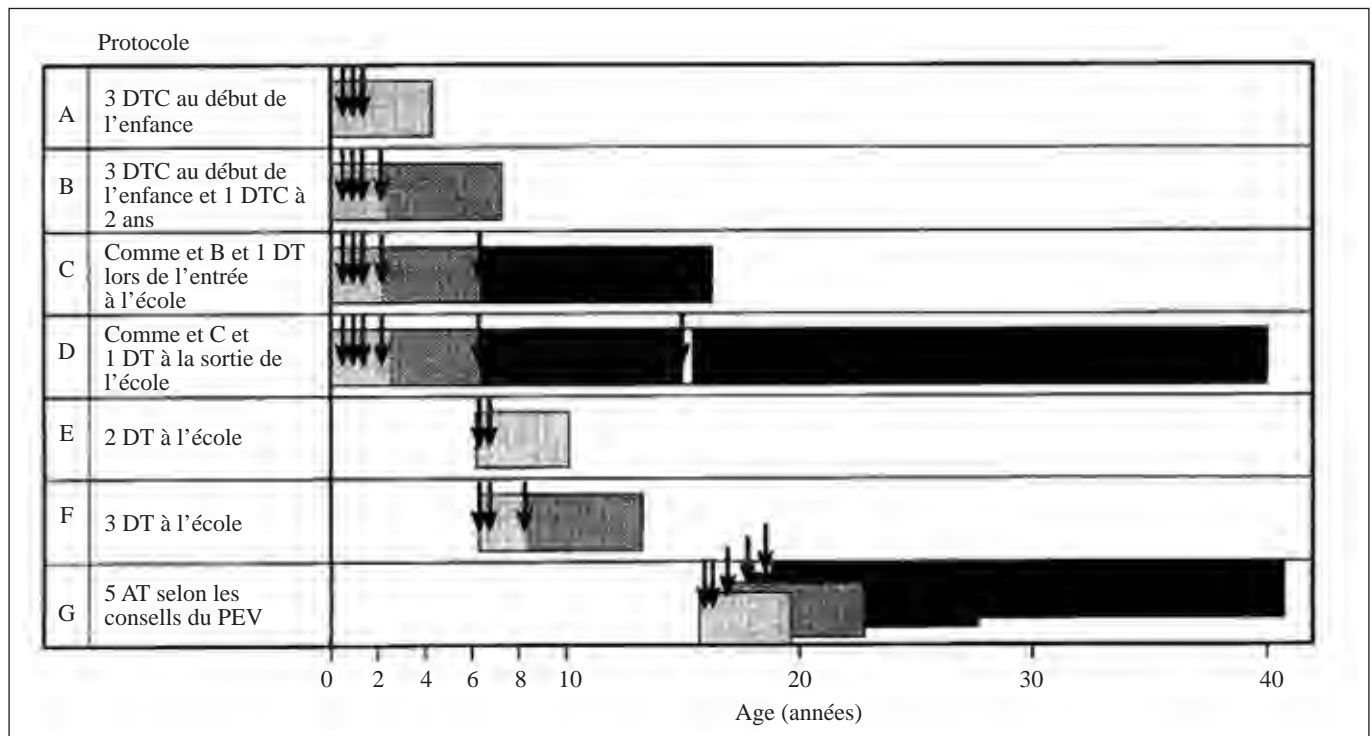


Figura 4. Influencia de los diferentes calendarios de vacunación sobre la duración de la inmunidad antitetánica.

estas 3 dosis administradas con el niño corresponden a 2 en el adulto. Una cuarta dosis de recuerdo entre la edad de 15 y 24 meses refuerza la inmunidad del niño frente al tétanos y la prolonga por 5 nuevos años, es decir, hasta la edad de 6-7 años. En el momento de la escolarización, una quinta dosis de recuerdo (bajo la forma de TD o Td) asegura 10 nuevos años de protección, es decir, hasta 17 ó 18 años. Una inyección adicional en la salida de la escuela o durante el servicio militar prolongará esta inmunidad durante las próximas 2 décadas o más (48-51).

A pesar de que la respuesta inmune es inferior en individuos ancianos, dosis de refuerzo cada 10 años se consideran suficientes para mantener la inmunidad (44). Simonsen (52) ha estudiado la protección a largo plazo.

Históricamente, la política de administrar dosis de recuerdo de tétanos cada 10 años se ha basado en que el toxoide tetánico fluido se usara en las primeras dosis y que estas últimas dosis potenciarían una mayor duración. La inmunidad inducida por el toxoide fluido es menor que la inducida por el toxoide absorbido.

Para la población danesa, Simonsen et al (53) proponen un refuerzo a la edad escolar después de la primera inmunización y después, dosis de recuerdo al menos cada 20 años. En este estudio, en 196 personas seleccionadas de forma aleatoria, que tenían documentado la serie primaria de vacunación antitetánica 12-30 años antes, se estudió la concentración de antitoxina en suero. En el grupo de no revacunados se observó un decremento exponencial de concentración de anatoxina en suero, con el tiempo desde la vacunación primaria y se observó que, tras 25-30 años de la vacunación, el 23% no estaba protegido (valores inferiores a 0,01 U/ml). En el grupo que recibió la revacunación se vio una caída exponencial de la concentración de antitoxina similar, pero antes de los 23 años todos los vacunados todavía estaban protegidos. Se revacunó a 82 personas a las que no se

había revacunado antes. Todos los revacunados por debajo de los 20 años después de la vacunación primaria tenían concentraciones de antitoxina altas (alrededor de 6 U/ml) correspondiendo a una duración de la inmunidad de al menos 20 años, lo cual indica que un programa de inmunización con una serie primaria en la infancia y después cada 20 años es suficiente para mantener la inmunidad.

En otro estudio realizado en Dinamarca se demostró que, a los 14 años de la vacunación, el 96% de los inmunizados presentaba anticuerpos protectores y en un 72% el nivel de protección persistía durante 25 años o más (53). Éste es un estudio aleatorizado en un grupo de daneses entre 25 y 30 años. Las dosis de recuerdo en Dinamarca no están sistematizadas, salvo que exista una herida y cuando hay ciertos riesgos ocupacionales. El 11% de los 418 pacientes totales del grupo tenía niveles inferiores de antitoxina por debajo de los requeridos para la protección (< 0,01 U/ml). En los que han recibido sólo vacunación primaria fue vista una caída en la inmunidad y, 25-30 años después de la vacunación primaria, el 28% tenían concentraciones de antitoxina en suero por debajo del nivel de protección. Por encima de 30 años después de la vacunación primaria, fue suficiente una dosis de recuerdo del toxoide tetánico adsorbido con hidróxido de aluminio para inducir niveles suficientes de anticuerpos protectores. No hubo serios efectos secundarios y se concluyó que la dosis de refuerzo del toxoide tetánico debe darse antes de los 20 años de edad en Dinamarca y otros países donde la vacunación primaria se da en los primeros años de vida.

De los 418 casos, 196 tenían carné de vacunación. A los que no habían recibido vacunación en los últimos 10 años, se les administró una dosis y 4 semanas después se observó la respuesta inmunológica de niveles de antitoxina en suero (Tabla VII).

Significativamente, no estaban protegidas más mujeres que varones. El 49% de las mujeres y el 79% de los varones han sido revacunados edad avanzada. En los que no se han revacunado, la diferencia de concentraciones de antitoxina entre mujeres y varones no fue significativa.

Se midieron los títulos de antitoxina en 91 casos, los cuales documentaron una serie completa primaria de vacunación y que no habían sido revacunados. El 28% de personas vacunadas hacía más de 25 años tuvieron concentraciones de antitoxina por debajo de 0,01 UI/ml 1 (10%), y los vacunados por debajo de los 20 años de edad no estaban protegidos. Había 82 casos que documentaban haber recibido la serie primaria de vacunación, lo cuales no se habían revacunado de mayores, por lo que se los revacunó (Tabla VIII).

Se revacunó a 61 de los casos que tenían documentada una vacunación primaria completa, con una única dosis 22,5 años después (Tabla IX).

En Suecia, las mujeres de menos de 20 años reciben generalmente 4 inyecciones de vacuna DT. En este mismo país, los varones reciben a la edad de los 18 años, en el servicio militar, una dosis de recuerdo adicional, por lo que se observa el efecto protector durante varias décadas (Tabla IX). Según el Programa Ampliado de Vacunación, todas las mujeres en la edad de procrear deben haber recibido 5 inyecciones de anatoxina tetánica. Esta recomendación se basa en los datos obtenidos durante un experimento del ejército estadounidense con la anatoxina tetánica, durante la Segunda Guerra Mundial. Los resultados son impresionantes, de hecho, solamente se declararon 12 casos de tétanos entre los 2,5 millones de heridos de infantería y de marina estadounidenses. Una inmunidad de base era inducida por 3 dosis de anatoxina líquida (no adsorbida) en la infantería, o por 2 dosis de anatoxina precipitadas sobre aluminio, seguidas por un recuerdo un año después, en la marina. Estos recuerdos fueron entonces practicados antes de salir al combate (infantería), o cada 4 años (marina). En estos 2 cuerpas de ejército, se administró un recuerdo de urgencia cuanto antes en caso de las heridas posiblemente tetanígenas.

Tabla IX Concentraciones de antitoxina en suero en 61 pacientes revacunados después de 22,5 años y su relación desde el tiempo de revacunación

Antitoxina suero (UI/m)	Años desde revacunación		
	<10 años	≥10 años	Total
≥10	6	0	6
9,9-1	21	17	38
0,9-0,1	9	7	1
0,09-0,01	0	1	1
<0.01	0	0	0

En 1949, la infantería, la marina y la armada del aire americanas adoptaron el esquema de vacunación siguiente: 2 inyecciones de anatoxina tetánica fijadas por adsorción separada por un mes, un tercer recuerdo aproximadamente un año después, seguidas de dosis de recuerdo cada 4 años y en caso de una herida (54).

En varios estudios en la década de 1960 se evaluó la inmunidad antitetánica de los veteranos del ejército estadounidense. La mayoría de ellos había preservado su inmunidad y podía también responder a un recuerdo antitetánico. Hay pocos datos referentes a la inmunidad adquirida con el principio de la infancia con 3 dosis de la vacuna DTP. Según las observaciones recientes de Scheibel en Dinamarca, 3 dosis de la vacuna DT permiten obtener una inmunidad de duración larga (Tabla X). Otros estudios daneses demostraron que 3 inyecciones de vacuna DT-poliomielitis en la edad de 5, 6 y 15 meses inducen índices protectores del anticuerpo con una duración a partir de los 14-18 años para el 90% de la gente, a partir 20-25 años para el 85% de los individuos y a partir 26-30 años para el 72% de gente (55, 56).

Una nueva vacunación 30 años después de la primovacunación implica una fuerte respuesta de anticuerpos de duración

Tabla VII

Antitoxina suero (U/mL)	Mujeres		Hombres	
	Revacunación	No revacunación	Revacunación	No revacunación
0,01	9	28	5	4
0,01-0,1	11	36	4	9
>0,1	94	55	138	25

Tabla VIII. Concentraciones de antitoxina tetánica en suero en 82 pacientes después de revacunación e intervalo entre serie primaria de vacunación

Antitoxina suero (U/mL)	Años después de la vacunación			
	10-14,9	15-19,9	20-24,9	25-29,9
< 100	2	4	8	10
100-10	0	2	11	15
<10	0	1	8	21
Media U/mL	>100	>100	15-0	11-5

Tabla X. Títulos de anticuerpos antitetánicos a la hora de la memoria 30 años después en la última inyección de la primovacuna

Pays	Primo-vaccination	Sujets	Nb d'années depuis la dernière dose	Titre d'anticorps avant rappel		Durée après le rappel	Titre d'anticorps après rappel		Référence
				MGT* UI/ml	% >0,01 UI/ml		MGT* UI/ml	% de sérum avec des titres	
Etats Unis	Pendant le service militaire	Vétérans	15		87,5	4 jour 7 jours 14 jours		86 > 0,01 94 > 0,01 100 > 0,1	McCarroll et al 1962
Etats Unis	Pendant le service militaire	Vétérans	14 à 18	0,08	87	7 jour 14 jours 21 jours	1,2 12,0 15,7	92 > 0,1 96 > 1,0 100 > 0,1	Goldsmith et al 1962
Etats Unis	Pendant le service militaire	Vétérans	14 à 21	0,11	100	14 jours	environ 30**	99 > 1,0	Gottlieb et al 1964
Danemark	3 DT	Enfants	4 à 8	0,38	98,7				Schelbel et al 1962
Danemark	3 DT	Enfants	10 à 14	0,35	95,8				Schelbel et al 1966
Danemark	3 DT pendant l'enfance	Adultes Adultes	14 à 18 26 à 30		89 72	20 ans		100 > 0,01	Simonsen et al 1986a
Danemark	4 DTC pendant l'enfance	Recrues militaires	19	0,09					Simonsen et al 1987a
Danemark	3 DT pendant l'enfance	Adultes	25	0,08		9 ans	2,5		Simonsen et al 1987a

Fuente: Galazka (35).

larga. Sin embargo, estas observaciones no pueden generalizarse, porque se utilizan unas vacunas y unos calendarios de vacunación diferentes.

A veces se ha observado una respuesta de anticuerpos insuficiente cuando el recuerdo es administrado 15 años después de la primera serie de vacunación (Collier et al (57), 1979). Esta respuesta varía de unos individuos a otros y uno puede contar con una gran dispersión de los títulos del anticuerpo según el tiempo que sigue la primovacuna y que precede el recuerdo.

En la Tabla III se pueden consultar los resultados que se obtuvieron en la encuesta de seroprevalencia que se realizó en España en 1996 (58), la cual comprendía toda la población, excepto Cataluña.

Los porcentajes de antitoxina que indican protección completa (0,01 U/ml) frente a tétanos son del 98% en niños menores de 9 años; aumenta al 99% en 10-14 años, y a partir de esa edad se observa una pérdida progresiva de antitoxina, siendo del 54,6% a los 30-39 años.

Los porcentajes de antitoxina que indican protección completa (1 U/ml) frente a tétanos son del 89,7% en 2-5 años, y del 97,2% en 6-9 años; posteriormente, se inicia el descenso hasta 42,4% en el grupo de 30-39 años.

En el grupo de 2-5 años, se vio alta cobertura con 3 dosis; sin embargo, desciende a un 88%. Ello puede deberse a un descenso real de la cobertura vacunal a partir de las primeras 3 dosis o, lo que parece más razonable, a un defecto en el registro de la cartilla vacunal (Tabla IV).

A partir de los 15 años, la inmunidad de tétanos descendió y fue más evidente a partir de los 30 años con prevalencias del 54%, lo cual refleja no sólo la disminución de la cobertura

vacunal, sino también la pérdida de inmunidad conferida por la vacunación, característica de los toxoides.

A partir de los 20 años de edad, la prevalencia de anticuerpos contra tétanos fue significativamente diferente entre varones y mujeres, y resultó ser mayor en varones. Estas diferencias se deben fundamentalmente a la dosis de refuerzo que reciben los varones al ingresar en el servicio militar, lo que prolonga la inmunidad al menos durante una década más, de tal forma que las diferencias fueron muy marcadas a partir de los 30 años, en la que los varones presentaron una prevalencia de 74% frente a las mujeres (47%).

En una encuesta realizada en Cataluña en población ≥ 15 años en 1996, se observó que la población adulta presentaba una prevalencia del 61% a los 15-24 años (varones, 78,3% y mujeres 43,1%) y este porcentaje iba descendiendo con la edad hasta un 7,4% en el grupo de > 64 años (varones, 9,4% y mujeres, 5,4%) (2).

Se cree que la causa de inmunización fallida puede ser por una variabilidad antigénica entre toxina y toxoide. Una respuesta policlonal al toxoide debe reconocer el toxoide aluminio y la parte no modificada del toxoide inmunógeno, así como la propia toxina. La falta de respuesta inmune en el paciente es distinta donde fue inmunizado con las 2 formas de toxoide.

Pryor et al (39) describen un caso de tétanos grave generalizado en un varón de 29 años, el cual había recibido la serie primaria de vacunación de niño, así como dos *booster*. El suero obtenido antes de la administración de gammaglobulina mostró títulos de anticuerpos antitetánicos mayores que 100 veces los niveles considerados protectores. Muchas conjeturas, pero muy pocas evidencias para explicar cómo ocurre el tétanos en

personas con altos niveles de anticuerpos. Crone y Reder (38) indican que puede deberse a una variabilidad antigénica entre toxina y toxoide. Los títulos de nuestro paciente se midieron usando ensayo de neutralización en ratón. En dicho ensayo, el suero del paciente se añadió a la toxina nativa y se mezcló y se inyectó a un ratón. Sólo se midieron anticuerpos con actividad biológica directa capaces de bloquear las manifestaciones de tétanos en el ratón. Quizá en éste la herida profunda y necrótica de este paciente permitió la entrada de una importante cantidad de toxina que accedió a las motoneuronas alfa directamente en el lugar de la herida, “bypaseando” al sistema inmune. Además, el alto nivel de títulos detectados en nuestro paciente en el momento de la presentación puede no reflejar el nivel que presentaba 8 días antes.

En resumen, en individuos previamente vacunados, grandes dosis de toxina tetánica pueden conducir a una respuesta amnésica y es posible que cuando se miden los títulos de anticuerpos no reflejen los niveles reales del paciente previos a la exposición, sino que sean consecuencia de una reacción amnésica que provoca la aparición de anticuerpos, y ésta no se detecta porque los valores de anticuerpos se miden posteriormente a la exposición, antes de que la realización del test de anticuerpos fuera llevado a cabo. Sin embargo, estos casos indican que la protección de valores de 0,01 no son absolutos, aunque son indicativos de protección en la mayoría de las situaciones (36).

Por tanto, el término de títulos protectores debe usarse con cierta precaución. Durante el uso de pruebas *in vitro*, es entonces más juicioso utilizar una tasa de anticuerpos equivalente a 0,01 U/ml determinado por el método *in vivo*. Esta tasa varía según la prueba usada (prueba competitiva de ELISA o de ToBI). En general, 0,1 U/ml constituye una estimación segura (35).

Eficacia protectora de la vacuna y efectividad de la vacunación

La vacuna antitetánica continúa siendo una de las vacunas disponibles más seguras y efectivas. En muchos estudios se ha demostrado la eficacia de la anatoxina tetánica, sobre todo en la prevención del tétanos neonatal. Según Newell et al (59), en un ensayo clínico controlado, realizado en una zona rural de Colombia, se ha puesto de manifiesto que la administración del toxoide tetánico en las mujeres en edad de procrear

aseguró una buena inmunidad para el tétanos neonatal. La tasa de mortalidad por tétanos en los niños que pertenecían al grupo control fue 78 por 1.000 nacimientos, mientras que en el grupo de las madres que recibían 2-3 dosis de anatoxina no se presentó ningún caso de tétanos neonatal. La puesta en marcha de programas de vacunación para las mujeres en la edad de procrear, y en particular para las mujeres embarazadas, ha conseguido disminuir la mortalidad por tétanos neonatal en muchos países. En la mayoría de los estudios esta eficacia se extiende entre el 80 y el 100% (Tabla XI) (32).

La efectividad de la vacuna también se observó en estudios realizados en adultos. Así, en la Segunda Guerra Mundial en el personal del ejército estadounidense, de 2.730.000 heridos hubo sólo 12 casos de tétanos (0,44 por 100.000 heridos) en comparación con los 70 casos en 520.000 heridos (13,4 por 100.000 heridos), observados durante la Primera Guerra Mundial (60).

ESTRATEGIAS VACUNALES RECOMENDADAS

A partir de todos estos estudios, Salleras señala que las autoridades sanitarias de diversos países recomendaron que no se apliquen las dosis de recuerdo tetánico para el mantenimiento de la profilaxis con intervalos inferiores a 10 años.

Diversos autores han cuestionado la necesidad de administrar dosis de recuerdo cada 10 años, al considerar que una vacunación correcta determina una vacunación suficiente, aunque esto no se manifieste siempre por la presencia de anticuerpos detectables (2). Esta afirmación se basa en el hecho de que es excepcional la aparición de tétanos en individuos vacunados, independientemente de que hayan recibido o no dosis de recuerdo. En estos casos, la reacción amnésica desencadenada por la infección tetánica sería suficiente para evitar la enfermedad (61-63).

Según Mathias y Schechter (62), las recomendaciones de administrar en los adultos dosis de recuerdo (toxoides Td) cada 10 años se ha basado en descubrimientos serológicos que han mostrado niveles bajos de anticuerpos en poblaciones mayores. Sin embargo, la propuesta de un programa de inmunización es la prevención de la enfermedad, y no meramente la producción de anticuerpos. En Canadá, aunque el programa de inmunización frente a la difteria está operativo desde hace unos 60 años, las tasas de morbilidad y mortalidad específicas por edad de difteria no mostraron incrementos con la edad. De forma similar, las

Tabla XI. Determinación de las tasas de mortalidad ligada al tétanos neonatal y evaluación de la eficacia preventiva de dos dosis de anatoxina tetánica en los estudios de la población de seis países

Paye	Nb de naissances	Taux de mortalité liée au tétanos néonatal pour 1.000 naissances			Efficacité de l'AT2 (%)	Référence
		Taux global	Taux de tétanos néonatal nés de mères			
			Vaccinées	Non vaccinées		
Birmanie	6.000	6,8	1,5	11,1	86	Stroh et al 1966
Egypte	12.000	4,8	0,8	6,0	88	EPI 1987
Ethiopie	2.010	4,5	0	5,8	100	Maru et al 1988
Inde	4.344	3,5	1,3	6,1	79	Kumar et al 1986
Indonésie	4.971	10,7	1,4	12,5	89	Arnold et al 1986
Iran	2.655	6,0	0	9,2	100	Sadeghi-Hasanbad 1987

Fuente: Galazka (35).

tasas de mortalidad específicas por edad del tétanos no mostraron ningún incremento. Según los datos de investigación de Canadá, no hay evidencia que indique que la gente abandone el *pool* de inmunidad y se incorpore en el *pool* de susceptibilidad. En los programas de inmunización no es necesario incluir dosis de recuerdo de toxoide tetánico y diftérico de forma sistemática, porque los beneficios del procedimiento no justifican los riesgos y los costes. Un seguimiento continuo de los casos, y en el caso de que aumente la incidencia, justificará la necesidad de un programa para adultos.

Según Gardner (64), el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) (65) y *The American College of Physician Task Force* (ACP) (66) refieren que los 50 años de edad deberían utilizarse como una fecha especial para revisar el estado de inmunización aplicando las vacunas apropiadas, incluidas unas series primarias de Td o los refuerzos, sí están indicados. Debido a que la edad más apropiada para iniciar la inmunización frente a la influenza se ha reducido a los 50 años, parece ser éste un momento oportuno para mejorar los niveles de cobertura del tipo de vacunas.

Una vez completada la primera serie de inmunización frente al tétanos, la política de refuerzo cada 10 años ofrece una protección adicional marginal y no está avalada por los estudios coste y beneficio, que indican un excesivo coste comparado con otras medidas preventivas (67, 68).

Balestra y Littenberg (67), compararon tres estrategias de vacunación para la prevención del tétanos de adultos. Cada estrategia incluía la vacunación primaria en la niñez y la profilaxis de la herida, y uno de los siguientes:

- 1) *Booster* cada 10 años.
- 2) *Booster* sólo a los 65 años.
- 3) Ninguna intervención después de la edad de 6 años, excepto profilaxis de herida.

Los resultados reflejan que las 3 estrategias tienen efectos muy similares sobre la esperanza de vida (la de *booster* cada 10 años tiene una supervivencia mayor de dos minutos/persona), pero gastos diferentes, por lo que la vacunación cada 10 años es menos rentable (143.138 \$ por año de vida salvado comparada con 4.527 \$ para la estrategia de una sola dosis de recuerdo). El análisis de sensibilidad muestra que la estrategia de *booster* cada 10 años es más eficaz, pero más costosa.

Conclusiones: la actual política de recomendar vacunación con dosis de recuerdo cada 10 años es eficaz, pero mucho más costosa que una política de más fácil implantación, que también proporciona la protección considerable frente al tétanos. Los autores recomiendan abandonar dosis de recuerdo cada 10 años a favor de una sola dosis de recuerdo a los 65 años con otras maniobras de mantenimiento de la salud recomendadas para esa edad.

La ACP (66) y el *American Academy Family Practics* señalan como una alternativa prudente asegurar que se complete las series primarias (incluido el refuerzo en la adolescencia), seguida de una dosis en la mitad de la vida en la edad de 50-65 años. Esto supondría:

- Una mejora de la aceptación de las recomendaciones que se basan en estudios de costes y beneficio, más que en la tradición.
- Una reducción de efectos adversos debidos a la sobreinmunización.
- Una mejora de los niveles de cobertura con medidas más simples.

A partir de todos estos argumentos, en 1996 las autoridades

del Reino Unido recomendaron que a los que habían recibido más de 5 dosis en infancia o la edad adulta no se les administrase más dosis, salvo casos de heridas tetanígenas (69). Las autoridades sanitarias de otros países no han seguido este criterio y siguen recomendando dosis de recuerdo cada 10 años para la población adulta.

En España desde el año 1965 se vacuna sistemáticamente frente al tétanos y difteria con la vacuna DTP.

A pesar de que los últimos casos de difteria registrados se remontan a 1986, los niveles de seroprotección frente a la difteria en adultos son muy bajos. Datos de Cataluña, probablemente extrapolables a todo el país, demuestran que entre los 10 y los 14 años la prevalencia de anticuerpos específicos contra la difteria es del 67% y estas concentraciones descienden de forma progresiva durante la vida adulta, y a los 30-39 años se establece en un 32% de seroprotección (70).

La escasa seroprotección frente al tétanos y la difteria de la población adulta, junto con la aparición de brotes de difteria en 1990 en países de la antigua Unión Soviética, con más de 50.000 casos registrados en 1995, obliga a proteger a las poblaciones susceptibles. Desde hace varios años, el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos recomienda el uso de la vacuna difteria-tétanos adulto (Td), como opción preferente respecto al toxoide tetánico para la primovacunación de niños ≥ 7 años o adultos, como dosis de recuerdo en adultos y para la profilaxis de heridas.

En ensayos clínicos realizados desde finales de la década de 1970 con la vacuna Td, se indica que la tasa de seroprotección se halla alrededor del 98-100% para el tétanos y para la difteria, entre el 92-100%.

Ante la situación de desabastecimiento de vacuna Td ocurrido en España los últimos años, la Comisión de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud ha efectuado recientemente unas nuevas recomendaciones de vacunación frente a la difteria y tétanos en el adulto y de profilaxis antitetánica. Estas recomendaciones se incluyen en el documento sobre vacunaciones en adultos (actualización 2009, aprobada por la Comisión de Salud Pública con fecha 18 de Febrero de 2009) (71). Las novedades más relevantes contempladas en el documento son las siguientes:

- a) Aquellos pacientes a los que se han administrado 5 dosis de vacuna en la infancia (primovacunación infantil completa) sólo precisarán una única dosis de recuerdo de adultos, en torno a los 65 años.
- b) Aquellos que se vacunaron en la edad adulta (pauta de 3 dosis) sólo recibirán los primeros 2 recuerdos en los 10 años sucesivos (4ª y 5ª dosis).

La vacuna ha demostrado su capacidad inmunógena y seguridad en varios estudios. En España, en un ensayo clínico (72) se demostró que con la administración de una dosis de recuerdo con Td en adultos con antecedentes de inmunización previa con DTP en la infancia, se obtenían títulos de seroprotección (definidos como $>$ de 0,1U/ml) del 100 y 90% frente al tétanos y la difteria, respectivamente. Asimismo, en dicho ensayo se estudió la administración concomitante de Td con Inmunoglobulina antitetánica y se halló una tasa de seroprotección elevada (al mes de la administración: del 95% para tétanos y del 90% para difteria; a los 4 meses de la administración: del 95% para tétanos y del 88% para difteria). Esto confirma que la administración de la vacuna Td como dosis de

recuerdo a adultos, bien sola o administrada de forma simultánea con la inmunoglobulina antitetánica, confiere una respuesta inmunitaria adecuada.

Se recomienda la vacunación con Td en adolescentes a los 13-16 años, con revacunaciones sistemáticas cada 10 años, excepto que se requiera una dosis adicional de vacuna por tener una herida tetanígena. En este caso, se administrará una dosis de refuerzo de Td, si han pasado más de 5 años de la última dosis recibida.

La comercialización reciente de vacunas combinadas con tétanos-difteria y tosferina acelular (dTpa) de menor carga inmunogénica para vacunación de adolescentes y adultos permitirá recomendar que la revacunación del adolescente frente al tétanos se realice con Tdpa, lo que reforzará la protección frente a la tosferina y la difteria, además del tétanos (Tabla XII).

Esta es la primera publicación de tétanos grado III con valores protectores de anticuerpo en US. El diagnóstico de tétanos no debe descartarse solamente por presentar títulos de anticuerpos antitetánicos protectores.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

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 5 dosis, y que en estos casos las muertes son excepcionales (33, 62, 64). 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, a su vez, comportan una mayor reactogenicidad de las sucesivas dosis administradas (62). Estos argumentos fueron defendidos por Gardner (64) en Estados Unidos hace unos años, pero no han encontrado respuesta en los CDC, que siguen recomendando la revacunación decenal (73-75). Lo justifican en que se han publicado casos graves de tétanos en personas que han recibido las tres dosis de la inmunización primaria (39, 40, 60, 76-80), 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 el porcentaje de desprotegidos llega al 70% (81). Se da la paradoja, además, de que la mayoría de casos de tétanos se dan en la población de edad avanzada (76).

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 (71).

RECOMENDACIONES DE LA SEMPSPH

El Comité ha analizado a fondo estos puntos y ha recomendado mantener la vacunación decenal durante toda la vida adulta con la vacuna Tdpa. 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 (3, 16, 58). Además, si bien la incidencia de la enfermedad ha disminuido de forma importante en los últimos años (se ha pasado de unos 90 casos 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 (82).

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 los nacidos antes de 1964 es improbable que 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 (83, 84). En las personas de más de 45 años se considera que se debe aplicar una pauta vacunal completa (3 dosis a los 0, 1, 6-12 meses) para que queden correctamente

Tabla XII. Cuadro de recomendaciones de las diferentes sociedades científicas respecto a la vacuna antitetánica

PAPPS	Td: todos los adultos no inmunizados. Recuerdo cada 10 años.
Consellería de Sanidade e Servizos Sociais (Xunta de Galicia):	
CDC	
ICSI	
AAFP	
SEMPSP	Dosis de recuerdo de Td a los 50 años para aquellos que habían completado las primeras series (las pediátricas incluyendo las vacunaciones de refuerzo de la adolescencia o cuando eran adultos jóvenes) y esto sería equivalente a dosis de recuerdos cada 10 años
ACP	
AAFP: American Academy of Family Physicians: www.aafp.org ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices: www.inmuniza.org ACP: The American College of Physicians Task Force: www.acponline.org/ CDC: Centers for Diseases Control de Atlanta (EEUU): www.cdc.gov/mmwr CTF: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: www.ctfphe.org ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement: www.icsi.org PAPPS: Programas De actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la SEMFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria). www.semfyce.es SEMPSP: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene: www.sempsph.com	

inmunizados (88, 89). En ambos colectivos se seguirá con 1 dosis cada diez años durante toda la vida adulta con la vacuna Tdpa (83, 84).

Una última consideración que justifica el establecimiento de la revacunación decenal de los adultos con la vacuna Td en España, es que la inmunidad frente al bacilo diftérico disminuye más rápidamente que la antitetánica en ausencia de revacunación (85, 86). 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 (85, 86).

Por último, con la estrategia de la vacunación decenal con la vacuna dTpa, se mantiene la protección frente a la tos ferina de los adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. OPS/OMS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Washington: ed. XXVII; 2001. p. 599-604.
2. Vidal J, Salleras L. Vacuna antitetánica. En: Vacunaciones preventivas. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
3. Clin Esp. 1991; 189:101-5.
4. Euro Surveill. 2002;6:18.
5. Eurosurveillance 2003; 7:49.
6. Picazo JJ. Guía Práctica de Vacunaciones. Madrid: Ed. Llorens; 2002. p. 221-7.
7. Ferreres J, Cerrillo A. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Vacunaciones en el Adulto-Decisiones en la Práctica. 2ª ed. Madrid. p.21-64.
8. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literatura. Br J Anesth. 2001;87:477-87.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo, Boletín Epidemiológico Semanal. 1998;6:300-1.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo, Boletín Epidemiológico Semanal. 2004;12:2105.
11. Salleras L, Taberner JL, Batalla J, Urbitzondo L, Rodríguez G, Plans P et al. Evaluación de los objetivos del Plan de Salud de Cataluña para el año 2000 en materia de enfermedades prevenibles mediante vacunaciones. Med Clin (Barc). 2003;121:74-8.
12. Amela C, Pachón I. Estudio seroepidemiológico y situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2000.
13. Pumarola A. Presentación del plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona. Bol Soc Cat Ped. 1974;35:97-9.
14. Vidal J, Domínguez A, Plans P, Salleras L. Seroepidemiología del tétanos en la población adulta de Cataluña 1989-1996. Vacunas. 2000;1:153-6.
15. Vidal J, Taberner JL, Plans P, Garrido P, Jiménez de Anta MT, Salleras L. Prevalencia de anticuerpos antitetánicos en la población adulta de Cataluña. Med Clin (Barc). 1992;99:6-8.
16. 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.
17. Encuestas seroepidemiológicas en la población infantil y adulta. Cataluña 2001. Dirección General de Salud Pública. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Barcelona 2001.
18. Galazka A. Stability of vaccines. Document WHO/EPI/GEN/89.8. Geneva: World Health Organization, 1989.
19. Myers NG, Beckman CW, Vasingh RA, Hankins WA. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoid: reaction rates and immunogenicity in elders children and adults. JAMA. 1982;248:2478-80.
20. Reid PM, Brown D, Coni N, Sama A, Waters M. Tetanus immunization in the elderly population. J Acc Emerg Med. 1996;13:184-5.
21. Ruben FL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus diphtheria (TD) immunization. Am J Epidemiol. 1978;108:145-9.
22. Weis BP, Strasburg MA, Feeley JC. Tetanus and Diphtheria immunity in an elderly population in the Angels Country. Am J Pub Health. 1983;73:802-4.
23. Spenny JG, Lamb RN, Cobbs CG. Recurrent Tetanus. South Med. 1971;64:859-62.
24. Dastur F, Awatramani V, Dixit JA. Response to single dose of tetanus vaccine in subjects with naturally acquired tetanus antitoxin. Lancet. 1981;2:219-21.
25. Matzkin H, Regev S. Naturally acquired immunity to tetanus toxin in an isolated community. Infect Immunity. 1985;48:267-8.
26. Veronesi R, Bizzini B, Focaccia R, Coscina AL, Mazza CC, Focaccia MT et al. Naturally acquired tetanus immunity: further evidence in human and animals. Proc IV Intern Confer Tetanus, Dakar, Senegal, 6-12 April 1975. Lyon: Fondation Merieux; 1975; p. 613-26.
27. Veronesi R, Bizzini B, Focaccia R, Coscina AL, Mazza CC, Focaccia MT et al. Naturally acquired tetanus immunity: further evidence in humans and animals from the Galapagos Islands. Proc VI Intern Confer Tetanus, Lyon, France 3-5 December 1981. Lyon: Fondation Merieux, 1981: p. 243-9.
28. Coleman GE. Intestinal carriers of Cl. tetani and immunity. Tetanus IX. Amer J Hyg. 1931;14:515-25.
29. Misra SR, Rao RS. Serological survey of tetanus antibodies in the Pondicherry region. Indian J Med Res. 1988;87:161-5.
30. Ray SN, Ray K, Grover SS, Sharma R, Sharma RP. Sero-survey of diphtheria and tetanus antitoxin. Indian J Med Res. 1978;68:901-4.
31. Gottlieb S, McLaugh FX, Levine L, Latham WC, Edsall G. Long Term Immunity to tetanus. Statistical evaluation and is clinical implications. Am J Public health. 1964;54:961-71.
32. Carson P, Nichol KL, O'Brien J, Hilo P, Janoff EN. Immune Function and vaccine responses in Healthy Advanced elderly patients. Arch Intern Med. 2000;160:2017-24.
33. Simonsen O, Kjølsgaard K, Heron I. Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination. Lancet. 1984;2:1240-2.
34. Passen EL, Andersen BR. Clinical level despite a "protective" level of toxin-neutralizing antibody. JAMA. 1986;255:1171-3.
35. Galazka AM. Las bases Immunológicas de la vacunación. Le tetanos. Document WHO/EPI/GEN/93.13. Geneva: World Health Organization, 1993.
36. Wassilak SGF, Oreshtein WA, Sutter RV. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia, PA:WB Saunders 1999; p. 441-74.
37. Sneath PAT, Kerlake EG, Sruhy F. Tetanus immunity: resistance of Guinea pigs to lethal spore doses induced by active and passive immunization. Am J Hyg. 1937;25:464-76.
38. Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high antitetanus titers. Neurology. 1992;42:761-4.
39. Pryor T, Onarecker C, Coniglione T. Elevated antitoxin titers in a man with generalized tetanus. J Fam Practice. 1997;44:299-303.
40. Abrahamian FM, Pollack CV Jr, LoVecchio F, Nanda R, Carlson RW. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" antitetanus antibodies. J Emerg Med. 2000;18:189-93.
41. Ulberg-Olsson K, Eriksson E, Lundström R, Winhom S. Active immunization against tetanus in man. II. Combined active and passive prophylaxis with human tetanus immune globulin. Zeit Immun-Forsch. 1976;151:191-201.
42. Goulon M, Girard O, Grosbuis S, Desormeau JP, Capponi ME. Les anticorps antitetaniques. Tirage avant seroanatoxionio therapie chez 64 tetaniques. Nouv Presse Med. 1972;1:3049-50.
43. Berger SA, Cherubin CE, Nelson S, Levine L. Tetanus despite preexisting antitetanus antibody. JAMA. 1978;240:769-70.
44. Simonsen O, Bloch AV, Klaerke A, Klaerke M, Kjeldsen K, Heron I. Immunity against tetanus and response to vaccination in surgical patients more 50 years of age. Surg Gynecol Obstet. 1987;164:329-34.
45. Anderson EL, Belshe RB, Bartram J. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. J Infect Dis. 1988;157:731-7.
46. Barkin RM, Samuelson JS, Gotlin LP. DTP reactions and serologic response with reduced dose schedule. J Pediatr. 1984;105:189-94.
47. Kimura M, Kuno-Sakai H, Sato Y, Kamiya H, Nii R, Isomura S et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids. Outcome in 3- to 8-month-old infants, 9- to 23-month-old infants and children, and 24- to 30- month-old children. Am J Dis Child. 1991;145:734-40.
48. Pichichero ME, Barkin RM, Samuelson JS. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-adsorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoid vaccine primary series. Pediatr Infect Dis J. 1986;5:428-30.

49. **Bizzini B.** *Etude de l'immunité antitetanique d'une population d'ouvriers des usines Renault.* Ann Microbiol. 1978;129B:437-40.
50. **Christenson B, Bottiger M.** *Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden.* Scand J Infect Dis. 1987;19:429-35.
51. **Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Møller-Madsen B, Heron I.** *The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination.* Acta Path Microbiol Immunol Scand. 1986;94:77-82.
52. **Simonsen O.** *Vaccination against tetanus and diphtheria.* Danish Med Bull. 1989;36:24-47.
53. **Simonsen O, Kjeldsen K, Heron I.** *Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination.* Lancet. 1984;2:1240-2.
54. **Looney JM, Edsall G, Ipsen J Jr, Chasen WH.** *Persistence of antitoxin levels after tetanus toxoid inoculation in adults, and effect of a booster dose after various intervals.* New Engl J Med. 1956;254:6-12.
55. **Simonsen O, Bentzon MW, Kjeldsen K, Venborg HA, Heron I.** *Evaluation of vaccination requirements to secure continuous antitoxin immunity to tetanus.* Vaccine. 1987;5:115-21.
56. **Simonsen O.** *Vaccination against tetanus and diphtheria: evaluation of immunity in the Danish population, guidelines for revaccination, and methods for control of vaccination programs.* Dan Med Bull. 1989;36:24-47.
57. **Collier LH, Polakoff S, Mortimer J.** *Reactions and antibody responses to reinforcing doses of adsorbed and plain tetanus toxoid.* Lancet. 1979;1:1364-7.
58. *Estudio seroepidemiológico. Situación de las enfermedades vacunables en España.* Ministerio de Sanidad y Consumo. ISC III. Centro Nacional de Epidemiología. España 2000.
59. **Newell KW, Dueñas Lehmann A, LeBlanc DR, Garces Osorio N.** *The use of tetanus toxoid for the prevention of neonatal tetanus in developing countries for the prevention of tetanus neonatorum.* Bull WHO. 1966;35:863-71.
60. **Long AP, Sartwell PE.** *Tetanus in the U.S. Army in World War II.* Bull US Army Med Dept. 1947;7:371-85.
61. **Edsall G.** *Specific prophylaxis of tetanus.* JAMA. 1959;17:417-27.
62. **Mathias RG, Schechter MT.** *Booster immunization for diphtheria and tetanus no evidence for need in adults.* Lancet. 1985;1:1089-91.
63. **Bowie C.** *Tetanus toxoid for adults-too much of a good thing.* Lancet. 1996;348:1185-6.
64. **Gardner P.** *Issues related to the decennial tetanus diphtheria toxoid booster recommendation in adults.* In: Infectious disease clinics of North America. Vaccines recommendations: Challenges and Controversies; 2001, p. 15.
65. **CDC and Prevention.** *Assessing adult vaccination status at age 50 years.* MMWR morb mortal wkly Rep. 1995 ;44:561-3.
66. **American College of Physicians Task Force on adult immunization, infectious diseases society of America.** *Guide for adult Immunization*, ed 3. Philadelphia, American College of Physicians, 1994.
67. **Balestra DJ, Litemberg B.** *Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost-effectiveness analysis.* J Gen Intern Med. 1993;8:405-12.
68. **LaForce FM.** *Routine tetanus immunization for adults: once is enough.* J Gen Intern Med. 1993;8:459-60.
69. **UK Health Departments.** *Immunisation against infectious disease.* London HM Stationery Office; 1996.
70. **Comité asesor de Vacunas.** *Vacunaciones sistemáticas.* En: Manual de vacunas. Sociedad Española de Pediatría Ed: 2001.
71. **Vacunación en adultos.** *Recomendaciones.* Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad Política Social http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Tetanos-Difteria_2009.pdf
72. **Herwaldt B, Craun GF, Stokes SL, Juranek DD.** *Waterborne-disease outbreaks, 1989-1990.* MMWR CDC Surveill Summ. 1991;40(RR10):1-21.
73. **CDC.** *Recommended adult immunization schedule – United States, 2009.* MMWR. 2009;57:Q1-Q4.
74. **CDC.** *Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – United States, 2009.* MMWR. 2009;57:Q1-Q4.
75. **CDC.** *Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 2006;55 (RR17):1-37.
76. **Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA.** *Tetanus toxoid.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines fifth edition.* Philadelphia: Saunders; 2008: p. 805-39.
77. **Gidengil CA, Sandora TJ, Lee GM.** *Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination of adults in the USA.* Expert Rev Vaccines. 2008;7:621-38.
78. **LaForce FM, Young LS, Bennett JV.** *Tetanus in the United States (1965-1966).* N Engl J Med. 1969;280:569-74.
79. **Pascual FB, McGinley E, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV.** *Tetanus surveillance – United States, 1998-2000.* MMWR. 2003;(SS-3):1-8.
80. **Murphy KJ.** *Fatal tetanus with brain-stem involvement and myocarditis in an exserviceman.* Med J Aust. 1970;57:542-4.
81. **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.
82. **Salleras L, Domínguez A.** *Políticas vacunales oficiales en España.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, Offit PA, editores. *Vacunas.* 1.ª ed. española. Acindes, Madrid 2007.
83. **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.
84. **Bayas JM, Vilella A.** *Vacunaciones del adulto.* En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas.* 2ª ed. Barcelona: Masson 2003; p. 849-65.
85. **Vitek CR, Wharton M.** *Diphtheria Toxoid.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines.* 5th ed. Saunders; 2008: p. 139-156.
86. **WHO.** *Diphtheria vaccine.* WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:24-32.

Capítulo 3

VACUNACIÓN FRENTE A LA TOS FERINA

L. Salleras¹, M. Campins²

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas de la tos ferina están disponibles desde hace más de 60 años. A pesar de ello, esta enfermedad sigue siendo un importante problema de salud pública en los países en vías de desarrollo, con niveles bajos de coberturas vacunales, pero también en los desarrollados, con buenas coberturas vacunales en la población infantil (1). Se estima que cada año ocurren en el mundo unos 50 millones de casos de tos ferina y más de 400.000 muertes como consecuencia de las complicaciones (2). El 90% de los casos y la mayoría de las muertes ocurren en los países en vías de desarrollo (2).

En los países desarrollados, en los últimos años, se han observado incrementos importantes en la incidencia de la enfermedad, básicamente por el aumento del número de casos en lactantes antes de que sean protegidos por la vacunación y en adolescentes y adultos no revacunados desde la edad escolar (3).

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Antecedentes históricos

La vacuna de células enteras frente al bacilo de la tos ferina está disponible desde la década de 1930 (4). Desde la década de 1990, están disponibles las nuevas vacunas acelulares, cuya inmunogenicidad y eficacia protectora se estimaron en el momento de su lanzamiento como similares a las de células enteras, pero menos reactógenas y más seguras (5).

En la época prevacunacional, la tos ferina constituía un importante problema de salud pública en los países actualmente desarrollados, con elevados niveles de morbilidad y mortalidad, que afectaban principalmente a la población infantil y, en especial, a los lactantes y niños preescolares (4). Como consecuencia de la puesta en marcha de los programas de vacunación universal, se produjo una disminución importante de la incidencia de la enfermedad y en la década de 1980 se alcanzaron, en la mayoría de estos países, los niveles más bajos de la historia (4). Durante los últimos 15-20 años, la incidencia de la enfermedad ha vuelto a aumentar, y en la mayoría de ellos se ha observado una tendencia al desplazamiento de la morbilidad desde la edad infantil hacia los primeros meses de la vida del lactante, la adolescencia y edad adulta (6).

En conjunto, en todo el mundo, se estima que la vacuna de la tos ferina de células enteras ha sido muy efectiva y ha contribuido a prevenir unos 760.000 casos de tos ferina cada año (3, 7-9).

En España la tos ferina no fue de declaración obligatoria hasta 1982, por lo que no se dispone de datos sobre la

morbilidad en la época prevacunacional (8, 9). Sí se dispone de datos de mortalidad desde principios del siglo XX. Por aquel entonces la tasa de mortalidad era superior a 20 por 100.000 habitantes (unas 5.000 muertes al año, la mayoría en niños y, en especial, en lactantes) (9).

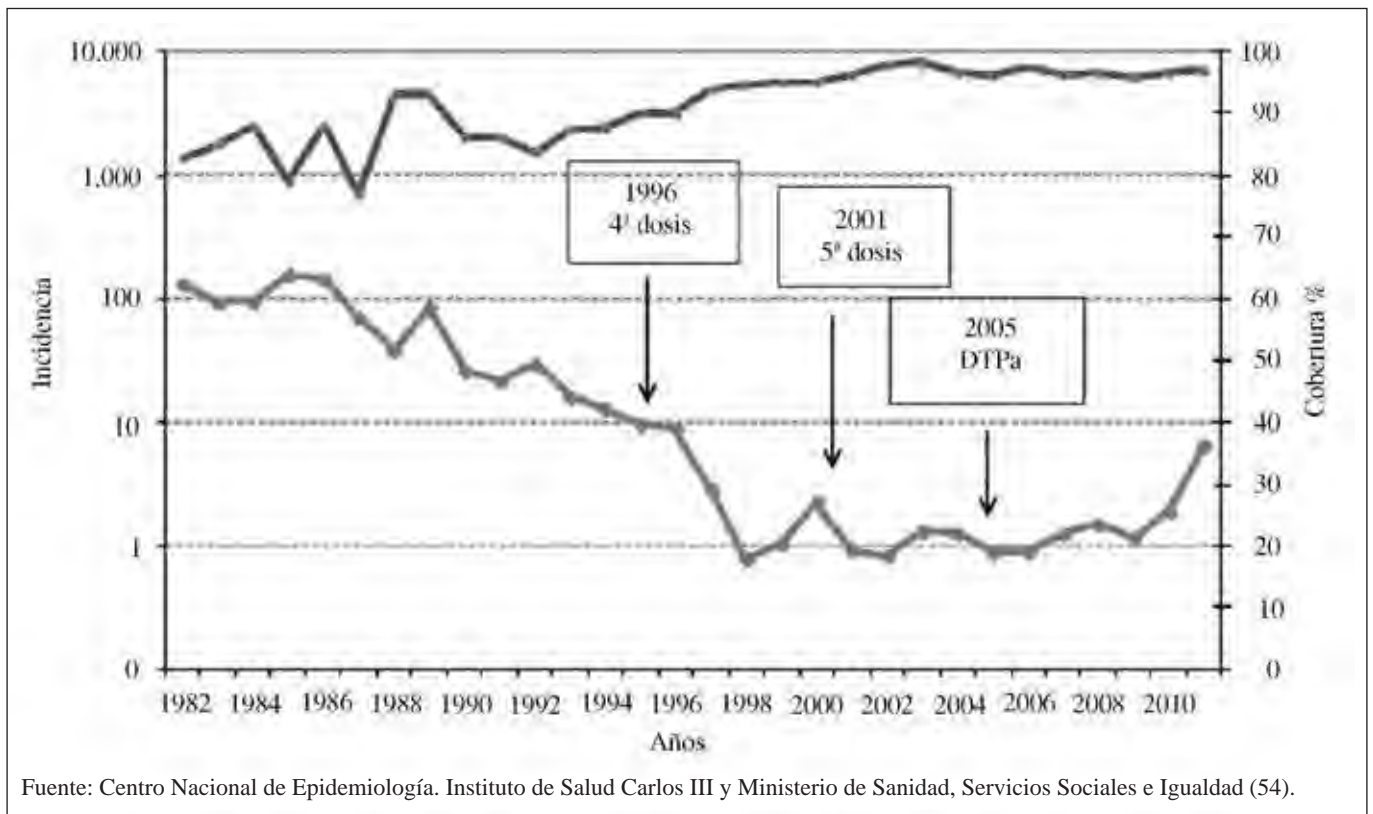
En la década de 1920, la mortalidad había disminuido ya de forma importante, probablemente como consecuencia de la mejora de las condiciones socioeconómicas y del estado nutricional de la población infantil, pero las tasas todavía se mantenían alrededor de 10 por 100.000 habitantes (9).

En la década de 1940, la introducción de las vacunas de células enteras redujo la incidencia de la enfermedad y la aparición de los antibióticos permitió tratar a los pacientes y reducir la letalidad. El impacto fue especialmente importante en la década de 1960, cuando se iniciaron las campañas masivas de vacunación y se dispuso de amplios recursos de antibióticos para tratar a los pacientes y de hospitales infantiles donde ingresarlos, con lo que se redujeron las tasas de mortalidad por debajo de 0,1 por 100.000 habitantes (9). En las décadas de 1980 y 1990, se alcanzaron en España elevadas coberturas vacunales con la vacuna DTP, del orden del 95%, en la mayoría de comunidades autónomas (9). Ello dio lugar a un descenso muy importante de la incidencia de la enfermedad, que en la segunda mitad de la década de 1990 alcanzó los valores más bajos de su historia (9). En el conjunto de España, la morbilidad descendió desde unos 50.000 casos declarados en 1982 hasta menos de 1.000 a finales de la década de 1990 (Figura 1) (9, 10).

Epidemiología actual de la tos ferina en los países desarrollados

La epidemiología actual de la tos ferina en los países desarrollados con elevados niveles de cobertura vacunal está condicionada por la duración de la inmunidad adquirida a través de la vacunación, la cual es inferior (unos 6-8 para las vacunas de células enteras y menos de 6 años para las vacunas acelulares) que la adquirida por contacto natural con el agente infeccioso de la tos ferina (unos 15 años), tal como se observa en la Tabla I (11-17).

En los países con valores bajos de cobertura vacunal, la incidencia de la enfermedad es elevada en la infancia y el bacilo circula intensamente entre la población infantil, lo que conlleva el refuerzo (*booster*) frecuente durante la adolescencia y edad adulta joven de la inmunidad adquirida de forma natural o mediante la vacunación durante la infancia por el contacto con el agente infeccioso a partir de los niños infectados (4, 9). Como consecuencia de ello, la enfermedad afecta con más frecuencia a niños que adultos (Figura 2) (4, 9). Por el contrario, cuando las coberturas



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (54).

Figura 1. Incidencia de tos ferina en España y cobertura de vacunación con tres dosis (1982-2011).

Tabla I. Duración aproximada de la inmunidad antipertusis después de la infección natural y de la vacunación

	Duración de la protección inmunitaria	Referencia
Infección natural	15 años	Wirsing von König et al (11), 1995
Vacuna de células enteras		Jerkinson et al (12), 1998 ME et al (13), 1994 Luganer et al (14), 2002 Grimpel et al (15), 1996
Inglaterra y Gales	6 años	
Finlandia	6 años	
Alemania	>6 años	
Francia	8 años	
Vacuna acelular		Salmaso et al (16), 2001 Luganer et al (14), 2002 Guiso et al (17), 2000
Italia	6 años	
Alemania	>6 años	
Francia	>4 años	

Fuente: Wirsing von König CM et al. Lancet 2002; 2: 744-50 (51).

vacunales son elevadas, desciende la incidencia de tos ferina, disminuye la circulación del *Bordetella pertussis* y los refuerzos “booster” de la inmunidad adquirida durante la infancia mediante la vacunación o con menor frecuencia de forma natural durante la adolescencia y la edad adulta joven son infrecuentes. Como consecuencia de ello, el patrón epidemiológico de la enfermedad experimenta un cambio importante y afecta predominantemente a los adolescentes y adultos jóvenes y a los lactantes pequeños antes de que sean vacunados (Figura 2) (4, 6).

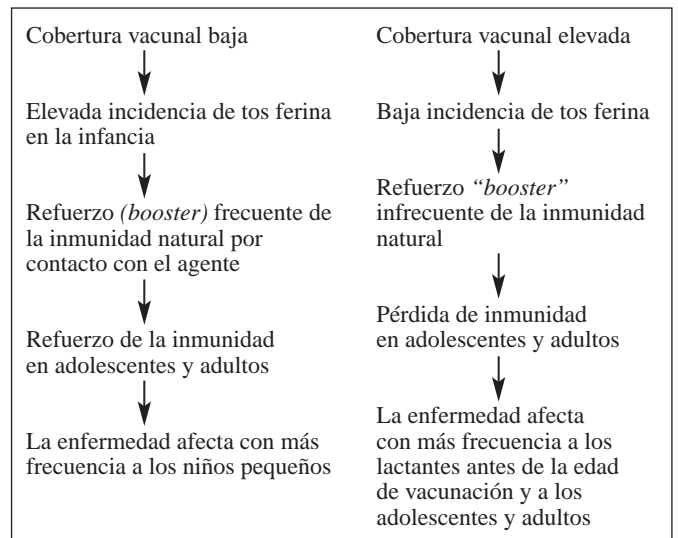


Figura 2. Efectos de la cobertura vacunal con la vacuna de la tos ferina en la epidemiología de la enfermedad.

Un ejemplo típico de este fenómeno es el ocurrido en Estados Unidos (18-21). En este país la incidencia de la enfermedad mostró un importante descenso en la década de 1940 después de la introducción de la vacunación, con lo que el número de casos declarados descendió desde algo más de 200.000 al año en las décadas de 1930 y 1940, a 50.000 al año la década de 1950 y menos de 5.000 en la de 1970. En la década de 1990 la incidencia de la enfermedad volvió a

incrementarse de forma progresiva, alcanzando los 25.000 casos al año en la actualidad (Figura 3). Paralelamente, se ha producido un incremento de la proporción de casos ocurridos en adolescentes y adultos, los cuales superan ampliamente a los ocurridos en la edad infantil (Figuras 3 y 4). En la actualidad más del 30% de casos declarados en ese país se dan en adultos de 19 o más años (3). En Canadá se ha producido un fenómeno similar (22).

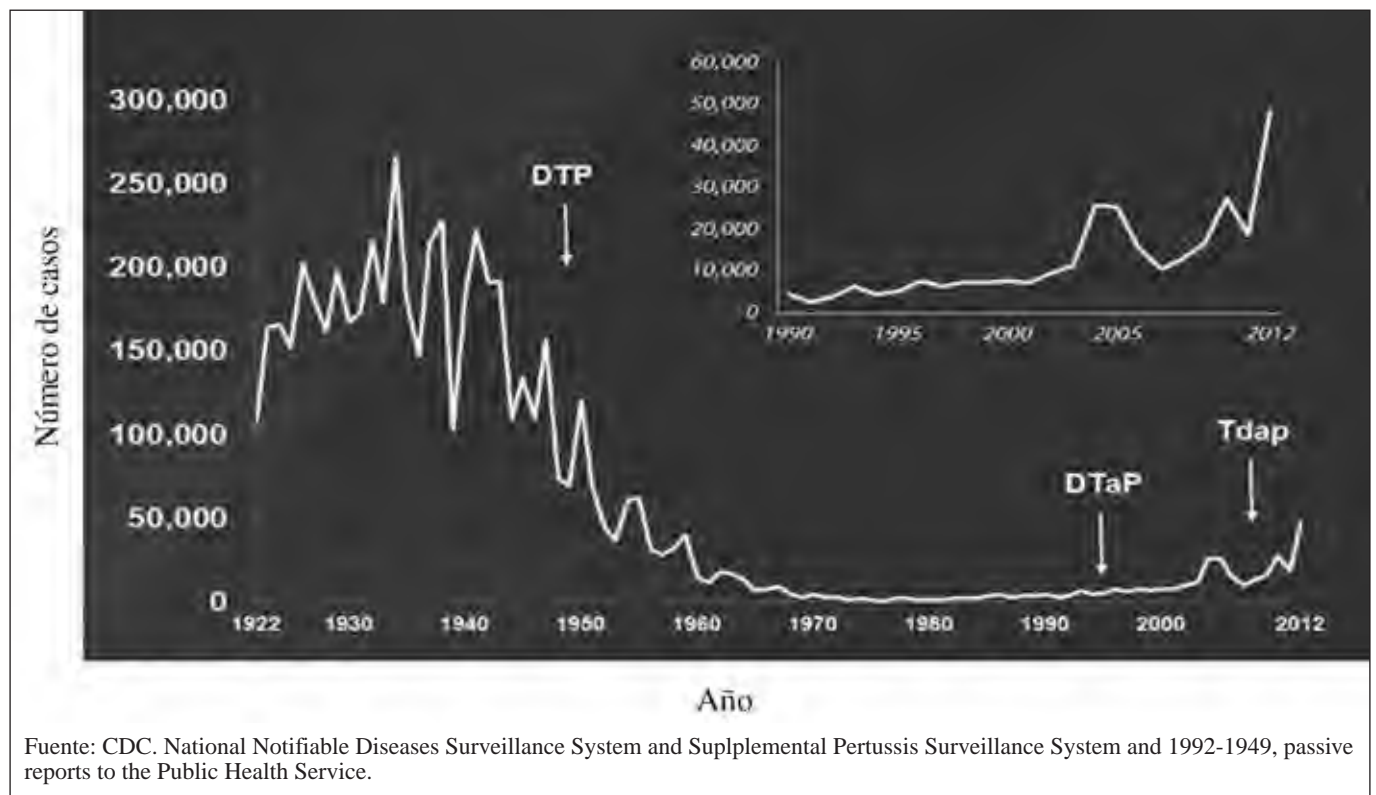
En Europa se ha observado un fenómeno similar. En Alemania, la incidencia ha aumentado desde 7 a 10 casos por 100.000 habitantes en 2002-2004 a 30 casos por 100.000 habitantes en 2008; el porcentaje de casos en adultos ha pasado del 20% al 75%, con una incidencia de 160 casos por 100.000 en estos grupos de edad (23). En Holanda, la tasa de incidencia en el período 2002-2005 se ha incrementado un 60%, un 44% y un 68% en las cohortes de 10-19 años, 20-59 años y mayores de 60 años, respectivamente, en relación al período 1998-2001 (24). En Inglaterra, a pesar de la disminución de la incidencia de la tos ferina asociada a la introducción de una pauta acelerada de vacunación, las tasas se mantienen altas en los niños menores de 1 año, en especial en los menores de 3 meses (103,8 casos por 100.000 en 2008), que constituyen entre el 68% y el 89% de los casos hospitalizados (25); además, desde 2004 ha aumentado la incidencia de la enfermedad en los niños mayores y los adolescentes.

Los brotes recientes que se han producido en el ámbito escolar en Holanda, Alemania, Suiza y otros países han mostrado también que los adolescentes tienen un mayor riesgo de adquirir la enfermedad que los niños de otras edades (26). Este aumento de casos observado en adolescentes y adultos

puede explicarse, en parte, por un mayor índice de sospecha de la enfermedad, por la disponibilidad de métodos diagnósticos más sensibles, y tal vez también por una menor efectividad y una más corta duración de la inmunidad conferida por las vacunas disponibles. No obstante, desde un punto de vista de salud pública, lo más importante es que estos grupos de edad constituyen la principal fuente de infección para los lactantes que aún no han completado la primovacunación.

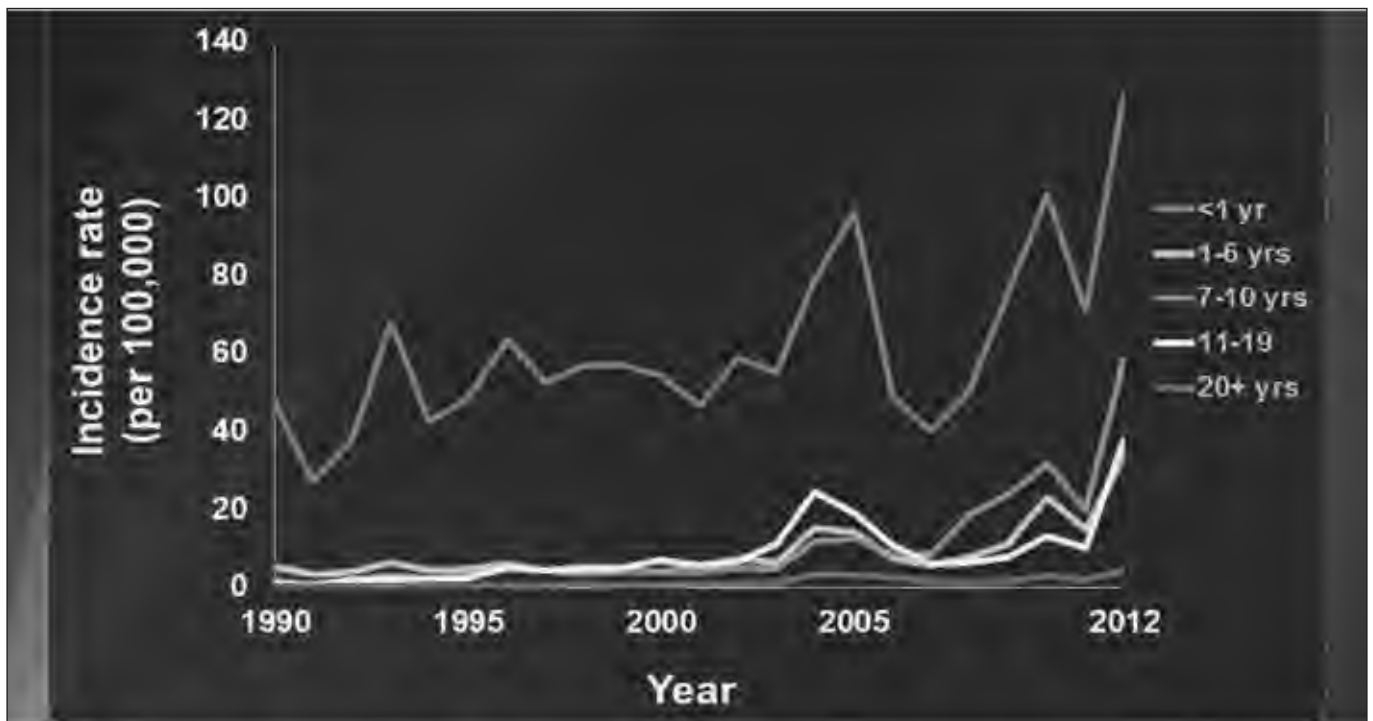
Estos datos aportados por los sistemas de notificación obligatoria se han corroborado mediante estudios epidemiológicos específicamente diseñados para investigar la incidencia de la enfermedad (27-30). Estos estudios han demostrado que en la actualidad, en los países con coberturas vacunales elevadas, la incidencia de la enfermedad en los adultos es importante. Estudios efectuados en Estados Unidos (31-33), Inglaterra (34) y Francia (35) han encontrado incidencias anuales entre 78 y 508 por 100.000 habitantes y año, mucho más elevadas que las de morbilidad declarada obtenidas a través del sistema de notificación obligatoria (Tabla II). En estos países, entre el 12 y el 26% de los casos de tos prolongada en el adulto son causados por el bacilo de la tos ferina (Tabla III) (32, 33, 36-44).

Por lo demás, en los adultos la presentación de la enfermedad es a menudo atípica, en forma de tos prolongada (27-30). Muchas veces pasa desapercibida, de tal modo que los adultos enfermos son fuente de infección para los niños de su entorno, en especial de los lactantes menores de 4 meses que todavía no han sido protegidos por la vacunación (45). El estudio efectuado por Gimpel et al (46) en 2 áreas de Francia con diferentes niveles de cobertura vacunal, baja en Marsella y elevada en París, ha sido demostrativo.



Fuente: CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System and Supplemental Pertussis Surveillance System and 1992-1949, passive reports to the Public Health Service.

Figura 3. Casos declarados de tos ferina en Estados Unidos, 1922-2012.



Fuente: CDC. National Notifiable Diseases Surveillance System and Supplemental Pertussis Surveillance System.

Figura 4. Distribución según la edad de los casos de tos ferina declarados en Estados Unidos (1990-2012)

Tabla II. Estimación de la incidencia de tos ferina en la población adolescente y adulta en varios países. Estudios seleccionados

País	Población	Morbilidad declarada Tasas por 100.000 hab.	Incidencia estimada Tasas por 100.000 hab.	Referencia
USA	Adolescentes	4,0	71	Yih et al (27), 2000
USA	Adultos	0,8	507	Strebel et al (32), 2001
USA	Adultos	0,9	176	Nenning et al (33), 1996
Inglaterra y Gales	Adultos	4,0	330	Miller et al (34), 1990
Francia	Adultos	0	508	Gilberg et al (35), 2002

Fuente: Wirsing von Konig CM et al. Lancet 2002; 2: 744-50 (51).

En el área de París, con una cobertura vacunal de DTP (4 dosis) del 91%, la edad media de los casos primarios (fuente de infección) en los casos de tos ferina detectados fue de 23,3 años. En cambio, en Marsella, con sólo un 61% de cobertura vacunal, la edad media fue mucho más baja, de 7,4 años. Bisgard et al (47) han encontrado resultados semejantes en Estados Unidos. Estos estudios han puesto de manifiesto con claridad que los adultos son la principal fuente de infección de tos ferina en las áreas que han alcanzado elevados niveles de cobertura vacunal. Además, muchas veces la enfermedad es asintomática en los adultos y se convierte en fuente de infección oculta para los niños del entorno (48-52). El ciclo de transmisión de la tos ferina de los adultos a los niños que se acaba de mencionar queda explicitado en la Figura 5 (51).

Epidemiología actual de la tos ferina en España

Los datos epidemiológicos disponibles indican que en España se está produciendo el fenómeno descrito anteriormente para los países que alcanzan valores elevados de cobertura vacunal (9, 53).

La tos ferina sólo ha sido enfermedad de declaración obligatoria en España a partir del año 1982 (declaración numérica entre 1982 y 1996 y nominal a partir de 1997), por lo que las series disponibles de morbilidad declarada son relativamente cortas (9). Además, todos los expertos están de acuerdo en que existe una importante infradeclaración, sobre todo de los casos ocurridos en la edad adulta (8, 9). En estas edades son muy pocos los casos diagnosticados, ya que los médicos de atención primaria, a diferencia de los pediatras,

Tabla III. Proporción de casos de tos ferina en pacientes adolescentes y adultos con tos prolongada

Año publicación	Autor	País	Pacientes en estudio	Criterios de inclusión	% de casos de pertusis
1987	Robertson PW (36)	Australia	Adultos de una clínica de enfermedades respiratorias	Tos persistente	25,9%
1995	Wright SW (37)	USA	Adultos visitados en un servicio de urgencias	Tos de 14 o más días de duración	21%
1995	Schmitt-Grohe S (38)	Alemania	Contactos familiares adultos de pacientes con <i>pertussis</i>	Tos de más de 7 días de duración	26%
1995	Rosenthal S (39)	USA	Pacientes de un centro de atención primaria (estudio poblacional)	Tos de más de 14 días de duración	26%
1996	Nennig ME (33)	USA	Adultos clientes de un HMO	Tos de más de 2 semanas	12,4%
1997	Jansen DL (40)	USA	Marinos de la armada de USA	Tos de más de 7 días de duración	17%
1998	Wright SW (41)	USA	Adultos visitados en una consulta de atención primaria durante un brote de tos ferina	Tos	26%
1999	Mink SM (42)	USA	Estudiantes universitarios	Tos de más de 6 días de duración	26%
1999	Birkebaek NH (43)	Dinamarca	Estudio prospectivo en adolescentes y adultos	Adolescentes y adultos con tos de más de 14 días	17%
2001	Senzilet LD (44)	Canadá	Pacientes de centros de atención primaria	Tos de más de 7 días de duración	19,9%
2001	Strebel P (32)	USA	Estudio prospectivo en adolescentes y adultos de una HMO	Adolescentes y adultos de 10-19 años con tos de 7 a 34 días de duración	13%

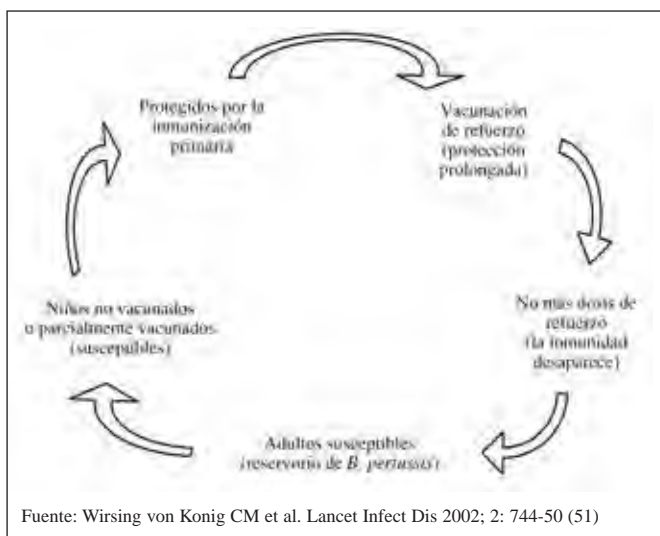


Figura 5. Ciclo de transmisión de la tos ferina de los adultos a los niños.

están muy poco sensibilizados por el tema, lo que conlleva un importante infradiagnóstico e infradeclaración (9).

En la Figura 1, que presenta la morbilidad declarada por tos ferina en España durante el período 1982-2011, se observa un

importante descenso de los casos declarados durante los primeros 15 años del período (unos 40.000 casos declarados en la primera mitad de la década de 1980 y menos de 1.000 en 1998, año con la cifra más baja de declaración) (9, 10, 54). A partir de 1999, la tendencia es al incremento del número total de casos declarados (9, 10, 54). El incremento más importante se ha observado a partir de 2010, en que la incidencia de la enfermedad se ha incrementado hasta casi 7 casos por 100.000 habitantes.

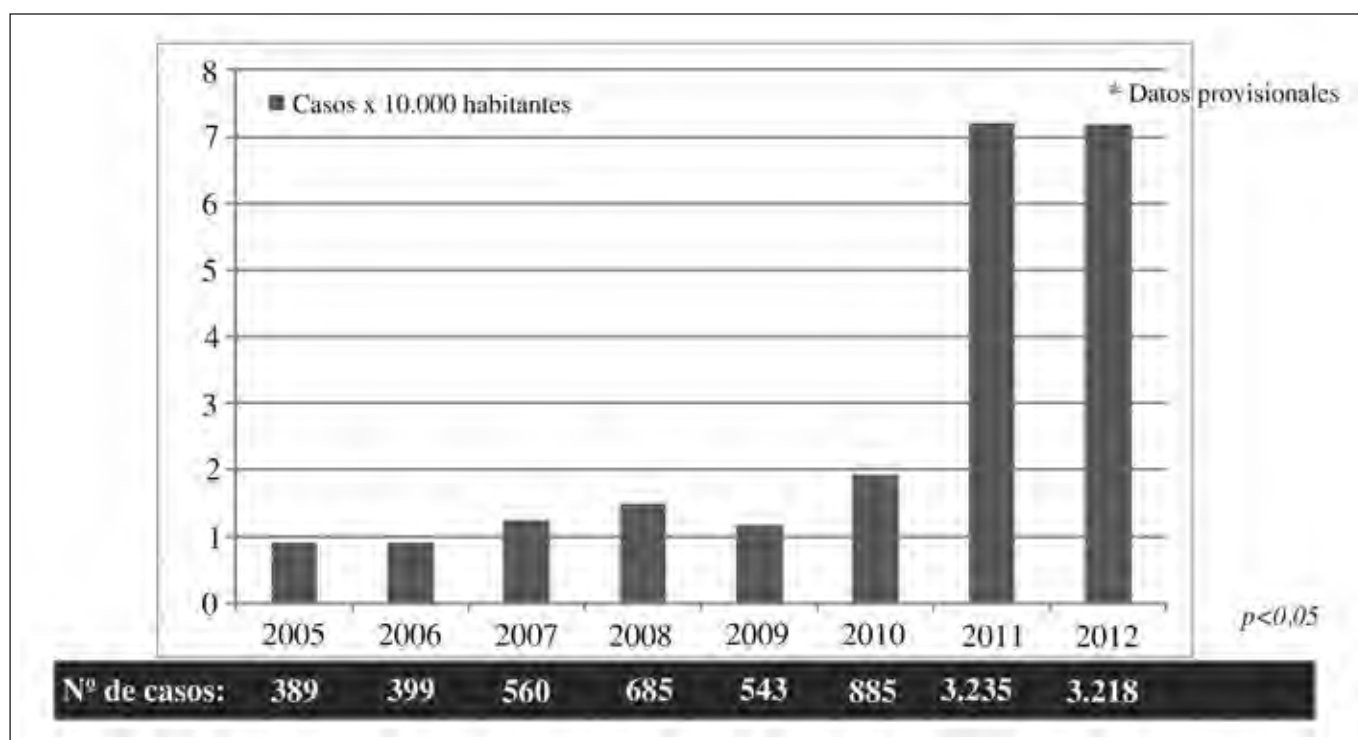
Aunque los médicos de atención primaria todavía no están muy sensibilizados por el tema y es probable que haya un importante grado de infradiagnóstico e infradeclaración, lo cierto es que los estudios epidemiológicos descriptivos muestran un incremento de casos en la edad adulta. En Cataluña, por ejemplo, el 33,55% de los casos de tos ferina declarados durante el período 2001-2003 fueron en adolescentes y adultos. Aproximadamente, la mitad de estos casos corresponde a adolescentes y el resto a adultos jóvenes (Tabla IV). En el trienio inmediatamente anterior (1999-2000), esta proporción era sólo de 20,70% (9). En el conjunto de España se observa una evolución parecida (Figura 6).

Un estudio efectuado por Romero et al (55) en Cataluña ha confirmado la importancia del infradiagnóstico y de la infradeclaración de la tos ferina en la edad adulta. Durante el período de Mayo de 2003 a Junio de 2004, la Subdirección General de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Salud de la

Tabla IV. Morbilidad declarada por tos ferina en Cataluña 1998-2000 y 2001-2003

Grupo de edad	1998-2000		2001-2003	
	Cifras absolutas	Porcentaje	Cifras absolutas	Porcentaje
< 1 año	160	53,3%	129	40,82%
1-4 años	36	12,0%	40	12,66%
5-9 años	44	14,67%	41	12,97%
10-19 años	42	14,0%	59	18,64%
≥ 20 años	20	6,67%	47	14,91%
TOTAL	300	100,00%	316	100,00%

FUENTE: Subdirección General de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.



Generalitat de Cataluña ofreció a todos los casos declarados de tos ferina la confirmación diagnóstica por el laboratorio (PCR o cultivo) y la búsqueda de posibles casos entre los contactos (mediante PCR o cultivo) que pudieran haber actuado como posible fuente de infección. En total se confirmaron un total de 209 casos por el laboratorio entre los casos declarados y sus contactos. El 81,5% de los casos confirmados en niños menores de 15 años había sido declarado al sistema de notificación microbiológica de Cataluña. Por el contrario, sólo lo habían sido el 9,3% de los casos confirmados en personas de 15 o más años (55).

Estudios efectuados en nuestro país han confirmado, también, el papel importante de los contactos familiares adultos como fuente de infección de los niños enfermos (56-58). Un estudio efectuado por García et al (56) ha demostrado que en el 52% de los casos de tos ferina confirmados por el

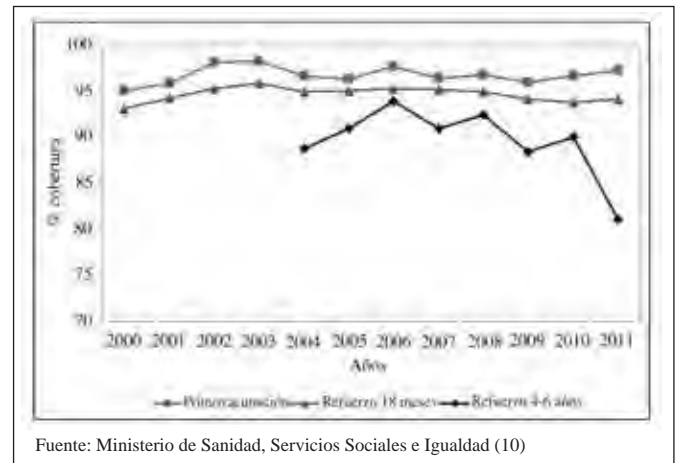
laboratorio en lactantes ingresados durante el período de Mayo de 2002 a Diciembre de 2004 en 4 hospitales pediátricos españoles, al menos uno de los familiares investigados presentaba tos ferina confirmada por el laboratorio con tos de 21 días o más de duración que había comenzado por lo menos 10 días antes del inicio de los síntomas en los niños, por lo que con toda probabilidad había sido fuente de infección para el niño. Los resultados de un estudio internacional prospectivo, en el que han participado varios hospitales españoles, han dado resultados similares (57). El 38% de los contactos familiares de los lactantes ingresados con tos ferina confirmada por el laboratorio en los hospitales españoles participantes en el estudio fueron positivos a tos ferina por PCR o cultivo (57). Estos estudios confirman el papel como fuente de infección de los casos de tos ferina en niños de los contactos familiares y, en especial, de los padres. Además, la gran mayoría ignoraba su

papel, ya que desconocían que la tos prolongada, atípica en la mayoría de casos, era tos ferina y podía ser contagiada a sus hijos. Estudios efectuados en Estados Unidos (59) y Australia (60) han dado resultados semejantes. En el de Estados Unidos, la vacunación de la madre tendría el potencial de reducir a la mitad la incidencia de tos ferina en el lactante (59). En el de Australia, la enfermedad del lactante se originó de la madre en el 39% de los casos, del padre en el 16% y de los abuelos en el 5% (60).

Es de destacar que la morbilidad hospitalaria por tos ferina en la adolescencia y edad adulta es muy baja en España. Sólo el 0,2% del total de pacientes ingresados en los hospitales españoles durante el período 1995-1998 tenían 11 o más años de edad (61).

En los últimos tres años la epidemiología de la enfermedad ha cambiado sustancialmente en los países desarrollados (62). En prácticamente todos ellos han ocurrido brotes importantes en lactantes en los primeros meses de la vida antes de que hayan podido ser vacunados, lo cual ha obligado a priorizar la vacunación de la embarazada, sin olvidar las otras estrategias (vacunación del adolescente y del adulto y “estrategia cocoon”) (Figuras 6 y 7) (10, 62). En España es posible que el descenso en la cobertura de la vacunación de refuerzo a los 4-6 años pueda haber influido, por lo menos en parte, en este cambio epidemiológico (Figura 8).

En cuanto a la muertes, la mayoría ocurren durante los tres primeros meses de la vida (Tabla V) (10).

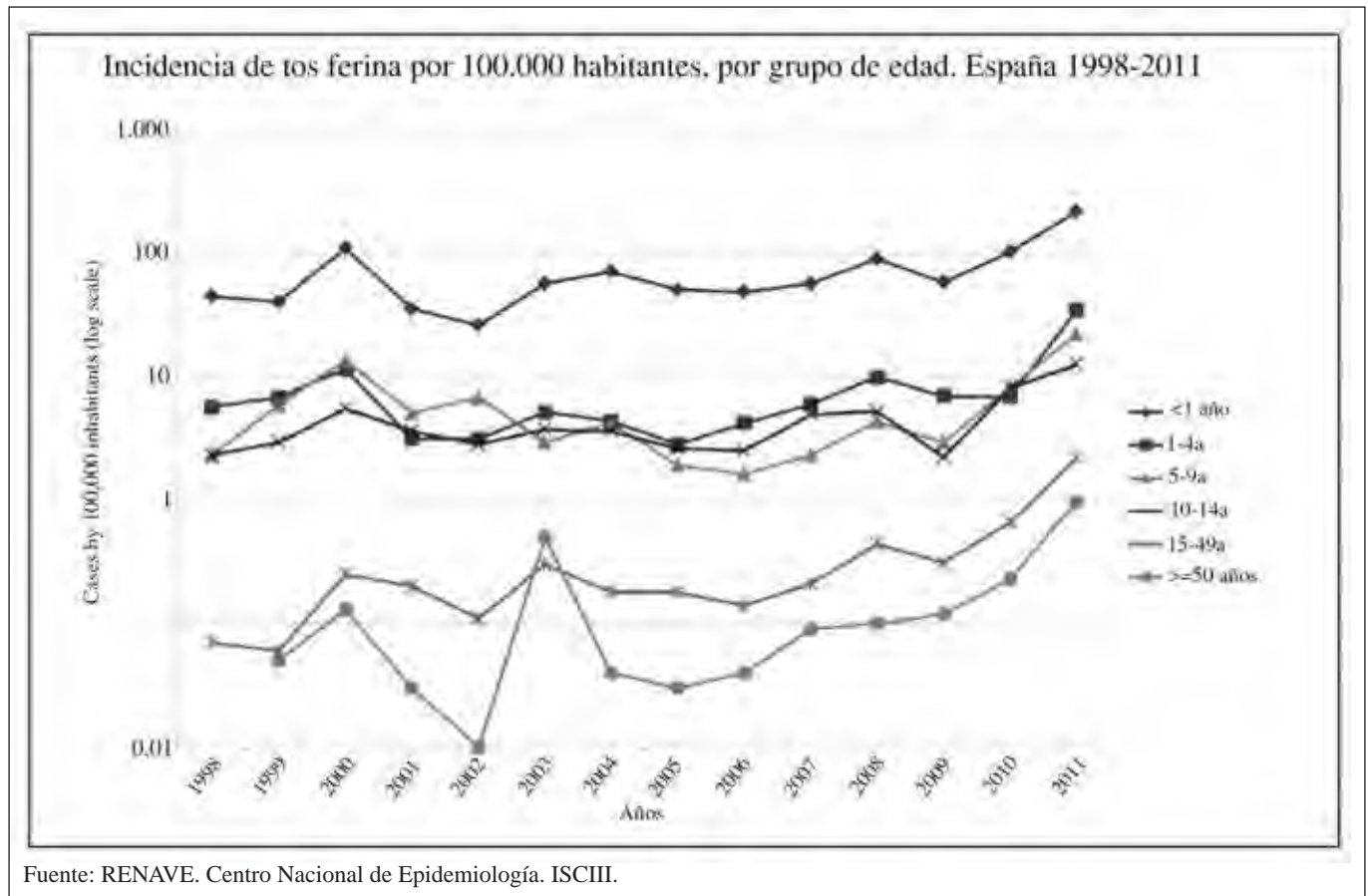


Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (10)

Figura 8. Evolución de coberturas de vacunación (primovacunación, refuerzo a los 18 meses y refuerzo a los 4-6 años) frente a la tos ferina. España, 2000-2011.

VACUNAS FRENTE A LA TOS FERINA

El aislamiento y cultivo del *Bordetella pertussis* en medios artificiales el año 1906, condujo al desarrollo de las primeras vacunas llamadas de células enteras. La vacuna fue registrada por primera vez en Estados Unidos el año 1914 y en 1948



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Figura 7. Distribución de los casos de tos ferina según la edad. España, 1998-2011.

Tabla V. Muertes por tos ferina en España (2000-2010)

Edad	Número de muertes
< 1 mes	4
1 mes	10
2 meses	6
≥ 20 años	1 (27 años)

FUENTE: Movimiento natural de la población de España 2000-2010.

estuvo disponible en forma de vacuna combinada triple bacteriana de tres componentes, vacuna DTP (difteria, tétanos y tos ferina) para su aplicación a la población infantil (4). En 1996 se registraron en Estados Unidos las vacunas acelulares, con tres o cinco componentes antigénicos del bacilo *pertussis* (4). La inmunogenicidad y eficacia protectora de estas vacunas se investigó de forma exhaustiva en numerosos ensayos clínicos controlados, dando resultados similares o cercanos a los de las vacunas de células enteras, pero con mucha menor reactogenicidad (4-6, 62). En la actualidad las vacunas acelulares son las únicas disponibles en los países desarrollados (Tabla VI).

Tabla VI. Vacunas triple bacterianas (difteria, tétanos y tos ferina acelular) para adolescentes y adultos

Vacuna	BOOSTRIX*	ADACEL*
Fabricante	GSK*	Sanofi Pasteur**
Antígenos		
PT (µg)	8	2,5
FHA (µg)	8	5
PRN (µg)	2,5	3
FIM 2+3 (µg)	—	5
0 (Lf)	2,5	2
T (Lf)	5	5

Fuente: Pichichero ME et al (107).
 *En Estados Unidos está comercializada sólo para adolescentes.
 **No comercializada hasta el presente en España.

Inmunogenicidad, eficacia, efectividad, tolerabilidad y seguridad de las vacunas antitosferina acelulares para niños (DTP)

En el estudio de Edwards et al (4, 62), patrocinado por el *National Institute of Health* de Estados Unidos, se encontró que, en general, las diferentes vacunas acelulares fabricadas por los diferentes laboratorios daban lugar a respuestas inmunitarias semejantes a las de las correspondientes vacunas de células enteras fabricadas por el mismo laboratorio.

Por lo general, las respuestas frente a los antígenos pertactina y fimbrias, y en menor medida frente a la hema-

glutinina filamentosa, tendían a correlacionarse con la cantidad de antígeno contenido en las vacunas. En cambio, la respuesta frente a la toxina pertúsica no se correlacionaba bien con la cantidad de antígeno contenido en la vacuna, lo que indicaba que la tecnología de cada fabricante era lo fundamental en la determinación de la inmunogenicidad de este antígeno vacunal (4, 62).

Inmunogenicidad, eficacia protectora, efectividad y seguridad de la vacuna triple bacteriana para adolescentes y adultos (dTpa)

A principios del presente siglo, se ha comercializado en España la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, pertusis), en dosificación para adolescentes y adultos (vacuna dTpa) (Tabla VI). Esta vacuna contiene los antígenos Td clásicos más el nuevo preparado de vacuna pertusis para adultos (pa). Varios estudios controlados efectuados antes de su lanzamiento demostraron que esta vacuna es inmunógena y segura en este colectivo de población (63-70). Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos para evaluar el valor protector de la vacuna antipertusis acelular en los adultos (una dosis) demostró valores de eficacia protectora muy elevados (92%, IC 95% 32-99%) (71), superiores incluso a los observados en la población infantil. Este estudio es el denominado estudio APERT (70, 71).

Estudios recientes de efectividad (valor protector en las condiciones rutinarias de aplicación de la vacuna, medido mediante estudios epidemiológicos observacionales), parecen indicar que la inmunogenicidad y eficacia protectora se sobreestimaron en los estudios clínicos controlados realizados antes de su lanzamiento (72-81).

Un estudio de efectividad de la vacuna dTpa efectuado mediante el método de “screening” en Australia, durante un brote ocurrido en un instituto, encontró una efectividad protectora ajustada de la vacunación del 78% (72). Otro estudio observacional efectuado en el curso de un brote en una escuela de las Islas Vírgenes y en el que la definición de caso fue confirmado por el laboratorio, encontró una efectividad vacunal del 70,6% (73). Por último, un reciente estudio de casos y controles efectuado en el Kaiser Permanente de California con casos de tos ferina en personas de 11 o más años diagnosticadas por PCR entre los años 2000 y 2011, apareadas con controles PCR negativo dio como resultado una efectividad estimada del 65,6% (74).

En una reciente revisión de la Cochrane se han evaluado seis ensayos clínicos sobre eficacia y se ha estimado que la eficacia de las vacunas acelulares multicomponentes (≥3 antígenos frente a *B. pertussis*) oscila entre el 84 y el 85% para la prevención de la tos ferina típica y entre el 71 y el 78% para la tos ferina leve. Por el contrario, la eficacia de las vacunas de uno o dos componentes antigénicos es menor, entre el 59-78% y el 41-54% para la prevención de la tos ferina típica y leve, respectivamente (75).

Está claro que cuando se ha evaluado el valor protector de la vacuna dTpa aplicada en condiciones rutinarias en la población (efectividad), los resultados son claramente inferiores a los estimados en el momento de su comercialización.

La duración de la protección, también parece ser menor a la estimada hace unos años.

Impacto de la vacunación con vacuna dTpa de adolescentes y adultos

Un reciente estudio efectuado por Smits et al (81) ha demostrado que la capacidad de proliferación de las células CD4⁺ de memoria (CD45RA-CCR7-*effector memory cells*) en respuesta a su estímulo antigénico es inferior, tanto en términos de magnitud como en términos de calidad en los adolescentes que habían sido vacunados con vacuna acelular que en los que recibieron vacuna de células enteras. Este autor formula la hipótesis de que estas diferencias podrían explicar, por lo menos en parte, las diferencias en los niveles de protección entre ambas vacunas.

ESTRATEGIAS VACUNALES ACTUALES EN LA POBLACIÓN ADULTA

De todo lo mencionado anteriormente sobre los cambios en la epidemiología de la enfermedad en los últimos años, se desprende la necesidad de reforzar la inmunidad vacunal frente a la tos ferina en los adolescentes y adultos en los países que han alcanzado coberturas vacunales elevadas (26, 82-107). Este refuerzo no era posible con las vacunas clásicas de células enteras, por sus valores elevados de reactividad en los adolescentes y adultos (4). La disponibilidad desde mediados de la década de 1990 de nuevas vacunas acelulares, menos reactógenas y de eficacia protectora estimada por aquel entonces similar a la de las vacunas de células enteras, abrió el camino para la vacunación sistemática frente a la tos ferina de los adolescentes y adultos jóvenes y de otros grupos de población (embarazadas, personal sanitario, personal de guarderías infantiles, etc.) (4, 26, 62, 82-107).

Hoy en día y después de la reciente situación de hiperendemia de casos y muertes en los lactantes en los primeros meses de la vida, la mayoría de expertos están de acuerdo en la necesidad de abordar el problema de forma integral: 1) vacunación de adolescentes y decenal de adultos con la vacuna dTpa con el fin de reforzar la inmunidad de estos colectivos, evitar la aparición de casos de la enfermedad en esta población y reducir el riesgo de transmisión de la infección a los niños y lactantes de su entorno; 2) vacunación sistemática de las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre de gestación con el objeto de que los anticuerpos transferidos pasivamente por la madre por vía transplacentaria protejan al lactante durante los primeros meses de vida, hasta que adquiera su propia inmunidad vacunal al recibir la vacunación sistemática (DTP a los 2-4-6 meses); 3) estrategia del NIDO, vacunando a todos los posibles contactos familiares o profesionales del lactante, para evitar que les transmitan la infección si contraen la enfermedad. Esta estrategia incluye la vacunación de las madres en el postparto inmediato si no han sido vacunadas durante el embarazo.

Vacunación del adolescente y adulto

Esta estrategia ya fue propuesta por “*The Global Pertussis Initiative*” el año 2001 (99-101) y por el ACIP de Estados Unidos el año 2006 (103-107). Se trata de la revacunación en los adolescentes con una dosis de vacuna dTpa y después durante toda la vida adulta, incluidas las personas de 65 o más años, con la administración de una dosis decenal de esta vacuna. Su objetivo es reducir la incidencia de casos de tos ferina y la circulación de la bacteria entre la población adulta y

evitar la transmisión de la infección a sus contactos familiares y sociales, especialmente a los lactantes antes de que adquieran su propia inmunidad vacunal. El principal problema de esta estrategia es que salvo en los adolescentes, su implementación en la población adulta es difícil por lo general.

Un reciente estudio retrospectivo efectuado en Estados Unidos por Skoff et al (108) para evaluar el impacto de la vacuna en la población adolescente y adulta joven entre Junio de 2009 y Diciembre de 2009, ha observado un cierto impacto de la intervención en el grupo de edad de 11 a 18 años y en otros grupos de edad, pero no en los lactantes. Hay que tener presente que la vacunación con la vacuna triple bacteriana dTpa en el adulto es fundamental no sólo para la prevención de la tos ferina, sino también, para reforzar la inmunidad del adulto frente al tétanos y la difteria.

Vacunación de la embarazada

El reciente brote de tos ferina ocurrido los últimos tres años en la mayoría de los países desarrollados, ha despertado el interés por la vacunación de las embarazadas como medio de controlar la situación, aunque esta intervención ya había sido considerada con anterioridad por diferentes autores (109-112).

En Octubre de 2011, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendó la vacunación de las embarazadas no vacunadas con una dosis de vacuna dTpa, con el objetivo de proporcionar protección a los lactantes mediante los anticuerpos transferidos pasivamente por vía transplacentaria durante los primeros meses de vida antes de que puedan ser vacunados (113). También como objetivo secundario de proteger a la madre durante los últimos meses de gestación, prevenir que se infecte por *Bordetella pertussis* y que transmita, en su caso, la infección al recién nacido (113).

En Octubre de 2012, la ACIP ha ampliado la recomendación a todas las mujeres embarazadas independientemente de que hubieran sido vacunadas o no con dTpa antes del embarazo (114). Además, recomendó administrar una dosis de esta vacuna en cada nuevo embarazo, independientemente del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior (114). En Canadá y Reino Unido se adoptaron estrategias semejantes (52, 115).

Las evaluaciones de esta estrategia efectuadas por expertos de ambos lados del Atlántico han sido, por lo general, positivas dando soporte a la iniciativa de la ACIP (116-120), aunque, salvo excepciones, todavía no han sido asumidas por las autoridades sanitarias de muchos países.

La recomendación se fundamenta en que la concentración de anticuerpos antipertussis en los adultos vacunados con dTpa alcanza su máximo al mes de la vacunación y luego desciende sustancialmente (121-124). Lo mismo es probable que ocurra en las mujeres embarazadas (109). Vacunando durante el tercer trimestre, momento en que el paso de anticuerpos de la madre al feto es máximo, se garantiza que la concentración en la madre sea máxima (112, 114).

Además, como la transferencia de anticuerpos es activa (la concentración de anticuerpos es mayor en el lado fetal que en el materno de la placenta) (125), la concentración de anticuerpos en el recién nacido y lactante sería la máxima potencialmente conseguida.

El ACIP recomienda la administración de la vacuna triple bacteriana a la gestante entre la 27 y las 37 semanas de gestación, dado que en este período es cuando se maximizan los beneficios para el lactante pequeño (114).

El Comité considera segura la vacuna dTpa para las embarazadas (126), si bien recomienda el seguimiento y análisis de las posibles reacciones adversas comunicadas al “Vaccine Adverse Events Reporting System – VAERS) en el futuro (114).

El posible “efecto blunting” (respuesta inmune reducida en los lactantes vacunados como consecuencia de la presencia de los anticuerpos transferidos por la madre vacunada durante el embarazo) parece poco importante (127). En cualquier caso, su efecto sólo sería aparente en la inmunización básica, desapareciendo en las dosis de refuerzo (128).

Estrategia del nido (Cocoon strategy)

Las tasas de incidencia de tos ferina en los lactantes durante los primeros 6 meses de vida son 20 veces más elevadas que en la población general (en Estados Unidos 70,0 por 3,6 casos por 100.000 habitantes el año 2007) (129). Dos tercios de los casos son hospitalizados y algunos mueren a consecuencia de la enfermedad (4). Tal y como ya ha sido señalado anteriormente, numerosos estudios han demostrado que el 75% de los lactantes se contagian a partir de sus contactos familiares (la madre en el 33% de los casos, el padre en el 16%) o profesionales sanitarios que les atienden (médicos, enfermeras, cuidadores de guarderías, etc.) (130, 131).

La estrategia del nido fue recomendada por el ACIP de Estados Unidos el año 2006 (103). Se trata de vacunar a los familiares futuros o actuales, contactos de lactantes de menos de 1 año de edad, incluida la madre cuando no haya sido vacunada durante el embarazo y al personal sanitario asistencial que vaya a hacerse cargo del niño.

El principal problema de esta estrategia es que es difícil de implementar (100, 132-135). Además, como señalan Healy et al (129), es difícil que esta estrategia por sí sola sea capaz de prevenir totalmente los casos en lactantes en las primeras semanas de la vida. De ahí la necesidad de la vacunación de la embarazada como estrategia fundamental, aunque la mayoría de autores recomiendan complementarla con el Cocooning.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES Y COMITÉS DE EXPERTOS

The Global Pertussis Initiative (99-101), un foro científico que incluye numerosos expertos en el tema, recomendó –como primer paso para afrontar el problema del desplazamiento de los casos de tos ferina hacia la adolescencia y edad adulta en los países que han alcanzado elevadas coberturas vacunales en la edad infantil– la introducción en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la vacuna dTpa en la adolescencia, sustituyendo la dosis de refuerzo de vacuna Td. También recomendó la administración de dosis “booster” a adultos pertenecientes a subgrupos específicos de población con riesgo elevado de transmitir el *B. pertussis* a los lactantes y niños (por ejemplo, padres u otros contactos de recién nacidos, personal sanitario, cuidadores de guarderías, etc.). Es la llamada “estrategia del nido” (98). En estos subgrupos de población, Halperin et al (102) han demostrado que, en caso necesario, la vacuna puede administrarse sin riesgo si han transcurrido 18 o más meses después de la última dosis de Td.

En Estados Unidos, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los *Centres for Disease Control* y la *American Academy of Pediatrics* recomendaron (marzo 2006) sustituir la dosis de Td de la adolescencia por una dosis de vacuna dTpa en la adolescentes de 11-18 años de edad, siempre que durante la edad infantil se haya completado la inmunización básica con vacuna DTP (5 dosis a los 2-4-6 meses, 15-18 meses y 4-6 años, antes de los 7 años) (103). En diciembre de 2006 recomendaron, también, la sustitución de la primera dosis de Td que corresponda administrar a los adultos de 19-64 años por una dosis de vacuna dTpa, siempre y cuando hayan recibido la última dosis de Td 10 o más años antes (104-106).

Los adultos que por motivos laborales o familiares tienen un contacto estrecho con niños deben recibir una dosis de vacuna dTpa para reducir el riesgo de transmisión de la infección a sus contactos infantiles. Para ello han de haber transcurrido como mínimo 2 años desde la última dosis de Td recibida (104). En los últimos años se han publicado numerosos brotes de tos ferina nosocomial (136-139) con un número de profesionales sanitarios expuestos muy elevado; se han estimado los costes totales (directos e indirectos) asociados al tratamiento de los casos secundarios y la profilaxis del personal sanitario y pacientes en contacto, con cifras que oscilan entre 69.000 y 263.000 dólares por brote, cifra muy superior al coste generado por la vacunación con dTpa de todo el personal sanitario que trabajaba en servicios o áreas de riesgo. Se dispone por tanto de suficientes evidencias de que los trabajadores de la salud resultan afectados en el curso de brotes nosocomiales de tos ferina y contribuyen a la propagación de la enfermedad entre sus pacientes. La OMS ha recomendado específicamente la vacunación del personal sanitario, especialmente de maternidades y unidades pediátricas, en países con alta tasa de transmisión nosocomial (140).

Aunque existe menos evidencia sobre la vacunación de otros profesionales, la inmunización de los trabajadores de guarderías que cuidan a niños menores de 3 años de edad, contribuiría también a reducir la infección de estos profesionales y su papel como fuentes de infección para los niños que atienden. La vacunación del personal sanitario y de guarderías podría ser considerada en cierto modo como una “ampliación” de las estrategias del nido, centradas en la vacunación de las personas del entorno más cercano de la población pediátrica más susceptible.

Otros países han adoptado, también, estrategias vacunales semejantes en base a las recomendaciones de sus comités de expertos en vacunaciones. En la actualidad, la vacuna dTpa se administra sistemáticamente a los adolescentes en Francia, Canadá, Australia, Alemania, Suecia, Finlandia, Luxemburgo, Italia, Austria y Estados Unidos. Estos dos últimos países recomiendan también la vacunación (1 única dosis a los 10 años, incluidos los ancianos) de la población adulta. En España, sólo las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla han incluido una sexta dosis con vacuna dTpa a los 14 años de edad, desde 2002 y 2008, respectivamente. La Comunidad de Madrid decidió sustituir la vacuna dT de los 14 años por la vacuna dTpa a partir del 1 de Junio de 2011.

Un reciente documento publicado en nuestro país, que refleja la opinión de diversas sociedades científicas, incluye también la recomendación de aplicar las nuevas estrategias de vacunación (53).

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HIGIENE

La incidencia de tos ferina en España sufrió un descenso muy importante con la puesta en marcha de las campañas de vacunaciones con vacuna DTP el año 1964. Los programas de vacunaciones sistemáticas iniciados en los años 80 del siglo pasado consolidaron el descenso en los años 90 de dicho siglo, en los cuales la incidencia llegó a ser muy baja (7, 141).

En la actualidad, la tendencia es al aumento de la incidencia en los lactantes y en los adolescentes y adultos (7, 141, 142). En los lactantes se está produciendo una grave situación de hiperendemia desde hace 3 años con algunas muertes a causa de la enfermedad.

En su consenso del año 2009, la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene ya recomendó la incorporación en el calendario de vacunaciones de la vacuna de la tos ferina acelular a los 13-14 años de edad, recomendándose la utilización de la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, tos ferina acelular o dTpa) en sustitución de la vacuna Td utilizada anteriormente en este grupo de edad (141, 142). Esta recomendación se justifica por la necesidad de proteger a los adolescentes y adultos jóvenes frente a la tos ferina, de incidencia creciente en este colectivo en nuestro país. Además, con ello se pretende, también, 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 (11, 99, 101, 103).

También se recomendó la sustitución en los adultos menores de 65 años de la primera dosis “booster” decenal de Td por la vacuna dTpa (11, 99, 101, 103, 142). Esta recomendación y la anterior se justifican también en la corta duración de la inmunidad vacunal frente a esta enfermedad, que es de solo 5-7 años. De ahí la necesidad de la vacunación con dTpa en la dosis de recuerdo a los 14-16 años, y en las dosis booster decenales de la edad adulta, ya que muchos casos de tos ferina del lactante tienen su origen en casos de tos ferina de sus progenitores, o familiares, que muchas veces ignoran que padecen esta enfermedad (99, 101). En el caso de adultos no vacunados previamente el esquema vacunal que se recomienda para la primovacunación es la sustitución de una de las 3 dosis (0, 1, 6-12 meses) por la vacuna dTpa (143-145).

En el consenso del año 2013 se ha ampliado a las personas mayores de 65 años de edad la vacunación sistemática decenal con la vacuna dTpa (143-145).

Adicionalmente, se recomienda muy encarecidamente la vacunación de las embarazadas con el objetivo de que el recién nacido nazca con anticuerpos transplacentarios procedentes de la madre que lo protejan frente a la enfermedad antes de que reciba la inmunización activa (146-148).

También se recomienda encarecidamente la adopción de “la estrategia del nido” para la protección de los recién nacidos y lactantes pequeños frente a la enfermedad: vacunación de los futuros padres y demás convivientes de la familia para que no contraigan la enfermedad y puedan ser fuente de infección para el recién nacido y lactante pequeño (53). También se recomienda la vacunación del personal sanitario (personal médico y de enfermería, cuidadoras de guardería, etc.) que tenga probabilidad de entrar en contacto con recién nacidos y lactantes (149-153).

CONCLUSIONES

- Se recomienda la revacunación sistemática con la vacuna triple bacteriana de baja carga antigénica (dTpa) de los adolescentes y la revacunación decenal con la misma vacuna en los adultos, incluidas las personas mayores de 65 años.
- Se recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas con objeto de que los recién nacidos nazcan con anticuerpos protectores transferidos de la madre.
- Se recomienda la adopción de “la estrategia del nido” con la vacunación de los futuros padres y demás convivientes de la familia para que no contraigan la enfermedad y puedan ser fuente de infección para el recién nacido y lactante pequeño. Esta recomendación incluye al personal sanitario con mayores probabilidades de entrar en contacto con el niño.

Correspondencia:

Luís Salleras
Departamento de Salud Pública
Casanova, 143. 08036 Barcelona
e-mail: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsyth K. *Pertussis, still a formidable foe*. Clin Infect Dis. 2007;45:1487-91.
2. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. *How best to estimate the global burden of pertussis?* Lancet Infect Dis. 2003;3:413-8.
3. Halperin SA. *The control of pertussis – 2007 and beyond*. N Engl J Med. 2007;356:110-3.
4. Edwards KM, Decker MD. *Pertussis vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, editors. Vaccines. 6th edition. Elsevier Saunders, 2013.
5. Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmasso S, Wasilak S. *Pertussis Vaccine Trials*. Dev Biol Stand. 1997;89:14-23.
6. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachsjian R, Finch E et al. *Changing epidemiology of pertussis in the United States: Increasing reported incidence among adolescents and adults 1990-1996*. Clin Infect Dis. 1999;28:1230-7.
7. Campins M, Moraga FA. *Vacuna antipertussis*. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 139-62.
8. Salleras L. *Vacunaciones del adolescente*. En: Salleras L, editor. Barcelona: Masson 2003; p. 931-46.
9. Salleras L, Domínguez A. *Políticas vacunales oficiales en España*. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, Offitt PA. Vacunas. 1ª edición española. Madrid: Acindes, 2007; p. 1411-36.
10. Grupo de trabajo de tos ferina 2012. Ponencia de Programa y Registro de vacunaciones. Revisión del Programa de Vacunación frente a tos ferina en España. Enero 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
11. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt H. *Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure*. Lancet. 1995;346:1326-9.
12. Jenkinson D. *Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study*. BMJ. 1988;296:612-4.
13. He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikäinen R, Mertsola J. *Outcomes of Bordetella pertussis infection in different age groups of an immunized population*. J Infect Dis. 1994;170:873-7.
14. Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, Stehr K. *Long-term clinical effectiveness of an acellular component vaccine and a whole-cell pertussis component vaccine*. Eur J Pediatr. 2002;161:142-6.
15. Grimpel E, Begue P, Anjak I, Njamkepo E, François P, Guiso N. *Long-term human serum antibody responses after immunisation with whole cell pertussis vaccine in France*. Clin Diagn Lab Immunol. 1996;3:93-7.
16. Salmasso S, Mastrantonio P, Tosí AE et al. *Sustained efficacy during the first six years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience*. Pediatrics. 2001;108:E81.

17. Guiso N, Begue P, Cohen R et al. Comparison of pertussis antibody levels in children up to 5 years of age primed at 2, 3, 4 months and boosted in a second year of life with either DTPa or DRPw based combination vaccines in France. 40th ICAAC; Sept 17-20 2000; Toronto, Canada. Abstr 62.
18. Cherry JD. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:361-2.
19. Wheeler JG, Simmons AL. Pertussis update. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:829-30.
20. Greenberg DP. Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:721-8.
21. Yeh SH, Mink CAM. Shift in the Epidemiology of Pertussis Infection: An Indication for Pertussis Vaccine Boosters for Adults? *Drugs*. 2006;66:731-41.
22. Galanis E, King AS, Varughese P, Halperin SA. Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis. *Can Med Assoc J*. 2006;174:451-2.
23. Wiese-Posselt M, Hellenbrand W. Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation. *Eurosurveillance*. 2010;15:19548.
24. Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis*. 2008;27:218-23.
25. Health Protection Agency. Guidelines for the public health management of pertussis. February, 2011. Disponible en: www.hpa.org.uk.
26. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults-Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:685-97.
27. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:1409-16.
28. Orenstein WA. Pertussis in adults: epidemiology, signs, symptoms and implications for vaccination. *Clin Infect Dis*. 1999;28(Suppl 2):S147-50.
29. Herwaldt LA. Pertussis in adults. What adults need to know. *Arch Intern Med*. 1991;151:1510-2.
30. Edwards KM. Pertussis in older children and adults. *Advan Ped Infect Dis*. 1998;13:49-77.
31. Keitel WA, Edwards KM. Pertussis in adolescents and adults: Time to reimunize. *Semin Resp Infect*. 1995;10:51-7.
32. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Junt J, Besser J, Bruts S et al. Population based incidence of pertussis among adolescents and adults. Minnesota 1995-1996. *J Infect Dis*. 2001;183:1353-9.
33. Nanning ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA*. 1996;275:1672-4.
34. Miller E, Fleming DM, Ashworth LA, Mabbett DA, Vurdien JE, Elliott TS. Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Común Dis Public Health*. 2000;3:132-4.
35. Gilberg S, Njamkepo E, Parent du Chatelet I et al. Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis*. 2002;186:415-8.
36. Roberston PW, Goldberg H, Jarvie BH, Smith DD, Whybin LR. Bordetella pertussis infection: a cause of persistent cough in adults. *Med J Aust*. 1987;146:522-5.
37. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin M. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA*. 1995;273:1044-6.
38. Schmitt-Grohe S, Cherry JD, Heininger U, Überall MA, Pineda E, Stehr K. Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis*. 1995;21:860-6.
39. Rosenthal S, Strebel P, Cassidy P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis*. 1995;171:1650-2.
40. Jansen DI, Gray GC, Putnam SD, Lynn F, Meade BD. Evaluation of pertussis in US Marine Corps trainees. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1099-107.
41. Wright SW. Pertussis infection in adults. *South Med J*. 1998;91:702-8.
42. Mink CM, Cherry JD, Christenson P et al. A search of Bordetella pertussis infection in university students. *Clin Infect Dis*. 1992;14:464-71.
43. Birkebaek NH, Kristiansen M, Seefeldt T. Bordetella pertussis and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis*. 1999;29:129-42.
44. Sensilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B et al. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1691-7.
45. Campins M, Moraga FA. La tos ferina en el adolescente y el adulto. Epidemiología e implicaciones para la vacunación. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:661-4.
46. Gimpel E, Baron S, Levy-Bruhl D, Garnier JM, N'Jamkepo, Guiso N et al. Influenza of vaccination coverage on pertussis transmission in France. *Lancet*. 1999;354:1599-700.
47. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini CH, Jennings CH et al. Infant pertussis: Who was the source?. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:985-9.
48. Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, Pineda E, Leach CT, Kuhts T. Frequency of unrecognized Bordetella Pertussis infection in adults. *Clin Infect Dis*. 1995;21:639-42.
49. Izurieta H, Kenion TA, Strebel PM, Baughman AL, Shulman ST, Wharton M. Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis*. 1996;22:503-7.
50. Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:S85-9.
51. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet*. 2002;2:744-50.
52. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012-the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367:785-7.
53. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo M, 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.
54. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. "Situación de la tos ferina en España. 2009". Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/informetoferinajunio2009>
55. Romero M, Domínguez A, Cardenaosa N, Carmona G, Codina G, Fuentes M and the Catalonia Pertussis Working Group. Detection of cases of pertussis by a surveillance programme: revaccination concerns. Fifth World Congreso on Vaccines, Immunization and Immunotherapy (WCVII 2006 CANADA). Montreal, 6-9 november 2006, poster P-1.
56. García M, Campins M, Roca J, Moraga F, Baquero F, Gené A et al. Bordetella pertussis infection in infants and their household contacts. 4th World Congress A of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Varsovia (Polonia), september 1-4, 2005 (abstract book, page 49).
57. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernández VR, Carvalho PR, Avila-Agüero ML, Goh DYT et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Ped Infect Dis J*. 2007;26:238-42.
58. Uriona SM, Martínez X, Campins M, Codina G, Ferrer A, Rodrigo JA et al. Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:376-81.
59. De Greeff SC, de Melker HE, Westerhof A, Schellekens JF, Mooi FR, van Boven M. Estimation of household transmission rates of pertussis and the effect of cocooning vaccination strategies on infant pertussis. *Epidemiology*. 2012;23:852-60.
60. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31:618-25.
61. Gil A, Oyagüez I, Carrasco P, González A. Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998. *Vaccine*. 2001;19:4791-4.
62. Edwards KM, Meade BD, Decker MD, Reed GF, Rennels MB, Steinhoff MC et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics*. 1995;96:548-57.
63. Van der Wielen M, Van Damme P, Joosens E, François G, Meurice F et al. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. *Vaccine*. 2000;18:2075-82.
64. Bartels I, Jungert J, Lugauer S, Stehr K, Heininger LI. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DtaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine*. 2000;19:3137-45.
65. McIntyre PF, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM. High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2004;23:380-5.
66. Le T, Cherry JD, Chang SJ, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S et al. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis*. 2004;190:535-44.

67. **Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Mannhardt-Laakmann W, Howe B, Friedland LR.** Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *J Pediatr.* 2006;149:603-10.
68. **Chan SH, Tan PT, Han HH, Bock HL.** Immunogenicity and reactivity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J.* 2006;47:286-90.
69. **Crowcroft NS, Pebody RG.** Recent developments in pertussis. *Lancet.* 2006;367:1926-36.
70. **Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K.** Bordetella Pertussis Infections in Vaccinated and Unvaccinated Adolescents and Adults, as Assessed in a National Prospective Randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis.* 2006;43:151-7.
71. **Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J et al.** Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1555-63.
72. **Rank C, Quinn HE, McIntyre PB.** Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Ped Infect Dis J.* 2009;28:152-3.
73. **Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassidy P et al.** Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:315-21.
74. **Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP.** Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ.* 2013;347:f4249.
75. **Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA.** Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD001478).
76. **Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R.** Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med.* 2012;367:1012-9.
77. **Witt MA, Katz PH, Witt DJ.** Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1730-5.
78. **Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ.** Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1248-54.
79. **Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R.** Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics.* 2013;131:e1716.
80. **Cherry JD.** Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics.* 2012;129:968-70.
81. **Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I et al.** Different T cell memory in preadolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. *Vaccine.* 2013;32:111-8.
82. **Hewlett EL, Edwards KM.** Pertussis. Not just for kids. *N Engl J Med.* 2005; 352:1215-22.
83. **De Serres G, Duval B.** Pertussis vaccination beyond childhood. *Lancet.* 2005;365:1015-6.
84. **Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B, Sato H, Sato Y, Rappuoli R et al.** The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus-toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *J Infect Dis.* 2005;191:81-8.
85. **Keitel WA.** Cellular and acellular pertussis vaccines in adults. *Clin Infect Dis.* 1999;28(Suppl 2):S118-23.
86. **Decker MD, Edwards KM.** Acellular pertussis vaccines. *Ped Clin North America.* 2000;47:309-35.
87. **Keitel WA, Edwards KM.** Acellular pertussis vaccines in Adults. *Infect Dis Clin North America.* 1999;13:83-94.
88. **Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D et al.** An adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine.* 2000;18:1312-9.
89. **Halperin SA.** Pertussis – A disease and vaccine for all ages. *N Engl J Med.* 2005;353:1615-7.
90. **Wirsing von Konig CH, Campins-Marti M, Finn A, Guiso N, Mertsola J, Liese J.** Pertussis immunization in the global pertussis initiative European region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;(Suppl 5):S87-92.
91. **Halperin SA.** Prevention of pertussis across the age spectrum through the use of the combination vaccines Pentacel and Azacel. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6:807-21.
92. **Brooks DA, Clover R.** Pertussis infection in the United States: role for vaccination of adolescents and adults. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:603-11.
93. **Halperin SA.** Recommendations of an adolescents dose of tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis vaccine: reassurance for the future. *J Pediatr.* 2006;49:589-91.
94. **Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA.** Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics.* 2005;115:1675-84.
95. **Muñoz FM.** Pertussis in infants, children and adolescents: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17:14-9.
96. **Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.** L. Salleras (Coordinador), JM. Bayas, F. Calbo, M. Campins, J. Castrodeza, A. Cerrillo, M. Conde, A. Domínguez, V. Domínguez, JA. Forcada, A. Gil, JR. de Juanes, MC Saenz. Puesta al día: “Vacunación antitosferina de los adolescentes y adultos”. *Vacunas.* 2007;8:38-47.
97. **Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.** Vacunas. 2006;7(supl. 1):1-173.
98. **Campins M, Moraga FA.** Vacunación frente a la tos ferina en los adolescentes y adultos. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008;26:12-9.
99. **Campins M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM et al.** Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunization: rationale and strategies for consideration. *Vaccine.* 2001;20:641-6.
100. **Forsyth K, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S.** Prevention of pertussis. Recommendations derived from the second Global Pertussis initiative roundtable meeting. *Vaccine.* 2007;25:2634-42.
101. **Forsyth KD, Campins-Marti 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.
102. **Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B et al.** How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:195-200.
103. **Centres for Disease Control.** Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2006;55(RR-3):1-44.
104. **Centres for Disease Control.** Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel. *MMWR.* 2006;55(RR-17):1-33.
105. **Centres for Disease Control.** Recommended adult immunization schedule-United States, October 2006-September 2007. *MMWR* 2006;55:Q1-Q4.
106. **Centres for Disease Control.** Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 to 18 Years-United States, 2007. *MMWR.* 2007;55:Q1-Q4.
107. **Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologna M, Wang E, Mills E.** Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA.* 2005; 293:3003-11.
108. **Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW.** Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *External Web Site Icon.* *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:344-9.
109. **Amstey MS.** The potential for maternal immunization to protect against neonatal infections. *Semin Perinatol.* 1991;15:206-9.
110. **Glezen WP, Alpers M.** Maternal Immunization. *Clin Infect Dis.* 1999;28:219-24.
111. **Healy CM, Baker CJ.** Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:271-6.
112. **Mooi FR, de Greeff SC.** The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:614-24.
113. **CDC.** 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-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR.* 2011;60:1424-6.
114. **CDC.** Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women, 2012. *MMWR.* 2013;62:131-133.

115. Newborns to be protected against whooping cough. <http://mediacentre.dh.gov.uk/2012/09/28/newborns-to-be-protected-against-whooping-cough/> [accessed 29.11.12]
116. **Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, Baggi E, Sabatini C, Principi N.** *Can infants be protected by means of maternal vaccination?* Clin Microbiol Infect. 2012;18 (Suppl 5):85-92.
117. **Fortner KB, Kuller JA, Rhee EJ, Edwards KM.** *Influenza and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccinations during pregnancy.* Obstet Gynecol Surv. 2012;67:251-7.
118. **Steinhardt MC.** *Assessments of vaccines for prenatal immunization.* Vaccine. 2013;31 (Suppl 4):D27-30.
119. **Lindsey B, Kampmann B, Jones C.** 2013, *Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants,* Curr Opin Infect Dis. 2013;26:248-53.
120. **Healy CM, Rench MA, Baker CJ.** *Importance of timing of maternal Tdap immunization and protection of young infants.* Clin Infect Dis. 2013;56:539-44.
121. **Tan TQ, Gerbie MV.** *Pertussis, a disease whose time has come: what can be done to control the problem?* Obstet Gynecol. 2013;122:370-3.
122. **Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B.** *Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine.* Vaccine. 2011;29:8483-6.
123. **Booy R, Van der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM.** *A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix™) is immunogenic and well tolerated in adults.* Vaccine. 2010;29:45-50.
124. **Tomovici A, Barreto L, Zickler P, Meekison W, Noya F, Voloshen T et al.** *Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine.* Vaccine. 2012;30:2647-53.
125. **Simister NE.** *Placental transport of Immunoglobulin G.* Vaccine. 2003;21:3365-9.
126. **Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV et al.** *Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women.* Am J Obstet Gynecol. 2012;207:59.e1-7.
127. **Englund JA.** *The influence of maternal immunization on infant immune responses.* J Comp Pathol. 2007;137(Suppl 1):S16-9.
128. **Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB et al.** *Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy.* Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1257-60.
129. **Healy CM, Rench MA, Baker CJ.** *Implementation of cocooning against pertussis in a high risk population.* Clin Infect Dis. 2011;52:157-62.
130. **Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini CH, Jennings CH et al.** *Infant pertussis: who was the source?* Pediatr Infect Dis J. 2004;23:985-9.
131. **Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M et al.** *Transmission of Bordetella pertussis to young infants.* Pediatr Infect Dis J. 2007;26:293-9.
132. **Dylag AM, Shah SI.** *Administration of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine to parents of high-risk infants in the neonatal intensive care unit.* Pediatrics. 2008;122:e550-5.
133. **Healy CM, Rench MA, Castagnini LA, Baker CJ.** *Pertussis immunization in a high-risk postpartum population.* Vaccine. 2009;27:5599-602.
134. **Walter EB, Allred N, Rowe-West B, Chmielewski K, Kretsinger K, Dolor RJ.** *Cocooning infants: Tdap immunization for new parents in the pediatric office.* Acad Pediatr. 2009;9:344-7.
135. **Forsyth K, Nagai M, Lepetic A, Trindade E.** *Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region: recommended strategies and implementation considerations.* Pediatr Infect Dis J 2005;24(5 Suppl):S93-7.
136. **Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D.** *Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005.* Euro Surveill. 2007;12:E11-2.
137. **Spearing NM, Horvath RL, McCormack JG.** *Pertussis: adults as a source in healthcare settings.* Med J Australia. 2002; 177:568-9.
138. **Ward A, Caro J, Bassinet L, Housset B, O'Brien JA, Guiso N.** *Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26:288-92.
139. **Calugar A, Ortega-Sánchez I, Tiwari T, Oakes L, Jahre J, Murphy T.** *Nosocomial Pertussis: Costs of an Outbreak and Benefits of Vaccinating Health Care Workers.* Clin Infect Dis. 2006; 42:981-8.
140. WHO. *Pertussis vaccines: WHO position paper.* Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:385-400.
141. **Salleras L.** *Vacunación frente a la tos ferina en el adolescente y adulto: una estrategia marcada por la epidemiología.* Vacunas. 2007;8:1-2.
142. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. L. Salleras (Coordinador), JM. Bayas, F. Calbo, M. Campins, J. Castrodeza, A. Cerrillo, M. Conde, A. Domínguez, V. Domínguez, JA. Forcada, A. Gil, JR. de Juanes, MC Saenz. *Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones o conductas de riesgo (actualización del año 2009).* Vacunas. 2010;11 (supl. 2):204-15.
143. CDC. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR. 2009;58:374-5.
144. CDC. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR. 2011;60:1279-80.
145. CDC. ACIP Adult Immunization Working Group. *Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013.* MMWR. 2013;62:9-18.
146. CDC. *Recommended adult immunization Schedule – United States, 2011.* MMWR. 2011;60:1-4.
147. **Francis PT.** *Maternal vaccination against pertussis.* Lancet Infect Dis. 2008;8:214, author reply 214-5.
148. **Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA.** *Role of maternal pertussis antibodies in infants.* Pediatr Infect Dis J. 2005;24 (Suppl.5):S62-5.
149. **Riffelmann M, Littmann M, Hülse C, von König CH.** *Antibody decay after immunisation of health-care workers with an acellular pertussis vaccine.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:275-9.
150. **Littmann M, Hülse C, Riffelmann M, Wirsing von König CH.** *Long-term immunogenicity of a single dose of acellular pertussis vaccine in paediatric health-care workers.* Vaccine. 2008;26:2344-9.
151. **Christie CDC, Garrison KM, Kiely L, Gupta RK, Heubi J, Marchant CD.** *A trial of acellular pertussis vaccine in hospital workers during the Cincinnati pertussis epidemic of 1993.* Clin Infect Dis. 2001;33:997-1003.
152. **Hees L, Afroukh N, Floret D.** *Vaccination coverage among health care workers in the pediatric emergency and intensive care department of Edouard Herriot hospital in 2007, against influenza, pertussis, varicella, and measles.* Arch Pediatr. 2009;16:14-22.
153. CDC. *Updated recommendations for the use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine in the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010.* MMWR. 2011;60:13-5.

Capítulo 4

VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

A. Domínguez^{1,2}, Salleras L^{1,2}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

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

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La infección crónica del virus de la hepatitis B es una causa principal de cirrosis y de cáncer hepático y uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial (1). Cada año más de 600.000 personas infectadas por virus de la hepatitis B (VHB) mueren por enfermedad crónica hepática (2) y se ha identificado la replicación del virus como el elemento clave de las lesiones hepáticas y de la progresión de la enfermedad (1). La presencia del antígeno de superficie que caracteriza la infección aguda y crónica se detectó en la década de los 60 en un aborigen australiano, por lo que se denominó Antígeno de Australia. Tras la introducción de la vacuna en Australia en 1988 en los aborígenes y en 1990 en todos los recién nacidos, se ha observado una reducción de hepatitis crónicas de alrededor de 70% en relación a las cohortes no vacunadas y muestra una tendencia continuada al descenso (3).

En la época prevacunal, a principios de los años 80, las infecciones por el virus de la hepatitis B constituían un importante problema de salud pública en España que ocasionaba un elevado coste sanitario y socioeconómico (4-11).

Un estudio realizado por García Fulgueiras estimó que los años de vida perdidos ajustados por discapacidad a causa de la hepatitis B en el año 2006 en España con una tasa de descuento del 3% y ponderado por la edad fueron 8.263, de los que 5.021 fueron atribuibles a cirrosis y 2.005 a hepatocarcinoma (12).

Patrón de endemicidad

Según Bruguera y Salleras, en aquel entonces la prevalencia de portadores crónicos en la población adulta era del 1%, la incidencia anual estimada de hepatitis B clínica estaba entre los 20 y los 30 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B en la población adulta era de alrededor del 20 por 100, conformando todo ello un patrón seroepidemiológico de tipo intermedio semejante al de los demás países del área mediterránea, como Grecia e Italia, pero acercándose al patrón de endemicidad baja propio de los países desarrollados (4, 5, 13).

Morbilidad

Según Bruguera a principios de los años 80 se producían cada año en España un mínimo de 15.000 hepatitis agudas ictericas, 150 hepatitis agudas fulminantes, 4.500 hepatitis crónicas, 1.200 cirrosis hepáticas y 240 carcinomas hepatocelulares como consecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B (Tabla I) (4).

Tabla I. Incidencia estimada de las enfermedades causadas por el virus de la hepatitis B en España en la época prevacunal

Patología	Incidencia estimada (cifras absolutas)
Hepatitis aguda	60.150
Asintomática	39.000
Anictérica	6.000
Ictérica	15.000
Fulminante	150
Hepatitis crónica	4.500
Cirrosis hepática	1.200
Carcinoma hepatocelular	240

FUENTE: Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la hepatitis B en España. Med Clin (Barc) 1990; 95: 470-5.

El coste socioeconómico en gastos sanitarios y pérdida de productividad como consecuencia de la enfermedad y sus complicaciones era también muy importante. Hay que tener presente que el coste de tratar a un enfermo de hepatitis B aguda por aquellos años no bajaba de las 100.000 pesetas (10).

En los últimos años se ha producido una importante reducción en la incidencia de la enfermedad como consecuencia de la puesta en marcha de medidas higiénicas preventivas como el cribado de HBsAg en los bancos de sangre, y sobre todo como consecuencia de la vacunación sistemática de la población infantil y de los grupos de riesgo de la población adulta. A pesar de ello, la enfermedad constituye todavía un importante problema de salud pública (14).

Factores de riesgo

Los mecanismos de transmisión predominantes en cuatro estudios publicados antes de la introducción de la vacunación fueron el consumo de drogas por vía parenteral (alrededor del 45% de los casos), el contacto sexual (13%), la profesión sanitaria (12%) y las transfusiones (4%), siendo el resto desconocido (15-18).

Los estudios seroepidemiológicos efectuados por Salleras et al en Cataluña (5) (Figura 1) pusieron de manifiesto que el riesgo de contraer la infección y de padecer la enfermedad era elevado durante la adolescencia y edad adulta joven (lo cual se corresponde con los mecanismos de transmisión predominantes) y bajo en los lactantes y niños pequeños (bajo nivel de transmisión horizontal). Bruguera et al estimaron que en

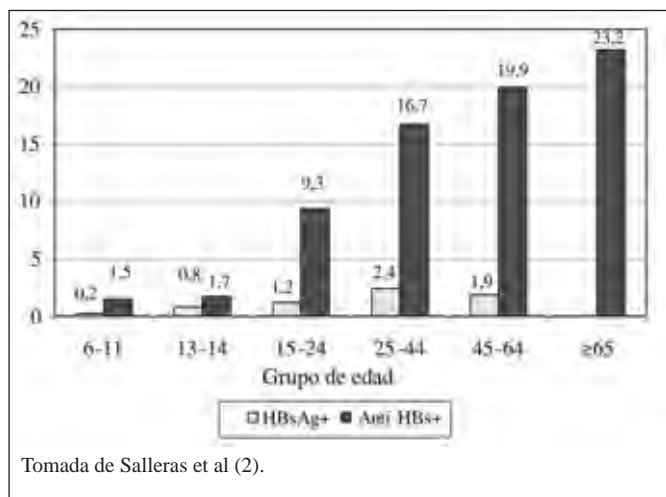


Figura 1. Prevalencia de marcadores de la infección por el virus de la hepatitis B en la población de Cataluña, 1989.

Cataluña, antes de la introducción de la vacuna, cada año el 0,2 por 100 de los recién nacidos se convertían en portadores crónicos de HBsAg por transmisión perinatal a partir de las madres infectadas, el 1% de las gestantes) (19). Este bajo nivel de prevalencia de HBsAg se mantenía estable durante toda la edad infantil, como consecuencia de los bajos niveles de transmisión horizontal y sólo se incrementaba en la adolescencia y edad adulta joven, en las que eran prevalentes los mecanismos de transmisión parenteral y sexual antes mencionados (5).

En cuanto a la morbilidad declarada, la máxima incidencia de casos se daba en el grupo de edad de 5 a 14 años (34,1%) seguido del de 25 a 34 años (24,7%). Todo ello permitía prever que la vacunación universal en la preadolescencia tendría un impacto importante a corto plazo sobre la incidencia de la enfermedad (5).

VACUNAS FRENTE A LA HEPATITIS B

La disponibilidad de vacunas frente al virus de la hepatitis B de eficacia y efectividad probadas ha comportado que la vacunación haya pasado a ser la estrategia prioritaria para la prevención y control de esta enfermedad tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados (20).

La vacuna de la hepatitis B previene la infección y la enfermedad clínica aguda, y presenta la ventaja adicional de prevenir las complicaciones crónicas de la infección (hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular). De hecho, esta vacuna fue la primera vacuna comercializada con potencial para la prevención de un cáncer (20, 21).

La vacuna antihepatitis B plasmática comercializada a principios de los años 80 fue sustituida a mediados de esta década en los países desarrollados por la vacuna obtenida por recombinación genética. En ambas vacunas el antígeno inmunizante es el HBsAg, obtenido de plasma humano en la primera vacuna y expresado en levaduras o células de mamíferos en la recombinante (22).

En la Tabla II se relacionan las características técnicas de las dos vacunas recombinantes comercializadas en España: Engerix B de GSK y HB Vaxpro de Aventis Pasteur MSD. De ambas vacunas existen formulaciones para niños y adolescentes (10 µgr de HBsAg en la vacuna de GSK y 5 µgr en la

Tabla II. Vacunas antihepatitis B disponibles en España para uso en adultos

	ENGERIX B	HB VAXPRO	FENDRIX
Fabricante	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline
Antígeno	10 µgr (0,5 ml) 0-15 años 20 µgr (1 ml) ≥11 años	5 µgr (0,5 ml) 0-15 años 10 µgr (1 ml) ≥16 años 40 µgr (1 ml) insuficiencia renal y diálisis	20 µgr (0,5 ml) ≥15 años Insuficiencia renal y diálisis
Adyuvante	Hidróxido de aluminio	Sulfato hidroxifosfato de aluminio	Fosfato de aluminio y AS04C
Pauta vacunal	10 µgr ≤ 15 años 0, 1, 6 0, 1, 2, 12 20 µgr 11-15 años 0, 6 20 µgr ≥ 16 años 0, 1, 6 0, 1, 2, 12 20 µgr ≥ 18 años 0, 7, 21 días, 12 meses 20 µgr insuficiencia renal y diálisis 2 dosis de 20 µgr 0, 1, 2, 6	5 µgr ≤ 15 años 0, 1, 6 0, 1, 2, 12 10 µgr ≥ 16 años 0, 1, 6 0, 1, 2, 12 40 µgr insuficiencia renal y diálisis 0, 1, 6	Insuficiencia renal y diálisis ≥15 años 0, 1, 2, 6

de Aventis Pasteur MSD) y para adultos (20 y 10 µgr, respectivamente). De ambos laboratorios se dispone, además, de una formulación HBvaxpro 40 µg y Fendrix 20 µg, respetivamente, para adultos en hemodiálisis (23).

Inmunogenicidad de la vacuna

Ambas vacunas han demostrado ser muy inmunógenas en niños, adolescentes y adultos sanos. Se consideran protectores niveles de anticuerpos circulantes de antiHBs de 10 mIU/ml (5). Estos niveles se alcanzan en el 95% de los vacunados con tres dosis (0, 1-2, 4-6 meses) (22, 24). El intervalo entre la segunda y tercera dosis debe ser de 2 meses como mínimo (25).

En adolescentes y adultos jóvenes, 2 dosis administradas con un intervalo de 6 meses proporcionan niveles de anticuerpos similares a los de la pauta de 3 dosis (26, 27). Una de las vacunas recombinantes, recombivax HB (HB vaxpro en España) ha sido autorizada para su administración en dos dosis en adolescentes de 11-15 años en Estados Unidos en su formulación de 10 µgr, debiéndose dar la segunda dosis de 4 a 6 meses después de la primera (27). La administración de una dosis booster a los 2 años de la segunda desencadena una buena respuesta anamnésica, lo que significa que la inmunización básica con este régimen da lugar a buenos niveles de memoria inmunológica (28-30).

La inmunogenicidad depende de la edad en el momento de la vacunación y la inmunocompetencia (20). Los adolescentes y adultos jóvenes son los que mejor responden a la vacuna (20, 22). Las personas de más de 40 años, los inmunodeprimidos tales como los trasplantados o los infectados por el VIH, así como los pacientes en hemodiálisis, pueden no responder bien a la vacunación (4). El padecimiento del síndrome de Down, el consumo de tabaco, la obesidad y las enfermedades crónicas cardíacas y pulmonares también parecen comprometer la respuesta inmunitaria al HBsAg (20, 22). En algunos sujetos la no respuesta parece estar determinada genéticamente, estando varios genes involucrados (20).

Eficacia protectora de la vacuna

La eficacia protectora de la vacuna antihepatitis B administrada antes de la exposición a la infección ha sido demostrada en varios ensayos clínicos controlados efectuados en homosexuales varones (24, 31, 32), personal sanitario (33) y pacientes en hemodiálisis (34). La eficacia protectora encontrada ha oscilado entre 80 y 100%. En estos estudios se ha observado que los individuos que habían desarrollado niveles de anticuerpos antiHBs superiores a los 10 mIU/ml quedaban completamente protegidos.

No se han efectuado ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia protectora de la vacuna en adolescentes o adultos jóvenes sin factores de riesgo por dificultades logísticas (el tamaño necesario hacía que estos estudios fueran imposibles en la práctica), pero dados los buenos niveles de respuesta inmunitaria en los individuos inmunizados en estas edades, es de esperar que la eficacia protectora se aproxime al 100%.

Aunque la vacuna deriva de un solo genotipo de virus de la hepatitis B, se cree que la eficacia protectora de la vacuna es idéntica en los demás genotipos (35).

No se conoce con precisión la duración de la protección conferida por la vacuna frente a la infección por el virus de la hepatitis B, pero la protección frente a la enfermedad clínica parece muy prolongada, de 15 o más años, y es probable que en los individuos vacunados durante la adolescencia y edad adulta joven dure toda la vida (32). Aunque los títulos de anticuerpos antiHBs pueden declinar con el tiempo o incluso desaparecer, la memoria inmunológica conferida por la vacuna hace que el contacto con el virus salvaje desencadene una respuesta inmunitaria anamnésica que yugule la infección o como máximo se produzca una infección inaparente. Como consecuencia de ello, en la actualidad no se recomiendan vacunaciones de recuerdo en los adolescentes y adultos jóvenes sanos (36-39). Estas dosis booster sólo se recomiendan para los sujetos inmunodeprimidos como los pacientes en hemodiálisis o niños afectos de síndrome de Down, cuando los niveles de anticuerpos descienden por debajo de 10 IU/ml (36). Aunque algunos autores sugieren que la administración de un dosis de recuerdo comporta un beneficio en términos de seroprotección (40).

Impacto de los programas de vacunación universal

A nivel internacional el impacto de la introducción de la vacuna antihepatitis B ha sido dramático (41). En los países del sudeste asiático, en los que la transmisión perinatal era muy importante en la época prevacunada, la puesta en marcha de programas masivos de vacunación de la población infantil se ha traducido en una reducción dramática en la incidencia de la enfermedad, en la prevalencia de portadores crónicos y en la incidencia de las complicaciones crónicas de la infección (42-44).

En Taiwán, en la época prevacunada, el 18% de las gestantes era HBsAg+ (el 50% de ellas HBeAg+) y el 6,5% de los recién nacidos se infectaban por vía perinatal, convirtiéndose la mayoría de ellos en portadores crónicos. En aquel entonces la prevalencia de HBsAg+ en los menores de 15 años era del 9,8%, la mortalidad por hepatitis B aguda en los lactantes era de 5,31 por 100.000 habitantes y la incidencia de carcinoma hepatocelular en los niños de 6 a 14 años de 0,70 por 100.000 (45).

El año 1984 se inició la vacunación de todos los recién nacidos hijos de madres HBsAg+ y a partir de 1986 se pasó a inmunizar de forma sistemática a todos los recién nacidos.

El impacto de la intervención ha sido dramático: en 1999, 15 años después del inicio de la vacunación de los recién nacidos, la prevalencia de HBsAg+ en los menores de 15 años se había reducido al 0,7%, la mortalidad por hepatitis B fulminante en los lactantes al 1,71 por 100.000 y la incidencia de carcinoma hepatocelular en los niños de 6 a 14 años al 0,36 por 100.000 (45).

En Alaska, un programa de vacunación masiva de la población infantil indígena tuvo también resultados dramáticos a medio plazo, consiguiendo la práctica eliminación de la transmisión de la infección en la cohorte vacunada (46).

En Estados Unidos, durante el período 1990-2002, la incidencia de hepatitis B clínica se redujo en el 89% en gran medida como consecuencia de la vacunación (47).

En Europa la incidencia de la hepatitis B ha disminuido de forma muy marcada tras la introducción de los programas de vacunación, pasando de una incidencia de 6,7/100000 en 1995 a

1,5/100000 en 2005 (41). Los datos de prevalencia más recientes muestran que en Europa la prevalencia de HBsAg está en unos niveles muy bajos, que oscilan entre 8% y 0,5% (48).

En 1991 el Departamento de Salud del Gobierno Autónomo de Cataluña puso en marcha un programa de vacunación universal frente a la hepatitis B de los preadolescentes (49).

El programa consiste en la administración de tres dosis de vacuna antihepatitis B (formulación para niños) a los niños de 12 años en las escuelas (0, 1, 6 meses). Las dos primeras dosis se administran durante el primer trimestre del curso escolar y la tercera durante el segundo o tercer trimestre (49).

Las coberturas vacunales alcanzadas han sido muy elevadas (94%), lo que se ha traducido en un impacto dramático en la incidencia de la infección y de la enfermedad en los adolescentes y adultos jóvenes de la cohorte vacunada. La prevalencia de antecedente de infección por el virus de la hepatitis B (antiHBc+) en el grupo de edad de 15 a 24 años se ha reducido en un 90%, habiendo pasado de 9,3 por 100 en 1986 al 0,9 por 100 en 2001) y la morbilidad declarada en el grupo de edad de 12 a 23 años se ha reducido en un 80% (49, 50). Es probable que la reducción real haya sido bastante mayor, ya que durante los últimos 15 años ha mejorado mucho el sistema de enfermedades de declaración obligatoria en Cataluña. Además, una parte importante (el 35%) de los casos declarados en los últimos años ha ocurrido en adolescentes y adultos jóvenes inmigrantes que no habían sido vacunados en sus países de origen y no se habían beneficiado del programa de vacunación de los preadolescentes de Cataluña (49, 50).

El impacto del programa es similar o incluso mejor del observado en otros países desarrollados que también han puesto en marcha programas masivos de vacunación de los preadolescentes (Italia y Canadá) (51-53).

ESTRATEGIAS VACUNALES RECOMENDADAS

La primera vacuna antihepatitis B, la plasmática, disponible a principios de los años 80, se obtenía de plasma humano, lo que hacía que su precio fuera elevado y su disponibilidad limitada. Por esta razón, los programas de vacunación antihepatitis B se centraron, en un primer momento, en los individuos de grupos de riesgo de la población adulta y en los recién nacidos de madres HBsAg+ (22, 54-56).

La disponibilidad en la segunda mitad de la década de los 80 de vacunas obtenidas por recombinación genética, más baratas y seguras que las obtenidas de plasma humano, abrió el camino a los programas de vacunación universal frente a la hepatitis B (22, 54-56).

En los países en desarrollo, de elevada endemicidad, en los que el mecanismo de transmisión predominante era la vía perinatal en los recién nacidos de madres portadoras de antígeno Australia y la horizontal durante la edad infantil, la estrategia elegida fue la vacunación de todos los recién nacidos (55, 56). Esta estrategia, al incorporar la vacuna antihepatitis B al calendario de vacunaciones sistemáticas, facilitaba claramente el cumplimiento de la vacunación con tres dosis de vacuna (55, 56).

En los países desarrollados, en los que la transmisión perinatal y horizontal durante la edad infantil no juega un papel importante en la epidemiología de la infección y en los

que la mayoría de las infecciones ocurren en la adolescencia y edad adulta joven a través de la transmisión sexual, del uso de drogas por vía parenteral o como consecuencia de viajes a países exóticos, las estrategias posibles de vacunación universal a elegir eran tres: vacunación de los lactantes, vacunación de los preadolescentes y vacunación de ambos grupos de población (56-58). La primera estrategia garantizaba elevados niveles de cobertura vacunal con tres dosis vacunales, pero tenía la desventaja de que los beneficios de la vacunación no se obtendrían previsiblemente hasta 15 o 20 años más tarde (56). La vacunación de los preadolescentes obtendría beneficios mucho más pronto, pero buenos niveles de cobertura vacunal sólo podrían alcanzarse efectuando la vacunación en las escuelas. Por último, la tercera estrategia garantizaba la consecución de beneficios a corto y largo plazo, pero a un coste sustancialmente mayor (56).

En los países desarrollados con endemicidad intermedia (España, Italia, Francia, Canadá y algunas áreas de Estados Unidos), la estrategia elegida fue la vacunación de los preadolescentes con objeto de obtener resultados a corto plazo, aunque en la mayoría de ellos se decidió también, más pronto o más tarde, la vacunación de los lactantes (5, 59, 60).

Los programas de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas han logrado elevados niveles de cobertura vacunal y un impacto sustancial sobre la epidemiología de la enfermedad en los países en donde se han implementado (49, 50, 61). El cumplimiento de las tres dosis vacunales ha sido, por lo general, inferior al 100%, pero ello no parece haber afectado a la efectividad del programa (49, 50).

La alternativa de vacunar en la adolescencia junto a la inmunización activo-pasiva de los niños nacidos de madre HBsAg es la que se mostró más costo-efectiva (62).

La hospitalización por hepatitis B aguda en España es de 1,65 por 100.000 personas-año y no ha cambiado en España en el periodo 2001-2006, correspondiendo la máxima incidencia al grupo de edad de 20 a 39 años, con una tasa de 2,33 por 100.000 personas-año, mientras que en los menores de 20 años es de 0,43 por 100.000 (63).

En un estudio de seroprevalencia realizado en hospitales de Madrid en 2007-2008 se observó que la prevalencia de HBsAg en mujeres embarazadas españolas fue 1,1%, mientras que en las extranjeras fue del 2% (64), presentando a los de origen asiático un prevalencia muy superior (11,1%).

Un estudio realizado en inmigrantes recientes que acudían a centros de atención primaria de la región de Barcelona durante 2006 y 2007 observó que la prevalencia de HBsAg fue 5,9%, siendo las personas del africa subsaharianas las que presentaron una mayor prevalencia (18,2%), seguido por las personas provenientes de Europa oriental (13,1% y sudeste asiático (7,1%).

En un estudio realizado por Rivas et al (65) en usuarios de drogas por vía parenteral de pacientes que acudieron a dos hospitales universitarios de la región de Barcelona en diferentes periodos de tiempo mostró que la prevalencia de HBsAg pasó de 9,3 en el período 1987-1991 a 1,8 en el periodo 2002-2006. La inmunidad inducida por la vacuna pasó del 3,7% en el periodo 1987-1991 a 19,9% en el periodo 2002-2006. Sin embargo, este porcentaje es claramente subóptimo si tenemos en cuenta que la vacuna se ofrece de manera gratuita a todos los drogadictos por vías parenteral (65).

Un estudio realizado por Perez et al en un cohorte de pacientes con infección por VIH (66) en la que participan pacientes de 30 hospitales de 13 comunidades autónomas la prevalencia de HBsAg fue 5,8 % y se asoció a ser usuario de drogas por vías parenteral (OR 1,71; IC95% 1,11-2,63), a tener un origen de África subshariana (OR 3.3; IC95% 2,2-5,92) o del norte de África (OR 2,96; IC95% 1,21-7,23).

En un estudio realizado en un hospital de Madrid, durante un periodo de 3 años estimaron que la incidencia de infección HBsAg era de 100.000 personas-año, siendo los pacientes fundamentalmente varones (61%) e inmigrantes (53%) y con edad comprendida entre 20 y 40 años (59%) (67).

En un estudio realizado por Cifuentes et al (68) en pacientes infectados por el VIH en un hospital universitario de Andalucía la prevalencia global de HBsAg fue 4,4%, pero en usuarios de drogas por vía parenteral fue 5% y 5,3% en varones homosexuales. El 22,3% de los susceptibles habían sido vacunados frente a la hepatitis B.

CONCLUSIONES

Aunque en los últimos años la morbilidad declarada por hepatitis B ha disminuido considerablemente, esta enfermedad todavía constituye un importante problema de salud pública en España que es susceptible de prevenir mediante la vacunación.

La vacunación de los grupos de riesgo sólo permitirá prevenir un pequeño porcentaje de esta morbilidad. Sólo la vacunación universal de la población infantil y, en especial, de los preadolescentes, puede conducir al control de esta enfermedad en nuestro país. Para ello se recomienda la vacunación universal de los preadolescentes a los 12 años en las escuelas en tanto no alcance los 12 años de edad la cohorte de niños vacunados de forma rutinaria con la hepatitis B cuando eran lactantes. A partir de entonces deberá cesar la vacunación de los preadolescentes, ya que la inmunización básica antihepatitis B durante el primer año de edad habrá dejado protegido al niño frente a la hepatitis B para toda su vida.

Aunque algunos autores sugieren que la respuesta anamnésica cuando se produce una exposición en vacunados al virus de la hepatitis B es subóptima (69), diversos estudios indican que los vacunados 5-20 años antes han obtenido una respuesta anamnésica adecuada (70-72).

En el estudio de Oviedo et al (73) se muestra que la incidencia de hepatitis B en Cataluña ha disminuido globalmente debido a la vacunación de los preadolescentes, pero que en los últimos años se ha observado un ligero incremento que se ha relacionado al aumento de la población inmigrante, especialmente varones jóvenes.

La información sobre coberturas en grupos de riesgo es muy pobre (41).

A pesar de los programas de vacunación universal, en personas de grupos de riesgo siguen produciéndose casos, por lo que la vacunación de las personas pertenecientes a grupos de riesgo debe reforzarse (73, 74) y especialmente los inmigrantes de origen asiático en los que prevalencia de infección en adultos es todavía elevada (75).

La efectividad de los programas de vacunación en grupos de riesgo depende la cobertura que se alcance en dichos grupos (76), pero es difícil tener datos globales.

Posibles catch up en grupos de riesgo como personas que requieren sangre o derivados, pacientes hemodializados, receptores de trasplantes de órganos sólidos, internos en prisiones, usuarios de drogas por vía parenteral, convivientes y contactos sexuales de personas con hepatitis B crónica, personas con múltiples parejas sexuales, sanitarios y otros que puedan exponerse a sangre y derivados por motivos profesionales (77).

Correspondencia:

Luís Salleras
Departamento de Salud Pública
Casanova, 143. 08036 Barcelona
e-mail: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Liaw YF, Chu CM. *Hepatitis B virus infection*. Lancet. 2009; 373:582-92.
2. Van Damme P, Ward J, Shouval D, Wiersma S, Zanetti A. *Hepatitis B*. Vaccines. En: Plotkin SA, Orentin WA, Offit PA, editores. Vaccines, 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013; p. 206-234.
3. Liu B, Guthridge S, Li SQ, Markey P, Krause V, McIntyre P, et al. *The end of the Australia antigen? An ecological study of the impact of universal newborn hepatitis B vaccination two decades on*. Vaccine. 2012;30:7309-14.
4. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. *Epidemiología de la hepatitis B en España*. Med Clin (Barc). 1990;95:470-5.
5. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Bayas JM, et al. *Prevalence of Hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents*. Eur J Epidemiol. 1992;8:640-4.
6. Jara P, Bruguera M. *Hepatitis B in pregnant women and children*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26 (Suppl 7):66-70.
7. Sánchez Quijano A, Lissen Otero E, García Pesquera F, Herrera Castro C, Castro Artigas R, Carmona González M, et al. *Prevalencia de los marcadores serológicos de los virus A y B de la hepatitis en donantes voluntarios de Sevilla*. Gastroenterol Hepatol. 1983;6:62-6.
8. Esteban JI, Esteban R, Seijo G et al. *Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B en hijos de madre portadora del HBsAg*. An Med Intern (Madr). 1984;4:112-5.
9. Vargas V, Pedreira JD, Esteban R, Hernández JM, Piqueras J, Guardia J. *Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en población sana*. Med Clin (Barc). 1982;75:265-7.
10. Jönsson B. *Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination*. Postgrad Med J. 1987;63(suppl 2):S27-32.
11. Lavanchy D. *Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention*. J Clin Virol. 2005;34(suppl 1):S1-3.
12. García-Fulgeiras A, García-Pina R, Morant C, de Larrea-Baz NE, Alvarez E. *Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding problem*. J Viral Hepat. 2011; 18:e453-e460.
13. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. *Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996*. Vaccine. 2000;18:2345-50.
14. Bruguera M, Forn X. *Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quién puede protegerse?* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:443-7.
15. Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Caballería J, Rodés J. *Hepatitis vírica aguda. Características epidemiológicas de la hepatitis A, B y no A no B*. Gastroenterol Hepatol. 1982;5:237-42.
16. San Miguel G, Ortiz de Diego R, Casafont F, Carpintero E, Luceño A, Pons Romero F. *Epidemiología de la hepatitis A, B y no A no B en medio hospitalario*. Med Clin (Barc). 1984;82:534-7.
17. Olmo JA, Chirivella T, Serra MA, Rodrigo V, Aparisi L, Escudero A, et al. *Hepatitis aguda por virus B: aspectos actuales de su epidemiología, diagnóstico y evolución*. An Med Intern (Madr). 1985;9:423-7.
18. Buti M, Esteban R, Jardí R et al. *Epidemiología de la hepatitis aguda B*. Gastroenterol Hepatol. 1988;11:514-7.

19. Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Salleras L. *Catalonian programme to control of hepatitis B. Working group on the control of viral hepatitis*. Munich, 22-25 abril 1991.
20. Koff RS. *Hepatitis A, Hepatitis B, and Combination Hepatitis Vaccines for Immunoprophylaxis*. An Update. *Digest Dis Sciences*. 2002;47:1183-94.
21. Chang MH. *Cancer prevention by vaccination against hepatitis B*. *Recent Results Cancer Res*. 2009;181:85-94.
22. Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. *Hepatitis B vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, 2004; p. 299-338.
23. Kundi M. *New hepatitis B vaccine formulated with an improved adjuvant system*. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6:133-40.
24. 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;833-41.
25. Centers for Disease Control and Prevention: *Recommended childhood immunization schedule: United States, 2001*. *MMWR*. 2001;50:7-10.
26. Marsano LS, West DJ, Chan I, Hesley TM, Cox J, Hackworth V, et al. *A two-dose hepatitis B vaccine regimen: Proof of priming and memory responses in young adults*. *Vaccine*. 1998;16:624-9.
27. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. *A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: Antibody responses, safety, and immunologic memory*. *Pediatrics*. 2001;107:626-31.
28. Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S, Settergren B, Tarnvik A. *Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose*. *Vaccine*. 1986;17:2162-5.
29. Milne A, Waldon J. *Recombinant DNA hepatitis B vaccination in teenagers: effect of a booster at 5 1/2 years*. *J Infect Dis*. 1992;166:942.
30. Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA. *Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine*. *Vaccine*. 2001;19:3164-8.
31. 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.
32. 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.
33. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. *Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. Efficacy and subtype cross-protection*. *N Engl J Med*. 1982;307:1481-6.
34. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes CE, et al. *Hepatitis B vaccine in patients receiving haemodialysis: immunogenicity and efficacy*. *N Engl J Med*. 1984;311:496-501.
35. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. *A new genotype of hepatitis B virus: Complete genome and phylogenetic relatedness*. *J Gen Virol*. 2000;81:67-74.
36. CDC. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II. Immunization of adults. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus in United States*. *MMWR*. 2006;55(RR 16):1-25.
37. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. *Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination*. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-25.
38. Van Damme P, Van Herck K. *A review of the long term protection after hepatitis A and B vaccination*. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5:79-84.
39. European Consensus Groups on Hepatitis B Immunity. *Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?* *Lancet*. 2000;355:561-5.
40. Lu JJ, Cheng CC, Chou SM, Hor CB, Yang YC, Wang HL. *Hepatitis B immunity in adolescents and necessity for boost vaccination: 23 years after nationwide hepatitis B virus vaccination in Taiwan*. *Vaccine*. 2009;27:6613-8.
41. Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, D'Ancona F, Levy-Bruhl D, Giambi C, et al. *Hepatitis B immunization programmes in European Union, Norway and Iceland: where we were in 2009?* *Vaccine*. 2010;28:4470-7.
42. Zhou YH, Wu C, Zhuang H. *Vaccination against hepatitis B: the chinese experience*. *Chin Med J*. 2008;121:98-102.
43. Chien YC, Jan CF, Kuo HS, Chen CJ. *Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched*. *Epidemiol Rev*. 2006;28:126-35.
44. Zuckerman JN. *Vaccination against hepatitis A and B: developments, deployment and delusions*. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;5:456-9.
45. Chan CY, Lee SD, Lo KJ. *Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience*. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:121-6.
46. 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.
47. CDC. *Incidence of acute hepatitis B. United States 1990-2002*. *MMWR*. 2004;52:1252-4.
48. WHO. *Hepatitis B fact sheet; 2009*. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>
49. Salleras L, Bruguera M, Taberner JL, Domínguez A, Batalla J, Buti M. *Efectividad del programa masivo de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas de Cataluña*. *Med Clin (Barc)*. 2003;121 (Supl 1):79-82.
50. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Cardenaosa 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.
51. Giacchino R, Zancan L, Vajro P, Verucchi G, Resti M, Barbera C, et al. *Hepatitis B virus infection in native versus immigrant or adopted children in Italy following the compulsory vaccination*. *Infection*. 2001;29:188-91.
52. Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, Gallo G, Balocchini E, Ragni P, et al. *The impact of the hepatitis B mass immunization campaign on the incidence and risk factors of hepatitis B in Italy*. *J Hepatol*. 2000;33:980-5.
53. Patrick DM, Bigham M, NG H, White R, Tweed A, Skowronski DM. *Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students*. *Ped Infect Dis J*. 2003;22:874-7.
54. Bruguera M. *¿Cómo y a quién vacunar contra la hepatitis B en España?* *Med Clin (Barc)*. 1984;82:546-8.
55. Immunization Practices Advisory Committee. *Proteccion against viral hepatitis*. *MMWR*. 1985;34:329-35.
56. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Batalla J, Plans P. *Estrategias de vacunación antihepatitis B en Cataluña*. *Gastroenterol Hepatol*. 1993;16:140-6.
57. Kane MA, Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. *Hepatitis B infection in the United States: recent trends and future strategies for control*. *Am J Med*. 1989;87(Suppl 3A):11-3.
58. Immunization Practices Advisory Committee. *Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination*. *MMWR*. 1991;40 (N.RR-13):1-35.
59. Bonanni P. *Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization*. *Vaccine*. 1998;16:S17-22.
60. Salleras L. *Vacunaciones del adolecente*. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 931-46.
61. Bonanni P, Colombai R, Gasparini R, Lo Nostro A, Tiscione E, Tomei A, et al. *Impact of routine infant and adolescent hepatitis B vaccination in Tuscany, Central Italy*. *Pediatr Infect Dis*. 1999;18:677-82.
62. Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcens T, Trinxet C, Antón F, et al. *Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effective analysis*. *Vaccine*. 1997;15:1652-60.
63. Arteaga-Rodríguez A, Carrasco-Garrido P, López de Andres A, Santos J, Gil de Miguel A, Jiménez-García R. *Trends of acute hepatitis B hospitalizations, comorbidities, fatality rate, and costs associated with the hospitalization in Spain (2001-2006)*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:961-6.
64. Santiago B, Blázquez D, López G, Sainz T, Muñoz M, Alonso T, et al. *Perfil serológico en gestantes extranjerias frente a VIH, VHB, VHC, virus de la rubéola, Toxoplasma gondii, treponema Pallidum y Trypanosoma cruzi*. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:64-9.
65. Rivas I, Martínez E, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Torrens M, et al. *Hepatitis B virus serum profiles in injection drug users and rates of immunization over time in Barcelona: 1987-2006*. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110:234-9.
66. Pérez Cachafeiro S, Caro-Murillo AM, Berenguer J, Sefgura F, Gutierrez F, Vidal F, et al. *Association of patients' geographic origins with viral hepatitis co-infection patterns, Spain*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1116-9.

67. Poves E, del Pozo D, Costero B, Borrego G, Beceiro I, Sanz C, et al. *Incidencia diagnóstica de AgHBs positivo. Características epidemiológicas, clínicas y virológicas.* Rev Esp Enf Digest. 2012;104:10-5.
68. Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, Neukam K, Escassi C, García S, et al. *Prevalencia de los marcadores de infección de los virus de las hepatitis en pacientes portadores del Vih en el sur de España.* Enf Infecc Microbiol Clin. 2012;30:452-7.
69. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. *Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis.* Vaccine. 2010;28:623-31.
70. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. *Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study.* Lancet. 2005;366:1379-84.
71. Gabutti A, Romano L, Blanc O, Meacci F, Amendola A, Mele A, et al. *Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents.* Vaccine. 2007;25:3129-32.
72. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, De Wals P, Ouakki M, et al. *Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccination preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine.* Vaccine. 2013;31:448-51.
73. Oviedo M, Muñoz P, Carmona G, Borrás E, Batalla J, Soldevila N, et al. *The impact of immigration and vaccination in reducing the incidence of hepatitis B in Catalonia (Spain).* BMC Public Health. 2012;12:614.
74. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. *Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination.* Vaccine. 2009;27:6550-7.
75. Shuler CM, Fiore AE, Neeman R, Bell BP, Kuhnert W, Watkins S, et al. *Reduction in hepatitis B virus seroprevalence among US-born children of foreign-born Asian parents-benefit of universal infant hepatitis B vaccination.* Vaccine. 2009;27:5942-7.
76. Rots NY, Wijmenga-Monsuur AJ, Luytjes W, Kaaijk W, de Graaf TW, van der Zeijst BA, et al. *Hepatitis B vaccination strategies tailored to different endemicity levels: some consideration.* Vaccine. 2010;28:893-900.
77. WHO. *Hepatitis B vaccines: WHO position paper-recommendation.* Vaccine. 2010;28:589-90.



Capítulo 5

VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS A

A. Domínguez^{1,2}, L. Salleras^{1,2}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

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

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La hepatitis A ha sido percibida clásicamente como una enfermedad benigna, autolimitada, que no evoluciona a la cronicidad y que sólo muy raramente da lugar a manifestaciones extrahepáticas o evoluciona a hepatitis fulminante. Esto es cierto, por lo general, en los niños en los cuales las pocas infecciones que son clínicamente aparentes suelen ser muy benignas (1).

En los últimos años el concepto que se tenía de la enfermedad en los adultos ha cambiado (2, 3, 4). La mayoría de los casos tiene un curso benigno y nunca evoluciona a la cronicidad, pero en el 8-10% de los pacientes la enfermedad puede recidivar una vez concluida la fase aguda. Aunque raramente, puede dar lugar a manifestaciones extrahepáticas (vasculitis, crioglobulinemia, artritis, etc.) o evolucionar en forma fulminante e incluso ocasionar la muerte (letalidad del 0,1% en los menores de 14 años, del 0,3% en los de 15 a 39 años y del 2,1% en los mayores de 40 años) (3-5). Estas complicaciones graves se dan principalmente en los adultos con enfermedad hepática subyacente de origen alcohólico o viral (3-5).

A la vista de todo puede afirmarse que en los adultos la hepatitis A no siempre es una enfermedad benigna (3). Además afecta predominantemente a los jóvenes y adultos jóvenes, su incidencia es elevada, semejante a la suma de todas las demás hepatitis virales juntas, su coste sanitario y social es muy elevado y no se dispone de un tratamiento específico. Todo ello junto a la disponibilidad de intervenciones preventivas efectivas justifica su inclusión entre los problemas de salud pública prioritarios (3-5).

Patrón de endemidad

Las encuestas seroepidemiológicas efectuadas en los años 80 en muestras representativas de la población infantil y adulta de España han mostrado un patrón de endemidad intermedia, semejante al de los demás países del área mediterránea (6-11). La prevalencia de la infección es muy baja en la infancia (menos del 5% en los menores de 15 años) y aumenta rápidamente en los jóvenes y adultos jóvenes de tal forma que a partir de los 45 años la mayor parte de la población ya ha sido infectada (Figura 1) (6-11).

Las mismas encuestas seroepidemiológicas permiten observar una clara tendencia a la disminución de la prevalencia de la infección en los menores de 45 años (Figura 1) atribuible con toda seguridad a la mejoría de las condiciones generales de higiene y de saneamiento (6-11). Es de prever que esta tendencia continuará en el futuro igual que ha ocurrido en los países más desarrollados del centro y del norte de Europa, Estados Unidos y Japón, acercándonos al patrón de baja endemidad (12-18). Este cambio epidemiológico comportará



Figura 1. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis A, según la edad. Cataluña (España). 1989-2002.

en el futuro un crecimiento de la proporción de jóvenes y adultos susceptibles con el consiguiente incremento de las infecciones clínicas y de la letalidad (12).

En Cataluña, la tendencia decreciente de la prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población infantil se ha detenido en los últimos años, probablemente como consecuencia de la llegada masiva de niños inmigrantes que habrían entrado en contacto con el virus en su país de origen (19).

Es de destacar que en los viajeros internacionales a áreas endémicas, grupo de población con riesgo elevado de contraer la infección, la prevalencia es mucho más baja que en la población general, probablemente por ser de mayor nivel socioeconómico y de instrucción (20). En cambio, en los manipuladores de alimentos, grupo de población con riesgo de transmitir la infección a través de los alimentos que manipulan si la contraen, la prevalencia es semejante a la de la población general (20).

Morbilidad

La hepatitis A es la más frecuente de las hepatitis víricas en España (21, 22). Antes de la introducción de la vacunación cerca de un 50% de los casos de hepatitis vírica notificados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria, declarados entre 1990 y 1997, eran producidos por el virus A (21).

La morbilidad declarada era de unos 5 casos cada 100.000 habitantes, aunque se estima que la morbilidad real era entre 5 y 10 veces mayor (unos 1.500-3.000 casos al año). En el año 2011 se notificaron en España 713 casos, lo que corresponde a una tasa de 1,55 por 100.000 (23).

La distribución por edades de los casos declarados se correlaciona estrechamente con la seroepidemiología, siendo los jóvenes y adultos jóvenes los más afectados. Por ejemplo,

en Cataluña la mayor proporción de casos se daba en los adultos jóvenes de 20 a 29 años (29,4%), seguida de los adolescentes y jóvenes de 10 a 19 años (24,3%) (20).

La morbilidad hospitalaria sigue una distribución parecida, correspondiendo el 64% de los casos al grupo de edad de 11 a 40 años (24).

Es de destacar que durante la segunda mitad de la década de los noventa del siglo pasado, la morbilidad hospitalaria mostró una tendencia ascendente (22).

Factores de riesgo

El contacto personal con un caso de la enfermedad es el principal factor de riesgo de contraer la hepatitis A en Cataluña (Figura 2) (21). Este antecedente se daba en el 31% de los casos declarados durante el período 1991-1993, antes de la introducción de la vacuna.

La relación con una guardería infantil (8,7% de los casos), el consumo de pescado crudo o agua contaminada (4,5%), el viaje a una área endémica (4,3%) y la homosexualidad masculina (3,6%) son otros factores de riesgo conocidos de la hepatitis A en Cataluña. Es de destacar, no obstante, que en el 47,8% de los casos no se pudo encontrar ningún factor de riesgo (Figura 2) (21).

Este patrón de distribución de los factores de riesgo es semejante al encontrado en Estados Unidos con la diferencia de que en Cataluña el uso de drogas por vía parenteral no aparece como factor de riesgo de esta enfermedad (21, 25).

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD E IMPACTO DE LA VACUNACIÓN

Vacuna antihepatitis A

Las primeras vacunas antihepatitis A inactivadas fueron comercializadas a mediados de los años 90 del siglo pasado. En la Tabla I se relacionan las características técnicas de las tres vacunas antihepatitis A comercializadas en España. La vacuna de Berna es de formulación única. Las de GlaxoSmithKline y Aventis Pasteur MSD tienen formulaciones para niños y adultos. Aunque existen pequeñas diferencias genéticas entre los virus

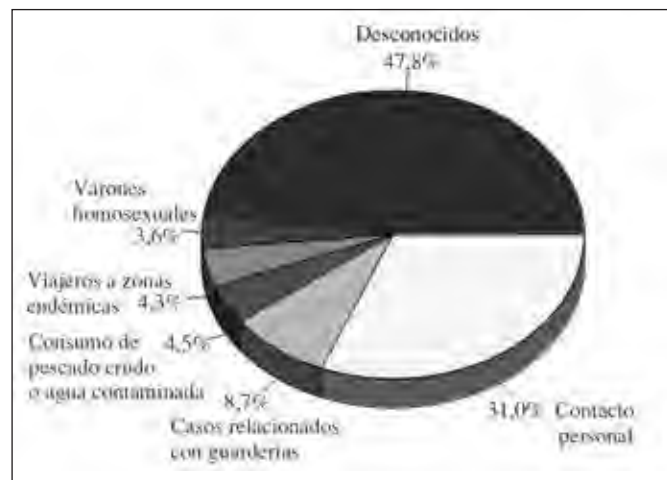


Figura 2. Factores de riesgo de la hepatitis A. Cataluña 1992-1993.

de la hepatitis A circulantes en diferentes países, las similitudes son suficientes para que todas estas vacunas protejan frente a todas las cepas del virus (26, 27).

También existe una vacuna viva atenuada que se ha mostrado inmunogénica en estudios realizados en China y en la India. La vacuna utiliza la cepa H2 obtenida a partir de cultivo celular de la cepa HM175 y se administra en una sola dosis por vía subcutánea (4).

Inmunogenicidad

Aunque no se ha establecido de forma tan firme como en los anticuerpos antiHBs, se cree que concentraciones de anticuerpos antiHVA de entre 10 y 20 mIU/ml son neutralizantes del virus salvaje y protegen frente a la infección (27).

Después de la infección natural por el virus de la hepatitis A, los anticuerpos circulantes pueden alcanzar niveles de más de 1000 mIU/ml. Niveles semejantes se han observado tras la vacunación en el deltoides con dos dosis de vacuna separadas por 6-18 meses de intervalo (28-30). Según un informe de la OMS de 2012 el intervalo de tiempo transcurrido entre la primera y la segunda dosis es flexible, pudiéndose administrar la segunda dosis hasta 4 ó 5 años después de la primera dosis (31). Se recomienda no utilizar la vía subcutánea ya que la respuesta inmunitaria puede ser bastante menor (32).

La respuesta inmunitaria es menor, pero suficiente en las personas de más de 40 años, sujetos inmunodeprimidos, pacientes afectados de enfermedades crónicas (33-35) y pacientes que han recibido inmunoglobulina (36). Los pacientes que padecen enfermedad hepática descompensada y los que han recibido trasplante hepático responden peor que los sujetos con enfermedad hepática leve (37, 38). Además, en los pacientes trasplantados que han respondido bien a la vacunación los anticuerpos descienden rápidamente alcanzando niveles por debajo del dintel de seroconversión en menos de 2 años (39).

Aunque poco después de la segunda dosis las concentraciones de anticuerpos declinan rápidamente, Van Herck y Van Damme (40) han estimado en base a modelos matemáticos que concentraciones superiores a 20 mIU/ml persistirán un mínimo de 20-25 años, asegurando una larga duración de la protección conferida por la vacuna. Se considera que no se necesitan dosis de refuerzo después de la inmunización primaria en los individuos sanos inmunocompetentes (41, 42).

Eficacia protectora de la vacuna

En los ensayos clínicos aleatorizados efectuados antes de la comercialización de la vacuna en niños y adolescentes entre 2 y 16 años, la eficacia protectora ha oscilado entre el 94 y el 100% (43-45). En el estudio de Innis efectuado en 1.037 niños sanos seronegativos de 2 a 16 años de edad de una comunidad con elevada incidencia de hepatitis A y con brotes frecuentes de la enfermedad, no se observaron casos en el grupo vacunado desde los 17 días de completada la vacunación. En cambio, en el grupo placebo se produjeron 34 casos. La eficacia estimada fue del 100%, aunque el nivel inferior del intervalo de confianza se situó en el 87% (42). El estudio incluyó 40.000 niños de entre 1 y 16 años administrando 2 dosis con un mes de intervalo en el grupo vacunado. La eficacia protectora observada fue del 94%

Tabla I. Vacunas antihepatitis A disponible en España

	HAVRIX	VAQTA	EPAXAL
Fabricante	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	Berna
Preservante	Formaldehído	Borato sódico	Formaldehído
Adyuvante	Aluminio	Aluminio	Virosomas
Contenido de antígeno VHA			
Formulación para adultos	≥19 años: ≥1440 unidades ELISA	≥18 años: 50 unidades*	
Formulación para niños y preadolescentes	1-18 años: ≥720 unidades ELISA	1-17 años: 25 unidades	
Formulación única			≥ 1 años: 24 UI de virus inactivado de hepatitis A (cepa RG-SB)
Pauta vacunal	0, 6-12 meses**	0, 6-18 meses	0, 6-12 meses***
*1 unidad: 1 µgr de antígeno VHA. ** la segunda dosis puede administrarse hasta 5 años después de la primera dosis. ***la segunda dosis puede administrarse hasta 10 años más tarde según la experiencia obtenida en viajeros adultos sanos.			

(IC 95% 79-97) (43). En el estudio de Mayorga Pérez et al (44) efectuado en Nicaragua con la vacuna virosomal en 900 niños sanos, la eficacia protectora de la vacuna fue del 95% (IC 95% 64-49).

Efectividad de la vacunación

La experiencia de los países en los que se han puesto en marcha programas de vacunación masiva de los niños y adolescentes frente a la hepatitis A ha sido muy positiva. En las poblaciones nativas de Alaska la incidencia de la enfermedad se ha reducido en un 97% (46) y en el Butte County de California, una comunidad con tasas especialmente elevadas y brotes frecuentes, tras la vacunación la incidencia de la enfermedad se redujo en un 94% entre 1995 y 2000 (47). En los Estados de EEUU que adoptaron la vacunación universal, la reducción en la incidencia de la enfermedad entre 1900-1997 y 2003 fue del 88%, porcentaje bastante más elevado que el 55% observado en los Estados que no adoptaron la vacunación (48). En la actualidad los CDC recomiendan la vacunación universal (49).

En Israel (50), y alguna región de Italia (Puglia) (51-53), y de España (Cataluña) (51, 54) la experiencia ha sido también altamente positiva. En Cataluña el año 1998 se decidió poner en marcha un programa piloto de vacunación antihepatitis A de los preadolescentes de 12 años utilizando la logística del programa de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes iniciado el año 1991 (54). Para ello se sustituyó la vacunación antihepatitis B simple por la vacuna antihepatitis combinada A+B. La evaluación efectuada a los 7 años de inicio del programa mostró una efectividad del 99% en la prevención de la enfermedad clínica en las tres primeras cohortes vacunadas, en comparación con las cohortes no vacunadas (54). Igual que ha ocurrido en Israel y Estados Unidos, se ha observado también una importante reducción de la incidencia en otros grupos de edad, lo que sugiere la existencia de inmunidad de grupo (protección indirecta) en esta vacunación (55).

Rodríguez et al (56) han efectuado recientemente un análisis de la evolución epidemiológica de la hepatitis A en España durante el período 1996-2007, comparando la

evolución de la incidencia en las Comunidades Autónomas que han puesto en marcha la vacunación universal (Cataluña, Ceuta y Melilla) con el resto de Comunidades Autónomas que han seguido la estrategia de la vacunación selectiva. El resultado es claramente favorable a las primeras.

Los brotes de hepatitis A en Cataluña tras la introducción del programa piloto de vacunación de los preadolescentes han mostrado una menor incidencia en los casos asociados a dichos brotes, pasando de 1,53/100.000 personas-año en el periodo vacunal a 1,12 en el periodo postvacunal, a la vez que un incremento en la tasa de hospitalizaciones (57).

En Ceuta y Melilla las tasas de incidencia de la enfermedad antes del año 2000 eran muy superiores a las del resto de comunidades autónomas españolas. Entre 1998 y 2000 las tasas de incidencia en Ceuta estaban en 40-60 casos/100.000 habitantes año y en Melilla están por encima de 100/100.000 personas-año, llegando a superar los 200 casos por 100.000 personas-año. En el año 2000 en ambas ciudades se introdujo la vacunación sistemática antihepatitis A en dos edades: en el segundo año de vida con dos dosis de vacuna y a los 13 años con tres dosis de vacuna combinada antihepatitis A+B. Tras la introducción de los programas se observó un rápido descenso de las incidencias, aunque más recientemente, en 2008 y 2009 se observó un aumento que afectó fundamentalmente a adultos jóvenes (20-49 años) debido al consumo de alimentos procedentes de Marruecos. Por dicho motivo se inició en 2011 en Ceuta una campaña de vacunación para la población adulta que se tradujo en un descenso nuevamente de la tasa de incidencia (27,3/100.000 en 2010 y 8,5/100.000 en 2011) (58, 59).

En Melilla se observó que los casos entre 2006 y 2009 afectaban fundamentalmente a adultos jóvenes (60).

En Israel, primer país que introdujo la vacunación universal en niños a los 18 y 24 meses de edad en 1999, se observó que entre 2003 y 2005 la media de edad de los casos era 19,8 años (61) y que en 2008 era ya de 39,4 (62). Este cambio en la epidemiología de la hepatitis A en Israel sugiere que la mejor estrategia para continuar reduciendo la incidencia sería aumentar la cobertura de vacunación en grupos de riesgo además de mantener la vacunación universal de los niños (63).

En la ciudad de Minsk (Bielorrusia) se inició en 2003 un programa de vacunación con dos dosis separadas por 6 meses a los 6 años de edad. Tras la implementación del programa se observó un rápido descenso de los casos y durante 2005 y 2006 no se comunicó ningún caso en niños de 6 a 9 años, observándose una disminución de la incidencia en todos los grupos de edad (62).

Del mismo modo, en Argentina en 2005 se introdujo un programa de vacunación infantil con una sola dosis a los 12 meses de edad. Tras la introducción de la vacuna se observó un marcado descenso, pasando de 85,5 casos/100.000 personas-año en el periodo 1998-2002 a 10,2 casos/100.000 personas-año en el año 2007 y aunque los descenso más marcados se observaron en los menores de 15 años, en el grupo de 15 a 49 años el descenso fue del 78,8% (64).

En China se introdujo en 1998 un programa de vacunación en las provincias con mayor incidencia de hepatitis A (Xinjian y Yunnan) con una dosis vacuna atenuada o inactivada a partir de los 18 meses de edad. Tras la introducción del programa se observa importantes descenso en la incidencia de la enfermedad, especialmente en menores 10 años pero también en todos los grupos de edad (65).

En países de baja endemicidad los ECDC (66) recomienda la vacunación de los individuos con riesgo aumentado de padecerla infección tales como viajeros a áreas de elevada o media endemicidad (67). Un estudio realizado en Nova Scotia en estudiantes de postsecundaria puso de manifestó que en casos de hepatitis A era muy frecuente el antecedente de haber viajado a un país con elevada endemicidad sin que se hubiera seguido la recomendación de recibir la vacuna (68), por lo que se propone que la vacunación universal sería la estrategia mejor.

En Puglia se ha observado un gran descenso en la incidencia que pasó de 14,8 por 100.000 en 1998 a 0,8 por 100.000 en 2009. La situación actual es probable mente un combinación de la vacunación universal de los preadolescentes y una reducción en la circulación del virus en el ambiente debido a mejoras en el saneamiento del medio (69).

Los CDC de los Estados Unidos han añadido recientemente un grupo al que se recomienda también la vacunación. Basándose en datos sobre casos de hepatitis A cuya fuente de infección fue un niño adoptados procedente de un país con elevada o intermedia endemicidad (70), los CDC establecen la recomendación de que se vacune que cualquier persona no vacunada de la que se conoce que va a tener próximamente un contacto estrecho con un niño procedente de dichas áreas durante los 2 meses siguientes a la llegada del adoptado (71).

Vacuna combinada antihepatitis A+B

En 1998 el laboratorio GlaxoSmithKline, comercializó la vacuna antihepatitis A+B en dos formulaciones, una para uso en niños (Twinrix pediátrico) y otra para administración en adultos (Twinrix adultos). Ambas vacunas se aplican en tres dosis vacunales (0-1-6 meses), y han demostrado ser muy bien toleradas y seguras, siendo su inmunogenicidad semejante a la de las vacunas monovalentes que las componen tanto en adultos como en niño (72-80). En la Tabla II se resumen las características de estos dos preparados vacunales disponibles en el mercado farmacéutico de nuestro país.

Tabla II. Características de las vacunas antihepatitis A+B combinadas

	Twinrix adultos	Twinrix pediátrica
Edad en la que está indicada	≥16 años	1-15 años
Unidades ELISA de virus de la hepatitis A	720	360
µgr de HBsAg	20	10
Volumen	1 ml	0,5 ml
Pauta vacunal	0, 1, 6 meses	0, 1, 6 meses

Muy recientemente, el mismo laboratorio ha registrado una tercera formulación para uso en niños y adolescentes en una pauta vacunal de dos dosis (Ambirix) (79-81). El contenido antigénico es el mismo que la formulación para adultos. De momento esta nueva vacuna no está disponible en España.

ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN RECOMENDADAS

La vacuna antihepatitis A inactivada está disponible desde el año 1995 (82-85). Esta vacuna se aplicó en un principio de forma selectiva a la población de los grupos de alto riesgo de padecer la enfermedad, de sufrir complicaciones en caso de padecerla o de transmitir la infección a otras personas (20, 86, 87).

El análisis de la seroepidemiología y de la epidemiología de la enfermedad demostró que en España como en los demás países del área mediterránea de endemicidad intermedia, la infección es relativamente infrecuente durante la edad infantil, siendo además, la mayoría de infecciones asintomáticas en este grupo de edad (20, 90). En los adultos y personas mayores la incidencia de casos es baja, ya que la mayoría de personas han adquirido la infección en edades anteriores, y no son susceptibles a la enfermedad. En cambio, en la adolescencia y edad adulta joven, la mayoría de personas son susceptibles y la posibilidad de entrar en contacto con el virus como consecuencia de la ingesta de alimentos o agua contaminada (de forma especial al viajar a países endémicos) o de relaciones sexuales (en especial con personas del mismo sexo) es elevada (20, 22, 90).

La estrategia de vacunación universal más eficiente sería la vacunación combinada A+B de los preadolescentes en las escuelas (92). De todas formas, 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 antihepatitis 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 antihepatitis A simple, aunque el coste de la intervención sea más elevado (93). En Israel, la vacunación masiva de los preescolares ha terminado con los brotes que habitualmente se producían en las escuelas de este país (94).

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 (41, 42).

CONCLUSIONES

En los últimos años la morbilidad declarada por hepatitis A ha disminuido considerablemente aún en ausencia de vacunación, como consecuencia de la importante mejora experimentada por las condiciones higiénico sanitarias en nuestro país. Paralelamente ha aumentado la proporción de adolescentes y adultos jóvenes susceptibles a la enfermedad.

Como en la hepatitis B, la vacunación de los grupos de riesgo (cuidadoras de guardería, viajeros internacionales, etc.), sólo permitiría prevenir un pequeño porcentaje de esta morbilidad en nuestro país.

Sólo la vacunación universal de la población infantil puede conducir al control de esta enfermedad.

Para las Comunidades Autónomas que tienen en marcha programas de vacunación universal frente a la hepatitis B en las escuelas, la estrategia más eficiente sería la sustitución de la vacuna antihepatitis B simple por la combinada A+B en el programa de vacunación de los preadolescentes en las escuelas, en tanto no alcance los 12 años de edad la cohorte de niños vacunados de forma rutinaria frente a la hepatitis B durante el primer año de vida. A partir de entonces el programa debería cambiarse, iniciando la administración de la vacuna antihepatitis A simple en el segundo año de vida, ya que la inmunización básica durante el primer año de vida habrá dejado protegido al niño frente a la hepatitis B para toda su vida. La segunda dosis debería administrarse entre los 6 meses y los 5 años siguientes o incluso más tarde.

Correspondencia:

Luís Salleras

Departamento de Salud Pública
Casanova, 143. 08036 Barcelona
e-mail: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman LN, Jonas MM, Lavine JE. Update on viral hepatitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43:57-74.
2. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis and prevention. *Clin Chem*. 1997;43:1491-9.
3. Gocke DJ. Hepatitis A revisited. *Ann Intern Med*. 1986;105:960-1.
4. Murphy TV, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A vaccines. En: Plotkin AS, Oreinstein Wa, Offit PA, editores. *Vaccines 6th ed*. Philadelphia: Elsevier, 2012; p. 183-204.
5. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection. *Changing Patterns*. En: Hollinger FB, Lemon SN, Margolis HS, editores. *Viral hepatitis and liver diseases*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991; p. 14-20.
6. 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.
7. Junquera S, Mateos M, Lasa E, Chacón J, Baquero F. Estudios epidemiológicos de la hepatitis A en la Comunidad de Madrid durante el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:448-51.
8. Amela C, Pachón I, Bueno R, De Miguel C, Martínez-Navarro F. Trends in hepatitis A virus infection reference to the process of urbanization in the greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol*. 1995;11:569-73.
9. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A et al. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:406-8.
10. Vargas V, Butí M, Hernández-Sánchez JM, Jordi R, Portell A, Esteban R. Prevalencia de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en la población general. Estudio comparativo 1971-1985. *Med Clin (Barc)*. 1987;88:144-6.
11. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Plasencia A et al. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Infect Dis*. 2007;7:73.
12. Szmunness W, Dienstag JL, Purcell RH, Stevens CE, Wong DC, Ikram H et al. The prevalence of antibody to hepatitis A. Antigen in various parts of the world: a pilot study. *Am J Epidemiol*. 1977;106:392-8.
13. Dienstag JL, Szmunness W, Stevens CE, Purcell RH. Hepatitis A virus infections: new insights on seroepidemiologic studies. *J Infect Dis*. 1978;137:328-40.
14. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuilan GM, Alter MJ, Margolis HS. Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine*. 1992;10 (Suppl 1):S59-62.
15. Koff RS. Seroepidemiology of hepatitis A in the United States. *J Infect Dis*. 1995;171 (Suppl 1):S19-23.
16. Iwarson S, Frösner G, Lindholm A, Norkraus G. The changing epidemiology of hepatitis A infection in Scandinavia. *Scand J Infect Dis*. 1978;10:155-6.
17. Noguchi A, Hayashi J, Nakashima K, Ikematsu H, Hirata M, Kashiwagi S. Decrease of hepatitis A and B virus infections in the population of Okinawa, Japan. *J Infect*. 1991;23:255-62.
18. Tilzey AJ, Banatvala JE. Hepatitis A: changing prevalence and possible vaccines. *Br Med J*. 1991;302:1.552-3.
19. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Salleras L. Prevalence of hepatitis A antibodies in schoolchildren in Catalonia (Spain) after the introduction of hepatitis A immunization. *J Med Virol*. 2004;73:172-6.
20. Salleras L, Bruguera M, Butí M, Domínguez A, Vidal J, Navas E et al. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas*. 2000;1:30-5.
21. Domínguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras L. Epidemiología de las hepatitis virales. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1995;13:50-51.
22. Bruguera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:649-56.
23. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológico. Año 2012. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2012;20:124-139
24. Gil A, González A, San-Martín M, Carrasco P. Hospitalizaciones por hepatitis A en España 1995-1998. *Vacunas*. 2004;5:31-4.
25. Shapiro CN, Shaw FE, Mandell EJ, Hadler SC. Epidemiology of hepatitis A in the United States. En: Hollinger FB, Lemon SN, Margolis HS, editores. *Viral hepatitis and liver diseases*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991; p. 71-6.
26. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*. 1992;73:1365-77.
27. Koff RS. Hepatitis A, hepatitis B and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis: an update. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1183-94.
28. Ambrosch F, Wiedermann G, Andre FE, D'Hondt E. Comparison of HAV antibodies induced by vaccination, passive immunization, and natural infection. En: Hollinger FB, editor. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1991; p. 98-100.
29. McMahon BJ, Williams J, Bulkow L, Snowball M, Wainwright R, Kennedy M et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska native children and native and non-native adults. *J Infect Dis*. 1995;171:676-9.
30. Holzer BR, Hatz C, Schmidt-Sissolak D, Glück R, Althaus B, Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 1996;10:982-6.
31. World Health Organization. WHO position paper in hepatitis A vaccines- June 2012. *Bull World Health Organ*. 2012; 87: 261-76.
32. Linglöff T, van Hattum J, Kaplan KM, Corrigan J, Duval I, Jensen E et al. An open study of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA) in adults: Safety, tolerability, and immunogenicity. *Vaccine*. 2001;19:3968-71.
33. Hess G, Clemens R, Bienze U, Schönfeld C, Schunck B, Bock HL. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. *J Med Virol*. 1995;46:40-2.
34. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ et al. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol*. 1997;52:215-8.
35. Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1998;27:881-8.

36. Walter EB, Hornick RB, Poland GA, Tucker R, Bland CL, Clemens DA et al. *Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immune globulin in healthy adults*. Vaccine. 1999;17:1468-73.
37. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE et al. *Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease*. Am J Gastroenterol. 1999;94:1601-4.
38. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. *Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients*. Hepatology. 2001;34:28-31.
39. Günther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Bienzle U. *Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients*. Transplantation. 2001;71:477-9.
40. Van Herck K, Van Damme P. *Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term of long term persistence*. J Med Virol. 2001;63:1-7.
41. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. *Long-term protective effects of hepatitis vaccines. A systematic review*. Vaccine. 2012;31:3-11.
42. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K et al. *Hepatitis A booster vaccination: is there a need?* Lancet 2003;362:1065-71.
43. 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.
44. 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.
45. Mayorga Pérez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loáisiga A, Frösner 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.
46. Bialek SR, Thoroughman DA, Hu D, Simard EP, Chattin J, Cheek J et al. *Hepatitis A incidence and hepatitis A vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990-2001*. Am J Public Health. 2004;94:996-1001.
47. Averbhoff 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.
48. Wasley A, Samandari T, Bell BP. *Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination*. JAMA. 2005;294:194-201.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Martinelli D, Bitetto I, Tafuri S, Lopalco PL, Mininni RM, Prato R. *Control of hepatitis A by universal vaccination of children and adolescents: an achieved goal or a deferred appointment?* Vaccine. 2010; 28:6783-8.
54. Domínguez A, Salleras L, Carmona G, Batalla J, Bruhuera M, Salleras L et al. *Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of pre-adolescents seven years after introduction*. Vaccine. 2008;26:1737-41.
55. 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.
56. Rodríguez C, Basile L, Urbiztondo L, Borrás E, Batalla J. *Vacunación antihepatitis A ¿Selectiva o universal?* Vacunas. 2009;10:4-8.
57. Martínez A, Broner S, Torner N, Godoy P, Batalla J; Álvarez J et al. *Hepatitis A outbreaks in the vaccination era in Catalonia, Spain*. Human Vaccine. 2011;7 Suppl: 205-10.
58. Boletín Epidemiológico de la Ciudad Autónoma de Ceuta. Ceuta: Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Consejería de Sanidad y Consumo, 2012. Disponible en : <http://www.ceuta.es/ayuntamiento/boletines/epidemiologico/finish/1442-2012/7463-boletin18junio>
59. Pérez P, Arce L, Carrillo de Albornoz F. *Incidencia de la hepatitis A en Ceuta*. Newsletter Hepatitis A: Epidemiología. 2011;1:12-4.
60. Castrillejo D, Ruiz J, Gómez A. *Hepatitis A. Una reflexión desde la ciudad autónoma de Melilla, tras la introducción de la vacuna*. Newsletter Hepatitis A: Epidemiología. 2011;1:15-9.
61. Mor Z, Srur S, Dagan R, Rishpon S. *Hepatitis A disease following the implementation of universal vaccination: who is at risk?* J Viral Hepat. 2010; 17:293-7.
62. Chocick 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;(Suppl 2):62-5.
63. Fisenka EG, Germanovich FA, Glinskaya IN, Lyabis OI, Rasuli AM. *Effectiveness of universal hepatitis A immunization of children in Minsk City, Belarus: four year follow-up*. J Viral Hepat. 2008;(Suppl 2):57-61.
64. Vacchino MN. *Incidence of hepatitis A in Argentina after vaccination*. J Viral Hepat. 2008;(Suppl 2):47-50.
65. Cui F, Hadler SC, Zheng H, Wang F, Zhenhua W, Yuansheng H et al. *Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007*. J Epidemiol. 2009;19:189-95.
66. ECDC Meeting Report. Technical meeting on hepatitis A outbreaks response. Riga, November 2008. Stockholm: European Centers for Disease Prevention and Control, 2009.
67. FitzSimoins D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. *Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology*. Vaccine. 2010; 28:583-8.
68. Matheson K, Halperin B, McNeil S, Langley JM, MacKinnon-Cameron D, Halperin SA. *Hepatitis A and travel amongst Nova-Scotia postsecondary students: evidence for a targeted vs. universal immunization strategy*. Vaccine. 2010;28:8105-11.
69. Chironna M, Prato R, Sallustio A, Martinelli D, Tafuri S, Quarto M et al. *Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need or strict monitoring and catch-up vaccination*. BMC Infect Dis. 2012;12:271.
70. Fischer GE, Teshale EH, Miller C, Schumann C, Winter K, Elson F et al. *Hepatitis A among international adoptees and their contacts*. Clin Infect Dis. 2008;47:812-4.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) for use of hepatitis A vaccine in close contacts of newly arriving international adoptees. MMWR. 2009;58:1006-7.
72. Thoelen S, Van Damme P, Leentvaar-Kuypers A, Leroux-Roels G, Bruguera M, Frei PC et al. *The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview*. Vaccine. 1999;17:1657-62.
73. Wagstaff AJ, Balfour JA. *Combination of hepatitis A-hepatitis B vaccine*. Biodrugs. 1997;8:235-9.
74. Salleras L. *Mass hepatitis vaccination of preadolescents with the combined hepatitis A+B vaccine: 2 or 3 doses*. Vacunas. 2004;5:43-6.
75. Van Damme P, Van Herck K. *A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine*. Expert Rev Vaccines. 2004;3:249-67.
76. Van Damme P, Van der Wielen M. *Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents*. Vaccine. 2001;19:2407-12.
77. Díaz Mitoma, F, Law B, Parsons J. *A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents*. Pediatr Infect Dis J. 1999;18:109-14.
78. Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B, Diaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F et al. *Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults*. J Med Virol. 2001;65:6-13.
79. Thompson SC, Norris M. *Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A-hepatitis B vaccine in adolescents*. Int J Infect Dis. 1998;2:193-6.
80. Murdoch DL, Goa K, Figgitt DP. *Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability*. Drugs. 2003;63:2625-49.
81. Var Der Wielen M, Van Damme P, Collard F. *A two dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged one to eleven years*. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:848-53.
82. Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. *Long term (24 months) follow-up of hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years*. Vaccine. 2002;20:2579-84.

83. **Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collard F.** *Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study.* *Vaccine.* 2001;19:4835-41.
84. **Lemon SM, Thomas DL.** *Vaccines to prevent viral hepatitis.* *N Engl J Med.* 1997;336:196-204.
85. **André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J.** *Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use.* *Expert Rev Vaccines.* 2002;1:9-23.
86. CDC. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* *MMWR.* 1996;45(RR15):1-30.
87. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Prevention of Hepatitis A. Guidelines for use of Hepatitis A Vaccine and Immune Globulins.* *Pediatrics.* 1996;98:1207-15.
88. **Bell BP.** *Hepatitis A vaccine.* *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002;13:165-73.
89. **Koff RS.** *Hepatitis A.* *Lancet.* 1998;351:1643-9.
90. **Bruguera M, Buti M, Diago M, García Bengoechea M, Jara P, Pedreira JA** et al. *Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. "Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España".* *Med Clin (Barc).* 1998;111:341-6.
91. **Van Damme P, Van Herck K.** *A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine.* *Expert Rev Vaccines.* 2004;3:249-67.
92. **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.
93. **Salleras L.** *Vacunación universal frente a la hepatitis A.* *Vacunas.* 2009;10:1-3.
94. **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.



Capítulo 6

VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL. GRIPE ESTACIONAL O EPIDÉMICA

L. Salleras¹, M. C. Saénz², J. Castrodeza³, J. R. De Juanes⁴, M. P. Arrazola⁴

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

²Departamento de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

³Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

⁴Servicio de Medicina Preventiva. Hospital 12 de Octubre de Madrid. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

En cuanto a la gripe y su prevención, en los últimos años el interés de los expertos y de los responsables de los servicios de salud pública se ha centrado en la posible eclosión de una pandemia gripal y en el diseño de las estrategias preventivas y asistenciales para intentar controlarla y minimizar su impacto en la población. Este interés estaba completamente justificado a la vista de la evolución seguida por las infecciones por el virus aviar A H₅N₁ durante los últimos años, y de la reciente eclosión de la primera pandemia del presente siglo, producida por el virus porcino H₁N₁.

No obstante, ello no debe hacer olvidar que la gripe estacional, la que ocurre en los períodos interpandémicos, constituye un importantísimo problema de salud pública.

En este artículo se aborda el problema sanitario de la gripe estacional y su prevención mediante la vacunación con la vacuna antigripal inactivada.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda muy contagiosa que se propaga rápidamente, generando graves problemas de salud pública en términos de morbilidad y mortalidad (1-4). La enfermedad suele presentar una sintomatología clásica con malestar general, fiebre elevada, rinorrea, tos, mialgias, cefalea y estado anoréxico. En ocasiones, puede evolucionar hacia una neumonía viral primaria y, en algunos casos, puede complicarse con la aparición de sobreinfecciones bacterianas (neumonía, otitis media, etc.) (1, 2).

La gripe está originada por los virus gripales de los tipos A, B y C, pertenecientes al grupo de los *Orthomyxovirus*, caracterizados por el hecho singular, en relación con otros virus que afectan a los humanos, de presentar con el tiempo modificaciones de intensidad variable en su estructura antigénica (5, 6).

Los virus del tipo A pueden presentar variaciones mayores, con cambios totales en sus antígenos de superficie por intercambio de segmentos génicos entre virus animales y humanos (*antigenic shift*) y variaciones menores, con modificaciones más o menos intensas de los antígenos por mutaciones puntuales en su genoma (*antigenic drift*). En los virus del tipo B sólo se observan los cambios considerados como variaciones menores. Estas variaciones, tanto para el tipo A como para el tipo B, se observan prácticamente de forma continua: cada 1-2 años aparecen nuevas variedades con diferencias antigénicas significativas en relación con las

precedentes. Las variaciones mayores que presentan los virus de tipo A son, en cambio, fenómenos poco frecuentes (cada 20 ó 30 años). La infección por un determinado subtipo o variedad confiere escasa o nula protección frente a otros subtipos o variedades del virus. Esto explica las características epidemiológicas de la enfermedad, ya que, al aparecer nuevas variedades de virus ante las que la población carece de anticuerpos, la infección puede propagarse con gran rapidez y alcanzar elevadas tasas de morbilidad (7, 8). Los brotes ocasionados por el virus C son muy poco frecuentes (6).

Desde el punto de vista epidemiológico, la enfermedad se manifiesta en forma de gripe estacional (interpandémica) y de pandemias gripales.

La gripe estacional cursa en forma de brotes epidémicos de intensidad variable que duran entre 5 y 7 semanas durante los meses fríos, entre Diciembre y Marzo en el hemisferio norte, y entre Abril y Septiembre en el hemisferio sur. Estos brotes se deben a cambios menores de los virus gripales.

Las variaciones mayores del virus A producen pandemias que pueden afectar incluso al 50% de la población. Durante el siglo XX han ocurrido 3 grandes pandemias (1918-1919, 1957-1958 y 1968-1969). En 2009 tuvo lugar una pandemia ocasionada por el virus gripal A H₁N₁ de magnitud claramente menor que las anteriores del siglo XX.

Los brotes de gripe estacional incrementan la demanda asistencial y aumentan de modo espectacular las visitas ambulatorias, los ingresos hospitalarios y la mortalidad global, como consecuencia de un incremento de las muertes por complicaciones de la enfermedad. Todo ello comporta un coste económico importante, tanto sanitario (costes médicos o directos) como social (costes indirectos derivados de las pérdidas de productividad) (3).

Se estima que, como promedio, cada año la gripe afecta al 10-20% de la población (9), y que aproximadamente el 25% de los procesos febriles agudos que ocurren durante la temporada gripal podrían deberse al virus de la gripe (10).

De promedio, cada caso de gripe ocasiona 5-6 días de actividad limitada, 3-4 días de restricción de actividad en cama y alrededor de 3 días de absentismo escolar o laboral (los días de fiesta, un mínimo de 2 cada semana, no cuentan, por lo que son menos los días de absentismo que los de restricción de actividad) (11).

Los brotes epidémicos de gripe incrementan el riesgo de hospitalización por complicaciones de la enfermedad, especialmente en las personas de edad ≥ 65 años, los niños muy

pequeños y las personas de cualquier edad con enfermedades de base que predisponen a padecer complicaciones (12-19). En Estados Unidos las tasas de hospitalización (Tabla I) y mortalidad (Tabla II) asociadas con la gripe son máximas en el grupo de edad ≥ 65 años, seguido por el de 50-64 años de edad y del de los niños de menos de 1 año (12, 18, 19).

En las grandes pandemias aumenta la morbilidad (más del 50% de la población europea resultó afectada en la pandemia gripal de 1918) y la mortalidad (más de 20 millones en esta pandemia, con una letalidad global del 3%) (20).

Aunque la gripe es una enfermedad de padecimiento universal y afecta a todos los grupos de edad, el 90% de las defunciones y el 50% de los hospitalizados se concentran en las personas mayores de 64 años. Por este motivo, clásicamente, las recomendaciones de vacunación se han dirigido a las personas mayores de esta edad y a las que tienen factores de riesgo (enfermedades crónicas, inmunodeprimidos, etc.) (21). Sin embargo, en los últimos años se ha observado que los niños pequeños, tanto los afectados de enfermedades de base como los sanos, tienen un riesgo de hospitalización, asociado con las complicaciones de la gripe, similar al observado en los mayores de 65 años (22). Además, no sólo las hospitalizaciones son más frecuentes en niños pequeños, sino que también la tasa de contagio es más elevada en niños en edad preescolar y escolar (23, 24), que son precisamente los principales transmisores de la gripe a la comunidad.

Tabla I. Hospitalizaciones por gripe en Estados Unidos en personas de riesgos alto y bajo

Grupo de edad	Tasas x 100.000 habitantes	
	Personas de alto riesgo	Personas de bajo riesgo
0-4	500	100
5-14	200	20
15-44	40-60	20-30
45-64	80-400	20-40
>64	200->1.000	-

Fuente: CDC (4)

Tabla II. Mortalidad anual estimada según la edad asociada a los virus de la gripe durante las temporadas epidémicas 1990-1991 a 1998-1999 en Estados Unidos

Grupo de edad	Mortalidad estimada por gripe	
	Cifras absolutas	Tasa por 100.000 habitantes
<1 año	88	2,2
1-4 años	175	1,1
5-49 años	2.569	1,5
50-64 años	4.392	12,5
≥ 65 años	43.979	132,5
Total	51.203	19,6

Fuente: Thomson et al (19)

Por otro lado, cada vez es más evidente que tanto el incremento de hospitalizaciones como el de mortalidad ya son importantes en el grupo de edad de 50-64 años (Tablas I y II) (18, 19). En este grupo de edad la prevalencia de personas con factores de riesgo es ya muy elevada, de más del 25%, lo que explica este incremento de las hospitalizaciones y de la mortalidad.

Por todo ello, hoy en día hay un acuerdo unánime entre los expertos respecto a que la gripe no sólo es un problema de las personas de más de 65 años, lo que ha conllevado la recomendación de extender las indicaciones de la vacunación a algunos grupos de edad de la población infantil y al grupo de edad de 50-64 años e incluso, en Estados Unidos y Canadá, a toda la población infantil y adulta (21, 25).

INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL INACTIVADA

Las vacunas inactivadas de la gripe inducen la producción de anticuerpos frente a las 2 glucoproteínas de superficie del virus: la hemaglutinina (HA) y la neuroaminidasa (NA) (26). El test más utilizado para la medición de la respuesta inmunitaria a la vacuna inactivada de la gripe es, por su simplicidad, el test de inhibición de la hemaglutinación (IH) (24). En la actualidad se dispone del test de ELISA, que mide anticuerpos neutralizantes en pequeñas cantidades de suero (27). Los títulos de anticuerpos encontrados con este método se correlacionan estrechamente con los obtenidos con el test de IH (27, 28).

Hay una relación dosis-respuesta entre la cantidad de μg de HA incluida en la vacuna y la respuesta de anticuerpos, si bien a partir de 15 μg ya no se obtienen incrementos importantes de los títulos (26). Ésta es la cantidad mínima de antígeno por dosis de cada cepa que contienen las vacunas antigripales inactivadas comercializadas en la actualidad en Europa.

Las respuestas de inmunidad celular frente a los antígenos gripales se han estudiado menos que las respuestas humorales (24). En general, se acepta que en la inmunidad celular frente a la gripe hay respuesta cruzada entre los diferentes subtipos y que las células T reconocen principalmente proteínas internas del virus (M o NP). En los adultos vacunados se ha observado que los linfocitos Tc específicos presentan un incremento en sangre periférica, aunque de corta duración, ya que retornan a los valores basales antes de los 6 meses (29, 30).

La protección frente a la infección gripal se correlaciona de forma estrecha con los títulos de anticuerpos anti-HA en suero (31). Aunque se considera que los títulos de anti-HA entre 30 y 40 son protectores, en realidad constituyen los títulos en que el 50% de los individuos quedan protegidos, pero no hay un título que pueda garantizar la protección absoluta frente a la infección (32, 33).

En las personas mayores y en algunos grupos de riesgo, las respuestas son variables, pero en general inferiores a la de los adultos sanos (34-37).

Con las vacunas de administración intradérmica se pueden conseguir los mismos resultados de inmunogenicidad con dosis menores, lo cual puede tener interés en caso de dificultades en el suministro de la vacuna (38).

Las nuevas vacunas inactivadas de inmunogenicidad incrementada (p.ej., adyuvadas con MF59, virosómicas, etc.) contienen la misma cantidad de antígeno (15 μg de HA) que

las inactivadas clásicas, pero son más inmunógenas (mayor porcentaje de seroconversión, mayores títulos de anticuerpos, persistencia de más tiempo de los anticuerpos) (39-46).

En la vacuna de subunidades adyuvada con MF59 (emulsión óleo-acuosa de escualeno), el adyuvante actúa interaccionando con las células presentadoras de antígeno en el lugar de la inyección y potencia su efecto sobre las células T. Su inmunogenicidad es superior y más prolongada que la de las vacunas clásicas y con la repetición de la inmunización anual mejora la respuesta (47, 48).

Los virosomas, vesículas esféricas de estructura liposomal en cuya superficie se insertan la HA y la NA, permiten una simulación perfecta de la infección natural que estimula la inmunidad humoral y celular, con lo que se alcanzan respuestas mejores que con las vacunas de subunidades (41).

Recientemente se ha comercializado la vacuna antigripal inactivada cuadrivalente que contiene dos subtipos del virus influenza A y dos del influenza B (49). En los últimos años han cocirculado subtipos de este último virus, lo cual supone una ventaja y minimiza el riesgo de que una cepa B dominante circulante durante una determinada temporada gripal no esté incluida en la vacuna. En los ensayos clínicos efectuados, la vacuna ha mostrado buenos niveles de inmunogenicidad frente a ambos subtipos B y la respuesta ha sido no inferior a la de las demás vacunas inactivadas frente a los subtipos de virus A. La vacuna presenta buenos niveles de tolerabilidad y constituye un instrumento preventivo de interés en las temporadas gripales en las que se prevea una circulación intensa del virus B.

En la Tabla III se relacionan las vacunas antigripales comercializadas en España. La inmunidad aparece a las 2-3 semanas y es de relativamente corta duración (8-12 meses), por lo que hay que repetir la vacunación anualmente (24).

EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA ANTIGRIPAL INACTIVADA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

Una de las principales características de los virus de la gripe es su capacidad para escapar a la inmunidad del huésped, como consecuencia de cambios menores, lo que provoca

brotos epidémicos anuales. Los cambios mayores pueden dar lugar a grandes pandemias. Clásicamente las vacunas disponibles contenían 2 cepas del virus A y una del B. Actualmente incluyen, además, la nueva cepa pandémica A H₁N₁. Tal como se ha mencionado anteriormente, recientemente se ha comercializado una vacuna cuadrivalente con dos subtipos del virus B (49). Estas cepas, recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cada período gripal en relación con la vigilancia ya mencionada, se dan a conocer para el hemisferio norte en el mes de Febrero de cada año (brote Octubre-Abril), mientras que para el hemisferio sur las recomendaciones se realizan en Septiembre (brote Mayo- Octubre) (4-6).

La eficacia (ensayos clínicos controlados) y la efectividad (estudios epidemiológicos observacionales) de la vacunación antigripal es difícil de evaluar, ya que varía de forma considerable en función de la concordancia (*matching*) existente o no entre las cepas incluidas en la vacuna y las circulantes, así como de la especificidad del resultado final evaluado, de la intensidad de la actividad gripal durante la temporada en que se realiza el estudio, de la edad de los pacientes incluidos en el estudio, del número de dosis administradas y de la proporción de personas con factores de riesgo en la población en estudio (24, 50).

Los ensayos clínicos controlados realizados en adultos sanos han demostrado elevados niveles de protección frente a la gripe confirmada por el laboratorio en las temporadas epidémicas, en las que hubo buena concordancia entre las cepas circulantes y las incluidas en la vacuna (51, 52). En los ensayos efectuados en reclutas de Estados Unidos, la protección osciló entre el 70 y el 90%, según los años (53).

En los ensayos efectuados en la población civil, la protección osciló entre el 50 y el 80%, según el resultado final evaluado, los años en que coincidieron las cepas circulantes con las incluidas en la vacuna. Cuando no coincidieron, la eficacia fue mucho menor. Cuando el resultado final evaluado fue menos específico, la eficacia protectora fue bastante menor (Tabla IV) (52, 54-59).

En las personas de edad ≥ 65 años son pocos los ensayos clínicos controlados que han investigado la eficacia

Tabla III. Vacunas frente a la gripe disponibles en España

	Tipo de vacuna	Nombre comercial	Laboratorio
Gripe	Virus fraccionados	Fluarix®	GSK
		Fluarix Tetra®	GSK
		Vacuna Antigripal Pasteur®	Sanofi Pasteur MSD
		Vaxigrip®	Sanofi Pasteur MSD
		Gripavac®	Sanofi Pasteur MSD
		Chiroflu®	Novartis Vaccines & Diagnostics
	Subunidades +Adyuvante/Transportador	Chiromas®	Novartis Vaccines & Diagnostics
		Inflexal V®	Janssen Cilag
		Intanza 9®	Sanofi Pasteur MSD
		Intanza 15®	Sanofi Pasteur MSD
		Influvac®	Abbott Laboratories
Cultivo celular	Optaflu®	Novartis Vaccines & Diagnostics	

Tabla IV. Metaanálisis de los ensayos clínicos controlados realizados para evaluar la eficacia protectora de la vacunación antigripal inactivada en los adultos sanos

Resultado final evaluado		Casos	Tamaño de la muestra	Eficacia protectora	
				%	IC 95%
Gripe confirmada por el laboratorio	– Temporadas con buena concordancia ^a	95	3.633	80%	(56-91)
	– Temporadas con ausencia de concordancia o desconocida ^b	113	4.188	50%	(27-65)
Síndrome gripal	– Temporadas con buena concordancia ^c	1.561	6.984	30%	(17-41)
	– Temporadas con ausencia de concordancia o desconocida ^d	206	6.048	12%	(-8-28)

^a7 estudios ^b5 estudios ^c10 estudios ^d8 estudios
Fuente: Jefferson TO et al (52)

protectora de la vacuna antigripal inactivada en la prevención de los casos de gripe confirmada por el laboratorio. En un metaanálisis en el que se han incluido 5 ensayos clínicos controlados y 10 resultados finales evaluados, se ha encontrado una protección del 58% frente a las gripes confirmadas por el laboratorio, del 48% frente a las hospitalizaciones por influenza-neumonía y del 41% frente al síndrome gripal (Tabla V) (52). En este metaanálisis no se demostró protección frente a las muertes por todas las causas (52).

En los países en que la vacuna antigripal inactivada está registrada desde hace años y se recomienda su administración

anual a todas las personas de edad ≥ 65 años, no es ético efectuar ensayos clínicos controlados, lo que ha llevado a los investigadores interesados en el tema a efectuar estudios observacionales de casos y controles y de cohortes (60-77). La mayoría se han efectuado en ancianos que viven en la comunidad y unos pocos en personas mayores ingresadas en residencias de ancianos.

Analizados en su conjunto, estos estudios indican que la vacunación es efectiva en la reducción de la incidencia de la enfermedad, pero sobre todo en las hospitalizaciones a causa de las complicaciones que conlleva y de las muertes asociadas a la enfermedad (51).

Tabla V. Metaanálisis de los ensayos clínicos controlados realizados para evaluar la eficacia protectora de la vacunación antigripal inactivada en las personas de 65 años o más*

Resultado final evaluado	Casos	Tamaño de la muestra	Eficacia vacunal	
			%	IC 95%
Gripe confirmada por el laboratorio	89	2.217	58%	(34-73)
Síndrome gripal	346	6.894	41%	(27-53)
Hospitalizaciones por influenza-neumonía	68	4.879	48%	(10-70)
Muertes por todas las causas	4	699	0,02%	(-8,72-0,89)

*5 ensayos clínicos controlados con un total de 10 resultados finales evaluados.
Fuente: Jefferson T et al (52)

Tabla VI. Efectividad ajustada de la vacuna antigripal inactivada en las personas de 65 años o más^a

		Efectividad vacunal ^b		Nº de personas a vacunar para prevenir un caso
		%	IC 95%	
Hospitalización	Neumonía o influenza	29,0	(20-38)	431
	Insuficiencia cardiaca congestiva	27,0	(11-34)	463
	Enfermedad cerebrovascular	23,0	(11-34)	621
	Todas las causas	24,0	(18-29)	154
Muerte		50,0	(45-54)	118
Hospitalización o muerte		36,0	(32-39)	68

^aTemporada epidémica 1999-2000.
^bAjustada por características demográficas, presencia de enfermedad de base en el momento de la vacunación y uso previo de servicios de asistencia sanitaria.
Fuente: Nichol KL et al (75)

Merecen especial mención los estudios de cohortes prospectivos efectuados por Nichol et al (78-80) en organizaciones de mantenimiento de la salud de Estados Unidos. En la temporada epidémica 1999-2000, la efectividad fue del 29% en la reducción de las hospitalizaciones por influenza-neumonía, del 27% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congénita, del 23% en los ingresos hospitalarios por enfermedad cardiovascular y del 24% en las hospitalizaciones por todas las causas. La reducción en las muertes por todas las causas fue del 36% (Tabla VI) (80).

En un metaanálisis realizado en 1995 por Gross et al (81), a partir de 20 estudios de cohortes efectuados en poblaciones ancianas, 9 prospectivos y 11 históricos, se confirmó la efectividad de la vacunación antigripal de los ancianos en la reducción de la incidencia de infecciones respiratorias agudas (el 56%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 39-68), de casos de neumonía (el 53%; IC del 95%, 35-66), de hospitalizaciones (el 48%; IC del 95%, 28-65) y de las muertes por todas las causas (el 68%; IC del 95%, 56-76).

En otro metaanálisis realizado por Vu et al (82), se evaluó la efectividad de la vacunación antigripal en las personas de edad ≥ 65 años que viven en la comunidad. De las 40 publicaciones

analizadas, sólo 15 reunían las condiciones establecidas por los investigadores. En la Figura 1 se observa que las efectividades más elevadas se dan en la reducción de la mortalidad y de la hospitalización.

Por último, en un metaanálisis efectuado recientemente por Rivetti et al (83) y Jefferson y Di Pietrantonj et al (84), a partir de los estudios de cohortes realizados para evaluar la efectividad de la vacuna antigripal inactivada en las personas de edad ≥ 65 años –que ha incluido un total de 18 estudios con un total de 26 resultados finales evaluados–, se ha encontrado que la vacunación reduce en un 28% los ingresos hospitalarios por influenza-neumonía y en un 42% la mortalidad por todas las causas (Tabla VII).

En la Figura 2 se comparan los resultados de estos metaanálisis, más los de otro efectuado en España por Puig Barbera (85). Se observa que los resultados coinciden en

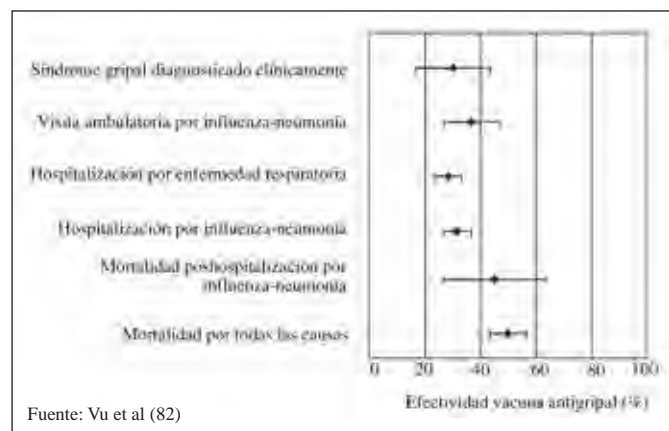


Figura 1. Estimación de la efectividad de la vacunación con vacuna antigripal inactivada de las personas de 65 años o más que viven en la comunidad.

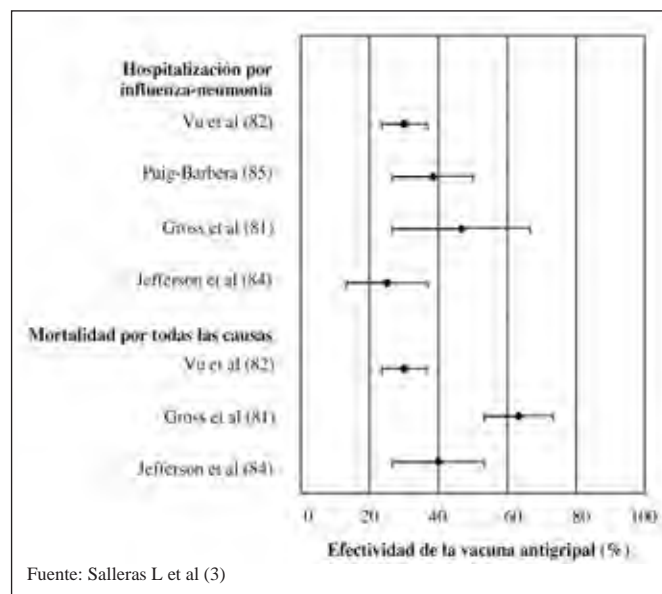


Figura 2. Comparación de los metaanálisis publicados en la literatura sobre la efectividad de la vacuna antigripal inactivada en personas de 65 años o más.

Tabla VII. Metaanálisis de los estudios de cohortes realizados para evaluar la efectividad de la vacunación antigripal inactivada en las personas de 65 años o más*

Resultado final evaluado	Casos	Tamaño de la muestra	Efectividad vacunal	
			%	IC 95%
Gripe confirmada por el laboratorio	68	18.249	81%	(-1,08-0,98)
Síndrome gripal	57	4.904	-0,05%	(-0,89-0,42)
Ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias	10.353	779.934	0,12%	(-0,43-0,46)
Ingresos hospitalarios por influenza-neumonía	9.160	567.299	28%	(15-38)
Muertes por influenza-neumonía	562	163.391	13%	(-0,09-0,30)
Muertes por todas las causas	6.202	404.759	42%	(24-55)

*18 estudios con un total de 26 resultados finales evaluados.
Fuente: Jefferson T et al (84)

señalar una reducción importante de la mortalidad (alrededor del 50%) y una menor reducción en la hospitalización (alrededor del 40%) como consecuencia de la vacunación.

Aunque los metaanálisis han sido muy criticados, por el sesgo que introduce el investigador en la selección de los estudios, es indudable que cuando los resultados de diferentes metaanálisis efectuados por diferentes investigadores son coincidentes, ello es una prueba más del valor de la intervención, en este caso de la vacunación antigripal en los ancianos.

Recientemente, Simonsen et al (86) han cuestionado que la vacunación antigripal reduzca la mortalidad en las personas mayores, a partir de los resultados de estudios descriptivos efectuados en Estados Unidos que demuestran que la mortalidad ajustada según la edad en la población de 65 años o más se ha mantenido estable durante los últimos 15 años, a pesar de que las coberturas vacunales se han incrementado considerablemente en este grupo de edad. La hipótesis de estos autores es que, en los estudios observacionales que han encontrado una reducción de la mortalidad en los vacunados, se han producido diferentes sesgos que han enmascarado los resultados. De hecho, algunos estudios han encontrado que la vacunación antigripal reduce la mortalidad no sólo durante la temporada gripal, sino también en los períodos anterior y posterior a la circulación del virus, lo cual es probable que se deba a un sesgo de selección (se vacunan más los que están más sanos) (87). En los últimos estudios observacionales efectuados por Nichol et al (88, 89), se han controlado todos los posibles sesgos y ajustado todas las posibles variables de confusión y se continúa observando una reducción de la mortalidad.

De hecho, en todos los metaanálisis de la efectividad de la vacuna antigripal inactivada se cuestiona la calidad de los estudios incluidos y la interpretación de los datos. Lang et al (90), en una reciente revisión, sugieren que los sesgos pueden haber sido parcial o totalmente responsables de la estimación tan favorable de la efectividad proporcionada por estos estudios. Esta opinión es compartida por muchos autores (91-97).

Al ser muy frecuentes los sesgos en los estudios observacionales, últimamente la mayoría de los autores abogan por obtener la evidencia del valor protector de la vacuna antigripal inactivada de los ensayos clínicos controlados en los que el resultado final evaluado es el más sensible y específico de enfermedad gripal: “gripe confirmada por el laboratorio (cultivo o PCR)”. En la mayoría de países, estos estudios son de difícil realización, por motivos éticos, en los grupos de edad en los que la vacuna está recomendada por las autoridades sanitarias.

En un reciente estudio, Osterholm et al (98) han realizado un metaanálisis de los estudios de eficacia de la vacuna trivalente inactivada efectuado en adultos con las vacunas que están registradas en Estados Unidos. Sólo se han incluido los estudios en los que el resultado final evaluado fue gripe confirmada por el laboratorio. El análisis incluyó 8 estudios que cubrieron 9 temporadas gripales. La eficacia vacunal global (*random-effects pooled analysis*) fue del 59% (IC 95%, 57-67). En 3 de los estudios el límite superior del intervalo de confianza fue superior a 0 (Figura 3).

Osterholm et al (98) no pudieron efectuar el metaanálisis en ancianos porque no pudieron identificar el mínimo necesario de 3 estudios requerido para poder efectuarlo.

Díaz-Granados et al (99) en un metaanálisis firmado también por el prestigioso vacunólogo Stanley Plotkin, efectuado con una metodología similar a la de Osterholm, pero incluyendo todas las vacunas comercializadas, no sólo las registradas en Estados Unidos, han encontrado una eficacia protectora global (*pooled analysis*) de la vacuna inactivada trivalente en adultos del 59% (IC 95%, 50-66) para todos los tipos vacunales, del 70% (IC 95%, 64-74) para el tipo A, y del 50% (IC 95%, 36-62) para el tipo B (Tabla VIII).

Resultados aún mejores han obtenido Talbot et al (100) en un reciente estudio de casos y controles efectuado para la evaluación de la efectividad de la vacuna trivalente inactivada frente a la gripe confirmada por el laboratorio en adultos (eficacia vacunal ajustada 71,4%; IC 95%, 17,1-94,9). En este estudio que el CDC de Atlanta realiza cada año, los controles eran “case test negativo” tal como se recomienda actualmente.

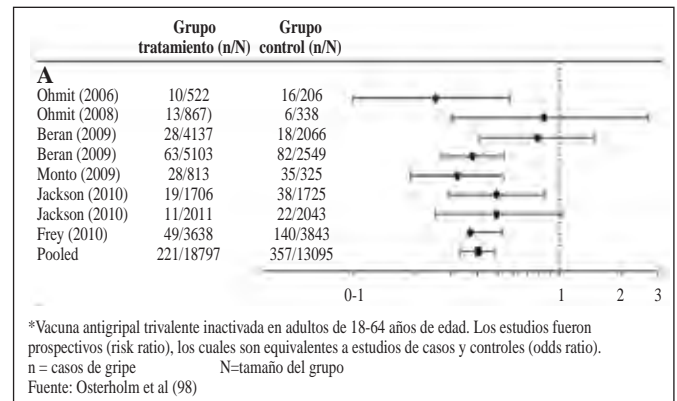


Figura 3. Eficacia vacunal de la vacuna antigripal trivalente inactivada comparada con el placebo (modelo de efectos aleatorios Mantel-Haenszel).*

Tabla VIII. Eficacia protectora de la vacuna antigripal inactivada frente a la gripe confirmada por el laboratorio. Metaanálisis de los ensayos clínicos controlados efectuados con las vacunas comercializadas en Estados Unidos

	Cualquier cepa/cualquier temporada	Cepas concordantes con las incluidas en la vacuna (matched strain)	Cepas no concordantes con las incluidas en la vacuna (not matched strain)
Vacuna inactivada en adultos (todos los tipos)	59 (50-66)	70 (55-80)	55 (42-65)
Vacuna inactivada en adultos (tipo A)	70 (64-74)	74 (63-81)	43 (-92-83)
Vacuna inactivada en adultos (tipo B)	50 (36-62)	86 (-17-98)	51 (32-64)
Fuente: Díaz-Granados et al (99)			

Por último, es de destacar que Michiels et al (101) en una interesante revisión sistemática del valor protector de la vacuna antigripal inactivada en la prevención de la gripe, concluyen afirmando que la eficacia protectora en los adultos sanos parece probada (evidencia grado A). En cambio, hay muy poca evidencia (grado B, C o inexistente) del valor protector frente a las complicaciones de la gripe, hospitalizaciones y muertes por todas las causas o por gripe. Según este autor, los resultados son inconsistentes en los pacientes de EPOC, en personas mayores institucionalizadas, o con comorbilidades. Ocurre lo mismo con la vacunación del personal sanitario con el objetivo de prevenir la enfermedad en los pacientes institucionalizados que atienden habitualmente. Por último, concluyen que la vacunación de las embarazadas puede ser beneficiosa para el recién nacido.

RECOMENDACIONES OFICIALES

La naturaleza cambiante del virus hace que sea necesario vacunar anualmente a las personas en riesgo. Los países colaboran con la OMS a través de laboratorios especializados: 112 centros de vigilancia en 83 países y 4 centros de referencia e investigación (Melbourne, Tokio, Londres y Atlanta) realizan activamente la vigilancia durante todo el año y buscan la detección de variantes de los virus A y B de la gripe, para garantizar la composición adecuada de la vacuna anual.

Al inicio de la vacunación antigripal con la vacuna inactivada en Estados Unidos y Canadá, se adoptó la estrategia de la vacunación indicada en las personas en alto riesgo de padecer complicaciones si contraían la enfermedad (básicamente personas mayores de 65 años, inmunodeprimidos, enfermos crónicos y mujeres embarazadas) (4, 25).

El mejor conocimiento de la epidemiología de la gripe y de la carga sanitaria y socioeconómica ocasionada por la enfermedad ha hecho que en estos países se plantearan nuevas estrategias de vacunación basadas en la edad. Al principio (año 2000) se recomendó extender la vacunación a la población infantil (4, 25) y al grupo de edad de 50-64 años. En la actualidad se recomienda la vacunación universal de toda la población (102, 103).

En Europa, España incluida, por el momento no se ha adoptado la estrategia de la vacunación universal. Se trata de vacunar a las personas con riesgo de padecer complicaciones si contraen la enfermedad y a las personas que pueden transmitir el virus a los pacientes de alto riesgo en caso de enfermar de gripe. La excepción es Finlandia, donde ya se recomienda la vacunación universal de la población infantil. Dentro de la estrategia de la vacunación selectiva no universal, muchos expertos apuestan por la ampliación de la vacunación al grupo de edad de 50-64 años.

En España, las coberturas en personas mayores de 64 años son elevadas, con cifras que oscilan entre el 60 y el 80%, según las diferentes comunidades autónomas. Sin embargo, por debajo de esta franja de edad la situación es similar a la de Estados Unidos, con porcentajes de vacunación anual de sólo el 21,6% en las personas de 50-64 años, entre las que existe un 40% de población con uno o más factores de riesgo (104). Jiménez et al (105), a partir de una muestra de población de este grupo de edad, estiman en 1.288.732 el número global de personas con diabetes mellitus, asma, enfermedad cardíaca o respiratoria crónica en España, con una cobertura vacunal

antigripal del 40,7%. Al aumentar las coberturas al 60%, cifra comparable a la de las personas mayores de 64 años, se conseguiría inmunizar a 252.591 personas más, por lo que los autores proponen reducir la edad de vacunación a los 50 años, al igual que en Estados Unidos.

En un estudio reciente de Aballea et al (106), se ha estimado que en España la ampliación de la vacunación antigripal a las personas de 50-64 años evitaría cada año 70.638 casos de gripe, 2.908 hospitalizaciones y 209 muertes. Aunque la intervención no ahorraría dinero, las razones coste-efectividad serían muy razonables: 14.900 euros por año de calidad de vida ganado desde la perspectiva del proveedor y 4.100 desde la de la sociedad.

Actualmente en nuestro país esta estrategia sólo se ha implantado en Cataluña y en Madrid, y sólo a partir de los 60 años.

RECOMENDACIONES DE LA SEMPSPH

La vacunación antigripal inactivada es una medida eficaz y efectiva para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la gripe, especialmente en las personas mayores y en pacientes de alto riesgo (Tabla IX). Las indicaciones para vacunar frente a la gripe pretenden fundamentalmente prevenir las complicaciones y la mortalidad, e impedir la circulación del virus. En España, las elevadas coberturas de vacunación (en el 2003 se distribuyeron en España 212 dosis por 1.000 habitantes) se deben fundamentalmente a los aspectos siguientes: una política agresiva por parte de las autoridades sanitarias; una mejora en la educación sanitaria de la población general; las campañas informativas de los medios de comunicación, y la gratuidad de la vacuna para los grupos en los que está indicada.

La ampliación de la indicación al grupo de edad de 50-64 años permitiría reducir de forma considerable la morbilidad

Tabla IX. Indicaciones de la vacuna antigripal inactivada*

- | |
|---|
| <p>1. Personas con riesgo incrementado de sufrir complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 65 años • Personas residentes en instituciones cerradas • Personas con enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas (incluido el asma) • Personas con enfermedades crónicas metabólicas (diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopáticas o inmunodepresión (incluidos los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana) • Personas sometidas a tratamiento prolongado con aspirina • Mujeres embarazadas (2º o 3º trimestre durante la temporada gripal) <p>2. Personas que pueden transmitir el virus a las personas de alto riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicos, enfermeros y demás personal sanitario • Empleados de instituciones cerradas en contacto con los residentes • Personas que cuidan a los enfermos de alto riesgo en su domicilio • Contactos familiares (niños incluidos) de los pacientes de alto riesgo • Contactos familiares de niños de 0-23 meses |
|---|

*Recomendaciones del Comité de Vacunas de la SEMPSPH 2013.

por gripe y la circulación del virus en la población. Además de generar beneficios sustanciales para la salud, conllevaría importantes ventajas socioeconómicas y de salud pública. A las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas responsables de los programas de vacunaciones se recomienda el adelanto progresivo de la edad de vacunación sistemática, comenzado por el grupo de edad de 60-64 años, para llegar en unos años a vacunar a todos los adultos de 50-64 años, además de los de ≥ 65 años.

Se consideran grupos de especial prioridad, las mujeres embarazadas y el personal sanitario. En ambos grupos, las coberturas vacunales en España son muy bajas y los beneficios potenciales de la vacunación son importantes. En el caso de las embarazadas, para su propia salud y la del feto y lactante. En el del personal sanitario, para su propia salud y para la de los pacientes a su cargo.

En los grupos de población en riesgo, en especial los ancianos de más edad, en los que la inmunogenicidad de las vacunas inactivadas clásicas no es óptima, las vacunas de inmunogenicidad incrementada (vacuna adyuvada con MF 59 para las personas de edad ≥ 65 años, vacunas virosomales para todos los grupos de edad y vacunas de administración intradérmica), constituyen una alternativa para lograr mejores niveles de protección en estos colectivos.

También puede considerarse el valor de las nuevas vacunas de gripe tetravalentes en las temporadas gripales en las que se prevea una circulación intensa del virus B.

Correspondencia:

Lluís Salleras

Departamento de Salud Pública.

Casanova, 143. 08036 Barcelona (España)

Correo electrónico: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. De Juanes JR. *Influenza: key issues and immunisation*. *Chemist*. 2002;2:4-16.
2. Cox NJ, Subbarao K. *Influenza*. *Lancet*. 1999;354:1277-82.
3. Salleras L, Domínguez A. *Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada*. *Vacunas*. 2002;3 (supl. 1):38-46.
4. CDC. *Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR*. 2009;58:1-52.
5. Betts RF. *Influenza virus*. En: Mandell GL, Bennett MD, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 1546-56.
6. Treanor JJ. *Influenza virus*. En: Mandell GL, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 1823-49.
7. CDC. *Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR*. 2005;54(RR-8):1-40.
8. Glezen WP. *Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics*. *Epidemiol Rev*. 1982;4:25-44.
9. Couch RB, Keitel WA, Cate TR et al. *Prevention of influenza virus infections by current inactivated influenza virus infections by current inactivated influenza virus vaccines*. En: Brown LE, Hampson AW, Webster RB, editors. *Options for the Control of Influenza* Amsterdam: Elsevier Science, 1996; p. 97-106.
10. Barker WH, Mullolly JP. *Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population*. *Am J Epidemiol*. 1980;112:798-811.
11. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. *Impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index*. *Am J Public Health*. 1997;87:1944-50.
12. Simonsen L, Fukuda, K, Schonberger LB, Cox NJ. *Impact of influenza epidemics on hospitalizations*. *J Infect Dis*. 2000;181:831-7.

13. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. *Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981*. *Am Rev Resp Dis*. 1987;136:550-5.
14. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE. *Observations on excess mortality associated epidemic influenza*. *JAMA*. 1961;176:776-82.
15. Barker WH, Mullooly JP. *Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention*. *Arch Intern Med*. 1982;142:85-9.
16. Lui K-J, Kendal AP. *Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985*. *Am J Public Health*. 1987;77:712-6.
17. Douglas RG. *Prophylaxis and treatment of Influenza*. *N Engl J Med*. 1990;211:896-8.
18. 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.
19. 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.
20. Kavet J. *A perspective on the significance of pandemic influenza*. *Am J Public Health*. 1977;67:1063-70.
21. CDC. *Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR*. 2002;51 (RR-3):1-31.
22. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. *The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children*. *N Engl J Med*. 2000;342:225-31.
23. Poland GA, Breese Hall C. *Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics?* *Pediatrics*. 1999;103:1280-2.
24. Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ. *Inactivated Influenza Vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines 5th ed*: Saunders-Elsevier, 2008.
25. CDC. *Recommended Childhood and adolescent immunization schedule – United States, July-December 2004*; *MMWR*. 2004;53:Q1-Q3.
26. Quinnan GV, Schooley R, Dolin R, Ennis FA, Gross P, Gwaltney JM. *Serologic responses and systemic reactions in adults after vaccination with monovalent A/USSR/77 and trivalent A/USSR/77, A/Texas/77, B/Hong Kong/72 influenza vaccines*. *Rev Infect Dis*. 1983;5:748-57.
27. Benne CA, Harmsen M, de Jong JC, Kraaijeveld CA. *Neutralization enzyme immunoassay for influenza virus*. *J Clin Microbiol*. 1994;32:987-90.
28. Okuno Y, Tanaka K, Baba K, Maeda A, Kunita N, Ueda S. *Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system*. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1308-13.
29. Ennis FA, Rook AH, Qi YH, Schild GC, Riley D, Pratt R, Potter CW. *HLA restricted virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccines*. *Lancet*. 1981;2:887-81.
30. Powers DC. *Influenza A virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity declines with advancing age*. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1-5.
31. Dowdle WR, Coleman MT, Mostow SR, Kaye HS, Schoenbaum SC. *Inactivated influenza vaccines. 2. Laboratory indices of protection*. *Postgrad Med J*. 1973;49:159-63.
32. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. *The role of serum haemagglutinin inhibition antibody in protection against challenge infection with A2 and B viruses*. *J Hyg*. 1972;70:767-77.
33. Davies JR, Grilli EA. *Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses*. *Epidemiol Infect*. 1989;102:325-33.
34. Beyer WEP, Palache AM, Baljet M, Masurel N. *Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: A review of the literature*. *Vaccine*. 1989;7:385-94.
35. Palache AM, Beyer WE, Sprenger MJ, Masurel N, de Jonge S, Vardy A et al. *Antibody response after influenza immunization with various vaccine doses: a double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-response study in elderly nursing-home residents and young volunteers*. *Vaccine*. 1993;11:3-9.
36. 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.
37. McElhaney JE. *Influenza vaccine responses in older adults*. *Aging Research Reviews*. 10: 379-88.

38. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, Duanne C, Treanor J, Van Hoecke C et al. *Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza*. N Engl J Med. 2004;351:2286-94.
39. Kemble G, Greenberg H. *Novel generations of influenza vaccines*. Vaccine. 2003;21:1789-95.
40. Gluck R, Mischler R, Finkel B, Que JU, Scarpa B, Cryz SJ Jr. *Immunogenicity of new virosome influenza vaccine in elderly people*. Lancet. 1994;344:160-3.
41. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM et al. *The virosome concept for influenza vaccines*. Vaccine. 2005;23 (suppl.1):S26-S38.
42. 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.
43. Moser C, Metcalfe IC, Viret JF. *Virosomal adjuvanted antigen delivery systems*. Expert Rev Vaccines. 2003;2:189-96.
44. Dooley M, Goa KL. *Adjuvanted influenza vaccine*. Biodrugs. 2000;14:61-9.
45. 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.
46. Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R. *Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly*. Vaccine. 2001;19:3472-85.
47. Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, Perinetti E. *Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects*. Vaccine. 2003;21:1268-74.
48. Podda A. *The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine*. Vaccine. 2001;19:2673-80.
49. McKeage K. *Inactivated quadrivalent split-virus seasonal influenza vaccine (Fluarix® quadrivalent): a review of its use in the prevention of disease caused by influenza A and B*. Drugs. 2013;73:1587-94.
50. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. *Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review*. Lancet. 2005;366:1165-74.
51. Nichol KL. *Efficacy/clinical effectiveness of inactivated influenza virus vaccines in adults*. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AS, editors. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998; p. 358-72.
52. Jefferson TO, Rivetti D, DiPietrantonj C, Rivetti A, Demicheli V. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI:10.1002/14651858.CD001269.pub3.
53. Meiklejohn G. *Viral respiratory disease at Lowry Air Force Base in Denver, 1952-1982*. J Infect Dis. 1983;148:775-84.
54. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. *A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease*. J Infect Dis. 1994;169:68-76.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Grotto I, Mandel Y, Green MS, Varsano N, Gdalevich M, Ashkenazi I et al. *Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults*. Clin Infect Dis. 1998;26:213-7.
59. Saxen H, Virtanen M. *Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers*. Ped Infect Dis J. 1999;18:779-83.
60. Sandrini MC, Pregliasco F, Mensi C, Giardini G, Lucchi T, Santambrogio D et al. *Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia sul campo (stagione 1994-1995) del vaccino antinfluenzale di anziani non istituzionalizzati*. Annali Di Igiene. 1997;9:373-9.
61. Nichol KL. *Complications of influenza and benefits of vaccination*. Vaccine. 1999;17:S47-S52.
62. Mullooly J, Bennett M, Hornbrook M, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA et al. *Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization*. Ann Intern Med. 1994;121:947-52.
63. López Hernández B, Vázquez J, Fernández E, Martínez B, Romero J, Arribas L. *Efectividad de la vacunación antigripal en ancianos*. Atención Primaria. 1994;14:532-6.
64. Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. *Reduction in mortality associated with influenza vaccine during the 1989-1990 epidemic*. Lancet. 1995;346:591-5.
65. Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaise DL, Roos LL. *Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba (published erratum appears in JAMA, 1994; 271: 1578)*. JAMA. 1993;272:1956-61.
66. Barker W, Mullooly J. *Influenza vaccination of elderly persons. Reduction in pneumonia and in influenza hospitalization and deaths*. JAMA. 1980;244:2547-9.
67. Barker W, Raubertas R, Menegus M, O'Brien D, Freundlich C, Betts R. *Case-control study of influenza vaccine effectiveness in preventing pneumonia hospitalization among older persons*. En: *Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza II*. Monroe County, New York, 1989-1992, France: Courchevel, 1992.
68. Foster A, Talsma A, Furumoto-Dawson A, Ohmit SE, Margulies JR, Arden NA et al. *Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly*. Am J Epidemiol. 1992;136:296-307.
69. Ohmit E, Monto S. *Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons*. Int J Epidemiol. 1995;24:1240-8.
70. Puig-Barbera J, Márquez-Calderoón S, Masoliver-Fores A, Lloria-Paes F, Ortega-Dicha A, Gil-Martín M et al. *Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain*. J Epidemiol Community Health. 1997;51:526-30.
71. Strikas R, Cook P, Kuller L, Talbott E, Plouffe J, File T et al. *Case-control study in Ohio and Pennsylvania on prevention of hospitalisation by influenza vaccination*. En: *Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza II*. France: Courchevel, 1992.
72. Fleming DM, Watson JM, Nicholas S, Smith GE, Swan AV. *Study of the effectiveness of influenza vaccination in the elderly in the epidemic of 1989-1990 using a general practice database*. Epidemiol Infect. 1995;115:581-9.
73. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. *Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: A cohort study*. Am J Epidemiol. 2001;154:155-60.
74. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F et al. *Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years and older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans*. J Infect Dis. 2001;184:665-70.
75. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. *Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly*. N Engl J Med. 2003;348:1322-32.
76. Puig-Barbera J, Díez-Domingo J, Pérez-Hoyos S, Belengué Varea A, González Vidal D. *Effectiveness of the MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admission for pneumonia in the elderly over 64 years of age*. Vaccine. 2004;23:283-9.
77. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. *Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a non-adjuvanted vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy*. Epidemiol Infect. 2005;133:687-93.
78. Nichol KL. *Clinical effectiveness of influenza vaccine in community-living seniors*. En: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, editors. *Options for the control of influenza*. Vol 3. Amsterdam: Elsevier, 1996; p. 119-122.
79. Nichol KL. *Influenza vaccination in the elderly. Impact of hospitalization and mortality*. Drugs Aging. 2005;22:495-515.
80. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Stenberg T. *The efficacy and cost-effectiveness of vaccination against influenza among elderly people living in the community*. N Engl J Med. 1994;331:778-84.
81. Gross A, Hermogenes W, Sacks S, Lau J, Levandowski A. *The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med. 1995;123:518-27.
82. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. *A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community*. Vaccine. 2002;20:1831-6.

83. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004876.
84. Jefferson T, Di Pietrantonj C. Inactivated vaccines in the elderly – are you sure? *Lancet*. 2007;370:1199-200.
85. Puig-Barbera J, Márquez Calderón S. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly: a critical review of the bibliography (Spanish). *Med Clin (Barc)*. 1995;105:645-8.
86. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:658-66.
87. Örqvist Å, Ortqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J*. 2007;30:414-22.
88. Nichol KL. Effectiveness of influenza vaccine in the Community-Dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007;357:1373-81.
89. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine*. 2008;26 (suppl D):D17-22.
90. Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging*. 2012;7:55-64.
91. Lang PO, Govind S, Mitchell WA, Siegrist CA, Aspinall R. Vaccine effectiveness in older individuals: What has been learned from influenza-vaccine experience. *Ageing Res Rev*. 2011;10:389-95.
92. Simonsen L, Viboud C, Taylor RJ, Miller MA, Jackson LA. Influenza vaccination and mortality benefits: new insights, new opportunity. *Vaccine*. 2009;27:6300-4.
93. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35:337-44.
94. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35:345-52.
95. Jackson LA. Benefits of examining influenza vaccine associations outside of influenza season. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:439-40.
96. Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ*. 2006;333:912-5.
97. Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter M. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*. 2009;170:650-6.
98. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.
99. Díaz-Granados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31:49-57.
100. Talbot HK, Zhu Y, Chen Q, Williams JV, Thompson MG, Griffin MR. Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1774-7.
101. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29:9159-70.
102. CDC Prevention and control of seasonal influenza with vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices – United States, 2013-2014. *MMWR*. 2013;62:1-43.
103. CDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and older – United States, 2013. *MMWR*. 2013;62(Suppl.):1-19.
104. 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.
105. Jiménez R, Mayo E, Hernández V, Sierra MJ, Pachón I, Carrasco P et al. Evolution of anti-influenza vaccination coverage in Spain from 1993 to 2001. *Vaccine*. 2005;23:2844-50.
106. Aballea S, Chancellor J, Martin M, Wutzler P, Carrat F, Gasparini R et al. Lowering the age threshold for routine influenza vaccination: an economic evaluation for four european countries. 2nd European Conference of Influenza. Malta 4-6 setember 2005.



Capítulo 7

VACUNACIÓN ANTIVARICELA PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS

L. Salleras^{1,2}, M. Salleras³

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic de Barcelona.

³Servicio de Dermatología. Hospital Universitario del Sagrado Corazón de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La varicela y el herpes zóster son dos enfermedades de la especie humana producidas por el mismo virus, el virus de la varicela-zóster (VVZ) (1).

La varicela, la infección primaria por el VVZ, es una enfermedad típica de la infancia, aunque afecta también a los adultos jóvenes, caracterizada por un exantema vesicular generalizado, con vesículas en diferentes estadios de evolución, y a veces fiebre (1-3). La mayoría de los casos se registran en preescolares y escolares y son de carácter benigno. En cambio, cuando afecta a los recién nacidos y a los adultos es más grave (1-3), y en los pacientes inmunodeprimidos suele ser muy grave (3-5).

El herpes zóster, la infección secundaria por el VVZ, afecta principalmente a los adultos, sobre todo a los ancianos, y a los pacientes con depresión de la inmunidad celular de cualquier edad, incluidos los enfermos de SIDA (1). Se caracteriza por una erupción vesicular unilateral dolorosa, localizada en el dermatoma inervado por las raíces sensoriales de los ganglios dorsales o craneales inflamados como consecuencia de la reactivación del virus, que ha permanecido latente en estos ganglios desde la infección primaria (1, 2). El herpes zóster, por tanto, está causado por la reactivación de la infección latente del VVZ que sigue al padecimiento de la varicela (1, 2). Esta reactivación se produce, por lo general, al disminuir la inmunidad celular frente al virus por diferentes causas mientras se mantiene la inmunidad humoral (6). La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo el 25-30% desarrollará el herpes zóster en algún momento de su vida (6).

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Morbilidad

La varicela es una enfermedad de padecimiento universal. La mayoría de las infecciones cursan en forma clínica aparente con diferentes grados de intensidad, aunque se estima que un 5% pueden cursar de forma asintomática (7, 8).

La incidencia anual equivale, pues, en la práctica, a la cohorte de recién nacidos después de descontar el 5% de casos asintomáticos (3). En España, en la época prevacunada, se declaraban unos 300.000 casos al año de promedio, pero es probable que la incidencia real fuera mayor y se aproximara a la cohorte de recién nacidos (unos 400.000 casos al año) (3).

No se dispone de datos sobre la incidencia específica por edades de la varicela a nivel nacional en España. Según los datos de incidencia disponibles en algunas Comunidades Autónomas y los resultados de las encuestas seroepidemiológicas, la infección por el virus de la varicela sería de adquisición precoz, afectando predominantemente a los niños de edad preescolar y escolar (9-13).

En un estudio efectuado por Salleras et al (12) en 1996, en muestras representativas de la población infantil y adulta de Cataluña (Tabla I), el 85% de los niños de 5 a 9 años de edad ya había padecido la enfermedad (12). En este mismo estudio se puso de manifiesto la existencia de 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 ocurren en la edad adulta, período en el que son más frecuentes las complicaciones (12). Un estudio efectuado más recientemente, en el año 2002, proporcionó resultados similares (13). Un reciente estudio efectuado en el País Vasco ha mostrado resultados semejantes (14).

Tradicionalmente se consideraba que la varicela era una enfermedad infecciosa transmisible propia de la infancia, de carácter universal y muy benigna, con poca o nula trascendencia sanitaria (2, 3). Cuando se han analizado las complicaciones y muertes relacionadas con la enfermedad se ha visto que las cosas no son tan simples (5, 7, 8, 15, 16).

Tabla I. Prevalencia de anticuerpos antivariocela según la edad. Cataluña 1996

Edad	Prevalencia	IC 95%	N
6-9	85,1	75,6-94,6	261
10-14	91,8	89,6-94,0	622
25-34	93,5	90,3-96,8	216
35-44	99,5	98,6-100	221
45-54	99,1	97,9-100	220
55-64	99,6	98,8-100	224
≥ 65	100,0	-	265
Total	96,5	95,7-97,3	2.136

Fuente: Salleras L et al (12)

La mayoría de los casos se dan en niños sanos y curan espontáneamente sin complicaciones. No obstante, aunque con poca frecuencia, algunos casos se complican y dan lugar a una cierta morbilidad hospitalaria y mortalidad. Las complicaciones más frecuentes son las sobreinfecciones bacterianas (estreptococos y estafilococos sobre todo) de la piel, los pulmones (neumonías) y los huesos, la deshidratación, el síndrome de Reye (a menudo asociado con la administración de aspirina), la encefalitis, la ataxia cerebelosa, la hepatitis, la glomerulonefritis y la artritis (4, 5, 17).

En los adultos, las complicaciones son mucho más frecuentes (18). 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 (8). En un brote de varicela que afectó a 28 inmigrantes mejicanos que trabajaban en un matadero de pollos en una población de la frontera entre Estados Unidos y Méjico, el 28% de los afectados padecieron formas graves de la enfermedad y tuvieron que ser hospitalizados (19, 20). Los adultos inmigrantes procedentes de países tropicales tienen especial riesgo de contraer la enfermedad, tal como queda demostrado en este brote. En una encuesta epidemiológica efectuada en los inmigrantes compañeros de trabajo o de residencia de los afectados, se encontró que el 20% eran susceptibles a la enfermedad, tasa mucho más elevada que la observada en los trabajadores nacidos en Estados Unidos (3%) (19, 20).

En un estudio efectuado en Arabia Saudita entre los trabajadores sanitarios extranjeros que eran contratados por primera vez en el país, se encontró que el 23% de los trabajadores asiáticos, el 16% de los sudafricanos y el 13% de los procedentes de Oriente Medio eran susceptibles a la varicela. En cambio, sólo el 9% de los procedentes de países occidentales era seronegativo (21).

En los individuos inmunodeprimidos (por ejemplo, en los leucémicos que contraen la enfermedad mientras están sometidos a radioterapia o quimioterapia y en los pacientes que tienen deprimida la inmunidad celular) la varicela suele ser muy grave y adoptar la forma generalizada. Antes de la introducción de la quimioterapia antivírica específica la letalidad en estos casos oscilaba entre el 7 y el 28% (22, 23).

Por último, hoy en día se sabe que la infección contraída durante el primero o segundo trimestre del embarazo puede provocar el síndrome de la varicela congénita (lesiones cicatri-

ciales de la piel, anomalías oculares, deformaciones del paladar, retraso mental y muerte precoz en el período neonatal) (24). Este síndrome es muy poco frecuente (se han publicado relativamente pocos casos en la bibliografía) y puede producirse también por el padecimiento del zóster durante el embarazo (un 7% de los casos publicados). El análisis de los resultados de 5 grandes estudios prospectivos publicados en la bibliografía permite estimar que el 2% de los fetos de las gestantes susceptibles infectadas durante el primero o segundo trimestre del embarazo desarrollaron el síndrome de la varicela congénita (24). En Estados Unidos se estiman en unas 2.000 las gestantes infectadas anualmente, lo cual permite predecir una incidencia de 40 niños afectados por el síndrome cada año, aunque muchos de ellos no son diagnosticados correctamente (24). También reviste especial gravedad la varicela perinatal cuando la madre contrae la enfermedad en los últimos días de la gestación y la contagia al feto, que carece de inmunidad pasiva transplacentaria (24).

Hospitalizaciones

En la población sana, las tasas más elevadas de hospitalizaciones y de muertes se registran en los adultos y en los lactantes (2, 5, 25).

El año 2004, Davis et al (26) analizaron las altas hospitalarias por varicela registradas en la “*Nationwide Inpatient Sample*” de los años 1993 al 2001. La extrapolación de los datos de esta muestra al conjunto de la población de Estados Unidos permitió estimar las cifras anuales de hospitalizaciones por varicela en la época prevacunal, las cuales resultaron ser sensiblemente más elevadas (unas 15.000 al año) que las publicadas anteriormente (unas 11.000 al año) (4, 27). Cerca del 30% ocurrían en adultos de 20 o más años, colectivo en el que ocurrían menos del 5% del total de casos. El coste total anual de estas hospitalizaciones era de unos 161 millones de dólares al año, la tercera parte de los cuales correspondían a la hospitalización de adultos (27). López AS et al (Tabla II), en un estudio efectuado recientemente en base a las mismas fuentes ha estimado en unas 10.600 las hospitalizaciones por varicela en Estados Unidos en la época prevacunal (1988-1995) (28).

Una investigación reciente efectuada por Gil et al (29) en base a los datos del CMBD ha estimado que de promedio se

Tabla II. Cifras estimadas y tasas de hospitalización por varicela en Estados Unidos según la edad antes de la vacunación (1988-1995) y después de la vacunación (2000-2006) con una dosis

Edad	Total, n (%)		Tasa por 10.000 habitantes*	
	Etapas prevacunal	1 dosis Etapas vacunal	Etapas prevacunal	1 dosis Etapas vacunal
0-4	4.724 (44,4)	1.376 (39,3)	2,5	0,7
5-9	1.731 (16,3)	329 (9,4)	1,0	0,2
10-19	782 (7,4)	386 (11,0)	0,4	0,1
≥ 20	3.394 (31,9)	1.407 (40,2)	0,2	0,07
Total	10.632 (100,0)	3.498 (100,0)	0,4	0,12

Las estimaciones fueron calculadas con los datos del NHDS

*Todas las diferencias entre la etapa prevacunal y la etapa posvacunal con una dosis fueron estadísticamente significativas (p<0,001)

Fuente: López AS et al (28)

producen unas 1.500 hospitalizaciones al año por varicela en España, el 41% de las cuales corresponden a adolescentes y adultos (Tabla III).

En otro artículo anterior (30) los mismos autores estimaron que la varicela es responsable de unos 6.350 días de hospitali-

zación al año en España, de los cuales 3.333 corresponden a adolescentes y adultos. El coste anual es de 1,7 millones de euros, de los cuales 500.000 corresponden a las personas de ≥ 10 años.

Mortalidad

En los países en los que todavía no se ha introducido la vacunación universal, la mortalidad como consecuencia de las complicaciones de la varicela es importante, sobre todo en los lactantes, en los niños inmunodeprimidos y en los adultos (4, 5).

En la Figura 1, que recoge la incidencia y letalidad por varicela en Estados Unidos, antes de la incorporación de la vacuna de la varicela al calendario de vacunaciones sistemáticas, durante el período 1980-1990, se observa que las tasas más elevadas de letalidad se daban en los adultos (17 por 100.000 casos) y en los lactantes (7 por 100.000 casos) (31). En las edades escolar y preescolar, en las que se dan la mayor parte de los casos de la enfermedad, la letalidad era muy baja. En los años 80 del pasado siglo en Estados Unidos los lactantes y los adultos tenían 10 y 24 veces más probabilidades de morir como consecuencia de las complicaciones de la varicela si la contraían, que los niños en edad preescolar de 1 a 4 años (31).

Un estudio efectuado por Nguyen et al (32) en 2005 encontró que en Estados Unidos, en la época prevacunacional ocurrían un promedio de 145 muertes al año (tasa de 0,56 por

*Tabla III. Hospitalizaciones por varicela en España según la edad. 1999-2000
Cifras absolutas y porcentajes*

Grupo de edad	Cifras absolutas (promedio anual)	Porcentajes (%)
<1 año	225	14,59%
1-2 años	149	9,66%
3-5 años	359	23,28%
6-10 años	171	11,09%
11-20 años	76	4,93%
21-30 años	159	10,31%
31-50 años	316	20,49%
>50 años	89	5,77%
Total	1.542	100%

Fuente: Gil A et al (29)

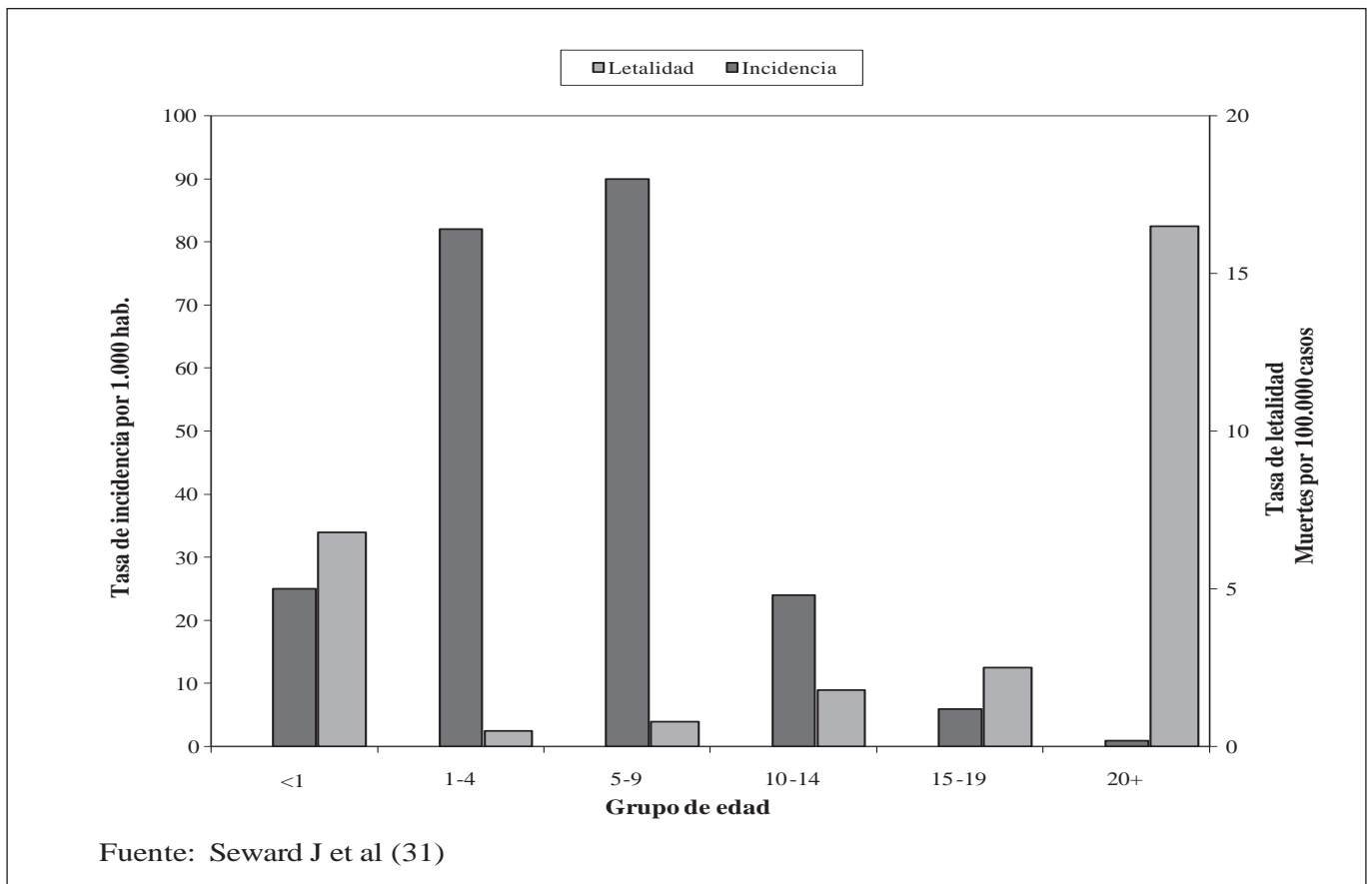


Figura 1. Incidencia y letalidad por varicela según la edad en Estados Unidos. 1980-1990.

millón de habitantes). La varicela figuraba como causa básica en 105 de ellos y como causa contribuyente en los cuarenta restantes. El 33,61% de estas muertes ocurrían en niños de menos de 10 años, el 8,71% en adolescentes y jóvenes de 10 a 19 años, el 48,64% en adultos de 20 a 49 años y el 24,76% en adultos de 50 o más años (Tabla IV). Los casos en la edad adulta eran pocos, pero como las complicaciones eran relativamente frecuentes, las muertes por varicela en adultos suponían los 2/3 del total de muertes.

En España, durante el período 1999-2000 se han registrado un promedio de 15 muertes por varicela al año (Tabla V), el 1% de los casos ingresados en el hospital (Gil et al) (30). El 90,3% ocurrió en personas de 10 o más años. Tomando el promedio de 15,5 muertes al año, la tasa anual de mortalidad por varicela sería de 0,37 por millón de habitantes. Es probable que esta tasa infraestime la mortalidad real a la vista de los datos de Estados Unidos que se acaban de mencionar. Aplicando la tasa de Estados Unidos a la población española, el número de muertes por varicela al año en España sería de 23, el 73,4% de los cuales ocurrirían en adultos.

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

La primera vacuna de virus vivos atenuados para prevenir la varicela (cepa OKA) fue desarrollada por Takahashi en 1974 (33). Esta vacuna fue registrada, en Japón, en 1987 para uso

Tabla IV. Muertes por varicela en Estados Unidos según la edad antes de la introducción de la vacunación. 1990-1994

Grupo de edad	Número promedio de muertes por varicela durante el período 1990-1994	%
<1 año	11,8	8,16%
1-4 años	18,4	12,45%
5-9 años	18,8	13,0%
10-19 años	12,6	8,71%
20-49 años	47,2	48,64%
≥50 años	35,8	24,76%
Total	145*	100%*

*Las cifras son promedios anuales. Algunas han estado redondeadas, lo que explica que no coincidan exactamente con el total.
Fuente: Nguyen HQ et al (32)

exclusivo en pacientes inmunodeprimidos, y comercializada por el laboratorio japonés Biken. En 1988 fue autorizada para uso en niños sanos en Japón y Corea del Sur (33, 34).

A finales de los años setenta, SmithKline-RIT en Bélgica y Merck Sharp and Dohme en Estados Unidos, adquirieron la concesión para la fabricación de la vacuna, e iniciaron los estudios de inmunogenicidad y eficacia protectora para su registro en Europa y Norteamérica, respectivamente.

A partir de 1984, la vacuna de GlaxoSmithKline (cepa OKA/GSK) ha sido registrada en numerosos países europeos, entre ellos España, para uso exclusivo en inmunodeprimidos y pacientes de alto riesgo. En la actualidad está registrada en España para uso general en adolescentes y adultos.

La vacuna Merck Sharp and Dohme (cepa OKA/Merck) fue registrada en Estados Unidos en 1995 para uso en niños y adultos sanos. En España está registrada también para uso general en niños y adultos.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de la vacuna contra la varicela debería evaluarse midiendo las respuestas celular (prueba de proliferación linfocítica) y humoral (diferentes pruebas de medición de anticuerpos específicos) frente al antígeno inmunógeno vacunal.

Ambas respuestas están íntimamente relacionadas, en especial cuando los anticuerpos se miden con la prueba gp-ELISA (35). Por este motivo, por lo general, sólo se investiga la respuesta humoral (36).

La inmunogenicidad de la vacuna contra la varicela varía en función del colectivo de población vacunada. Los mejores resultados se obtienen en los niños sanos. En los niños inmunodeprimidos y en los adultos la inmunogenicidad es menor, y por lo general, se requieren 2 dosis administradas con un intervalo de 1-2 meses para alcanzar porcentajes de seropositividad similares a los de los niños sanos (2, 5).

Los resultados de los diferentes estudios realizados en niños en Europa y Asia (cepa OKA/SK-Bio) (37-42) y Estados Unidos (cepa OKA/Merck) (43-47) han sido bastante similares. De todas formas, como se han utilizado técnicas diferentes para la medición de anticuerpos, los resultados no son del todo comparables.

En estudios efectuados en adultos suizos y enfermeras inglesas con la la cepa OKA/SK-Bio de primera formulación con una sola dosis se obtuvieron tasas de seroconversión del 90% (39) y del 94% (48), respectivamente.

En los adolescentes de 12 a 17 años las tasas de seroconversión con la vacuna de GSK reformulada fueron del 92,1% con una sola dosis y del 100% con dos dosis en un estudio

Tabla V. Hospitalizaciones por varicela y muertes de pacientes hospitalizados por varicela en España según la edad. España. 1999-2000

Grupo de edad	Hospitalizaciones por varicela (promedio anual)	%	Muertes en pacientes hospitalizados por varicela (promedio anual)	%	Letalidad en los pacientes hospitalizados por varicela x100
≤10 años	904	58,63	1,5	9,7	1,66 por 100
>10 años	640	41,50	14,0	90,3	9,03 por 100
Total	1.542	100,00	15,5	100	1,01 por 100

Fuente: Gil A (30)

efectuado en Checoslovaquia (49), y del 94,3% con una dosis y del 100% con dos dosis en un estudio efectuado en el sudeste asiático (50). En otro estudio efectuado en este mismo ámbito geográfico en jóvenes de 13 a 29 años, las tasas de seroconversión fueron del 94,9% con una dosis y del 100% con dos dosis (51).

En los adolescentes ≥ 13 años y en los adultos sanos vacunados en Estados Unidos con las diferentes formulaciones de la cepa OKA/Merck la tasa de seroconversión global, medida con el test de FAMA, fue del 78% después de la administración de una dosis, y del 99% tras la administración de 2 dosis a intervalos de 4 a 8 semanas (52). No se observaron diferencias en las tasas de seroconversión según la edad (52, 53). Un año después, el 97% de los adolescentes y adultos vacunados con 2 dosis mantenían títulos de seropositividad $0,3 \geq U$ (46).

La administración de una segunda dosis de vacuna en niños da lugar a una respuesta inmunitaria incrementada que, a su vez, se correlaciona con una mejora de la protección conferida por la vacuna en comparación con la administración de una sola dosis (54, 55). En un estudio comparativo, Kuter et al (56) observaron que la administración de una segunda dosis 3 meses después de la primera proporciona niveles más elevados de inmunogenicidad medida como la proporción de sujetos con títulos ≥ 5 de unidades gp ELISA y también en términos de títulos geométricos medios. Lo mismo se observa con la administración de dos dosis de la vacuna cuádruple (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela) comercializada en Estados Unidos, pero no en España, o con una primera dosis de varicela seguida de una segunda de vacuna cuádruple (57, 58). Lo mismo se ha observado con la administración de dos dosis separadas de 4 a 8 semanas en adolescentes y adultos (59).

Eficacia protectora de la vacuna

Sólo se han efectuado dos estudios experimentales para la evaluación de la eficacia protectora de la vacuna de la varicela, ambos en niños sanos (60, 61).

En el ensayo clínico controlado efectuado en los EE UU por Weibel et al (60), en niños sanos con la cepa OKA-Merck con lotes que contenían dosis elevadas de inmunógeno (8.700 UFP por dosis), la eficacia protectora frente a cualquier forma de

enfermedad clínica fue del 100% durante el primer año, y descendió al 97% el segundo año y al 95% al quinto (60, 62-64).

En el estudio de Varis et al (61), efectuado en 1992 en niños sanos de Finlandia con la cepa OKA/SK-Bio, la eficacia a los 30 meses de los lotes con títulos elevados de inmunógeno (de 10.000 a 15.850 UFP por dosis) fue del 88%, aunque los casos registrados en los niños vacunados fueron muy leves, con exantema papular o muy pocas vesículas y sin fiebre. Sólo en uno de estos casos, el niño presentó fiebre y 30 vesículas. En los vacunados con los lotes de bajas concentraciones de inmunógeno (de 630 a 1.260 UFP.), la eficacia protectora sobre cualquier forma de enfermedad clínica fue mucho menor (55%) (61). En este grupo, los casos en vacunados fueron también leves, si bien un 30% presentó fiebre.

Efectividad de la vacunación

La mayoría de los estudios efectuados para investigar el valor de la vacuna de la varicela en la protección frente a la enfermedad clínica han sido de tipo observacional. Estos estudios en realidad no miden la eficacia (valor protector en condiciones experimentales), sino la efectividad (protección en las condiciones sanitarias usuales de aplicación de la vacuna) (3).

Los estudios observacionales de evaluación de la efectividad después de la comercialización de la vacuna de la varicela en los EEUU (cepa OKA/Merck) han ofrecido resultados muy prometedores, y han demostrado que esta vacuna es muy efectiva, sobre todo en la prevención de la varicela de intensidad normal o grave (65).

En todos los estudios efectuados (Tabla VI) se ha calculado la protección frente a todas las formas de varicela, incluidas las leves (<50 lesiones) y frente a las formas moderadas o graves de la enfermedad. La efectividad ha oscilado entre el 83 y el 95% en la prevención de todas las formas de la enfermedad y entre el 97% y 100% en la prevención de las formas moderadas o graves de la varicela (66-71).

No obstante, como señalan algunos autores (72-74) es probable que estos resultados puedan estar sesgados como consecuencia de la exposición de los vacunados al virus salvaje, con el consiguiente efecto *booster*, ya que en los EEUU

Tabla VI. Principales estudios de efectividad de la vacuna de la varicela después de su comercialización

Autor/año publicación	Vacuna	País	Diseño del estudio	Efectividad			
				En la prevención de todas las formas de varicela		En la prevención de la varicela moderada o grave (> 50 lesiones)	
				%	IC 95%	%	IC 95%
Izurieta HS (56) et al 1997	OKA/Merck	USA	Cohortes histórico	86	73-92	100	96-100
Clements (57) A et al 1999	OKA/Merck	USA	Cohortes prospectivo	83	69-91	100	-
Vázquez M (59) t al 2001	OKA/Merck	USA	Casos y controles	85	78-90	97	93-99
Galil K (60) et al 2001	OKA/Merck	USA	Estudio de cohortes prospectivo	79	66-8	95	84-98
Tugwell (61) et al 2004	OKA/Merck	USA	Estudio de cohortes prospectivo	72	3-87	-	-
Passwell JH (64) et al 2004	OKA/GSK	Israel	Cohortes histórico	92	91-93	-	-
Sheffer R et al (65) et al 2005	OKA/GSK	Israel	Casos y controles	88	77-99	100	-

los primeros años después de la introducción de la vacunación las coberturas vacunales fueron relativamente bajas (12% en 1996, 25% en 1997 y 43% en 1998) y el virus salvaje todavía circuló intensamente durante el período 1996-2000.

Los niveles de efectividad demostrada por la vacuna antivari-celica cepa OKA/GSK en Israel, país donde esta vacuna fue registrada para uso general en la población infantil el año 1999, aunque todavía no ha sido incluida en el calendario de vacunaciones sistemáticas, han sido semejantes a los encontrados en estudios observacionales efectuados en Estados Unidos. La efectividad en la prevención de todas las formas clínicas de varicela ha sido del 92% en el estudio de cohortes histórico de Paswell et al (74) y del 88% en el de casos y controles de Sheffer et al (75) (Tabla VI). En este último estudio, la efectividad en la prevención de las formas graves de varicela (≥ 50 lesiones) fue del 100%.

La vacuna ha demostrado también ser efectiva en la profilaxis postexposición cuando se administra en los primeros días después de la exposición a los contactos no vacunados de niños enfermos (Tabla VII) (68, 76, 77).

La administración de dos dosis en la pauta preexposición incrementa considerablemente la efectividad vacunal en comparación con la pauta de una sola dosis (78-80).

Impacto de la vacunación

La mejor indicación de la efectividad de la vacunación de la varicela la proporciona el descenso espectacular en la incidencia de la enfermedad observado en Estados Unidos después de la introducción de la vacunación universal el año 1995 (73, 81-84).

Los CDC de Atlanta establecieron un sistema de vigilancia activa de la varicela mediante médicos centinela en tres condados de Texas, California y Pensilvania (85). En estos condados las coberturas vacunales alcanzadas el año 2000 oscilaron entre el 73,6% y el 83% en los niños de 19 a 35 meses de edad y la incidencia de varicela se redujo entre el 73,6% y el 83,8%. El descenso de la incidencia se produjo no sólo en las cohortes de niños vacunados, sino también en las cohortes no vacunadas y en los adultos, indicando que se produjo inmunidad de grupo como consecuencia de la vacunación.

También se produjo un importante descenso en los ingresos hospitalarios por complicaciones de la varicela. En el estudio de Davis (26) antes citado, las tasas de incidencia estimada de

hospitalización para todas las edades descendieron de 0,5 por 10.000 en 1993 a 0,1 por 10.000 en el año 2001 (Figura 2). El descenso fue mayor en las cohortes vacunadas, pero también se observó en las cohortes no vacunadas y en los adultos, aunque en menor proporción (Tabla VIII). En el estudio antes citado de Lopez et al (28) (Tabla II) la disminución es similar a la observada por Davis et al (26). Es de destacar que ambos estudios se realizaron durante los años en los que se administraba una sola dosis de varicela.

Por último, también ha sido importante el impacto de la vacunación sobre la mortalidad por varicela en Estados Unidos en los últimos 10 años, habiendo pasado las cifras totales de muertes por varicela (causa básica y causa contribuyente) de 145 anuales durante el período 1990-1994 a 57 anuales durante el período 1999-2001 (Figura 3) con un descenso del 66% (tasas de 0,56 por millón en 1990-1994 y de 0,23 por millón en 1999-2001). El año 2007 el número de muertes (causa básica) se había reducido a 13, todas menos una ocurrieron en adultos (86).

Se debe reconocer que como consecuencia de la vacunación universal de la población infantil, las tasas actuales de mortalidad a causa de la varicela en Estados Unidos son sensiblemente más bajas que las de los países que no han adoptado la estrategia de vacunación universal (87-92).

En Uruguay, la vacunación universal frente a la varicela (cepa OKA/GSK) se introdujo el año 1999, habiéndose conseguido un impacto semejante al logrado en Estados Unidos (93, 94).

Cuatro años después del inicio de la vacunación masiva, la incidencia de visitas ambulatorias por varicela disminuyó de forma espectacular en la ciudad de Montevideo, del orden del 82% en la población infantil de menos de 15 años. El descenso mayor se ha observado en los niños de 1 a 4 años (95%), seguido de los de menos de 1 año (88%), de los de 5 a 9 años (71%) y de los de 10 a 14 años (63%) (93, 94). También se ha observado un importante descenso del orden del 73% en los ingresos hospitalarios por varicela durante el período 1997-2003 y en la incidencia de complicaciones neurológicas de esta enfermedad (95).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

La vacuna de la varicela se introdujo en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Estados Unidos el año 1995.

Tabla VII. Principales estudios de efectividad de la vacuna de la varicela administrada como profilaxis postexposición

Autor/año publicación	Vacuna	País	Diseño del estudio	Ámbito del estudio	Efectividad			
					En la prevención de todas las formas de varicela		En la prevención de la varicela moderada o grave (> 50 lesiones)	
					%	IC 95%	%	IC 95%
Salzman MB et al (76) 1998	OKA/Merck	USA	Contactos familiares	Hermanos en hogares familiares	42	–	88	–
Wastson B et al (68) 2000	OKA/Merck	USA	Cohortes prospectivo	Residentes en una residencia de niños sin hogar	95	82-99	100	–
Brotons M et al (77) 2010	OKA/Merck OKA/GSK	SPAIN	Cohortes prospectivo	Contactos familiares de un caso de varicela	62,3	47,8-74,9	79,4	66,4-88,9

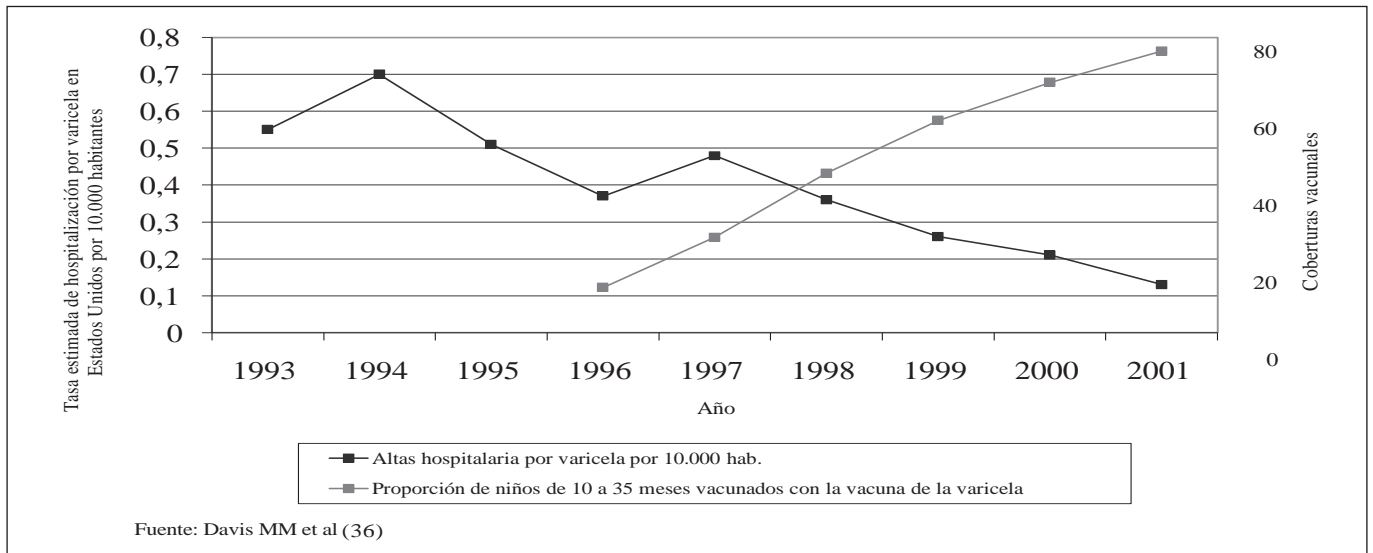


Figura 2. Incidencia estimada de hospitalizaciones por varicela y coberturas vacunales en Estados Unidos. 1993-2001

Tabla VIII. Ingresos hospitalarios por varicela en Estados Unidos según la edad antes (bienio 1993-1994) y después (bienio 2000-2001) de la introducción de la vacunación

Grupo de edad	1993-1994		2000-2001		Razón 1993-1994/2000-2001
	Cifras absolutas (promedio anual)	%	Cifras absolutas (promedio anual)	%	
0-4 años	7.002	44,02%	1.498	31,44%	4,67
5-9 años	2.636	16,57%	846	17,75%	3,12
10-19 años	1.280	8,05%	402	8,44%	3,18
≥ 20 años	4.988	31,36%	2.118	44,45%	2,36
TOTAL	15.905	100,00%	4.765	100,00%	3,34

Fuente: Davis MM et al (26)

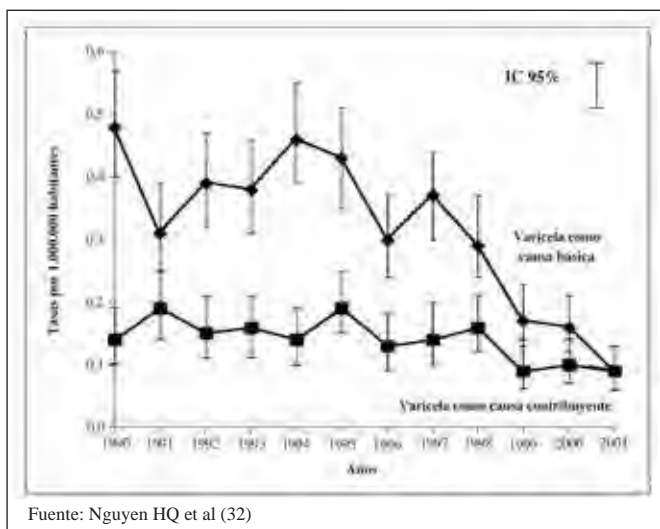


Figura 3. Mortalidad por varicela en Estados Unidos. 1990-2001.

El impacto de la vacunación universal fue muy importante, habiéndose producido una gran reducción de la morbilidad y la mortalidad por varicela en este país (1, 7, 8). En Europa, la mayor parte de los países no siguieron esta estrategia, centrandose las recomendaciones en la vacunación de los adolescentes y adultos susceptibles (96-101).

En España se adoptó la estrategia de la vacunación selectiva de los adolescentes que no hayan padecido la enfermedad durante la infancia (96, 97). La idea fue mantener la inmunidad conferida por la infección salvaje durante la edad infantil y proteger con la vacunación sólo 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 de varicela en la edad adulta y de herpes zóster 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 (99).

En dos Comunidades Autónomas, Madrid y Navarra además de Ceuta y Melilla, se adoptó la estrategia de la

vacunación universal, al principio con una dosis y posteriormente con dos dosis (en Madrid, una sola dosis). Los resultados en términos de reducción de la incidencia de la enfermedad han sido espectaculares, semejantes a los de Estados Unidos. Madrid, en Enero de 2014, la ha retirado del calendario vacunal.

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 (102, 103), pero otros no (104-106). Algunos estudios descriptivos (107-109) han mostrado 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 (110). El hecho de que se haya demostrado que la incidencia de herpes zóster ya se incrementó en Estados Unidos antes del inicio de la vacunación universal iría también en contra del efecto negativo de la vacunación en la población infantil sobre la incidencia de herpes zóster en la edad adulta (110).

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 (111, 112).

RECOMENDACIONES DE SEMPSPH

En España, por el momento, no se ha introducido la vacunación universal frente a la varicela de la población infantil, y se ha adoptado la estrategia de vacunación selectiva de los adolescentes susceptibles (96). En este grupo de edad y en los adultos son aconsejables 2 dosis de vacuna separadas por un intervalo de 1-2 meses, si no han presentado la enfermedad durante la edad infantil (98-100).

Se recomienda llevar a cabo la vacunación de los adolescentes en las escuelas y de los adultos en los centros de atención primaria y en su lugar de trabajo, con el fin de conseguir coberturas vacunales elevadas. Las mujeres en edad fértil no embarazadas deben someterse a un cribado serológico y, en su caso, a la vacunación en los centros de planificación familiar, al realizar visitas periódicas al ginecólogo (97). En los adolescentes no se recomienda el cribado serológico previo a la vacunación. Se aconseja vacunar a los niños cuyos antecedentes sean negativos o desconocidos (historia clínica y/o recuerdo de los padres) (98, 101).

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 VVZ (por ejemplo, guarderías, escuelas); mujeres no embarazadas en edad de procrear; inmigrantes procedentes de países tropicales, etc. (110, 111).

De cara al futuro parece conveniente estudiar el cambio de la estrategia de vacunación selectiva de los adolescentes por la

de la vacunación universal de la población infantil (dos dosis), dados los buenos resultados con esta estrategia en las dos Comunidades Autónomas de España (Madrid, Navarra además de Ceuta y Melilla) que la han adoptado. En caso de adoptar esta estrategia se debería mantener la vacunación selectiva de los adolescentes hasta que alcance esta edad la cohorte de niños vacunados en la edad infantil objeto de la vacunación universal.

Correspondencia:

Luís Salleras
Departamento de Salud Pública
Casanova 143. 08036 Barcelona
e-mail: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. **Weller TH.** *Varicella-Herpes Zoster Virus.* En: Evans AS, ed. *Viral infections of humans.* 3ª ed. New York: Plenum, 1989; p. 659-83.
2. **Gershon AA.** *Varicella-Zoster Virus: Prospects for Control.* *Advances in Pediatric Infectious Diseases.* Mosby Year Book. 1995;10:93-124.
3. **Salleras L, Pujals JM, Salleras M.** *Vacuna antivariela-zoster.* En: Salleras L editor. *Vacunaciones preventivas.* 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 311-30.
4. **Wharton M.** *The epidemiology of varicella-zoster virus infection.* *Infect Dis Clin. North America.* 1996;10:571-81.
5. **Gershon AA, Takahasi M, Seward JF.** *Varicella vaccine.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 6th ed. Elsevier-Saunders, 2013; p. 837-69.
6. **Weller TH.** *Varicella and Herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control and importance of a not so benign virus.* *N Engl J Med.* 1983;309:1434-40.
7. **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.
8. **Hambleton S, Gershon AA.** *Preventing varicella-zoster disease.* *Clinical Microbiology Reviews.* 2005;18:70-80.
9. **Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde Hueso A, Terres Arellano M, Alcalde Cabero E, Suárez Rodríguez B.** *Epidemiología de la varicela en los períodos pre y postvacunación.* *Rev Esp Salud Pública.* 2009; 83:711-24.
10. **García Cenoz M, Castilla A, Montes Y, Moran J, Salaberri A, Elia F et al.** *Incidencia de la varicela y el herpes zoster antes de la introducción de la vacunación sistemática infantil en Navarra, 2005-2006.* *An Sist Sanit Navarr.* 2007;30:71-80.
11. **Cilla G, Pérez-Trallero E, García J.** *Seroepidemiology of Varicella in Children from Spain.* *J Infect Dis* 1987;156:851.
12. **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.
13. **Salleras L, Domínguez A, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, Torner N, Plasencia A.** *Seroprevalence of varicella zoster virus infection in child and adult population of Catalonia (Spain).* *Med Microbiol Immunol.* 2008;197:329-33.
14. **Arteagoitia JM, Garcia MA, Saez Y, Muniozuren N, Gonzalez I, Dorronsoro M.** *I encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Servicio de Publicaciones del Gobierno Vasco.* Departamento de Sanidad y Consumo. Vitoria, 2011.
15. **Committee of Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics.** *Recommendations for the Use of Live Attenuated Varicella Vaccine.* *Pediatrics.* 1995;95:791-6.
16. **CDC.** *Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* *MMWR.* 1996;45 (RR11):1-36.
17. **La Russa P.** *Clinical manifestations of varicella.* In: Arvin AM, Gershon AA editors. *Varicella-zoster virus.* Cambridge University Press. 2000; p. 206-19.
18. **Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, Watson BM, Zhang JX et al.** *Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005.* *J Infect Dis.* 2008;197 (Suppl 2):S94-S100.

19. Danovaro-Holliday MC, Gordon ER, Jumaan AO, Woernle C, Judy RH, Scott Schmid D, Seward JF. High Rate of Varicella Complications among Mexican-Born Adults Alabama. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1633-9.
20. Gershon AA, Hambleton S. Varicella vaccine for susceptible adults: do it today. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1640-1.
21. Almuneef M, Memish ZA, Abbas ME, Balkhy HH. Screening healthcare workers for varicella-zoster virus: can we trust the history? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:595-8.
22. Feldman S, Hughes W, Daniel C. Varicella in children with cancer: 77 cases. *Pediatrics.* 1975;80:388-97.
23. Watson BH, Foster JA, White CJ, Laufer D. Varicella in the normal and immunocompromised host. Bailliere's Clinical Infectious Diseases. 1996;3:425-38.
24. Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin AM, Gershon AA editors. *Varicella-zoster virus.* Cambridge University Press. 2000; p. 206-19.
25. Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, Jumaan AO, Galil K, Maupin TJ et al. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis.* 2008;197 (Suppl 2):S120-6.
26. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics.* 2004;114:786-92.
27. Coplan P, Black S, Rojas C, Shinefield H, Ray P, Lewis E et al. Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:641-5.
28. Lopez 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.
29. 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.
30. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine.* 2004;22:3947-51.
31. 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.
32. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2005;352:450-8.
33. Takahashi M. Vaccine development. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:469-88.
34. Asano Y. Varicella vaccine: The Japanese Experience. *J Infect Dis.* 1996;174 (suppl 3):S310-3.
35. Wasmuth EH, Miller WJ. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for antibody to varicella-zoster virus using purified VZV glycoprotein antigen. *J Med Virol.* 1990;32:189-93.
36. Gershon AA. Human Immune Responses to Live Attenuated Varicella Vaccine. *Rev Infect Dis.* 1991;13 (Suppl 11):S957-9.
37. D'Hont E, Berge E, Colinet M, Duchene M, Peetermans J. Production and quality control of the OKA strain live varicella vaccine. *Postgrad Med J.* 1985;61 (Suppl 4):53-6.
38. Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and Safety of a Live Attenuated Varicella Vaccine (OKA/SB Bio) in Healthy Children. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 3):S324-9.
39. Just M, Berger R, Luescher D. Live varicella vaccine in healthy individuals. *Postgrad Med J.* 1985;61 (Suppl 4):129-32.
40. André FE. Summary of clinical studies with the OKA live varicella vaccine produced by Smith Kline-RIT. *Biken Journal.* 1984;27:89-98.
41. Tan AYS, Connert CJ, Connert GJ, Quek SC, Yap HK. Use of reformulated OKA Strain varicella vaccine (SKB/OKA) in healthy children. *Eur J Pediatr.* 1996;155:706-11.
42. Ramkissoon A, Coovadia HM, Yugnundan P, Haffejer IE, Meurice F, Vandevoorde D. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy Indian children aged 9-24 months. *S. Afr. Med J.* 1995;85:1295-8.
43. Arberter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics.* 1986;78 (Suppl):748-56.
44. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ et al. Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents. Results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics.* 1991;87:604-10.
45. Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaleye D et al. Humoral and cell mediate immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis.* 1995;20:316-9.
46. Ellis RW. Varicella vaccine. *Vaccine.* 1995;13:1387-8.
47. Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, Steinberg S, Silverstein R. Varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis.* 1992;166 (Suppl):S63-8.
48. Ndumbe PM, Cradock-Watson JR, Mac Queen S, Dunn H, Andre F, Davis EG, Dudgeon JA, Levinsky RJ. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1992;165:852-8.
49. Tlesnik V, Prikazsky V, Petvalds L. Protective effect of vaccination against chickenpox. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2000;49:143-7.
50. Barzaga NC, Florece RH, Bock HL. Reactogenicity and immunogenicity of a varicella vaccine in Healthy seronegative and seropositive subjects. *South East Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:259-67.
51. Kusowon P, Sutra S, Kosalaraska P. Advantage of a two-dose versus one dose varicella vaccine in healthy non-immune teenagers and young adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35:697-701.
52. Arberter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North America.* 1996;10:609-15.
53. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1988;158:132-7.
54. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of Varicella. *MMWR.* 2007;56(RR-4):1-40.
55. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine. *MMWR.* 2010;59(RR-3):1-11.
56. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:132-7.
57. Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:665-9.
58. Reisinger KS, Hoffman Brown ML, Xu J, Sullivan BJ, Marshall GS, Nauert B, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-R/II and Varivax. *Pediatrics.* 2006;117:265-72.
59. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, Staehle BO, Cho I, Matthews H et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Oka/Merck Varicella Vaccine Study Group.* *Vaccine.* 1995;13:967-72.
60. 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.
61. Varis T, Vesikari T. Efficacy of High-Titer Attenuated Varicella Vaccine in Healthy Young Children. *J Infect Dis.* 1996;174 (Suppl 3):S330-4.
62. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Mathews H, Morton DM, Neff BJ et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow up studies. *Vaccine.* 1991;9:643-7.
63. Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger LA, Fitzgerald AJ, Connor KA et al. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: further clinical and laboratory assessment. *JAMA.* 1985;254:2435-9.
64. White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Infect Dis Clin North America.* 1996;10:595-607.
65. Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US program: a review. *J Infect Dis.* 2008;197 (Suppl 2):S82-9.
66. Izurieta H.S, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA.* 1997;278:1495-9.
67. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day care setting. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:1047-50.
68. Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics.* 2000;105:84-8.
69. Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudingman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med.* 2001;344:955-60.
70. 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.

71. 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.
72. Shapiro ED, LaRussa PS. *Vaccination for varicella. Just do it!* JAMA. 1997;278:1529-30.
73. Seward KF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX et al. *Varicella disease after the introduction of varicella vaccine in the United States 1995-2000*. JAMA. 2002;287:606-11.
74. 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.
75. 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.
76. Salzman MB, Garcia C. *Post-exposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella*. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:256-7.
77. Brotons M, Campins M, Méndez L, Juste C, Rodrigo JA, Martínez X et al. *Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis*. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:10-3.
78. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J et al. *Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children*. J Infect Dis. 2011;203:312-5.
79. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. *Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres*. Vaccine. 2010;28:686-91.
80. Nguyen MD, Perella D, Watson B, Marin M, Renwick M, Spain CV. *Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, Pennsylvania, 2006*. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:685-9.
81. Mullooly JP, Maher JE, Drew L, Schuler R, Hu W. *Evaluation of the impact of an HMO's varicella vaccination program on incidence of varicella*. Vaccine. 2004;22:1480-5.
82. Seward JF. *Update on varicella*. Ped Infect Dis J. 2001;20:619-21.
83. Vazquez M. *Varicella infections and varicella vaccine in the 21st century*. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:871-2.
84. Marin M, Meissner HC, Seward J. *Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges*. Pediatrics. 2008;122:e744-51.
85. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Decline in annual incidence of varicella-selected states, 1990-2001*. MMWR. 2003;52:884-5.
86. Marin M, Zhang JX, Seward JF. *Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program*. Pediatrics. 2011;128:214-20.
87. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, Ferson MJ, Forrest JM, Baird LM et al. *Varicella-zoster virus infection in Australia*. Aust N Z J Public Health 1998; 22: 413-8. Erratum in: Aust N Z J Public Health. 1998;22:630.
88. Lam, MS, Chew, SK, Allen, DM, Monterio, EH. *Fatal varicella infection Sin Singapore*. Singapore Med J. 1993;34:213-5.
89. Bramley JC, Jones IG. *Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998*. Commun Dis Public Health. 2000;3:282-7.
90. Boelle PY, Hanslik T. *Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates*. Epidemiol Infect. 2002;129:599-606.
91. Fairley CK, Miller E. *Varicella-zoster virus epidemiology – a changing scene?* J Infect Dis. 1996;174 (Suppl 3):S314-9.
92. Rawson H, Crampin A, Noah N. *Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data*. BMJ. 2001;323:1091-3.
93. Quian J, Romero C, Dalarso P, Cerisola A, Rüttiman R. *Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de la varicela en Montevideo, Uruguay*. Arch Ped Urug. 2003;74:259-67.
94. Quian J, Romero C, Cerisola A, Dalarso P, Rüttiman R, Verstraeten T. *Epidemiology of varicella in Uruguay 4 years since the start of universal mass vaccination*. Abstract n° 110. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID Valencia (Spain). May 18-20, 2005.
95. Quian J, Cerisola A, Romero C, Dalarso P, Delfino A, Rüttiman R, Verstraeten T. *Neurologic complications in children hospitalized with varicella before and after the start of the universal mass vaccination of children at the age of 1 year*. Abstract n° 399. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID Valencia (Spain). May 18-20, 2005.
96. Salleras L, Salleras M, Prat A, Domínguez A, Garrido P. *Vacunas frente al virus de la varicela zoster*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25 (Suppl 5):S25-47.
97. Plans P, Costa J, Espuñes J, Plasencia A, Salleras L. *Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age*. BJOG. 2007;114:1122-7.
98. Heininger U, Seward JF. *Varicella*. Lancet. 2006;368:1365-76.
99. Gershon AA. *Varicella-zoster virus infections*. Pediatr Rev. 2008;29:5-11.
100. Moraga R, Campins M. *Vacuna de la varicela. Una inmunización del niño y del adulto*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000;18:516-8.
101. Díez-Domingo J, Gil A, San-Martín M, González A, Esteban J, Baldo JM et al. *Seroprevalence of varicella among children and adolescents in Valencia, Spain. Reliability of the parent's reported history and the medical file for identification of potential candidates for vaccination*. Human Vaccines. 2005;1:201-8.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Rimland D, Moanna A. *Increasing incidence of herpes zoster among Veterans*. Clin Infect Dis. 2010;50:1000-5.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Salleras L, Salleras M, Prat A, Garrido P, Domínguez A. *Vacuna frente al virus de la varicela zoster*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25 (supl. 1):29-47.

Capítulo 8

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23-VALENTE

L. Salleras¹, A. Domínguez¹

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *S. pneumoniae* constituyen un importante problema de salud pública en las personas mayores de los países desarrollados y en los adultos de cualquier edad con factores de riesgo (1-5). A pesar de las resistencias del germen a los antibióticos (4, 5), principalmente a la penicilina, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro todavía es efectivo en la mayoría de los casos (1). No obstante, la letalidad en los ancianos con enfermedad neumocócica invasora (neumonía neumocócica bacteriémica en la mayoría de los casos) todavía es elevada, entre el 10 y el 15%, y la mayor parte de las muertes se producen a pesar del tratamiento antibiótico adecuado (2, 3).

De una manera general, la enfermedad neumocócica puede clasificarse en dos grupos o formas: invasora cuando la bacteria es aislada de una cavidad o fluido corporal normalmente estéril y no invasora o mucosal cuando existen signos y síntomas y no se aísla por cultivo el neumococo de un lugar normalmente estéril (Figura 1) (6). Las neumonías, las formas más frecuentes de enfermedad neumocócica en los adultos, pueden ser invasoras o no invasoras, siendo las formas no invasoras las más frecuentes.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Incidencia

A finales de los años 90 del pasado siglo, Fedson estimaba, en base a los datos epidemiológicos disponibles por aquel entonces, que la incidencia de enfermedad neumocócica invasora (meningitis neumocócica, neumonía neumocócica bacteriémica, bacteriemia sin foco y otras formas

bacteriémicas) en las personas de ≥ 65 años de los países desarrollados era como mínimo de 50 por 100.000 personas año (1, 7). En Cataluña, un estudio poblacional de base hospitalaria efectuado por Domínguez et al en estos años encontró una incidencia de 30 por 100.000 (8). Es probable que la incidencia real fuera bastante más elevada, pues en nuestro medio no todos los casos de neumonía en los ancianos eran ingresados en el hospital y raramente se efectuaba el hemocultivo en los enfermos de procesos respiratorios agudos, que son atendidos en sus domicilios o en las residencias de ancianos donde están internados (9).

Si bien las formas invasoras de enfermedad neumocócica son las más graves en los ancianos, las formas no invasoras, en especial las neumonías neumocócicas no bacteriémicas son mucho más frecuentes que las invasoras (1, 7). De hecho, hace años se estimaba que sólo el 10-20% de las neumonías neumocócicas adquiridas en la comunidad eran bacteriémicas, lo que suponía una incidencia de las neumonías neumocócicas no bacteriémicas entre 5 y 10 veces más elevada que la de las neumonías neumocócicas invasoras (tasas de 250 a 500 por 100.000 personas/año en los países desarrollados) (1, 7).

Las nuevas técnicas diagnósticas aparecidas o perfeccionadas durante los últimos 20 años (cultivo de esputo aspirado, detección de antígeno neumocócico en orina PCR) han transformado el panorama de la detección de la infección neumocócica en adultos (10).

Un reciente metaanálisis efectuado en Estados Unidos por Said et al (10), que incluyó las nuevas técnicas diagnósticas, en base a 35 estudios publicados en la literatura, ha estimado que la incidencia de las neumonías no invasoras sólo sería 3,1 veces más elevada que la de las invasoras (Figura 2). Los mismos autores reconocen que es probable que su estimación sea conservadora, pero lo que sí parece es que 1×5 o 1×10 sería exagerada.

Para estimar la carga de la enfermedad en un país desarrollado en la actualidad parece pertinente utilizar multiplicadores más bajos, de 3 a 5. Con estos parámetros, la incidencia probable de enfermedad neumocócica invasora y no invasora en personas de ≥ 65 años en España sería de 50 por 100.000 para las formas invasoras, de entre 150 y 250 para las formas no invasoras y de entre 200 y 300 por 100.000 para todas las formas.

Factores de riesgo

El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC formuló, en su informe del año 1997, las indicaciones de vacunación antineumocócica en función del riesgo de padecer la enfermedad neumocócica (11).

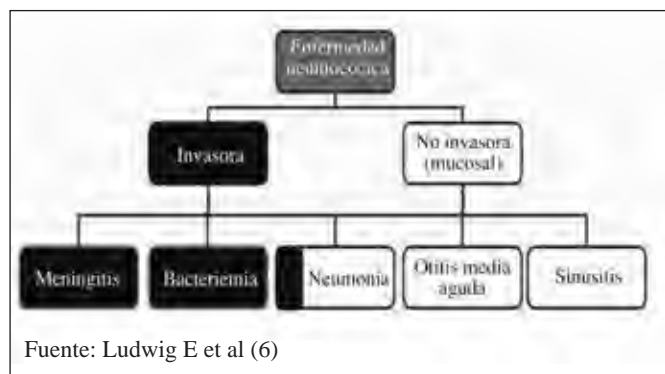
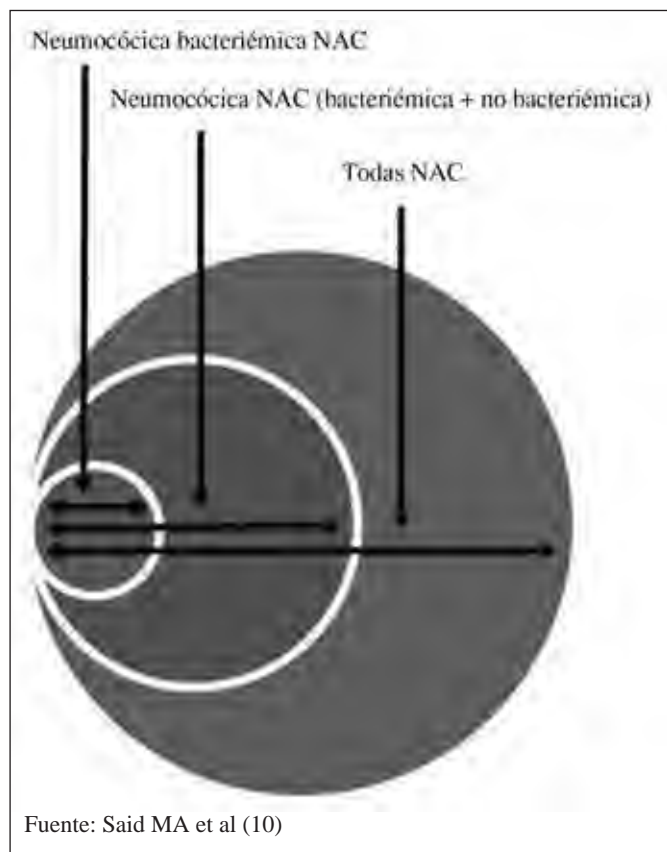


Figura 1. Clasificación de las enfermedades neumocócicas.



Fuente: Said MA et al (10)

Figura 2. Relación entre la NAC¹, la neumonía neumocócica no bacteriémica y la neumonía neumocócica bacteriémica.
¹NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

Además de la edad, el padecimiento de ciertas enfermedades crónicas (enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedades crónicas hepáticas, fístulas del LCR, asplenia anatómica o funcional) y el padecimiento de alguna forma de inmunodepresión (infección por HIV, SIDA, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, carcinoma generalizado, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, terapia inmunosupresora, trasplante de órganos sólidos o médula ósea) constituyen factores de riesgo reconocidos de padecer enfermedad neumocócica. Todos estos grupos están incluidos en las recomendaciones del CDC del año 1997 (11).

Dworkin et al (12) en un estudio de seguimiento de un año de duración de una cohorte de 71.116 personas infectadas por el HIV, encontraron 585 episodios de enfermedad neumocócica invasora (8,2 casos por 1.000 personas/año). Esta incidencia sería 27 veces más elevada que la de la población general. Entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad neumocócica en este colectivo concreto, cabe destacar el uso de drogas por vía parenteral y la transfusión sanguínea, historia de infección clínica de SIDA, recuento de CD4 inferior a 200 células y alcoholismo. Como factores protectores que disminuían el riesgo de enfermedad neumocócica en los individuos infectados por HIV cabe destacar la terapia antiviral específica y la vacunación neumocócica polisacárida (12).

En la Tabla I se muestra la prevalencia de enfermedades crónicas y las tasas de letalidad en los pacientes de 2 a 64 años afectados de enfermedad neumocócica invasora, detectados por el ABC de los CDC de Estados Unidos durante el período 1995-1998 (13). Todos los factores de riesgo para los que los CDC establecieron la indicación de vacunación están representados en la Tabla I. También es de destacar que vacunando a todas las personas de 2 a 64 años afectas de condiciones crónicas en las que la vacunación está indicada se prevendrían menos de la mitad de los casos de enfermedad invasora neumocócica en estos grupos de edad, ya que la mitad de los casos se dan en personas sin factores de riesgo en las que la vacunación no estaría indicada (13).

Hace unos años, se ha reconocido el tabaquismo como un factor de riesgo importante de padecer enfermedad neumocócica en adultos inmunocompetentes (14). Aunque el riesgo relativo no es muy alto (4, 1) (14), las elevadas prevalencias del hábito de fumar en la población adulta hacen que el riesgo atribuible al tabaquismo de padecimiento de enfermedad neumocócica sea muy elevado. En el grupo de edad de 18 a 64 años, del 51% (14). El tabaquismo se introdujo por primera vez como indicación de vacunación con la vacuna neumocócica en el informe de los CDC del año 2010 (15).

Tabla I. Prevalencia de factores de riesgo (enfermedad crónica) y tasa de letalidad en pacientes de 2 a 64 años afectados de enfermedad neumocócica invasora en Estados Unidos ABC's (1995-1998)

Factor de riesgo	Proporción de pacientes con el factor de riesgo	Tasa de letalidad x 100
Abuso de alcohol o cirrosis hepática	16,2	18,3
Infección por HIV	12,4	7,1
SIDA	8,8	10
Diabetes	6,7	9,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5,2	12,4
Cáncer no hematológico	5,1	21,6
Insuficiencia renal que requiere hemodiálisis	5,1	20,0
Cardiopatía coronaria	3,0	19,2
Insuficiencia cardíaca congestiva	2,8	27,4
Cáncer hematológico	2,3	8,9
Asplenia o anemia de células falciformes	1,5	15,1
Pérdida de líquido cefalorraquídeo, trasplante de órganos, terapia inmunosupresora y síndrome nefrótico	5,3	12,2
Ningún factor de riesgo	50,8	11,7

Fuente: Robinson KA et al (13)

Otros grupos de riesgo identificados en los últimos años son los asmáticos y los pacientes de enfermedades atópicas (16-18).

VACUNA NEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDOS CAPSULARES 23-VALENTE

La primera vacuna neumocócica fue preparada en 1911 por Wright et al (19) para la inmunización de los trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica, un colectivo con una elevadísima incidencia de enfermedades neumocócicas invasoras y neumonía neumocócica (18). Se trataba de una vacuna de células enteras que nunca fue comercializada.

Posteriormente, otros investigadores llevaron a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de vacunas basadas en polisacáridos capsulares de diferente número de serotipos (20-22). Estos estudios presentaban problemas metodológicos, en especial la falta de aleatorización y el seguimiento inadecuado de los sujetos en estudio, por lo que su validez fue cuestionada (23).

En los años cuarenta se llevaron a cabo ensayos clínicos controlados de vacunas bivalentes, trivalentes y tetravalentes que proporcionaron pruebas de eficacia protectora frente a los serotipos incluidos en la vacuna (24, 25). Como consecuencia de ello, en Estados Unidos se comercializaron las vacunas hexavalentes, pero el éxito conseguido con el tratamiento con penicilina de las diferentes formas clínicas de las infecciones neumocócicas hizo decaer el interés por estas vacunas, que en los años cincuenta fueron retiradas del mercado (7).

A mediados de los años sesenta renació el interés por las vacunas neumocócicas de polisacáridos capsulares de la mano de Austrian y Gold. Estos autores publicaron en 1964 la descripción de 2.000 casos de neumonía neumocócica diagnosticados en el *Kings County Hospital* de Brooklyn entre 1952 y 1962 (26). En esta serie de casos, el 25% de los pacientes afectados de bacteriemia neumocócica fallecieron a pesar del tratamiento antibiótico. En los ancianos, la letalidad fue aún más elevada, aproximándose al 50% en las personas de 60 años o más. También fue muy elevada en las personas afectas de enfermedades crónicas. Sobre la base de los resultados de estos estudios, Austrian y Gold propusieron el desarrollo de nuevas vacunas neumocócicas (26, 27).

Para evaluar la eficacia y seguridad de las nuevas vacunas se decidió llevar a cabo ensayos clínicos controlados en los trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica, igual que había hecho Wrigth unas décadas antes. Estos ensayos, que fueron bien diseñados desde el punto de vista metodológico, proporcionaron resultados positivos, siendo la protección estimada del 76-92% frente a los serotipos incluidos en las vacunas (28, 29). Estos hallazgos condujeron al registro en 1977 de la vacuna 14-valente. Esta vacuna contenía los 14 serotipos de nemococos causantes del 70-80% de las infecciones neumocócicas invasoras en Estados Unidos en aquellos años (27).

Posteriormente, en 1983 la vacuna 14-valente fue sustituida por la 23-valente, en la que, por aquel entonces, estaban representados alrededor del 90% de los serotipos causantes de infecciones neumocócicas invasoras en Estados Unidos y Europa (30, 31).

No obstante, en una recopilación de varios estudios de diversos países, que reunían 7.010 aislamientos de *S. pneumoniae* causantes de enfermedad invasora, publicada en 1996, se obtuvo un porcentaje ligeramente inferior, ya que sólo

el 85% de las cepas aisladas correspondían a serotipos presentes en la vacuna o serotipos que presentan reacciones cruzadas con estos (32).

A finales del siglo pasado, cuando se empezaron a desarrollar las vacunas de polisacáridos capsulares conjugadas con proteínas para convertir a los antígenos polisacáridos de T-independientes en T-dependientes, se comprobaron muchas de las limitaciones teóricas de la vacuna no conjugada (no inmunógena en los niños menores de 2 años, ausencia de eficacia protectora en los niños ≤ 2 años, no generación de memoria inmunológica, no reducción de la prevalencia de portadores nasofaríngeos de neumococo, y generación de cierto grado de tolerancia inmunológica). También se comprobó que estas limitaciones desaparecían, en gran parte, con la conjugación (Figura 3 y Tabla II) (33-35). Todas estas investigaciones se desarrollaron en niños, a los que se aplicaron de forma exclusiva las primeras vacunas conjugadas comercializadas, en concreto, la vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b. A principios del presente siglo, se introdujeron las vacunas neumocócicas conjugadas con proteínas, primero la de 7 serotipos y después la de 13 serotipos (Tabla III). Esta última ha sido autorizada recientemente para su administración en adultos. La vacuna neumocócica conjugada 13-valente se describe de forma exhaustiva en el artículo siguiente.

En las páginas que siguen, se describen los serotipos de neumococo causantes de enfermedad neumocócica invasora en España cubiertos por la vacuna neumocócica 23-valente.

También se analiza la inmunogenicidad (respuesta de anticuerpos protectores) de la vacuna neumocócica de polisacáridos en población adulta sana y en grupos de riesgo.

También se analiza la eficacia protectora de la vacuna (resultados en condiciones ideales de aplicación) y la efectividad de la vacunación (resultados en condiciones usuales de aplicación) de la vacuna neumocócica, que se han estudiado en varios estudios experimentales (eficacia) y observacionales (efectividad), llevados a cabo en los últimos 50 años. También se ha analizado la seguridad de la vacuna.

SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN ADULTOS EN ESPAÑA INCLUIDOS EN LA VACUNA

Los serotipos de neumococo causantes de ENI en adultos han sufrido importantes variaciones en la mayoría de países después de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en la población infantil. De hecho, en un reciente artículo, Grabenstein y Weber (36) han observado que a mayor cobertura de la vacuna conjugada, mayores cambios en la distribución de serotipos en adultos (disminución proporcional de los incluidos en la vacuna conjugada y aumento de los no incluidos).

En España se ha producido este fenómeno, pero en menor magnitud que en los países que han adoptado la vacunación universal de la población infantil.

En la Figura 4, se observa cómo en España después de la comercialización de la vacuna 7-valente, ha disminuido drásticamente la proporción de serotipos causantes de ENI en adultos de ≥ 50 años incluidos en la vacuna 7-valente (37). Lo mismo ha ocurrido con los incluidos en las vacunas 13 y 23-valente, pero con menor intensidad. De hecho, la cobertura actual (2011) sería cercana al 75% en la vacuna 23-valente y al 60% con la vacuna 13-valente.

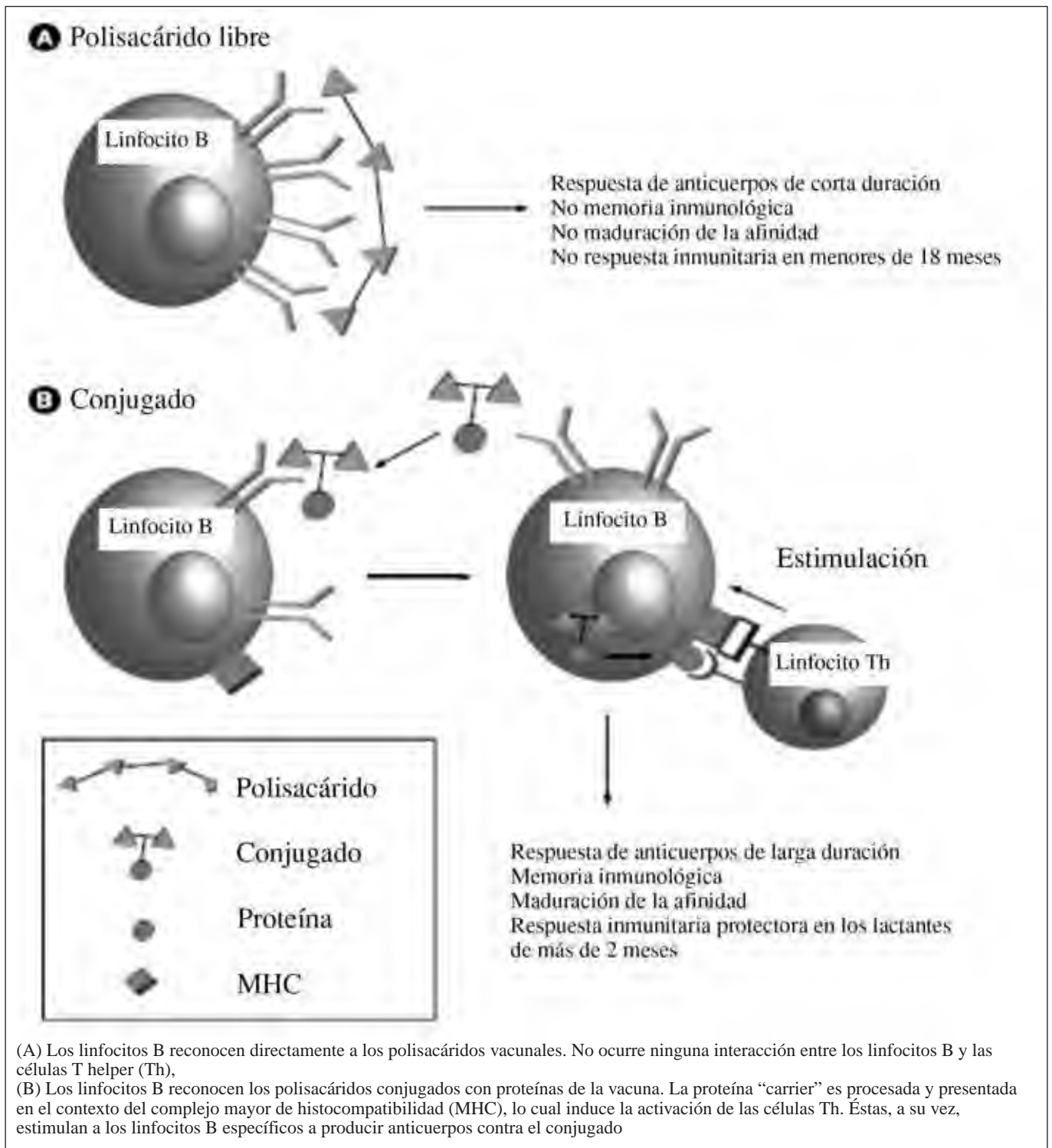


Figura 3. Respuesta de anticuerpos independientes de las células T a los polisacáridos libres y dependientes de las células T a los polisacáridos conjugados con proteínas.

Arduany C et al (38) han publicado recientemente la distribución de los serotipos causantes de ENI en España en las personas de 65 o más años antes de la comercialización de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (período 1997-1999) y después de la introducción de la vacuna 13-valente

(período 2007-2009). En la Figura 5 se observan cambios importantes en la distribución de los serotipos causantes de ENI en ambos períodos con incrementos de los serotipos 1, 7F y 19A, incluidos en la vacuna 13-valente y 23-valente, y de los serotipos 9N, 22F, 12F y 15B incluidos sólo en la vacuna

Tabla II. Características diferenciales de las vacunas de polisacáridos capsulares no conjugadas y de las conjugadas con proteínas

	No conjugada	Conjugada con proteínas
Antígeno	Independiente de células T	Dependiente de células T
Inmunógena en < 2 años	No	Sí
Eficacia protectora en < 2 años	No	Sí
Memoria inmunológica	No	Sí
Tolerancia inmunológica	Sí*	No
Reducción de la prevalencia de portadores	No	Sí

23-valente. También aparecen por primera vez los serotipos 17 y 10A incluidos sólo en la vacuna polisacárida 23-valente. En conjunto, durante el período 2007-2009, la vacuna 13-valente cubría el 59,3% de los serotipos causantes de ENI y la vacuna 23-valente, el 73,8%.

El estudio ODIN (39), realizado en hospitales de toda España, ha puesto de manifiesto diferencias en la distribución de serotipos causantes de ENI en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos (Figura 6). La cobertura de serotipos en los pacientes inmunocompetentes fue similar en la vacuna conjugada (70%) y en la 23-valente (73%). En cambio, en los pacientes inmunodeprimidos la cobertura fue mucho mayor en la vacuna 23-valente (64%) que en la 13-valente (44%).

En un estudio efectuado en Barcelona por Rodríguez-Creixems et al (40), la cobertura de serotipos de la vacuna 13-valente fue del 63% en los pacientes adultos inmunocompetentes y del 45% en inmunodeprimidos, similar a la del estudio ODIN (39).

Un estudio reciente efectuado por Benfield et al en Dinamarca ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los serotipos causantes de la neumonía bacteriémica y no bacteriémica (Tabla IV) (41). Según este estudio, la cobertura de serotipos de la vacuna 23-valente en la forma bacteriémica sería del 87% y la de la vacuna 13-valente del 59%, muy parecida a la encontrada en España. En cambio, en la neumonía no bacteriémica las coberturas son bastantes más bajas que en la bacteriémica (57% para la 23-valente y 34% para la 13-valente) (41). Hay que tener presente que el diagnóstico para detectar las neumonías no bacteriémicas (cultivo del aspirado pulmonar) no tiene la misma validez que el cultivo en sangre para el diagnóstico de la infección neumocócica.

INMUNOGENICIDAD

La inmunogenicidad de la vacuna neumocócica 23-valente se investigó inicialmente determinando los anticuerpos anticapsulares antes y después de la vacunación, con la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) (42). Más tarde, se introdujeron las técnicas ELISA, más simple y con capacidad para distinguir las diferentes clases de inmunoglobulinas (43-45). Estas técnicas determinan la cantidad, pero no la función de los anticuerpos

Tabla III. Serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna conjugada 13-valente y en la polisacárida 23-valente

Serotipos	Serotipos incluidos en la vacuna conjugada 13-valente	Serotipos incluidos en la vacuna polisacárida 23-valente
1	1	1
2		2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6A, 6B, 6C	6A, 6B	6B
7F, 7A, 7B, 7C	7F	7F
8		8
9N, 9A, 9L, 9V	9V	9N, 9V
10F, 10A, 10B, 10C		10A
11F, 11A, 11B, 11C, 11D		11A
12F, 12A, 12B		12F
13		
14	14	14
15F, 15A, 15B, 15C		15B
16F, 16A		
17F, 17A		17F
18F, 18A, 18B, 18C	18C	18C
19F, 19A, 19B, 19C	19F, 19A	19F, 19A
20		20
21		
22F, 22A		22F
23F, 23A, 23B	23F	23F
24F, 24A, 24B		
25F, 25A		
27		
28F, 28A		
29		
31		
32F, 32A		
33F, 33A, 33B, 33C, 33D		33F
34		
35F, 35A, 35B, 35C		
36		
37		
38		
39		
40		
41F, 41A		
42		
43		
44		
45		
46		
47F, 47A		
48		

circulantes generados por la vacuna. Por ello, en la actualidad, se prefieren los ensayos opsonofagocíticos (*OPA assays*) para la investigación de la inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas, ya que con ellos se detectan los anticuerpos opsonofagocíticos, que son los realmente funcionales (2).

En los adultos, por el momento no ha podido establecerse un correlato de protección para las vacunas neumocócicas. En los niños, cuando las investigaciones se hacen con el test de ELISA (anticuerpos anticapsulares), el correlato ha sido establecido en 0,35 µg/l (46).

En adultos inmunocompetentes, la vacunación con la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente induce incrementos significativos en los anticuerpos anticapsulares medidos por ELISA y en los funcionales opsonofagocíticos medidos con los ensayos OPA (47-59). La magnitud de la

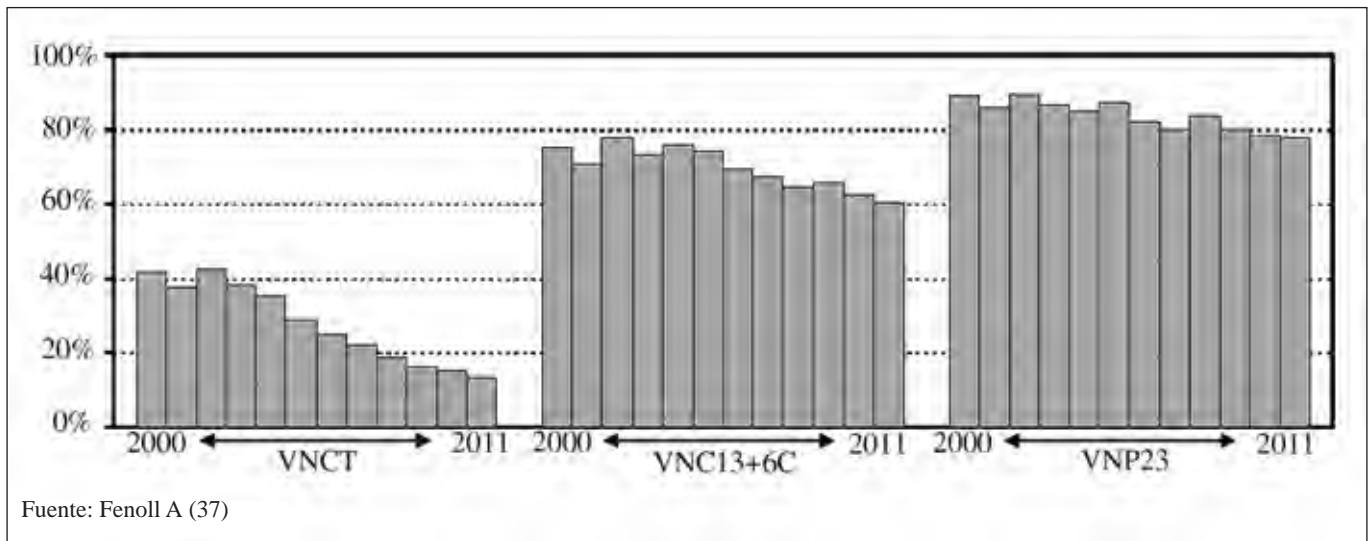


Figura 4. Evolución de las coberturas de serotipos de las vacunas antineumocócicas entre los neumococos aislados de ENI en pacientes de ≥ 50 años recibidos en el laboratorio de referencia de neumococos en el período 2000-2011.

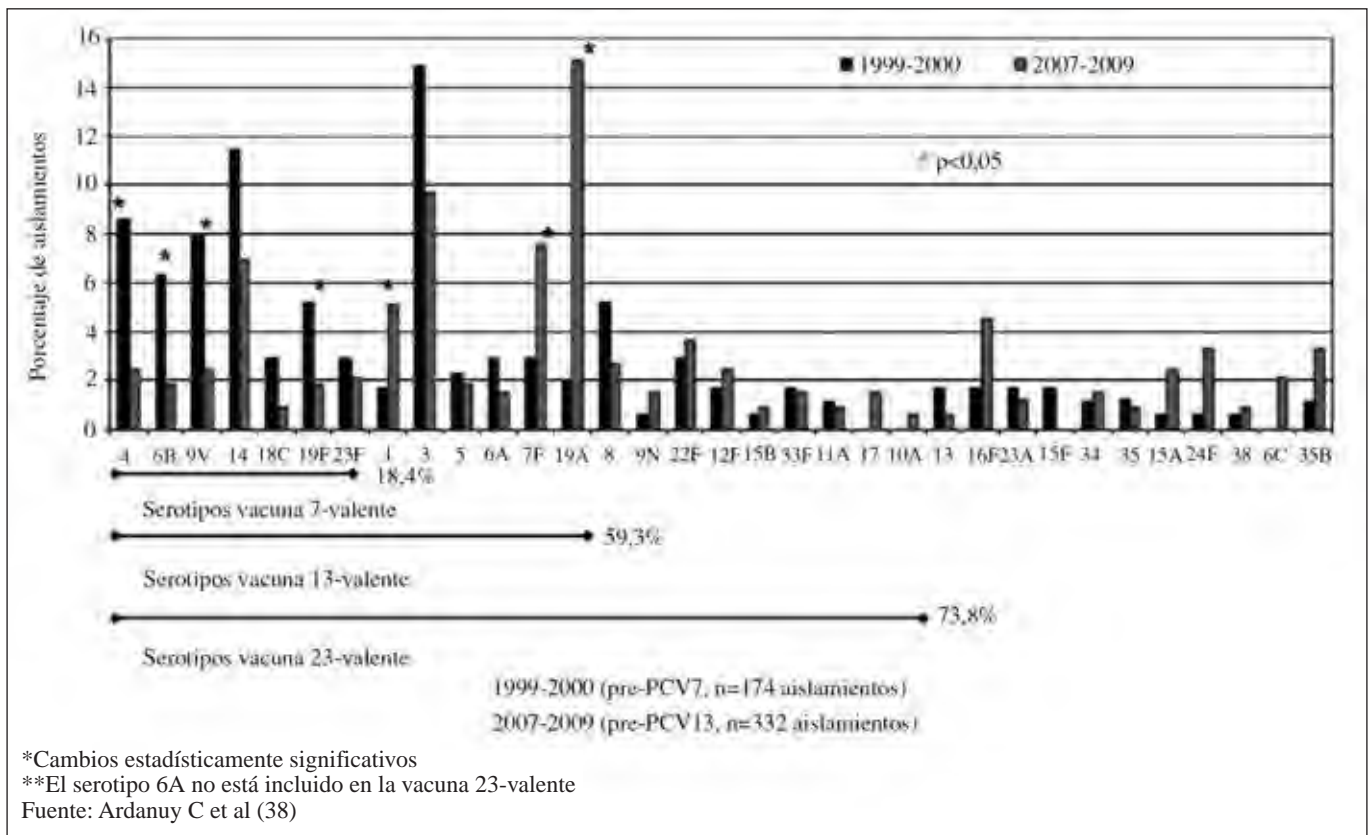


Figura 5. Serotipos de neumococo causantes de ENI en las personas de más de 65 años.

respuesta inmunitaria varía según el serotipo y a nivel individual, probablemente debido a factores genéticos (53-60). También varía con la edad. Por ejemplo, los niveles de los anticuerpos opsonofagocíticos después de la vacunación son significativamente más bajos en las personas mayores que en los adultos (52, 61-64). Las personas mayores también

presentan una proliferación clonal de los linfocitos B menor que la de los adultos (61-69).

Por lo general, los pacientes afectados de enfermedades crónicas generan respuestas inmunitarias medidas por ELISA semejantes a las de los adultos inmunocompetentes. La excepción son las personas mayores con déficit de vitamina B12 (2, 70-75).

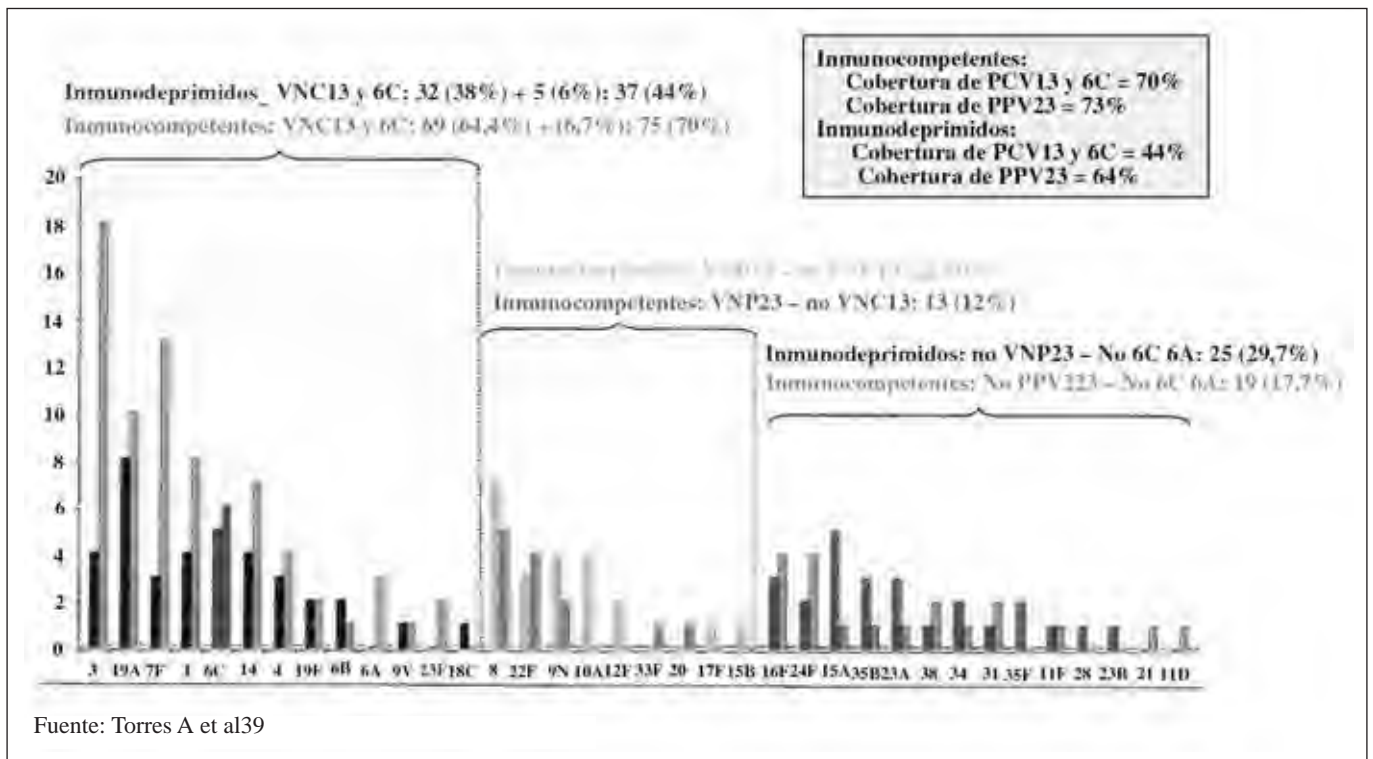


Figura 6. Distribución de los serotipos causantes de ENI en ≥18 años en España según la situación inmunitaria. Inmunocomprometidos (n=84) vs Inmunocompetentes (n=107).

Tabla IV. Cobertura vacunal de serotipos causantes de enfermedad neumocócica en las neumonías bacteriémicas y no bacteriémicas según la vacuna

	Neumonía bacteriémica		Neumonía no bacteriémica	
	%	IC	%	IC
Serotipos incluidos en la vacuna 23-valente	87%	(74-100)	57%	(48-66)
Serotipos incluidos en la vacuna 13-valente	59%	(48-70)	34%	(25-43)

Fuente: Benfield T et al41

Estudios efectuados en personas mayores poco después de la comercialización de la vacuna 23-valente con la técnica ELISA, mostraron que los niveles de anticuerpos anticapsulares después de la primera dosis de vacuna tendían a declinar durante el primer año después de la vacunación (60, 64, 71) y se acercaban a los niveles basales entre los 4 y los 7 años después de la administración de la primera dosis de vacuna (76-79).

Estudios efectuados recientemente con técnicas OPA señalan que, a los 5 años de la primovacuna, los títulos geométricos de anticuerpos opsonofagocíticos se mantienen por encima de los niveles basales (Tablas V y VI) (80). También han confirmado que existe un cierto nivel de tolerancia inmunológica con la revacunación (Tablas V y VI), ya que los niveles después de la revacunación son inferiores a los basales previos a esta segunda dosis (80-82). Otros

autores, en cambio, no han encontrado tolerancia inmunológica en la segunda dosis en un estudio efectuado en Alaska (83). De todas formas, el mismo estudio de Manoff et al (81) ha encontrado que a los 5 años de la revacunación, los títulos geométricos medios de anticuerpos opsonofagocíticos se mantienen en niveles semejantes a los de antes de la revacunación y sensiblemente más elevados que después de la inmunización primaria.

En los pacientes inmunodeprimidos [infectados o enfermos de SIDA antes del tratamiento retroviral (84-87), pacientes trasplantados (89-91), enfermos de cáncer hematológico (92-94), pacientes con asplenia anatómica o funcional inmunodeprimidos (95, 96), pacientes afectos de lupus eritematoso (97), enfermos renales crónicos (98)], la respuesta inmunológica a la vacunación suele ser inferior y de menor duración que la de las personas inmunocompetentes.

En los pacientes infectados de SIDA tratados con fármacos antivirales, la respuesta inmunitaria se aproxima a la normal de la edad y se correlaciona con el de células CD4 (89). Los enfermos de síndrome nefrótico y otras enfermedades crónicas suelen responder adecuadamente a la vacunación (2).

Jackson et al (99) han comparado la inmunogenicidad de la vacuna conjugada 13-valente y de la vacuna polisacárida 23-valente en personas de 60-64 años que nunca habían recibido ninguna de las dos vacunas, es decir, personas vírgenes (*vaccine-naive*) para estos antígenos vacunales. Los dos grupos presentaban características demográficas, clinicoepidemiológicas y de antecedentes de condiciones crónicas semejantes. De los 818 sujetos incluidos en el estudio, 411 recibieron la vacuna conjugada 13-valente y 407 la vacuna

Tabla V. Títulos geométricos medios de anticuerpos opsonofagocíticos 30 días después de la vacunación primaria (día 0) y de la revacunación (día 0) 5 años después de la vacunación primaria con la vacuna polisacárida 23-valente en sujetos de ≥ 65 años

Medida, serotipo	Día 0			Día 30		
	Vacunación primaria (n=60)	Revacunación (n=60)	p ^a	Vacunación primaria (n=60)	Revacunación (n=58)	p ^a
OPK TGM (1/dilución)						
Serotipo 4	5,9	10,2	0,051	47,4 ^b	34,0 ^b	0,468
Serotipo 14	56,4	300,9	<0,001 ^c	1.072,4 ^b	570,1 ^b	0,040 ^c
Serotipo 23F	13,6	39,4	0,006 ^c	217,7 ^b	135,9 ^b	0,322

^aLos valores de p son para la comparación entre la vacunación primaria y la revacunación.
^bDiferencias estadísticamente significativas con el día 0 dentro de cada grupo (p>0,05).
^cDiferencias estadísticamente significativas entre los grupos de vacunación y revacunación (p>0,05).
Fuente: Manoff et al (81)

Tabla VI. Títulos geométricos medios de anticuerpos opsonofagocíticos 5 años después de la vacunación primaria (día 0) y de la revacunación (día 0) con la vacuna polisacárida 23-valente en sujetos de ≥ 65 años

Medida, serotipo	Día 0			Año 5		
	Vacunación primaria (n=60)	Revacunación (n=60)	p ^a	Vacunación primaria (n=60)	Revacunación (n=57)	p ^a
OPK TGM (1/dilución)						
Serotipo 4	5,9	10,2	0,051	37,4 ^b	40,3 ^b	0,781
Serotipo 14	56,4	300,9	<0,001 ^c	265,0 ^b	299,8	0,723
Serotipo 23F	13,6	39,4	0,006 ^c	161,3 ^b	161,3 ^b	>0,99

^aLos valores de p son para la comparación entre la vacunación primaria y la revacunación.
^bDiferencias estadísticamente significativas con el día 0 dentro de cada grupo (p>0,05).
^cDiferencias estadísticamente significativas entre los grupos de vacunación y revacunación (p>0,05).
Fuente: Manoff et al (81)

polisacárida 23-valente. La distribución en uno y otro grupo de los sujetos en estudio se realizó al azar. Los títulos geométricos medios de OPA previos a la vacunación fueron similares en los dos grupos. Al mes de la vacunación, los títulos geométricos medios fueron más elevados en los vacunados con la vacuna conjugada y las diferencias estadísticamente significativas en 8 de los 12 serotipos comunes en ambas vacunas (el serotipo 6A no está incluido en la vacuna 23-valente): 1, 4, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A y 23F. En los serotipos 3, 5, 14 y 19F no se observó no inferioridad en relación con la vacuna 23-valente (Tabla VII). Los títulos de anticuerpos generados por ambas vacunas declinaron progresivamente entre el mes y el año después de la vacunación, pero durante todo este tiempo los títulos geométricos medios se mantuvieron por encima de los basales en ambas vacunas. La incidencia de efectos secundarios fue similar en los dos grupos en estudio. de Roux et al encontraron resultados semejantes en un estudio efectuado en el año 2008 con la vacuna 7-valente (61).

Jackson et al (100) han investigado, también, la inmunogenicidad de las pautas secuenciales. En la Tabla VIII se observa que en las personas de 60-64 años, una segunda dosis de PCV13 administrada 4 años después de la primera induce títulos de OPA significativamente más elevados que los obtenidos después de la primera dosis en 7 de los 13 serotipos y la respuesta en los demás serotipos fue “no inferior”. En

cambio, en los que recibieron PPSV23 después de la vacunación inicial con PCV13, los títulos OPA fueron significativamente más elevados en 10 de los serotipos investigados que los inducidos después de la primera dosis de vacuna polisacárida (Tabla VIII y IX) (100). Se puede concluir que la vacunación inicial con vacuna conjugada establece un estado inmunitario que proporciona buena respuesta booster a una segunda dosis de cualquiera de ambas vacunas, aunque mejor para la vacuna 23-valente. En cambio, la inmunización inicial con esta vacuna da lugar a una hiporespuesta para ambas vacunas, probablemente por un fenómeno de tolerancia inmunológica. Otro estudio efectuados por los mismos autores en las personas de 70 o más años, ha confirmado estos resultados en este grupo de edad (101). Estos resultados han sido fundamentales en la toma de decisiones sobre la vacunación secuencial de los pacientes inmunodeprimidos recomendada recientemente por el ACIP (102).

EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

La vacuna neumocócica polisacárida 23-valente está disponible desde hace más de 30 años en Estados Unidos y posteriormente ha sido comercializada en la mayoría de países desarrollados, recomendándose su administración a las

Tabla VII. Comparación de los títulos medios geométricos de anticuerpos opsonofagocíticos 1 mes después de la vacunación con la vacuna PCV13 y la vacuna PPSV23 en personas de 60-64 años

Serotipo	Grupo de edad 60-64 años		Comparación entre vacunas (VNC13 vs VNP23)	
	VNC13 n ^a =359-404 TMG ^b	VNP23 n ^a =367-402 TMG ^b	Cociente ^c	(IC 95% ^d)
1	146	104	1,4	(1,10-1,78)
3	93	85	1,1	(0,90-1,32)
4	2.062	1.295	1,6	(1,19-2,13)
5	199	162	1,2	(0,93-1,62)
6B	1.984	788	2,5	(1,82-3,48)
7F	1.120	405	2,8	(1,98-3,87)
9V	1.164	407	2,9	(2,00-4,08)
14	612	692	0,9	(0,64-1,21)
18C	1.726	925	1,9	(1,39-2,51)
19A	682	352	1,9	(1,56-2,41)
19F	517	539	1,0	(0,72-1,28)
23F	375	72	5,2	(3,67-7,33)
6A	2.593	213	12,1	(8,63-17,08)

^an=Número de personas con títulos determinantes para cada serotipo.
^bLos TMG se calcularon usando todos los sujetos evaluables con datos de una extracción de sangre determinada.
^cCociente de los TMG de la vacuna VNC13 a la vacuna VNP23 calculado mediante transformación inversa de la diferencia media entre los grupos vacunales en la escala logarítmica.
^dLos IC del cociente son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución del test de t de Student para la diferencia media de los logaritmos de las medidas (VNC13-VNP23).
Fuente: Jackson et al (99)

personas de ≥ 65 años y a los grupos de alto riesgo de cualquier edad (7, 9). A pesar de ello, las coberturas vacunales no han sido elevadas en la mayoría de países, probablemente por las dudas existentes sobre el valor protector de la vacuna (103, 104).

En relación con este último punto hoy en día el consenso general en la comunidad científica es el siguiente: se considera probado el valor protector de la vacunación antineumocócica en la prevención de las formas invasoras de la enfermedad (7, 9, 103, 104). En cambio, existen todavía importantes dudas sobre el valor protector de la vacuna neumocócica polisacárida frente a la neumonía neumocócica no invasora (7, 9, 103, 104).

Eficacia protectora de la vacuna frente a las formas invasoras

Los resultados de los ensayos clínicos controlados efectuados durante los últimos 40 años para la evaluación de la eficacia protectora frente a la enfermedad neumocócica invasora de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (Tabla X) no han sido concluyentes (105-110), pero en todos ellos existían importantes problemas metodológicos (básicamente poblaciones en estudio no representativas de la población general y tamaño de la muestra insuficiente) (104, 111-115). Los metaanálisis efectuados han aumentado el

tamaño de la muestra, pero éste sigue siendo insuficiente para detectar un posible efecto protector de la vacuna frente a la enfermedad invasora (Tabla XI), tal como han demostrado Fedson y Liss en una revisión crítica de los primeros cinco metaanálisis publicados (114-119). Además, ciertos problemas éticos (la vacuna ya está comercializada) y logísticos (tamaños de la muestra necesarios difícilmente alcanzables) desaconsejaban la realización de nuevos estudios experimentales (114). De hecho, Clemens y Shapiro recomendaron ya hace más de 30 años la realización de estudios observacionales para evaluar la efectividad protectora de la vacuna en condiciones rutinarias de aplicación (120).

Efectividad de la vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasora

Durante los 30 últimos años se han realizado un total de 7 grandes estudios observacionales en población general en Estados Unidos, tres de casos y controles, uno de cohortes históricas, uno de cohortes indirectas y dos mixtos (de casos y controles y de cohortes indirectas) (121-127). En Europa se han publicado cuatro estudios, uno de cohortes prospectivo (128) y tres de casos y controles (129-131). En Australia se ha efectuado uno de cohortes indirectas (132). En la mayoría de estos estudios, se ha observado que la vacuna antineumocócica 23-valente reduce de manera efectiva la incidencia de enfermedad invasora en las personas mayores inmunocompetentes, en las que la respuesta de anticuerpos es óptima (121, 123-131). En cambio, la protección que aporta la vacunación en los sujetos inmunodeprimidos o es inexistente o se reduce de manera importante en los sujetos inmunodeprimidos (Tabla XII) (121-124, 129).

Conaty et al (133) han realizado recientemente una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios observacionales efectuados para la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica polisacárida en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora. Estos autores estiman una efectividad combinada de los 6 estudios de casos y controles realizados en ancianos y grupos de riesgo en Estados Unidos (121-126) del 55% (IC del 95% 48-62).

El estudio efectuado en Cataluña por Domínguez et al (129), ha corroborado el valor protector de esta vacuna frente a las formas invasoras de la enfermedad neumocócica en las personas de ≥ 65 años inmunocompetentes (Tabla XIII) (129).

En el estudio de Shapiro et al se evaluó la efectividad en función de la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación (124). La efectividad máxima fue la de los menores de 55 años que habían recibido la vacuna menos de 3 años antes. Al aumentar la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación disminuye la efectividad (Tabla XIV), de tal forma que llegó a ser nula en las personas de 65 a 74 años que habían recibido la vacuna más de 5 años antes, en las de 75 a 84 años que la habían recibido entre 3 y 5 años antes y en las de 85 o más años cualquiera que hubiera sido el tiempo transcurrido después de la vacunación.

Igual que las demás vacunas de polisacáridos capsulares, la protección conferida por la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente es de duración limitada. Es de esperar que la vacuna polisacárida conjugada 13-valente de aplicación en el adulto, que a diferencia de la no conjugada, despierta memoria inmunológica, proporcione efectividad protectora de larga duración. Esta vacuna ha sido registrada recientemente para uso en adultos.

Tabla VIII. Comparación de los títulos medios geométricos de anticuerpos opsonofagocíticos neumocócicos después de la revacunación de las personas de 60-64 años inicialmente vacunadas con la vacuna VNC13

Serotipo	VNC13/VNP23 vs VNPV23			VNC13/VNP23 vs VNC13			VNC13/VNC23 vs VNC13		
	VNC13/VNP23 n ^a =99-107 TMG ^b	VNP23 n ^a =167-184 TMG ^b	Cociente	VNC13/VNP23 n ^a =88-100 TMG ^b	VNC13 n ^a =88-100 TMG ^b	Cociente	VNC13/VNC23 n ^a =92-102 TMG ^b	VNC13 n ^a =92-102 TMG ^b	Cociente
			Cociente TMG ^c (IC 95% ^d)			Cociente TMG ^{c,d} (IC 95% ^d)			Cociente TMG ^{c,d} (IC 95% ^d)
1	398	116	3,4 (2,32-5,09)	377	172	2,2 (1,64-2,94)	334	155	2,2 (1,59-2,92)
3	164	105	1,6 (1,13-2,16)	162	102	1,6 (1,23-2,03)	87	102	0,9 (0,68-1,08)
4	1.875	1.420	1,3 (0,88-1,98)	1.997	2.894	0,7 (0,51-0,94)	1.194	1.626	0,7 (0,53-1,01)
5	476	149	3,2 (2,04-4,97)	445	239	1,9 (1,37-2,53)	277	180	1,5 (1,09-2,16)
6Ae	832	274	3,0 (1,61-5,73)	812	2.884	0,3 (0,21-0,37)	2.126	2.411	0,9 (0,64-1,21)
6B	2.670	1.088	2,5 (1,50-4,00)	2.707	2.664	1,0 (0,79-1,31)	4.357	2.312	1,9 (1,42-2,50)
7F	1.895	403	4,7 (2,76-7,99)	1.818	971	1,9 (1,25-2,80)	1.226	928	1,3 (0,89-1,95)
9V	1.089	654	1,7 (0,96-2,97)	909	1.474	0,6 (0,42-0,91)	855	1.163	0,7 (0,46-1,17)
14	1.268	824	1,5 (0,99-2,39)	1.367	655	2,1 (1,43-3,04)	1.040	746	1,4 (1,01-1,93)
18C	2.489	1.135	2,2 (1,37-3,50)	2.503	2.136	1,2 (0,92-1,49)	1.837	1.529	1,2 (0,93-1,55)
19A	966	377	2,6 (1,78-3,68)	976	765	1,3 (1,05-1,55)	791	591	1,3 (1,06-1,68)
19F	1.653	621	2,7 (1,77-4,01)	1.670	675	2,5 (1,69-3,61)	989	467	2,1 (1,48-3,04)
23F	299	86	3,5 (1,99-6,13)	333	432	0,8 (0,56-1,07)	918	448	2,1 (1,40-3,01)

^an= Número de personas con títulos determinantes para cada serotipo.
^bLos TMG se calcularon usando todos los sujetos evaluables con datos de una extracción de sangre determinada.
^cCocientes de medias geométricas calculados mediante transformación inversa de la diferencia media entre los grupos vacunales en la escala logarítmica.
^dPara las comparaciones entre grupos, los cocientes de los títulos medios geométricos (IC 95%) cuenta cada sujeto como su propio control en el tiempo, y los títulos medios geométricos son obtenidos para sujetos con datos para ambas medidas.
^eEl serotipo 6A no está incluido en la VNP23.
Fuente: Jackson et al (100)

Tabla IX. Comparación de las respuestas inmunológicas de los títulos medios geométricos de anticuerpos opsonofagocíticos neumocócicos de la revacunación de las personas de 60-64 años inicialmente vacunadas con la vacuna VNP23

Serotipo	VNP23/VNP23 vs VNP23 (Adultos de 60-64 años)			VNC13/VNP23 vs VNP23/VNP23 (Adultos de 60-64 años)			VNC13/VNC13 vs VNP23/VNP23 (Adultos de 60-64 años)		
	VNP23/VNP23 n ^a =157-181 TMG ^b	VNP23 n ^a =157-181 TMG ^b	Cociente	VNC13/VNP23 n ^a =99-107 TMG ^b	VNP23/VNP23 n ^a =174-186 TMG ^b	Cociente	VNC13/VNC13 n ^a =100-104 TMG ^b	VNP23/VNP23 n ^a =174-186 TMG ^b	Cociente
			Cociente TMG ^{c,d} (IC 95% ^e)			Cociente TMG ^c (IC 95% ^e)			Cociente TMG ^c (IC 95% ^e)
1	95	115	0,8 (0,68-1,02)	398	95	4,2 (2,87-6,08)	334	95	3,5 (2,39-5,14)
3	53	103	0,5 (0,44-0,59)	164	53	3,1 (2,26-4,30)	87	53	1,6 (1,19-2,28)
4	725	1.437	0,5 (0,40-0,64)	1.875	733	2,6 (1,72-3,80)	1.175	773	1,6 (1,05-2,44)
5	71	152	0,5 (0,39-0,56)	476	74	6,5 (4,09-10,19)	276	74	3,7 (2,32-6,04)
6Ae	133	286	0,5 (0,35-0,62)	832	123	6,8 (3,72-12,33)	2.064	123	16,8 (9,45-29,87)
6B	915	1.133	0,8 (0,62-1,04)	2.670	916	2,9 (1,83-4,63)	4.184	916	4,6 (2,92-7,15)
7F	466	440	1,1 (0,81-1,37)	1.895	497	3,8 (2,41-6,03)	1.223	497	2,5 (1,56-3,89)
9V	181	669	0,3 (0,18-0,41)	1.089	187	5,8 (3,13-10,82)	770	183	4,1 (2,22-7,65)
14	619	823	0,8 (0,60-0,95)	1.268	661	1,9 (1,30-2,84)	1.031	661	1,6 (1,07-2,26)
18C	822	1.096	0,8 (0,60-0,94)	2.489	802	3,1 (2,02-4,78)	1.918	802	2,4 (1,54-3,72)
19A	361	374	1,0 (0,83-1,12)	966	364	2,7 (1,87-3,76)	789	364	2,2 (1,52-3,08)
19F	405	596	0,7 (0,57-0,81)	1.653	374	4,4 (2,97-6,58)	958	374	2,6 (1,68-3,92)
23F	56	91	0,6 (0,50-0,76)	299	54	5,5 (3,20-9,41)	867	54	15,9 (9,33-27,19)

^an= Número de personas con títulos determinantes para cada serotipo.
^bLos TMG se calcularon usando todos los sujetos evaluables con datos de una extracción de sangre determinada.
^cCocientes de medias geométricas calculados mediante transformación inversa de la diferencia media entre los grupos vacunales en la escala logarítmica.
^dPara las comparaciones entre grupos, los cocientes de los títulos medios geométricos (IC 95%) cuenta cada sujeto como su propio control en el tiempo, y los títulos medios geométricos son obtenidos para sujetos con datos para ambas medidas.
^eEl serotipo 6A no está incluido en el VNP23.
Fuente: Jackson et al (100)

Tabla X. Eficacia protectora de la vacuna neumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (todos los serotipos) ensayos clínicos controlados realizados en países desarrollados

Autor	Año de publicación	Nº de episodios observados/ población total		Riesgo relativo no ajustado (ic 95%) ^c	Nº medio aproximado de años-persona de seguimiento		Nº aproximado de años-persona de observación		Cálculo retrospectivo del tamaño de la muestra necesario (años-persona de observación) para ambos grupos	
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	EV 50%	EV 70%
Gaillat et al (105)	1985	0/937	1/749	nd ^a	2,0	2,0	1.498	3.372	147.300	70.000
Simberkoff et al (106)	1986	2/1145 ^d	1/1.150 ^d	2,01 (0,18-22,20)	2,9	2,9	3.335	6.656	340.000	157.300
Klustersky et al (107)	1986	1/26	1/21	0,80 (0,10-6,47)	1,0	1,0	21	47	5.300	1.900
Leech et al (108)	1986	1/92	0/97	nd ^a	1,6	1,6	155	302	nd ^b	nd ^b
Örtquist et al (109)	1998	1/339	5/352	0,21 (0,41-29,37)	2,3	2,5	880	1.666	17.200	8.200
Honkanen et al (110)	1999	2/13.980	5/12.945	0,37 (0,07-1,90)	2,4	2,4	31.068	64.000	638.000	285.000

^aNo determinado al no haber ocurrido ningún episodio de bacteriemia en uno de los dos grupos en estudio.

^bNo determinado al no haber ocurrido ningún episodio de bacteriemia en el grupo control.

^cLa eficacia vacunal se estima mediante la fórmula 1-RR.

^dLos sujetos incluidos en el grupo vacunado tenían un mayor número de episodios previos de infección neumocócica que los del grupo control (48 vs 30 respectivamente; p=0,035) y durante el ensayo tuvieron un mayor número de muertes (211 vs 171 respectivamente; p=0,025).

Fuente: Fedson DS et al (114)

Tabla XI. Eficacia protectora de la vacuna neumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora metaanálisis publicados en revistas en lengua inglesa con factor de impacto

Autor	Año de publicación	Nº de episodios observados/ población total		Riesgo relativo no ajustado (ic 95%) ^a	Nº aproximado de años-persona de observación		Cálculo retrospectivo de la muestra necesario (años-persona de observación) para ambos grupos	
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo vacunado	Grupo control	EV 50%	EV 70%
Fine et al 115	1994	5/2.280	3/2.099	1,23 (0,27-5,50)	5.052	10.650	170.000	78.600
Hutchison et al 116	1994	4/2.200	3/2.017 ^d	1,22 (0,27-5,48)	5.009	10.377	170.000	78.600
Moore et al 117	2000	3/457	6/470	0,51 (0,13-2,05)	1.056	2.009	17.200	8.200
Cornu et al 118	2001	3/2.477	8/2.301	0,35 (0,09-1,31)	5.734	11.741	72.800	32.100
Watson et al 119	2002	6/15.424	12/14.217	0,46 (0,17-1,23)	20.820	43.697	176.000	79.400

^aLos riesgos relativos han sido recalculados por FEDSON y LISS.

Eficacia protectora de la vacuna frente a las neumonías

Dada la dificultad del diagnóstico de laboratorio de las formas no invasoras de la neumonía neumocócica, el resultado final en muchos de los ensayos clínicos controlados efectuados ha sido la eficacia protectora frente a todas las formas de neumonía (se estima que entre el 30 y el 50% de estas neumonías son producidas por el *S. pneumoniae*) (7, 9, 103, 104). Algunos ensayos son los mismos ya citados al hablar de la protección frente a las formas invasoras (la mayoría incluyeron los dos resultados finales “enfermedad invasora” y “neumonía por todas las causas”). Como en el caso de la enfermedad invasora, los resultados no han sido concluyentes (Tabla XV) (7, 9, 103, 104, 106-110, 134-136). Además, de los problemas ya citados anteriormente (tamaño de la muestra insuficiente y poblaciones en estudio no representativas de la población general) hay que añadir los problemas derivados de la definición de caso de “todas las neumonías” que no ha sido uniforme en todos los estudios (114). Como en el caso de la

enfermedad invasora, es difícil y éticamente poco sostenible, que se realicen en el futuro nuevos ensayos clínicos controlados para evaluar el valor protector de esta vacuna frente a la neumonía (114).

Los metaanálisis efectuados han aumentado el tamaño de la muestra, pero no lo suficiente como para detectar el efecto protector (Tabla XVI) (105, 106, 108-110), tal como han demostrado Fedson y Liss en una revisión crítica de los primeros cuatro metaanálisis publicados (105, 106, 108-110). Un reciente metaanálisis realizado por Huss et al en Canadá ha llegado a conclusiones semejantes (137).

Los ensayos clínicos controlados de evaluación de la eficacia protectora de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente efectuados en California (138) y Sudáfrica (139) han demostrado una eficacia protectora frente a las neumonías por todas las causas del 22 y el 17% en los menores de 2 años. El tamaño de la muestra de estos estudios ha sido mucho mayor (36.000 y 40.000 niños respectivamente) que el de los ensayos clínicos controlados de evaluación de la eficacia protectora de la vacuna

Tabla XII. Efectividad de la vacuna neumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora en los países desarrollados

Autor y año de publicación	Población estudiada	Diseño del estudio	Subgrupos de pacientes	Número de casos	EV % (IC 95%)
Shapiro y Clemens (121), 1984	Pacientes ingresados en el Yale New Haven Hospital	Casos y controles	Todos Inmunodeprimidos	90 20	67 (13-87) 0 (<0-93)
Forrester et al (122), 1984	Pacientes ≥55 años ingresados en el Denver Veterans Administration Medical Center	Casos y controles	Todos	89	<0 (<0-35)
	Pacientes con bacteriemia neumocócica en el Denver Veterans Administration Medical Center	Cohortes indirecto	Todos	89	<0 (<0-55)
Sims et al (123), 1988	Pacientes ingresados en uno de los 5 hospitales participantes del este de Pensilvania con indicación de vacunación neumocócica	Casos y controles	Todos	122	70 (37-86)
Shapiro et al (124), 1991	Pacientes ingresados en uno de los 11 hospitales participantes de Connecticut	Casos y controles	Todos Inmunocompetentes Inmunodeprimidos	983 808 175	58 (42-67) 61 (47-72) 21 (<0-60)
	Pacientes con infección neumocócica invasiva ^b en los hospitales participantes de Connecticut	Cohortes indirectos	Todos	932	48 (3-72)
Butler et al (125), 1993	Pacientes con meningitis neumocócica bacteriémica ingresados en instituciones participantes en el <i>National Pneumococcal Surveillance</i>	Cohortes indirecto	Todos Inmunocompetentes	2.837 525	57 (45-66) 75 (57-85)
Farr et al (126), 1995	Pacientes ≥2 años con bacteriemia neumocócica y enfermedad crónica o ≥65 años de edad	Casos y controles	Todos	85	81 (34-94)
Christenson et al (128), 2001	Personas de ≥65 años de Estocolmo (Suecia)	Cohortes prospectivo	Todos	ND	52 (1-77)
Jackson et al (127), 2003	Personas de ≥65 años de una HMO de Washington USA	Cohortes histórico	Todos Inmunocompetentes Inmunodeprimidos	61 39 22	44 (7-67) 54 (13-76) 22 (<0-68)
Andrews et al (132), 2004	Personas de ≥65 años de Victoria (Australia)	Cohortes indirecto	Todos	98	79 (<0-96)
Domínguez et al (129), 2005	Pacientes de ≥65 años declarados al Sistema de notificación microbiológica de Cataluña ingresados en 11 hospitales de Cataluña	Casos y controles	Todos Inmunocompetentes Inmunodeprimidos	149 103 31	70 (48-82) 76 (51-88) 50 (44-82)
Vila-Córcoles et al (130), 2009	Personas de más de 50 años que viven en la comunidad	Casos y controles	Todos	94	60 (34-83)
Vila-Córcoles et al (131), 2010	Personas de ≥50 años que viven en la comunidad	Casos y controles	Todos	88	66 (37-82)

*No se han incluido los estudios de cohortes de Bentley (36) y Gable (37) con un número de años persona de observación claramente insuficiente, ni los estudios de casos y controles de Benin (38) et al efectuado en indios navajos adultos ni el de Knox et al (39) efectuado en adultos ingleses y no publicados en revistas científicas con factor de impacto. Tampoco se han incluido los estudios efectuados exclusivamente en niños ni los efectuados en poblaciones muy específicas como el de indios americanos o indígenas australianos pacientes VIH+. Tampoco se han incluido los estudios que han incluido menos de 20 casos de ENI ni los estudios que han utilizado el método de screening.

neumocócica 23-valente citados anteriormente. Estas muestras son claramente suficientes para detectar el posible valor protector de la vacuna y los resultados encontrados hacen plausible, por analogía de los antígenos, un efecto protector de la vacuna 23-valente frente a la neumonía en los ancianos. Dado que no es ético ni factible realizar nuevos ensayos clínicos en ancianos para probar esta hipótesis habrá que recurrir a efectuar estudios observacionales, básicamente de casos y controles.

Recientemente se han conocido los resultados del estudio CAPITA, efectuado en Holanda con la vacuna 13-valente. En los adultos de 65 o más años la eficacia en la prevención de las infecciones invasoras causadas por los serotipos de *S. Pneumoniae* incluidos en la vacuna 13-valente ha sido del 75% (IC del 95%, 41,4-90,8). En las neumonías neumocócicas no bacteriémicas causadas por los serotipos incluidos en la vacuna ha sido del 45% (IC del 95%, 14,2-65,3) (140).

Tabla XIII. Efectividad de la vacunación neumocócica polisacárida en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora en Personas ≥65 años. Estudio de casos y Controles

	OR*	IC 95%	Efectividad vacunal**	
			%	IC 95%
Todos los serotipos				
Pacientes inmunocompetentes	0,24	0,12-0,49	76	(51-88)
Pacientes inmunodeprimidos	0,50	(0,18-1,44)	50	(44-82)
Serotipos incluidos en la vacuna o relacionados				
Pacientes inmunocompetentes	0,22	(0,10-0,50)	78	(50-90)
Pacientes inmunodeprimidos	0,54	(0,19-1,53)	46	(54-81)

* Odds ratios ajustados,
 **Efectividad estimada fuera de la temporada gripal.
 Fuente: Domínguez et al (129).

Tabla XIV. Efectividad de la vacuna neumocócica 23-valente frente la enfermedad neumocócica invasora según la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación. Estudio de casos y controles

Edad (años)	Tiempo transcurrido desde la vacunación					
	< 3 años		3-5 años		> 5 años	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
< 55	93	(82-97)	89	(74-96)	85	(62-94)
55-64	88	(70-95)	82	(57-93)	75	(38-90)
65-74	80	(51-92)	71	(30-88)	58	(-2-83)
75-84	67	(20-87)	53	(-15-81)	32	(-67-72)
≥ 85	46	(-31-78)	22	(-90-68)	-13	(-175-54)

Fuente: Shapiro et al (124)

Efectividad de la vacunación frente a las neumonías

Aunque pocas y todavía no concluyentes, existen ya algunas evidencias derivadas de estudios observacionales del efecto protector de la vacuna frente a las neumonías, cuando es aplicada a la población en condiciones rutinarias.

Este es el caso de los estudios de Nichol et al (141, 142) (cohortes históricas) y de Wagner et al (143) (casos y controles) que han demostrado un cierto papel protector de la vacuna neumocócica 23-valente frente a las neumonías (todas las causas) que requieren ingreso hospitalario (Tabla XVII). La protección frente a las neumonías ha sido confirmada también por dos estudios observacionales, uno de cohortes prospectivo y otro de casos y controles, efectuados en Tarragona (España) por Vila-Córcoles et al (130, 144). En cambio, Jackson et al (127) no han encontrado ninguna reducción de las hospitalizaciones por neumonía en su estudio de cohortes histórico efectuado en Estados Unidos. Los estudios de cohortes histórico de Ansaldi et

al (145) y de casos y controles de Skull et al (146) tampoco han encontrado ninguna reducción de los ingresos hospitalarios por neumonía en los vacunados con la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

Un reciente estudio de casos y controles efectuado en tres comunidades autónomas de España ha encontrado una efectividad del 23,6% en las personas de ≥ 65 años vacunadas con la vacuna polisacárida (147). Este nivel de efectividad es similar al observado por Nichol et al (27%) (141, 142) y por Vila-Córcoles et al (26%) (144) en sus estudios de cohortes, e inferior a la observada en el estudio de casos y controles de Wagner et al (72,1%) (143) y de Vila-Córcoles et al (48%) (130).

Si se tiene presente que entre el 30 y el 50% de las neumonías son causadas por *S. pneumoniae* (1), el nivel de efectividad frente a neumonías debidas a este germen será sensiblemente mayor que el observado para las neumonías por todas las causas, acercándose a la efectividad observada frente a las formas invasoras en los estudios observacionales.

Investigaciones efectuadas recientemente sugieren que la vacuna polisacárida 23-valente, además de reducir las hospitalizaciones por neumonías adquiridas en la comunidad, reduce los ingresos en las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad en los pacientes ingresados por neumonía (148-150). Éste sería un beneficio adicional proporcionado por la vacuna, que contribuiría a la mejora de las razones coste-efectividad de la vacunación.

Por último, Nichol et al han demostrado que la vacunación neumocócica polisacárida 23-valente proporciona beneficios adicionales en términos de reducción de hospitalizaciones por gripe y neumonía a los que proporciona la vacunación antigripal administrada aisladamente en los ancianos afectados de afecciones crónicas (Tabla XVIII) (142). El estudio de Domínguez et al (151) realizado en siete comunidades autónomas en las temporadas 2009-2010 y 2010-2011 también obtuvo resultados similares.

SEGURIDAD

La vacuna antineumocócica ha sido por lo general bien tolerada por la población de los diferentes colectivos con las diferentes vacunas utilizadas a lo largo de los últimos 30 años (7, 11).

Aunque el 50% de los vacunados presentan efectos secundarios leves, como tumefacción, induración y eritema en el lugar de inyección, sólo en menos del 1% de los vacunados se han descrito reacciones locales intensas (7, 11, 152-155). La incidencia de reacciones anafilácticas es muy rara, aunque pueden presentarse reacciones alérgicas leves (7, 11).

En los adultos, la elevación de la temperatura después de la administración de la vacuna antineumocócica es rara o esporádica. En casos excepcionales, la fiebre supera los 40°C y puede acompañarse de cefalea, artralgias, mialgias y desorientación.

Aunque muy escasos, se han descrito casos de púrpura trombocitopénica idiopática asociada a la administración de vacuna antineumocócica, que se han atribuido a una estimulación policlonal de los linfocitos B con producción de anticuerpos antiplaquetarios, si bien no puede descartarse un efecto directo sobre la médula ósea (156).

La seguridad de la revacunación con vacuna neumocócica conjugada ha sido cuestionada durante muchos años, hasta el punto de que durante mucho tiempo se ha desaconsejado la revacunación en cualquier circunstancia (7).

Tabla XV. Eficacia Protectora De La Vacuna Neumocócica 23-Valente En La Prevención De Las Neumonías Por Todas Las Causas. Ensayos Clínicos Controlados Realizados En Países Desarrollados

Autor	Año de publicación	Nº de episodios observados/población total		Riesgo relativo no ajustado (IC 95%)	Nº medio aproximado de años persona de seguimiento		Nº aproximado de años persona de observación		Cálculo retrospectivo del tamaño de la muestra necesario (años persona de observación) para ambos grupos			
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	EV 15%	EV 25%	EV 35%	EV 45%
Austrian-1 et al (134)	1980	154/607	144/693	1,30 (1,13-1,48)	2,2	2,3	1.594	2.913	13.400	4.700	230	-
Austrian-2 et al (134)	1980	268/6782	274/6818	0,98 (0,55-1,75)	2,5	2,5	17.045	344.622	11.800	28.000	-	-
Gaillat et al (105)	1985	7/937	27/749	0,20 (0,09-0,46)	2,0	2,0	1.498	3.372	58.000	25.000	12.200	7.000
Simberkoff et al (106)	1986	56/1145	41/1150	1,39 (0,92-2,10)	2,9	2,9	3.335	6.656	87.400	37.600	18.400	10.600
Leech et al (108)	1986	9/921	5/97	2,00 (0,64-6,21)	1,6	1,6	155	302	36.800	13.800	7.000	4.000
Davis et al (135)	1987	3/50	7/53	0,42 (0,10-1,72)	2,6	2,7	143	273	28.400	9.300	4.400	2.550
Koivula et al (136)	1997	72/1364	69/1473	1,13 (0,81-1,59)	2,8	2,8	4.124	7.944	54.600	30.000	12.700	6.800
Örtquist et al (109)	1998	63/339	57/352	1,1 (0,80-1,75)	2,3	2,5	880	1.666	18.100	6.800	3.200	1.920
Honkanen et al (110)	1999	145/13980	116/12945	1,16 (0,91-1,48)	1,4	1,4	18.123	38.037	175.700	75.500	32.000	-

IC: intervalo de confianza; EV: eficacia vacunal.
Fuente: Fedson DS et al (114)

Tabla XVI. Eficacia protectora de la vacuna neumocócica 23-valente en la prevención de la neumonía por todas las causas. Metaanálisis publicados en revistas en lengua inglesa con factor de impacto

Autor	Año de publicación	Nº episodios de neumonía observados/población total		Riesgo relativo no ajustado IC 95%a	Nº aproximado de años persona de observación	
	2000	Grupo vacunado	Grupo control		Grupo control	Los dos grupos
Fine et al (115)		58/2.162	72/1.981	0,73 (0,52-1,03)	5.131	10.603
Moore et al (117)		273/3.914	268/3.923	1,01 (0,85-1,20)	8.568	16.841
Cornu et al (118)		305/4.596	302/4.596	1,02 (0,86-1,20)	11.729	23.826
Watson et al (119)		790/24.359	759/24.359	1,00 (0,90-1,11)	46.897	95.625

IC: intervalo de confianza.
Fuente: Fedson DS et al (114)
aCalculado por Fedson y Liss a partir de los datos presentados por los anteriores estudios. En los trabajos originales se dan resultados diferentes.

En dos estudios efectuados en los años setenta las reacciones adversas locales fueron más frecuentes después de la revacunación que tras la primovacunación, dentro de los 2 años siguientes a la administración de la primera dosis (157, 158). En cambio, tres estudios efectuados en adultos revacunados 5 años o más después de la primovacunación (78, 159, 160) no hallaron un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de reacciones posvacunales locales o generales. Hay que reconocer, sin embargo, que en dos de estos estudios el tamaño de la muestra era muy pequeño y en uno de ellos no había grupo de control.

Un estudio de Jackson et al (161) efectuado el año 1999 halló mayor incidencia de reacciones en los adultos de 50 a 74 años revacunados como mínimo 5 años después de la primera dosis, pero en general se trataba reacciones leves, por lo que el estudio concluyó que el incremento de riesgo de efectos secundarios no constituye una contraindicación para la revacunación en los casos en que esté indicada.

Estudios efectuados recientemente han confirmado las conclusiones de Jackson et al. Hoy en día la revacunación pasados 5 años después de la primera dosis es bien aceptada cuando es necesaria (2).

Tabla XVII. Efectividad de la vacunación con la vacuna neumocócica 23-valente en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en las personas de ≥ 65 años

Autor	Tipo de estudio	Efectividad	
		%	IC 95%
Nichol KL (141)	Cohortes históricas	43	16-62
Nichol KL (142)	Cohortes históricas	27	13-52
Wagner et al (143)	Casos y controles	72,1	p<0,0001
Vila-Córcoles et al (130)	Casos y controles	48	37-73
Vila-Córcoles et al (144)	Cohortes históricas	26	8-41
Skull et al (146)	Cohortes históricas	<0	(<0-84)
Domínguez et al (147)	Casos y controles	23,6	(0,9-41)
Jackson et al (127)	Casos y controles	-14	(-28- -2)
Ansaldi et al (145)	Cohortes prospectivo	-12	(-38-9)

IC: intervalo de confianza.
*NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

Tabla XVIII. Beneficios incrementales de las vacunas antigripal y antineumocócica en la prevención de las neumonías por todas las causas que ingresan en el hospital durante la temporada epidémica gripal en pacientes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio de cohortes históricas

Vacunas	Efectividad de la vacunación	
	%	IC 95%
Antigripal sola		
Casos	52	18-72
Muertes	70	57-89
Antineumocócica sola		
Casos	27	13-52
Muertes	34	6-54
Antigripal y antineumocócica		
Casos	63	29-80
Muertes	81	68-88

IC: Intervalo de confianza.
Fuente: Nichol KL (142)

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES Y COMITÉS DE EXPERTOS

Desde su comercialización hace más de 50 años, los Centers for Disease Control and Prevention vienen recomendando la vacunación antineumocócica 23-valente de las personas de 65 o

más años de edad y de las de 2 o más años de edad con factores o condiciones de riesgo de padecer enfermedad neumocócica (11). El 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 (11).

Recomendaciones parecidas han sido formuladas por la *US Preventive Service Task Force* (162) y por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* (grado A de evidencia) (163) y por la Organización Mundial de la Salud (164-167).

En sus recomendaciones del año 2010 la ACIP añadió a los pacientes asmáticos y a los fumadores como grupos de riesgo a vacunar (168).

El año 2012, además de recomendar la vacunación 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 (102). El ACIP ha considerado que la eficacia protectora de la vacuna 23-valente en pacientes inmunodeprimidos todavía no ha sido probada (169) y que un ensayo clínico efectuado en África en pacientes de SIDA ha probado el efecto protector de la vacuna 13-valente (170). Con el fin de aprovechar el efecto potenciador de ambas vacunas administradas de forma secuencial (primera dosis y segunda a los dos meses) y beneficiarse de la mayor cobertura de serotipos de la segunda, ha recomendado la administración de estas dos vacunas en los pacientes inmunodeprimidos y a los que padecen pérdida de líquido cefalorraquídeo o son sometidos a implantes cocleares (Tabla XIX). Ha recomendado vacunar con la 23-valente a los demás grupos de riesgo y revacunar con la misma vacuna a los inmunodeprimidos y a las personas con asplenia orgánica o funcional a los 5 años de la primera dosis. El Ministerio de Sanidad ha resuelto financiar las indicaciones para estos grupos de riesgo en la línea de lo recomendado por la ACIP (171).

Dos grupos de expertos de sociedades científicas españolas (172, 173) han formulado recientemente recomendaciones semejantes para los pacientes inmunodeprimidos. También han recomendado ampliar esta recomendación a pacientes no inmunodeprimidos afectados de condiciones crónicas de riesgo. Estas últimas recomendaciones se hacen bajo criterio médico y por prescripción médica individual.

En su último informe, la ACIP de los CDC ha recomendado modificar la estrategia de vacunación de las personas de 65 o más años adoptando la pauta secuencial (13-valente-23-valente) (140). Con ello, se hacen extensivas las ventajas de esta pauta para las personas de más edad, que ya llegaban a personas afectas de inmunosupresión y factores de riesgo, y se cubre el grupo de los serotipos incluidos en la vacuna 23-valente que no están incluidos en la 13-valente. Es de especial importancia tener presente que la respuesta máxima de las pautas secuenciales se obtuvo con la pauta recomendada (primero 13-valente, seguida de la 23-valente). Las recomendaciones para los inmunodeprimidos permanecen igual.

RECOMENDACIONES DE LA SEMPSPH

Las recomendaciones actuales de administración de la vacuna 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.

Tabla XIX. Condiciones médicas u otras indicaciones de administración de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente, e indicaciones de administración y revacunación de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente para adultos de 19 o más años, *por grupo de riesgo. ACIP, United States, 2012

Grupo de riesgo	Condición médica subyacente	Vacuna neumocócica conjugada 13-valente	Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente	
		Recomendada	Recomendada	Revacunación a los 5 años después la primera dosis
Personas inmunocompetentes	Enfermedad crónica crónica [†]		X	
	Enfermedad pulmonar crónica [§]		X	
	Diabetes mellitus		X	
	Pérdida de líquido cefalorraquídeo	X	X	
	Implante coclear	X	X	
	Alcoholismo		X	
	Enfermedad hepática crónica		X	
Personas con asplenia orgánica o funcional	Fumador		X	
	Enfermedad de células falciformes/otras hemoglobinopatías	X	X	X
	Asplenia congénita o adquirida	X	X	X
Personas inmunocomprometidas	Inmunodeficiencia congénita o adquirida [‡]	X	X	X
	Infección por SIDA	X	X	X
	Fallo renal crónico	X	X	X
	Síndrome nefrótico	X	X	X
	Leucemia	X	X	X
	Linfoma	X	X	X
	Enfermedad de Hodgkin	X	X	X
	Cáncer generalizado	X	X	X
	Inmunosupresión iatrogénica	X	X	X
	Trasplante de órgano sólido	X	X	X
	Mieloma múltiple	X	X	X

* Todos los adultos de 65 años deben recibir una dosis de vacuna neumocócica polisacárida 23-valente, independientemente de los antecedentes de vacunación con la vacuna neumocócica.
[†] Incluida la insuficiencia cardíaca congestiva y las miocardiopatías, excluida la hipertensión.
[§] Incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma.
[‡] Incluye la deficiencia de linfocitos B (humoral) y T, deficiencias del complemento (particularmente las deficiencias C1, C2, C3 y C4), y trastornos fagocíticos (excluida la enfermedad granulomatosa crónica).
** Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluyendo los corticosteroides sistémicos a largo plazo y la terapia de radiación.

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 neumocócicas no bacteriémicas y las neumonías por todas las causas es todavía insuficiente (aunque algunas investigaciones recientes han sido positivas), 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. Dado que el tamaño necesario de la muestra en los estudios de cohortes es tan grande como en los ensayos clínicos, lo más sencillo sería la realización de estudios de casos y controles.

Los resultados de estos, 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 de la ACIP, la SEMSPH recomienda adoptar la pauta secuencial (13-valente-23-valente) en las personas de 65 o más años (140). 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 y en los pacientes no inmunodeprimidos afectados de enfermedades crónicas.

Además, de acuerdo con las recomendaciones de dos grupos de sociedades científicas españolas (172, 173), se considera adecuada la extensión de la vacunación secuencial a

los pacientes de más de 2 años de edad con condiciones de riesgo, bajo indicación y prescripción individual del médico asistencial.

En cualquier caso, siempre deberá administrarse en primer lugar. En España, la vacuna 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 decidir 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.

Correspondencia:

Luís Salleras
 Departamento de Salud Pública
 Casanova 143. 08036 Barcelona
 e-mail: salleras@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fedson DS, Scott JAG.** *The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known.* Vaccine. 1999;17:S11-S18.
2. **Jackson LA, Neuzil KM.** *Pneumococcal polysaccharide vaccines.* In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. Vaccines. Sixth edition. Elsevier, 2013; p. 542-72.
3. **Marrie TJ.** *Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features.* Sem Respir Infect. 1999;14:227-36.
4. **Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marquez A, Salleras L et al.** *Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe.* Expert Rev Vaccines. 2011;10:1143-67.
5. **Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J.** *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996).* J Clin Microbiol. 1998;36:3447-54.
6. **Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A.** *The remaining challenges of pneumococcal disease in adults.* Eur Respir Rev. 2012;21:57-65.
7. **Fedson DS, Musher DM.** *Pneumococcal vaccine.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4ª ed. Philadelphia, 2003; p. 529-588.
8. **Dominguez A, Salleras L, Cardenaosa N, Ciruela P, Carmona G, Martinez A et al.** *The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study.* Vaccine. 2002;20:1-6.
9. **Salleras L, Sanchez F, Prats G, Garau X.** *Vacuna antineumocócica 23-valente.* En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2ª ed. Masson, Barcelona 2003; p. 363-398.
10. **Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL.** *AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques.* PLoS One. 2013;8:e60273.
11. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 1997;46 (RR-8):1-24.
12. **Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan JE.** *Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination.* Clin Infect Dis. 2001;32:794-800.
13. **Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C et al.** *Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era.* JAMA. 2001;285:1729-35.
14. **Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS et al.** *Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease.* Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med. 2000;342:681-9.
15. **CDC.** *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 1997;46(Nº. RR-8).
16. **Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA et al.** *Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease.* N Engl J Med. 2005;352:2082-90.
17. **Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME et al.** *Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2008;122:719-23.
18. **Jung JA, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME et al.** *Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2010;125:217-21.

19. **Wright AE, Morgan WP, Colebrook L, Dodgson RW.** *Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infections, and on the results which have been achieved by it.* Lancet. 1914;1:87-95.
20. **Lister FS.** *Prophylactic inoculation of man against pneumococcal infections, and more particularly against lobar pneumonia.* Publ S Afr Inst Med Res. 1917;10:304-22.
21. **Ekwurzel GM, Simmons JS, Dublin H, Felton LD.** *Studies of immunizing substances in pneumococci. VIII. Report on field test to determine the prophylactic value of a pneumococcus antigen.* Public Health Rep. 1938;53:1877-93.
22. **Felton LD.** *Studies on immunizing substances in pneumococci. Response in human beings to antigenic pneumococcus polysaccharides, type I and II.* Public Health Rep. 1938;2855-77.
23. **Butler JC, Shapiro FD, Carlone GM.** *Pneumococcal vaccine: history current status, and future directions.* Am J Med. 1999;107(1A):69S-76S.
24. **MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG.** *Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides.* J Exp Med. 1945;82:445-65.
25. **Kaufman P.** *Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of a six year study.* Arch Intern Med. 1947;79:518-31.
26. **Austrian R, Gold J.** *Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia.* Ann Intern Med. 1964;60:759.
27. **Austrian R.** *Pneumococcal infection and pneumococcal vaccine.* N Engl J Med. 1977;297:938-9.
28. **Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetze AM, Koornhof HJ, Hayden-Smith S et al.** *Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination.* Trans Assoc Am Physicians. 1976;89:184-94.
29. **Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR.** *Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines.* JAMA. 1977;238:2613-16.
30. **Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J et al.** *Considerations for formulating the second generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups.* J Infect Dis. 1983;148:1136-59.
31. **Musher OM, Watson DA, Dominguez EA.** *Pneumococcal Vaccination: Work to Date and Future Prospects.* Am J Med Science. 1990;300:45-52.
32. **Scott JAG, Hall AJ, Dagan R, Dixon JMS, Eykyn SJ, Fenoll A et al.** *Serogroup-specific epidemiology of Streptococcus pneumoniae: associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease.* Clin Infect Dis. 1996;22:973-81.
33. **Stein KE.** *Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens.* J Infect Dis. 1992;165(supl 1):S49-S52.
34. **Robbins JB, Schneerson R.** *Polysaccharide-protein conjugates. A new generation of vaccines.* J Infect Dis. 1990;161:821-32.
35. **Siber GR.** *Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines.* Science. 1994;265:1385-7.
36. **Grabenstein JD, Weber DJ.** *Pneumococcal Serotype Diversity Among Adults in Various Countries, Influenced by Pediatric Pneumococcal Vaccination Uptake.* Clin Infect Dis. 2014.
37. **Fenoll A.** *Cambios recientes en la epidemiología del neumococo.* XX Jornadas Internacionales sobre Actualizaciones en Vacunas. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid, 23-24 de febrero de 2012.
38. **Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I et al.** *Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies.* PLoS One. 2012;7:e43619.
39. **Torres A, Rodríguez-Creixems M, Grau I, Molinos L, Rajas O, Linares P et al.** *Serotypes distribution and clinical features of IPD in immunocompromised vs. immunocompetent adults in Spain.* European Respiratory Society Annual Congress 2012. Vienna, Austria. 1-5 september 2012.
40. **Rodríguez-Creixems M, Pallares R, Torres A.** *Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012).* In: 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Berlin, Germany; 2013.
41. **Benfield T, Skovgaard M, Schönheyder HC, Knudsen JD, Bangsbo J, Østergaard C et al.** *Serotype distribution in non-bacteremic pneumococcal pneumonia: association with disease severity and implications for pneumococcal conjugate vaccines.* PLoS One. 2013;8:e72743.

42. Schiffman G, Douglas RM, Bonner MJ. A radioimmunoassay for immunologic phenomena in pneumococcal disease and for the antibody response to pneumococcal vaccine. I Method for radioimmunoassay of the anticapsular antibodies and comparison with other techniques. *J Immunol Meth.* 1980;33:133-44.
43. Katz MA, Schiffman G. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with radioimmunoassay for the measurement of pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Mol Immunol.* 1985;22:313-9.
44. Siber GR, Priehs C, Madore DV. Standardization of antibody assays for measuring the response to pneumococcal infection and immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(supl):S84-S91.
45. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-typ-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis.* 1990;161:728-35.
46. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine.* 2007;25:3816-26.
47. Carson PJ, Nichol KL, O'Brien J, Hilo P, Janoff EN. Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients. *Arch Intern Med.* 1999;67:2017-24.
48. Kolibab K, Smithson SL, Shriner AK, Khuder S, Romero-Steiner S, Carlone GM et al. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults. I. Antibody concentrations, avidity and functional activity. *Immun Ageing.* 2005;2:10.
49. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martínez FJ et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:499-505.
50. Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine.* 2009;27:1628-36.
51. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, Ashton L, Burbidge P, Woodgate S et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1318-25.
52. Hedlund JU, Kalin ME, Ortqvist AB, Henrichsen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med.* 1994;154:1961-5.
53. Rubins JB, Puri AK, Loch J, Charboneau D, MacDonald R, Opstad N et al. Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis.* 1998;178:431-40.
54. Artz AS, Ershler WB, Longo DL. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:308-18.
55. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Herva E, Leinonen M. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis.* 1996;173:387-93.
56. Rubins JB, Alter M, Loch J, Janoff EN. Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination. *Infect Immun.* 1999;67:5979-84.
57. Simonsen V, Brandão AP, Brandileone MC, Yara TI, Di Fabio JL, Lopes MH et al. Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:251-60.
58. Musher DM, Groover JE, Graviss EA, Baughn RE. The lack of association between aging and postvaccination levels of IgG antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 1996;22:165-7.
59. Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, Singleton RJ, Hennessy TW, Dentinger CM et al. Immunogenicity and reactivity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age. *Clin Infect Dis.* 2009;49:241-8.
60. Brandão AP, de Oliveira TC, de Cunto Brandileone MC, Gonçalves JE, Yara TI, Simonsen V. Persistence of antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in vaccinated long term-care residents in Brazil. *Vaccine.* 2004;23:762-8.
61. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1015-23.
62. Lee H, Nahm MH, Kim KH. The effect of age on the response to the pneumococcal polysaccharide vaccine. *BMC Infect Dis.* 2010;10:60.
63. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *lin Infect Dis.* 2011;52:736-42.
64. Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:205-15.
65. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, Pais LB, Groover JE, Fiore AE et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis.* 1999;29:281-8.
66. Schenkein JG, Park S, Nahm MH. Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. *Vaccine.* 2008;26:5521-6.
67. Park S, Nahm MH. Older adults have a low capacity to opsonize pneumococci due to low IgM antibody response to pneumococcal vaccinations. *Infect Immun.* 2011;79:314-20.
68. Ademokun A, Wu YC, Martin V, Mitra R, Sack U, Baxendale H et al. Vaccination-induced changes in human B-cell repertoire and pneumococcal IgM and IgA antibody at different ages. *Aging Cell.* 2011;10:922-30.
69. Baxendale HE, Keating SM, Johnson M, Southern J, Miller E, Goldblatt D. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly. *Vaccine.* 2010;28:4763-70.
70. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM et al. Impaired primary immune response in type-1 diabetes: results from a controlled vaccination study. *Clin Immunol.* 2002;103:249-59.
71. Bruyn GA, Hiemstra PS, Matze-van der Lans A, van Furth R. Pneumococcal anticapsular antibodies in patients with chronic cardiovascular and obstructive lung disease in The Netherlands. *J Infect Dis.* 1990;162:1192-4.
72. Doing A, Griffin D, Jacobson JA, Amber IJ, Gilbert E. B-cell function in chronic heart failure: antibody response to pneumococcal vaccine. *J Card Fail.* 2001;7:318-21.
73. Lahood N, Emerson SS, Kumar P, Sorensen RU. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy.* 1993;70:289-94.
74. de Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. *Respir Med.* 2004;98:1187-94.
75. Fata FT, Herzlich BC, Schiffman G, Ast AL. Impaired antibody responses to pneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B12 levels. *Ann Intern Med.* 1996;124:299-304.
76. Törling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine.* 2003;22:96-103.
77. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis.* 1997;176:1100-4.
78. Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, Parkinson AJ, Chamblee C, Williams WW et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med.* 1994;154:2209-14.
79. Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin Infect Dis.* 1995;21:616-20.
80. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, Marchese RD, Silber J, Boslego J et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *J Infect Dis.* 2010;201:525-33.
81. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, Watson DA, Struewing JB, Baughn RE et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis.* 1993;17:66-73.
82. Musher DM, Manoff SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis.* 2010;201:516-24.
83. Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine.* 2011;29:2287-95.
84. Huang KL, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA.* 1987;257:2047-50.
85. Ballet JJ, Sulcebe G, Couderc LJ, Danon F, Rabian C, Lathrop M et al. Impaired anti-pneumococcal antibody response in patients with AIDS-related persistent generalized lymphadenopathy. *Clin Exp Immunol.* 1987;68:479-87.

86. Glaser JB, Volpe S, Aguirre A, Simpkins H, Schiffman G. *Zidovudine improves response to pneumococcal vaccine among persons with AIDS and AIDS-related complex.* J Infect Dis. 1991;164:761-4.
87. Rodríguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, Lacke C, Groover J, Watson D et al. *Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine.* J Infect Dis. 1992;165:553-6.
88. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, van Furth R. *Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes.* AIDS. 1994;8:469-76.
89. Lortan JE, Vellodi A, Jurges ES, Hugh-Jones K. *Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplantation.* Clin Exp Immunol. 1992;88:512-9.
90. Giebink GS, Warkentin PI, Ramsay NK, Kersey JH. *Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after vaccination with pneumococcal vaccine.* J Infect Dis. 1986;154:590-6.
91. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE et al. *Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation.* Transplantation. 1998;66:1340-7.
92. Grimfors G, Björkholm M, Hammarström L, Askergren J, Smith CI, Holm G. *Type-specific anti-pneumococcal antibody subclass response to vaccination after splenectomy with special reference to lymphoma patients.* Eur J Haematol. 1989;43:404-10.
93. Grimfors G, Söderqvist M, Holm G, Lefvert AK, Björkholm M. *A longitudinal study of class and subclass antibody response to pneumococcal vaccination in splenectomized individuals with special reference to patients with Hodgkin's disease.* Eur J Haematol. 1990;45:101-8.
94. Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, Bonagura V. *Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster therapy.* J Pediatr. 1995;127:68-75.
95. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. *Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy.* J Trauma. 1998;44:760-5.
96. Molrine DC, Siber GR, Samra Y, Shevy DS, MacDonald K, Cieri R et al. *Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients.* J Infect Dis. 1999;179:513-7.
97. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D et al. *Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus.* Clin Infect Dis. 2002;34:147-53.
98. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lütticken R, Michalk D, Querfeld U. *Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease.* Nephrol Dial Transplant. 1996;11:468-73.
99. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C et al. *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults.* Vaccine. 2013;31:3577-84.
100. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenc RW, Treanor J, Jansen KU et al. *Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older.* Vaccine. 2013;31:3594-602.
101. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR et al. *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.* Vaccine. 2013;31:3585-93.
102. 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.
103. Fedson DS. *Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996.* Clin Infect Dis. 1998;26:1117-23.
104. 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.
105. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, Rouhan D, Bru JP, Stahl JP et al. *Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution.* Rev Epidem Santé Publ. 1985;33:437-44.
106. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J et al. *Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of Veterans Administration Cooperative Study.* N Engl J Med. 1986;315:1318-27.
107. Klattersky J, Mommen P, Canteraine F, Safary A. *Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma.* Eur J Cancer Clin Oncol. 1986;22:807-13.
108. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. *Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease.* Can Med Assoc J. 1987;136:361-5.
109. Örtqvist Å, Hedlund J, Burman L-Å, Elbel E, Höfer M, Leinonen M et al. *Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people.* Lancet. 1998;351:493-500.
110. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Läärä E et al. *Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older.* Vaccine. 1999;17:2493-500.
111. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence.* Lancet Infect Dis. 2003;3:71-8.
112. Fedson DS. *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: another view of the evidence.* Lancet Infect Dis. 2003;3:272-3.
113. Salleras L, Domínguez A, Navas E, Prats G. *Eficacia y efectividad de la vacunación antineumocócica en las personas de 65 años o mayores.* Vacunas. 2000;1:75-9.
114. 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.
115. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weisfeld LA et al. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Intern Med. 1994;134:2666-77.
116. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. *Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis.* Can Fam Physician. 1999;45:2381-93.
117. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. *Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials.* BMC Fam Pract. 2000;1:1.
118. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. *Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials.* Vaccine. 2001;19:4780-90.
119. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. *Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults.* Vaccine. 2002;20:2166-73.
120. Clemens JD, Shapiro ED. *Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomised clinical trials.* Rev Infect Dis. 1984;6:589-601.
121. Shapiro ED, Clemens JD. *A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections.* Ann Intern Med. 1984;101:325-30.
122. Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. *Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population.* Am J Med. 1987;83:425-30.
123. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WX, Schwartz JS. *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly.* Ann Intern Med. 1988;108:653-7.
124. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine.* N Engl J Med. 1991;325:1453-60.
125. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. *Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations.* JAMA. 1993;270:1826-31.
126. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA et al. *Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study.* Arch Intern Med. 1995;155:2336-40.
127. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL et al. *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults.* N Engl J Med. 2003;348:1747-55.
128. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Örtqvist A. *Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study.* Lancet. 2001;357:1008-11.
129. Domínguez A, Salleras L, Fedson D, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P et al. *Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia: a case control study.* Clin Infect Dis. 2005;40:1250-7.

130. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodríguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A et al. *Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study*. *Vaccine*. 2009;27:1504-10.
131. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzmán JA, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes CM; EPIVAC Study Group. *Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older*. *BMC Infect Dis*. 2010;10:73.
132. Andrews RM, Counahan ML, Hogg GG, McIntyre PB. *Effectiveness of a publicly funded pneumococcal vaccination program against invasive pneumococcal disease among the elderly in Victoria, Australia*. *Vaccine*. 2004;23:132-8.
133. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. *The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials*. *Vaccine*. 2004;22:2314-24.
134. Austrian R. *Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines*. National Institute of Health Publication DAB-VDP-12-84. Contract No. IA13257. Bethesda, MD; 1980. p. 1-59.
135. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. *Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease*. *Chest*. 1987;92:202-12.
136. Koivula I, Stén M, Leinonen M, Mäkelä PH. *Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized single-blind population-based study*. *Am J Med*. 1997;103:218-90.
137. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis*. *CMAJ*. 2009;180:48-58.
138. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D. *Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia*. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-5.
139. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. *For the Vaccine Trialists Group (2003) A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection*. *New Engl J Med*. 2003;349:1341-8.
140. 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.
141. Nichol KL, Baken I, Vuorena J, Nelson A. *The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of the elderly persons with chronic lung diseases*. *Arch Intern Med*. 1999;159:2437-42.
142. Nichol KL. *The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccination during an influenza season among elderly persons with chronic lung diseases*. *Vaccine*. 1999;17 (suppl. 1):S91-3.
143. Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberg-Spitz A. *Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study*. *Gerontology*. 2003;49:246-50.
144. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T et al. *Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study*. *Clin Infect Dis*. 2006;43:860-8.
145. Ansaldi F, Turello V, Lai P, Bastone G, De Luca S, Rosselli R et al. *Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study*. *J Int Med Res*. 2005;33:490-500.
146. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Kelly HA, Nolan TM, Brown GV et al. *Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated*. *Vaccine*. 2007;25:4631-40.
147. Domínguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM et al. *The effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing hospitalizations for pneumonia: a case-control study*. *Eur Respir J*. 2010;36:608-14.
148. Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. *Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia*. *Arch Intern Med*. 2007;167:1938-43.
149. Mykietiak A, Carratalá J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J et al. *Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:457-62.
150. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. *Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia*. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1093-101.
151. Domínguez A, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Saez M, Soldevila N, et al. *Effectiveness of vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing hospitalization with laboratory confirmed influenza during the 2009-2010 and 2010-2011 seasons*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1-9.
152. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, Lubin B, Smith WB, Mentzer MD. *Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy*. *N Engl J Med*. 1997;297:897-900.
153. Weibel RE, Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Davidson WL, Hilleman MR. *Studies in human subjects of polyvalent pneumococcal vaccines*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1977;156:144-50.
154. Austrian R. *Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsule or polysaccharides of Streptococcus pneumoniae: current status of polyvalent vaccines*. *J Infect Dis*. 1977;136(suppl):S38.
155. Bart RS, Lagin S. *Keratoacanthoma following pneumococcal vaccination: a case report*. *J Dermatol Surg Oncol*. 1983;9:381-2.
156. Citron ML, Moss BL. *Pneumococcal vaccine-induced thrombocytopenia*. *JAMA*. 1982;248:178.
157. Borgoño JM, McLean AA, Vella P, Woodhour AF, Canepa I, Davidson WL et al. *Vaccination and vaccines in adults and infants*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1978;157:148-54.
158. Carlson AJ, Davidson WL, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF et al. *Pneumococcal vaccine: dose, revaccination, and coadministration with influenza vaccine*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1979;161:558-63.
159. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. *Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination*. *Vaccine*. 1991;9:403-7.
160. Rodríguez R, Dyer PD. *Safety of pneumococcal revaccination*. *J Gen Intern Med*. 1995;10:511-2.
161. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT et al. *Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine*. *JAMA*. 1999;281:243-9.
162. The US Preventive Task Force. *Guide to clinical preventive services*. Second edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
163. 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.
164. World Health Organization. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373-84.
165. World Health Organization. *Pneumococcal vaccines*. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 1999;74:177-83.
166. World Health Organization. *Pneumococcal vaccines*. WHO position paper – 2012 – recommendations. *Vaccine*. 2012;30:4717-8.
167. World Health Organization. *Duration of Protection and Revaccination*. Additional summaries of information related to WHO position papers on pneumococcus. http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf?ua=1
168. Centers for Disease Control and Prevention. *Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23)*. *MMWR*. 2010;59:1102-6.
169. 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.
170. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafurirwa 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.
171. 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>
172. 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.
173. 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.

Capítulo 9

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE

M. Campins¹

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad neumocócica constituye una de las diez principales causas de muerte y representa, particularmente en los países de baja renta el 40% de los 2,6 millones de muertes anuales por infección respiratoria aguda en niños menores de 5 años, con una cifra de más de un millón de fallecimientos (1). Los niños menores de 2 años son los que tienen una tasa de incidencia más elevada de enfermedad neumocócica invasora, seguidos de los adultos mayores de 65 años. Aunque la enfermedad neumocócica es más frecuente en niños, su letalidad en ancianos es superior, entre el 20-40%, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado (2, 3).

En la última década se ha realizado un importante progreso en la prevención de estas infecciones. Hasta hace 12 años sólo se disponía de una vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente (VPNC23), eficaz únicamente a partir de los 2 años de edad y sin capacidad de inducir memoria inmunitaria. Desde el año 2000 se dispone además de vacunas conjugadas, que pueden administrarse desde los 2 meses de edad, con un excelente perfil de eficacia y seguridad. El impacto de la vacuna conjugada en Estados Unidos, donde se incluyó en el calendario vacunal en Enero de 2001, ha sido muy importante, con una marcada disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva en los niños menores de 2 años, pero también en los mayores de esa edad y en los adultos, a consecuencia de la inmunidad de grupo que induce y por la reducción del número de portadores nasofaríngeos de los serotipos vacunales (4-7).

Las vacunas antineumocócicas clásicas, no conjugadas, utilizadas principalmente en adultos, han sido controvertidas y no han alcanzado coberturas elevadas en la mayoría de países por una serie de limitaciones (8-11):

- Duración de la inmunidad vacunal de corta duración (5-10 años).
- Aumento de la reactogenicidad con las revacunaciones.
- Ausencia de memoria inmunológica.
- Inducción del fenómeno de tolerancia inmune o hiporrespuesta con las revacunaciones.
- No influencia sobre la colonización nasofaríngea.

Todos estos aspectos, considerados como limitaciones de las vacunas de polisacáridos planos, son ventajas que aportan las vacunas conjugadas (7v, 10v y 13v), como ya ha sido bien demostrado no sólo en los ensayos clínicos precomercialización, sino también en su utilización universal en niños en muchos países (12-15).

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE. CARACTERÍSTICAS Y COMPOSICIÓN

La tecnología de conjugación ha demostrado inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmunitaria dependiente de las células T, que permite mejorar la respuesta y generar memoria inmunitaria, en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugadas (9, 13). Las vacunas antineumocócicas conjugadas generan respuestas de anticuerpos en las mucosas (IgA) y con ello disminuyen la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna, con lo cual se consigue una disminución de la circulación de neumococos y por tanto de nuevos portadores, produciendo inmunidad de grupo.

La posibilidad de utilizar las vacunas conjugadas en el adulto abre expectativas importantes en la mejora de la prevención de la enfermedad neumocócica en estos grupos de edad.

El 27 de Octubre de 2011, la *European Medicines Agency* (EMA) autorizó la vacuna antineumocócica conjugada 13v (VPC13) para la inmunización activa de adultos de edad igual o superior a 50 años para la prevención de las formas invasoras de infección neumocócica (16). La *Food and Drug Administration* de los EE.UU., la autorizó el 30 de Diciembre de 2011 también para adultos a partir de los 50 años (17). En Mayo de 2013 se ha autorizado su uso también para adultos menores de 50 años (18).

1. Composición. La VPC13 contiene polisacárido capsular de 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*: 4, 6A (no incluido en la VPNC23), 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 7F y 19A. Contiene 2,2 µg de cada uno de ellos, excepto del 6B, que incluye 4,4 µg. Es una vacuna conjugada con proteína diftérica CRM197, adsorbida en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

EFICACIA, INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD

1. Eficacia. La autorización de la vacuna antineumocócica conjugada 13v en adultos se ha basado en la comparación de las concentraciones geométricas medias (GMTs) de anticuerpos con actividad opsofagocítica (OPA) (mejor medida de la capacidad funcional de los anticuerpos protectores) inducidos por la VPC13 y la VPNC23.

Se dispone de los resultados de un estudio de eficacia de la vacuna conjugada heptavalente en adultos. Se trata de un ensayo clínico realizado en África con pacientes adultos infectados por el VIH, inmunizados con una dosis de vacuna conjugada 7-valente, en que se observó una eficacia del 74% (IC95%: 30-90) para la prevención de neumonía causada por

los serotipos vacunales (19), hecho que no se había documentado en un ensayo clínico anterior realizado por el mismo grupo utilizando vacuna VPNC23 (20).

Acaban de presentar los resultados de un ensayo clínico en fase III realizado en Holanda (Estudio CAPITA) con VPC13 en adultos mayores de 65 años que incluye más de 85.000 sujetos y que tiene como objetivo primario analizar la eficacia de la vacuna para la prevención de la neumonía, y como objetivo secundario su eficacia frente a ENI.

Se ha observado una reducción del 75% de episodios de ENI en vacunados con VPC13 respecto al grupo placebo, así como un 45% menos de episodios de neumonía no bacteriémica producida por serotipos vacunales.

2. **Inmunogenicidad.** Se han realizado hasta estos momentos 6 ensayos clínicos que han incluido más de 5.000 adultos mayores de 50 años sanos o con enfermedades crónicas no inmunosupresoras (cardiovascular, EPOC, diabetes, IRC, hepatopatía crónica) (13, 21-23). Los objetivos de estos estudios han sido los siguientes:

1. Demostrar la no inferioridad en la respuesta inmune (GMTs OPA) de la VPC13 en comparación con la VPNC23.
2. Analizar el fenómeno de la hiporrespuesta o tolerancia inmune en función del tipo de vacuna que se administre en primer lugar, y de la primovacuna previa con VPNC23.
3. Estudiar la calidad de los anticuerpos (inducción de memoria inmune)
4. Valorar la coadministración con la vacuna antigripal.
5. Estudiar la seguridad vacunal.

Los estudios pivotaes realizados en adultos, diseñados de acuerdo con los organismos reguladores de las Agencias Evaluadoras de Medicamentos, han demostrado que VPC13

induce una respuesta inmune funcional superior para 8-10 de los serotipos comunes incluidos y para el 6A, en comparación con la VPNC23.

En el estudio pivotal (004) (21) realizado en adultos de 50 a 64 años no vacunados previamente con VPNC23, se aleatorizó a los sujetos de 60 a 64 años a recibir una única dosis de VPC13 o de VPNC23, mientras que los sujetos de 50 a 59 años recibieron una única dosis de VPC13. En la Tabla I se muestran las GMTs OPA inducidas por la VPC13 en comparación con la VPNC23. En los adultos de 60-64 años, las GMTs OPA de la VPC13 fueron no inferiores a las inducidas por la VPNC23 para los 12 serotipos comunes a ambas vacunas. Para 9 serotipos, los títulos de OPA fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los que recibieron la VPC13.

Para analizar la posible influencia de la vacunación previa con VPNC23 se compararon las respuestas inmunes inducidas por la VPC13 y por la VPNC23 en un ensayo realizado con adultos mayores de 70 años, que habían recibido previamente una dosis única de VPNC23 al menos 5 años antes de la vacunación del estudio (estudio pivotal 3005) (22). Se asignó a los sujetos a recibir una dosis única de VPC13 o de VPNC23. Las GMTs OPA inducidas por la VPC13 fueron no inferiores a las respuestas generadas por la VPNC23 para los 12 serotipos comunes, y fueron superiores, de forma estadísticamente significativa, para 10 de los 12 serotipos comunes y para el 6A (Tabla II). La administración de otra dosis de VPC13 un año después a los sujetos del estudio anterior permitió observar que no se producía tolerancia inmune en aquellos que habían recibido primero la vacuna conjugada. Los sujetos que el año anterior habían recibido la VPNC23 presentaron GMTs OPA inferiores tras la revacunación con VPC13. En la Figura 1 se muestran los resultados de la cinética de anticuerpos OPA para el serotipo 1; los resultados son similares para 12 de los 13

Tabla I. Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 13v y de la no conjugada 23v en adultos de 50 a 64 años

Serotipos	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 en relación con	
	50-59 años N = 350-384	60-64 años N = 359-404	60-64 años N = 367-402	50-59 años en relación con 60-64 años		PPSV23, 60-64 años	
	TMG	TMG	TMG	Cociente de medias geométricas	(IC 95%)	Cociente de medias geométricas	(IC 95%)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2.833	2.062	1.295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,14)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A†	4.328	2.593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3.212	1.984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1.520	1.120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1.720	1.164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1.939	1.726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

Tabla II. Efecto de la inmunización con vacuna conjugada 13v y vacuna no conjugada 23v en sujetos mayores de 70 años primovacunados con vacuna 23v

Serotipos	Prevenar 13 N = 400-426 TMG de OPA	PPSV23 N = 395-445 TMG de OPA	TMGs de OPA con Prevenar 13 en relación con PPSV23	
			Cociente de medias geométricas	(IC 95%)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A†	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1.261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

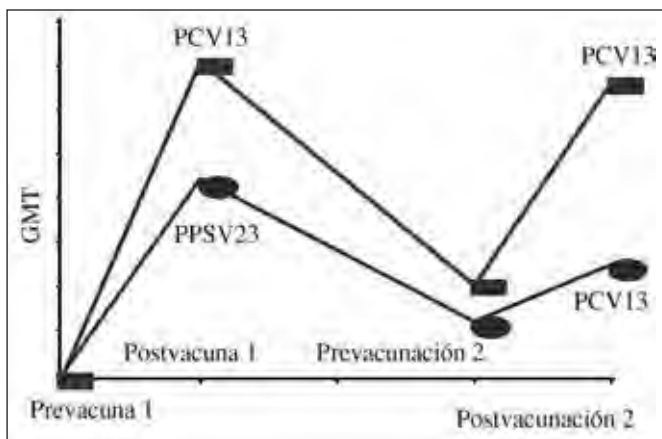


Figura 1. Cinética de anticuerpos OPA para el serotipo 1 tras la administración de una dosis de recuerdo de VPC13 o de VPNC23 un año después de la vacunación en sujetos mayores de 70 años primovacunados con VPNC23.

serotipos comunes. Los resultados de este estudio confirman el efecto negativo de la vacuna de polisacáridos no conjugada 23v sobre la respuesta posterior a la vacuna conjugada, lo que permite concluir que en caso de estar indicada la administración secuencial de ambas vacunas, siempre se deberá administrar en primer lugar la vacuna conjugada.

Una extensión del estudio 004 realizado para evaluar la respuesta inmune a una segunda dosis de VPC13 o de VPNC23, tres o cuatro años después de la primera dosis del estudio inicial, mostró que la administración previa de VPC13 incrementa la respuesta inmune a dosis subsiguientes de VPC13 o de VPNC23 para 7 de los 13 serotipos comunes en comparación con los obtenidos tras la dosis inicial de VPNC23 y no es inferior para los 6 restantes (13, 23). Por el contrario, se observó que la

administración previa de la VPNC23 se asociaba con respuestas disminuidas a dosis subsiguientes de esta vacuna polisacárida. En la Figura 2 se muestra la cinética de anticuerpos OPA para el serotipo 1; los resultados son similares para el resto de serotipos. Estos resultados permiten concluir que la administración inicial de VPC13 genera memoria inmune que potencia la respuesta a una segunda dosis de vacuna (VPC13 o VPNC23), es decir induce un efecto *booster*, hecho que no se observa con la vacunación inicial con vacuna no conjugada.

Existen datos disponibles de inmunogenicidad y seguridad de VPC13 en sujetos infectados por el VIH que habían sido vacunados previamente con al menos 1 dosis de VNP23 (24). La pauta vacunal fue de 3 dosis de VPC13 administradas a los 0, 6 y 12 meses. Todos los sujetos tenían

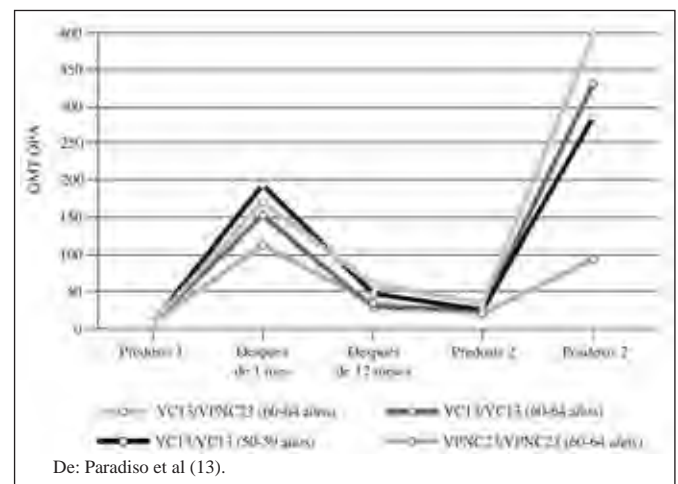


Figura 2. Cinética de anticuerpos OPA pre-vacunación y posvacunación (1 mes, 3-4 años) para el serotipo 1

un nivel de CD4 \geq 200 células/mm³ y una carga viral <50.000 copias/mL. Los resultados muestran que la inmunogenicidad de VPC13 fue similar tras cada una de las dosis de VPC13 administradas y sin diferencias respecto a haber recibido previamente 1 ó 2 dosis de VPNC23.

Se están realizando ensayos clínicos con vacuna conjugada 13v en pacientes trasplantados de progenitores hemopoyéticos y en enfermos con drepanocitosis.

3. *Seguridad.* Los ensayos clínicos precomercialización de la VPC13 en adultos han mostrado un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son similares a las observadas con la mayoría de vacunas de uso habitual en los calendarios de vacunación sistemática (16).

4. *Coadministración con la vacuna antigripal:* se han realizado dos ensayos clínicos para evaluar la coadministración de la VPC13 y la vacuna antigripal inactivada (16). Las respuestas a los tres antígenos de la vacuna antigripal fueron comparables cuando ésta se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con la VPC13. En relación a las concentraciones de anticuerpos OPA frente a los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna, la respuesta

fue similar en ambos grupos, excepto para el serotipo 19F en uno de los estudios. Estos datos indican que ambas vacunas pueden administrarse simultáneamente.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES Y COMITÉS DE EXPERTOS

En Junio de 2012, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los EE.UU. publicó las primeras recomendaciones para la utilización de VPC13 en adultos (25). Hasta disponer de nuevos estudios y de los resultados del estudio CAPITA, las indicaciones de vacunación antineumocócica con vacuna conjugada 13v en adultos de 19 a 64 años en EE.UU. incluyeron los siguientes grupos de pacientes (Tabla III):

- Inmunodeprimidos de cualquier causa.
- Asplenia congénita o adquirida.
- Drepanocitosis y otros tipos de hemoglobinopatías.
- Fístulas de líquido cefalorraquídeo.
- Implantes cocleares.

Tabla III. Condiciones médicas y otras indicaciones de administración de vacuna antineumocócica conjugada 13v, y de vacuna antineumocócica no conjugada 23v para adultos de 19 a 64 años de edad

Risk Group	Underlying Medical Condition	PCV13	PPS23	
		Recommended	Recommended	Revaccination at 7 years
Immunocompetent persons	Chronic heart disease		√	
	Chronic lung disease		√	
	Diabetes mellitus	√	√	
	CSF leaks	√	√	
	Cochlear implants	√	√	
	Alcoholism		√	
	Chronic liver disease		√	
	Cigarette smoking		√	
Persons with functional or anatomic asplenia	Sckle cell disease/other hemaglobinopathies	√	√	√
Immunocompromises persons	Congenital or acquired immunodeficiencies	√	√	√
	HIV infection	√	√	√
	Chronic renal failure	√	√	√
	Nephrotic syndrome	√	√	√
	Leukemia	√	√	√
	Lymphoma	√	√	√
	Hodgkin disease	√	√	√
	Generalized malignancy	√	√	√
	Iatrogenic immunosuppression	√	√	√
	Solid organ transplant	√	√	√
	Multiple myeloma	√	√	√
De: ACIP (CDC, 2012) (25).				

Tabla IV. Recomendaciones de la SEMPHSP de utilización de la vacuna antineumocócica conjugada 13v en adultos, según indicación médica (de: documento de consenso de las SEMPHSP) (26)

Condición médica*	Adultos no vacunados previamente	Adultos vacunados con una o más dosis de VPNC23
Inmunodeprimidos Asplenia Fístulas de líquido cefalorraquídeo Implantes cocleares	VC13 (1 dosis) + VPNC23 (1 dosis)** Intervalo ≥ 2 meses	VC13 (1 dosis)*** Intervalo entre VPNC23 y VC13 ≥ 1 año
Inmunocompetencia con condición médica subyacente u otra indicación	VC13 (1 dosis)	VC13 (1 dosis) Intervalo entre VPNC23 y VC13 ≥ 1 año

* La VC13 está indicada en la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de cualquier edad.
 * Basándose en la cobertura de los serotipos de la VC13 (+6C), la administración de la VPNC23 en el grupo de personas inmunodeprimidas, asplénicas, con fístulas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, no vacunadas previamente, podría valorarse por la posibilidad de ofrecer una protección adicional frente a los otros serotipos. Siempre que sea posible debe administrarse en primer lugar la VC13, dejando un intervalo de al menos 2 meses antes de administrar la VPNC23.
 *** En los pacientes inmunodeprimidos, asplénicos, con fístulas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares que hayan recibido una dosis de VPNC23 se recomienda administrar una dosis de VC13, al menos 1 año después de la dosis de VPNC23, seguida de una segunda dosis de VPNC23 con un intervalo de al menos 2 meses desde la VC13 y de 5 años desde la primera dosis de VPNC23.

Los pacientes no vacunados previamente con VPNC23 deberán recibir 1 dosis de VPC13, seguida de 1 dosis de VPNC23 ocho semanas después. Las personas incluidas en los grupos de mayor riesgo (inmunodeprimidos y personas con asplenia anatómica o funcional) deberán revacunarse con una segunda dosis de VPNC23 cinco años más tarde. Las personas con implantes cocleares o fístulas de líquido cefalorraquídeo no necesitan recibir ninguna dosis adicional de VPNC23 hasta los 65 años de edad.

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

El 13 de agosto de 2014, la ACIP ha recomendado la vacunación sistemática con VC13 y VPNC23 de todos los adultos mayores de 64 años. La pauta recomendada es de 1 dosis de VC13 seguida de 1 dosis de VPNC23 con un intervalo de 6-12 meses.

En Octubre de 2012, la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Higiene y Salud Pública (SEMPHSP) elaboró un documento de consenso sobre las indicaciones de la vacuna conjugada 13v en adultos en España, basadas en condiciones médicas (Tabla IV) (26).

Según indica la ficha técnica de la VPC13, la pauta de administración en adultos es de una única dosis (16). Únicamente los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, según las recomendaciones europeas (27), deberán recibir 3 dosis de VPC13 (a partir de los 3 meses postrasplante) con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis, y 1 dosis de VPNC23 a los 12 meses de la última dosis de VPC13. En pacientes con EICH crónica, puede considerarse la administración de una cuarta dosis de VPC13.

CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos realizados en adultos demuestran la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente en personas adultas, incluso en aquellos primovacunados con vacuna no conjugada 23v.

- Si se considera apropiada la revacunación con vacuna no conjugada 23v, independientemente del estado vacunal previo, la vacuna conjugada 13v debe administrarse en primer lugar.
- La vacuna conjugada 13v puede coadministrarse con la vacuna antigripal.
- La pauta vacunal autorizada actualmente en adultos es de 1 dosis, independientemente del tipo de comorbilidad.
- La necesidad de revacunación con otra dosis de vacuna conjugada 13v no ha sido establecida.
- Basándonos en la amplia experiencia y buenos resultados de las vacunas conjugadas en los calendarios infantiles, es esperable también que su beneficio sea alto en el adulto.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2008;83:373-84.
2. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. The Pink Book. 11th Edition. May 2009.
3. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). Vaccine. 2011 Jan;29(3):412-6.
4. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization- WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82:93-04.
5. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010;201:32-41.
6. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2012 Mar;31(3):297-301.
7. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine. 2011 Nov;29(49):9127-31.
8. World Health Organization. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2008; 83:373-84.
9. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L et al. A Randomized Study Comparing Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccination Schedules in Adults. Clin Infect Dis 2011; 52(6):736-42.

10. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine*. N Engl J Med 1991;325:1453-60.
11. Poolman J, Borrow R. *Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines*. Expert Rev Vaccines 2011;10:307-22.
12. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AW, Tikoduadua L, et al. *Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial*. Vaccine 2010;28:3341-9.
13. Paradiso PR. *Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm*. Clin Infect Dis. 2012 Jul;55(2):259-64.
14. Mäkelä PH, Käyhty H. *Evolution of conjugate vaccines*. Expert Rev Vaccines. 2002;1:399-410.
15. Campins M, Bayas JM. *Presente y futuro de la vacunación antineumocócica en el adulto*. En: *La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro*. Moraga Llop FA. 2010; p. 211-24.
16. Ficha técnica Prevenar 13. (Accessed at http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf.)
17. U. S. Food and Drug Administration. Approval Letter, Prevenar13. December 30, 2011. (Accessed at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm285434.htm>.)
18. EMA. Summary of opinion Prevenar13 (May 30, 2013).
19. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafurirwa G, Longwe H, et al. *A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults*. N Engl J Med. 2010 Mar;362(9):812-22.
20. 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 Jun;355(9221):2106-11.
21. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults*. Vaccine 2013;31:3577-84.
22. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. Vaccine 2013; 31:3585-93.
23. Jackson L, Gurtman A, Van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. *13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) enhances the Response to Subsequent PCV13 and 23-valent Pneumococcal Polysaccharide (PPSV23) Vaccinations in Adults 50 Years and Older*. Published at the 49th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), Boston, USA, October 20-23 2011.
24. Glesby M, Brinson C, Greenberg R. *Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in VIH+ adults with prior 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination*. In: *20th Conference of Retroviruses and opportunistic infections (CROI)*. Atlanta, EE.UU.; 2013.
25. CDC. *Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2012;61:815-819.
26. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica*. Medicina Preventiva 2012;XVIII:1-33. Disponible en http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Recom_Vac_Antineumococica_SEMPSPH.pdf.
27. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. *Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients*. Bone Marrow Transplant. 2009 Oct;44(8):521-6.



Capítulo 10

VACUNACIÓN FRENTE AL SARAMPIÓN, LA RUBÉOLA Y PAROTIDITIS

A. Domínguez^{1,2}, N Soldevila², L. Salleras^{1,2}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

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

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Sarampión

El sarampión es una infección aguda causada por el virus del sarampión. Se trata de una enfermedad transmisible con una elevada contagiosidad. Es la enfermedad inmunoprevenible que mayor mortalidad ocasiona (1, 2, 3). En la era prevacunal afectaba fundamentalmente a los niños menores de cinco años. A esa edad, la mayoría de los niños ya había padecido la enfermedad y desarrollado anticuerpos.

La incidencia de complicaciones y la letalidad varían en función del nivel de desarrollo socioeconómico del país, del estado nutricional de la población infantil y de la disponibilidad de recursos para el tratamiento de los enfermos (4).

En los países desarrollados, las complicaciones más frecuentes son la otitis media (5-9% de los casos), las neumonías (1-6%), la encefalitis sarampionosa (entre el 1 por 1.000 y el 1 por 2.000) y la encefalitis esclerosante subaguda (1 por 100.000). Estas complicaciones son más frecuentes en los niños pequeños que en los adultos. En adultos también se han descrito cuadros de insuficiencia renal aguda y afectación neurológica (5). El sarampión es particularmente grave en pacientes inmunodeprimidos. La muerte se produce en 1 de cada 10.000 casos (6).

El uso masivo de la vacuna antisarampión ha permitido el control de la enfermedad en la mayoría de los países desarro-

llados, pero en los países en vías de desarrollo todavía constituye un importantísimo problema de salud pública (7, 8). Si bien la puesta en marcha del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) ha reducido la magnitud del problema, todavía en el año 2011 se produjeron 158.000 muertes a nivel mundial por esta causa, un 71% menos que en el año 2000 (9) (Tabla I). La Oficina Regional Europea de la OMS lanzó en 1998 el objetivo de eliminación de la enfermedad para 2007 (10) e hizo un llamamiento a los estados miembros para que pusieran en marcha planes de eliminación nacional (11). Tras revisar la situación en el año 2002 se pospuso el objetivo hasta el año 2010 (12). A pesar de que las características biológicas de la enfermedad y la disponibilidad de una vacuna de elevada eficacia permiten mantener que es posible la erradicación de la enfermedad (13), la eliminación no se alcanzó.

Durante el periodo 2005-2008 se notificaron en Europa 120 brotes, 17 de los cuales con más de 250 casos y 25 defunciones (14).

En Septiembre de 2010, los 53 miembros de la Región Europea de la OMS en una reunión celebrada en Moscú adoptaron una resolución para renovar el compromiso para la eliminación del sarampión y la rubéola y la prevención del síndrome de la rubéola congénita para 2015.

Los motivos para que el objetivo de la eliminación, que es técnicamente alcanzable, no se consiguiera, son varios (15): a) el virus del sarampión está libremente circulando por la región

Tabla I. Cobertura de la primera dosis de vacuna a niños de 1 año y número de defunciones por sarampión a nivel mundial en 2000 y 2011

Región OMS	2000		2011		Disminución de la mortalidad	
	% Cobertura	Número de defunciones (límite de confianza)	% Cobertura	Número de defunciones (límite de confianza)	Número de defunciones	%
África	54	338.000 (216.000-736.000)	75	55.000 (23.000-338.000)	283.000	84
Américas	92	<100	92	<100	-	-
Mediterránea oriental	72	60.000 (32.000-100.000)	83	30.000 (19.000-56.000)	30.000	49
Europa	91	400 (100-2.400)	94	100 (0-180)	300	62
Asia del sudeste	61	137.000 (95.000-205.000)	79	71.000 (52.000-100.000)	66.000	52
Pacífico occidental	85	13.000 (4.000-65.000)	96	1.000 (180-44.000)	12.000	90
Total	72	548.000 (347.000-1.109.000)	84	158.000 (94.000-540.000)	390.000	71

Fuente: Perry et al (9)

y no se limita a poblaciones de países específicos; b) si bien muchos países del este han realizado actividades suplementarias de vacunación para vacunar a cohortes de poblaciones que eran susceptibles a los virus del sarampión y de la rubéola, no todos los niños reciben las vacunas puntualmente y algunos no las reciben nunca; c) existe evidencia de que hay bolsas de individuos no protegidos frente al virus del sarampión en lugares en los que la cobertura con dos dosis de vacuna que contiene el virus del sarampión es inferior al 95% mínimo necesario para la eliminación de la enfermedad. Estas bolsas están presente en toda Europa y el virus se puede propagar en ellas, pero puede también difundir a través de las fronteras regionales y de países debido a los constantes movimientos de personas. De hecho, sólo ocho países europeos estuvieron totalmente libres de sarampión en 2010 (16).

Por todo ello es importante identificar grupos específicos con riesgo de sarampión a nivel regional y local y adecuar información y medidas para estos grupos. Se han producido brotes en población de etnia gitana, en viajeros y en comunidades que por motivos filosóficos (17, 18) o religiosos (19-21) no estaban vacunados.

En el año 2011 se ha producido un incremento de brotes y casos de sarampión en Europa, con un total de 115 brotes que supusieron un total de 21.177 casos, de los que el 45,1% no había recibido ninguna dosis y el 7,4% había recibido sólo una dosis, aunque en el 45,4% no se conocía el estado vacunal. Es remarcable el hecho de que el 35,2% de estos casos tenía 20 años o más, siendo el brote más grande el ocurrido en Francia, con más de 14.000 casos. En Francia, las vacunas que contienen el componente del sarampión son las únicas que se

ofrecen totalmente gratuitas a los menores de 13 años, pero las coberturas vacunales son bajas (menos del 90% a los 24 meses) (22).

La evolución del número de casos notificados en Europa y de la cobertura de vacunación con una dosis de vacuna en el segundo año de vida se muestra en la Figura 1 (23).

En España, la introducción de la vacuna del sarampión en 1978 no produjo un impacto importante sobre la incidencia de la enfermedad hasta el año 1988, cuando se alcanzaron coberturas vacunales próximas al 80%. En la actualidad el número de casos ha disminuido de manera muy importante, pasando de 160.000 casos en el año 1982 a 3.641 en el año 2011 (Tabla II). En la Figura 2 se muestran los resultados de la encuesta de seroprevalencia realizada en 1996 en España en una muestra de la población de 2 a 40 años. Como puede verse, a partir de los 20 años más del 98% de los sujetos estudiados presentaba anticuerpos, si bien los adolescentes de 15 a 19 años presentaban sólo 94,5% de prevalencia. Ello explica que en algunos brotes sean los adultos jóvenes un grupo especialmente afectado (14). Desde 1999 hasta 2004 sólo se produjeron brotes familiares muchas veces relacionados con casos en inmigrantes o viajeros, pero a partir de 2005 se han producido importantes brotes en diversas comunidades autónomas (24-28).

En Andalucía se produjo recientemente un brote con 393 hospitalizados, de los que la mayoría (74,8%) tenía más de 15 años (29).

En los brotes de sarampión se encuentran frecuentemente implicados sanitarios (30) y ésto es importante porque pueden ser fuente de casos nosocomiales si no se adoptan medidas.

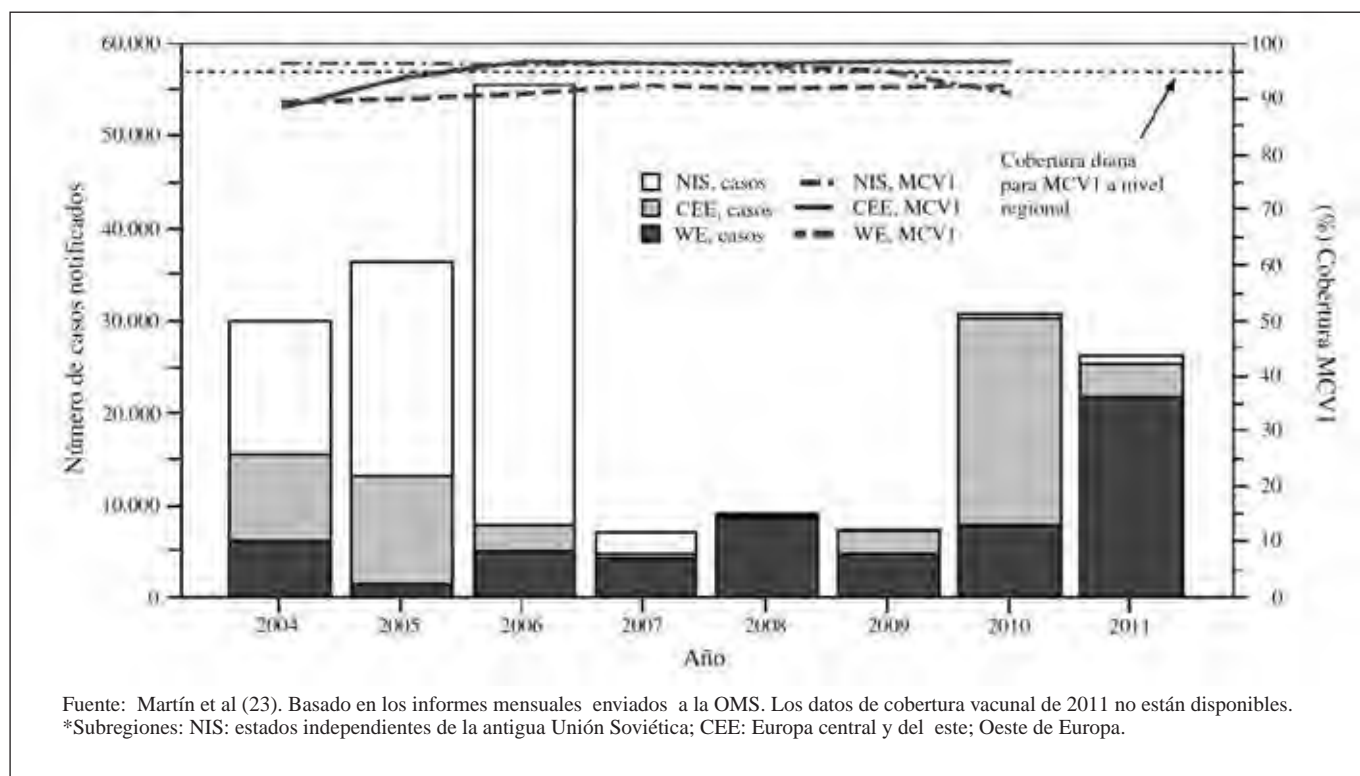


Figura 1. Número de casos de sarampión y cobertura regional con 1 dosis de la vacuna contra el sarampión (MCV1) en niños de 13-24 meses por subregión* –región europea de la OMS, 2004-2011*

Tabla II. Sarampión. España, 1971-2007. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
1971	120.188	351,31
1972	179.748	520,18
1973	130.450	373,76
1974	148.893	422,35
1975	127.848	359,05
1976	134.809	374,83
1977	129.375	356,14
1978	129.712	353,52
1979	93.503	252,30
1980	145.237	387,99
1981	146.689	388,57
1982	159.562	420,23
1983	301.319	789,58
1984	38.913	101,53
1985	80.662	209,65
1986	220.109	570,16
1987	35.146	90,78
1988	22.701	58,49
1989	32.908	84,62
1990	21.650	55,57
1991	24.445	62,64
1992	24.460	62,58
1993	11.985	30,62
1994	6.845	17,46
1995	8.845	22,54
1996	4.877	12,40
1997	1.842	4,68
1998	446	1,13
1999	285	0,72
2000	152	0,39
2001	87	0,22
2002	89	0,22
2003	232	0,62
2004	246	0,06
2005	20	0,05
2006	334	0,76
2007	241	0,54
2008	308	0,69
2009	44	0,10
2010	302	0,66
2011	3.641	7,94

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología

La elevada transmisibilidad del virus del sarampión facilita que se produzcan casos nosocomiales tanto en nuestro país (24, 31, 32) como en otros países (33).

Rubéola

La rubéola es una enfermedad exantemática febril cuya morbilidad en niños es normalmente mínima. En adultos suele ocasionar artralgias y menos frecuentemente, artritis. Aunque son raras, también pueden presentarse en adultos complicaciones como trombocitopenia, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis y pericarditis (34).

Las peores consecuencias de la infección se presentan cuando ésta ocurre en una mujer embarazada, por lo que se ha tratado del tema en el capítulo de vacunaciones para mujeres en edad fértil seronegativas frente a enfermedades infecciosas que pueden afectar al feto o al neonato (35).

Los datos disponibles sobre la incidencia de la rubéola posnatal proceden del sistema de notificación obligatoria de enfermedades y claramente infraestiman el problema. Ello se debe a que una proporción importante de las infecciones (aproximadamente el 50%) son inaparentes, a que la enfermedad es por lo general leve y a que las confusiones diagnósticas con otros exantemas infecciosos o alérgicos son frecuentes (36).

En Estados Unidos, el análisis de los datos disponibles en la era prevacunacional revela que sobre un fondo endémico se producían aumentos de incidencia cada 6-9 años, habiendo ocurrido grandes epidemias en 1935, 1943 y 1964 (37). A partir de la introducción de la vacuna en 1996 se produjo en los EE UU una disminución de la incidencia de la enfermedad y un aumento del porcentaje de casos en adolescentes y adultos jóvenes (38). En Europa, el patrón de distribución de la enfermedad es similar.

En el año 2002 el 58% de los países a nivel mundial habían introducido ya la vacuna antirubéola en sus programas nacionales, correspondiéndole el porcentaje superior a la región de las Américas, ya que se había introducido la vacuna en todos los países a excepción de Haití (39). En Europa, la proporción de países que administran vacuna de rubéola supera el 90% (40), habiendo aumentado considerablemente en los últimos años, si bien en algunos países las coberturas son subóptimas (41).

La reducción de la incidencia en Finlandia, país que viene realizando la política de doble vacunación con vacuna triple vírica desde el año 1982 (42) consiguió eliminar el Síndrome de Rubéola Congénita en 1986 y la Rubéola posnatal en 1996 (43).

En el año 2002, la Región Europea de OMS desarrolló e implementó un Plan estratégico para la eliminación del Sarampión en el año 2007 y la disminución de la Rubéola congénita a <1 por 100.000 nacidos vivos en el año 2010 y en el año 2005 lanzó el objetivo de eliminación del sarampión y la rubéola y disminuir la incidencia de rubéola congénita a menos de 1 caso por 100.000 nacidos vivos para el año 2010 (44). En Septiembre de 2010, los objetivos de la Región Europea de la OMS se pospusieron al año 2011 (45, 46).

En España, la vacuna antirrubéola se introdujo en 1979 para vacunar a las niñas de 11 años. En 1981 se introdujo la vacuna triple vírica para vacunar a los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad. Desde entonces se ha podido apreciar una importante disminución de la incidencia de la enfermedad. Se ha pasado

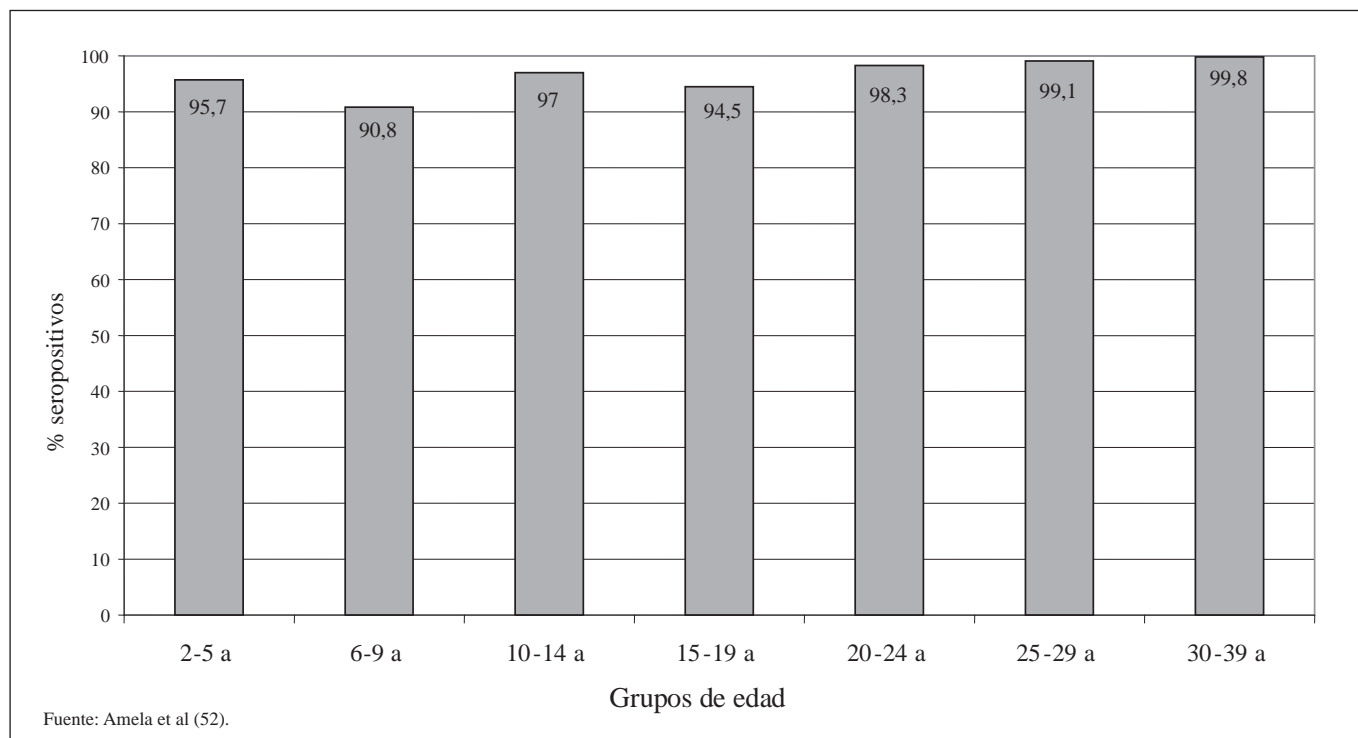


Figura 2. Prevalencia de anticuerpos antisarmpi3n. Espa1a 1996.

de una tasa de 197 por 100.000 habitantes, notificada en el a1o 1982, a una de 0,04 por 100.000 en el a1o 2011 (Tabla III). Tambi3n la hospitalizaci3n es importante. La tasa de hospitalizaci3n por rub3ola en el periodo 1997-2006 fue de 0,065 por 100.000 personas-a1o, pero las tasas m3s elevadas en adultos correspondieron a los grupos de 21 a 30 a1os (0,136 por 100.000) y de 31 a 40 a1os (0,117 por 100.000), habi3ndose producido dichas hospitalizaciones por problemas en la gestaci3n fundamentalmente (47).

Cuando la cobertura no es homog3nea se pueden producir brotes (48) y aunque en Julio de 2008 se aprob3 en Espa1a el plan de eliminaci3n de la rub3ola end3mica y de prevenci3n de la rub3ola cong3nita de la Regi3n Europea de la OMS, tambi3n se han producido brotes en los 3ltimos a1os en nuestro pa3s (26, 49-51).

En la Figura 3 se muestran los valores de seroprevalencia obtenidos para hombres y mujeres en la encuesta de seroprevalencia realizada en Espa1a en 1996 (52). Como puede verse, en las mujeres los niveles de anticuerpos son superiores a los de los hombres en todos los grupos de edad comprendidos entre los 6 y los 29 a1os, fruto sin duda de las pol3ticas de vacunaci3n que se han seguido en nuestro pa3s.

Parotiditis

La infecci3n por el virus de la parotiditis es frecuentemente asintom3tica y la enfermedad suele ser leve, aunque no hay que subestimar la carga sanitaria, social y econ3mica que supone la enfermedad. Se estima que el 15-20% de las infecciones son asintom3ticas, que el 30-40% de las infecciones producen el cuadro cl3nico de la enfermedad, con afectaci3n de la par3tida y que el 40-50% de las infecciones se asocian con s3ntomas inespec3ficos o respiratorios (53). La

infecci3n inaparente es m3s frecuente en los ni1os que en los adultos, pudi3ndose observar complicaciones sin que hayan aparecido signos claros de parotiditis (54, 55).

Cuando se comprueba la tasa de infecci3n en brotes mediante estudio serol3gico y no mediante presencia de manifestaciones cl3nicas se ha observado que la tasa de ataque es sensiblemente superior, pasando del 2,7% cuando se considera la cl3nica a 7-10% cuando se considera la infecci3n comprobada por laboratorio (56).

En la Tabla IV se muestra un resumen de las manifestaciones cl3nicas para el virus de la parotiditis junto con su frecuencia estimada. Hasta un 10% de los casos desarrollan meningitis as3ptica y, aunque m3s raramente, se puede producir tambi3n encefalitis, con el resultado de muerte o incapacidad.

La sordera permanente, la orquitis y la pancreatitis son otros efectos del virus menos graves, pero que igualmente justifican la prevenci3n mediante vacunaci3n.

Antes del desarrollo de la vacuna, la parotiditis era una enfermedad muy frecuente. Al autorizarse en Estados Unidos la vacuna de virus vivos atenuados en 1967 se produjo una gran disminuci3n del n3mero de casos de parotiditis, pasando de 152.000 en 1968 a 2.982 en 1987 (57). Sin embargo, entre 1986 y 1987 se comunicaron m3s de 12.000 casos que afectaron sobre todo a adolescentes y adultos j3venes que no hab3an sido vacunados (57).

En Espa1a, la parotiditis empez3 a declararse al sistema de Enfermedades de Declaraci3n Obligatoria en 1982, un a1o despu3s de la introducci3n de la vacuna sistem3tica. En el a1o 1983, con una cobertura algo superior al 55%, la incidencia fue de 592 casos por 100.000 habitantes (Tabla V). En los a1os posteriores las coberturas fueron aumentando, alcanzando valores del 80-90% y la incidencia fue disminuyendo, llegando

Tabla III. Rubéola en España, 1982-2007. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
1982	74.803	197,01
1983	161.142	423,91
1984	150.530	392,75
1985	144.288	375,02
1986	73.717	191,97
1987	32.897	84,97
1988	18.248	47,02
1989	21.220	54,57
1990	23.460	60,22
1991	32.570	83,48
1992	14.134	36,95
1993	8.539	21,82
1994	6.179	15,77
1995	4.721	12,03
1996	16.688	42,40
1997	3.828	9,73
1998	884	2,25
1999	537	1,40
2000	345	0,87
2001	179	0,45
2002	138	0,35
2003	113	0,29
2004	89	0,21
2005	592	1,49
2006	89	0,20
2007	60	0,14
2008	63	0,14
2009	30	0,07
2010	12	0,03
2011	19	0,04

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología

a 3,3 por 100.000 habitantes en 2004. Sin embargo, en los años 2006 y 2007 se notificaron 6.885 y 10.343 casos, respectivamente. Este aumento puede explicarse en una parte, pero no en su totalidad (58) por haber utilizado la vacuna que contenía la cepa Rubini que, como han señalado diversos autores de nuestro país (59-62) y de otros países, no es efectiva (63, 64). En el año 2011 se notificaron 4.615 casos (tasa de 10,06 por 100.000 habitantes).

La encuesta de seroprevalencia realizada en España en el año 1996 (Figura 4) muestra niveles de anticuerpos mucho más bajos en todos los grupos de edad que para la rubéola y el sarampión, lo cual refleja tanto la utilización de una cepa no

efectiva para algunas cohortes como la menor respuesta de anticuerpos que genera el componente antiparotiditis respecto a otros componentes de la vacuna triple vírica (52, 65-67). Ello explicaría la incidencia mucho más elevada de parotiditis que de sarampión y de rubéola en países que, como el nuestro, alcanzan elevadas coberturas en sus programas de vacunación con dos dosis de vacuna (68-73).

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

Sarampión

La primera vacuna atenuada que se obtuvo fue a partir de la cepa Edmonston, en 1963. Esta vacuna ocasionaba frecuentes reacciones febriles y exantemas. La vacuna con la cepa Schwarz, obtenida mediante 85 nuevos pases de la cepa Edmonston se autorizó en los Estados Unidos en 1965. En 1968 se autorizó la vacuna con la cepa Moraten, obtenida tras realizar 40 pases de la cepa Edmonston. Comparadas con la vacuna que contenía la cepa Edmonston, las elaboradas con esta nueva cepa ocasionaban muchas menos reacciones adversas y éstas eran significativamente más leves (74). Ambas cepas son muy utilizadas en la actualidad, la cepa Moraten en los Estados Unidos y la cepa Schwartz en Europa (75).

Desde 1963 hasta 1967 se había utilizado en Estados Unidos una vacuna inactivada por formol y precipitada en aluminio que se dejó de recomendar cuando se supo que producía una respuesta inmunitaria de corta duración y que los vacunados eran susceptibles de padecer la enfermedad (76).

La respuesta inmunitaria que sigue a la vacunación se asemeja en gran medida a la que se produce tras la infección natural por el virus salvaje.

A los 15 días de la vacunación se empiezan a detectar anticuerpos de las clases IgG e IgM en el suero e IgA en secreciones nasales. La detección de IgM en suero es transitoria, persistiendo por muchos años las IgG (77).

La inmunidad inducida por la vacuna, al igual que ocurre con la infección natural, se refuerza por el efecto recuerdo, sea éste producto del contacto con el virus vacunal o con el virus salvaje. La respuesta de la inmunidad celular que se produce tras la vacunación no es bien conocida. Al parecer, se produce estimulación linfocitaria en todos los pacientes que han experimentado la infección natural y sólo en algunos de los vacunados (78).

Con respecto a la revacunación, se sabe que a los 5-6 días se detectan anticuerpos IgG que alcanzan su nivel máximo a los 12 días. Mientras que con una dosis de vacuna se producen un 95% de seroconversiones, con dos dosis de vacuna, en el 99% de los sujetos se genera seroconversión (79). En un estudio reciente, la efectividad de la vacunación con una dosis se estimó en 89% y con dos dosis, de 96% (80).

Hay pocos estudios que permitan conocer la eficacia protectora de la vacuna antisarampión. En el Reino Unido se realizó en 1964 un ensayo clínico que mostró una eficacia del 92% para la vacuna atenuada (81). En otro ensayo clínico realizado en Senegal la eficacia de la vacuna fue del 98% (82). En los Estados Unidos se han realizado diversos estudios observacionales, estimándose la efectividad protectora entre el 93 y el 98% (83). El impacto de los programas de vacunación

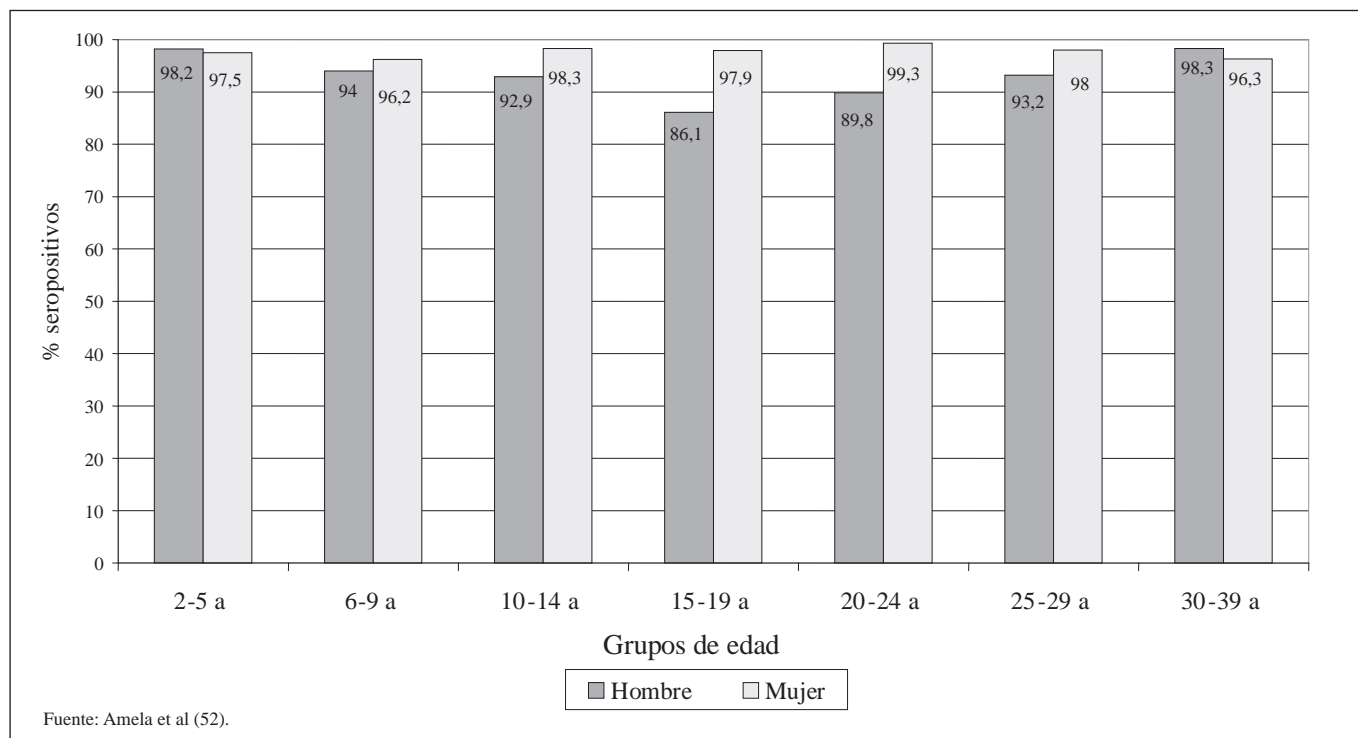


Figura 3. Prevalencia de anticuerpos antirubéola. España 1996

está bien demostrado, pudiéndose observar que tras la introducción de la vacuna la mortalidad declarada ha disminuido de 10 a 1.000 veces con respecto a la época anterior (84).

En la Tabla VI se muestra el porcentaje de reducción de la incidencia observada en diferentes países desarrollados tras alcanzar coberturas superiores al 90% (85). En un brote estudiado por Davidkin (86), la efectividad de dos dosis de vacuna fue del 100%, mientras que la de una sola dosis fue del 92%. En Rumanía, un estudio de cohortes históricas demostró que la efectividad de una dosis era del 89% y del 96% para dos dosis (80).

Resulta interesante un estudio ecológico realizado en los Estados Unidos que, tras agrupar los casos de sarampión por distritos censales, comprobó que existía correlación entre las tasas de ataque del sarampión y las coberturas vacunales (78).

Rubéola

La única vacuna comercializada en España, igual que en Estados Unidos, es la RA 27/3. Se trata de una vacuna más inmunógena y cuya respuesta inmunitaria se asemeja más a la respuesta natural que las obtenidas a partir de las cepas Cendehill o HPV 77. No se recomienda la revacunación con la cepa RA 27/3 de las personas vacunadas en los años setenta con las otras dos cepas (34).

La vacuna que contiene la cepa 27/3 induce la formación de títulos de anticuerpos fijadores de complementos y precipitantes frente al virus de la rubéola en el 95% o más de los vacunados a partir de los 12 meses de edad (87). Una propiedad crucial de la vacuna que contiene esta cepa es la capacidad de inducir anticuerpos secretorios tipo IgA en la nasofaringe, que puede prevenir la reinfección con el virus

salvaje. Esta propiedad hace que la vacunación simule la infección natural, que también produce inmunidad. Los anticuerpos IgA son más elevados cuando la vacunación se realiza por vía intranasal, pero también se induce con la administración por vía subcutánea (7, 88).

Algunos autores han señalado que estos anticuerpos son transitorios (89).

Como en la infección natural, la vacunación se sigue de la producción de anticuerpos IgA, que alcanza el nivel máximo un mes después de la vacunación y que dura un mes más (90). Los anticuerpos IgG persisten durante largo tiempo en la mayoría de los vacunados que han seroconvertido y es probable que durante toda la vida (36). Los individuos que han seroconvertido y posteriormente se negativizan con la prueba de inhibición de la hemaglutinación siguen siendo inmunes, bien porque siguen teniendo anticuerpos que sólo se detectan con pruebas serológicas más sensibles o porque presentan una respuesta *booster* después del contacto con el virus (91, 92).

Se han publicado casos de reinfección con viremia en vacunados con títulos bajos de anticuerpos y en personas que han padecido la infección natural, pero es una situación rara (36).

No se han realizado ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia protectora. Por el contrario, la efectividad se ha evaluado ampliamente. Diversos estudios observacionales realizados en epidemias de rubéola muestran que el 90-91% de los vacunados no padece la enfermedad (93, 94). Cuando las coberturas vacunales son elevadas consiguen, además, efectos indirectos. Así, en Finlandia, desde la introducción de la vacuna triple vírica no se ha diagnosticado ningún caso de encefalitis rubéolica, mientras que en los quince años previos se habían diagnosticado 15 casos (95).

De los estudios publicados (96), puede verse que tras períodos variables después de la vacunación, de 9 a 21 años, el

Tabla IV. Manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la parotiditis

Síntomas	Frecuencia (%)
Fiebre	> 90
Signos glandulares	
Parotiditis	70
Sialadenitis sublingual o submaxilar	10
Epidídimoorquitis	
Varones prepuberales	Rara
Varones pospuberales	
Unilateral	25
Bilateral	5
Ooforitis	
Mujeres prepuberales	Rara
Mujeres pospuberales	5
Pancreatitis	No precisada
Signos neurológicos	
Anomalías del LCR	60
Meningitis	30
Encefalitis	0,1
Sordera	
Transitoria de altas frecuencias	4
Permanente unilateral	Rara
Signos cardíacos	
Cambios electrocardiográficos	10-15
Miocarditis clínica	Rara
Signos renales	
Anomalías en el análisis de orina (hematuria microscópica y proteinuria)	60
Nefritis clínica	Rara
Signos musculoesqueléticos	
Poliartralgia migratoria	
Adultos	Esporádica
Niños	Rara

Tabla V. Parotiditis. España, 1982-2007. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
1982	80.399	211,74
1983	225.908	591,98
1984	286.887	748,51
1985	135.669	352,62
1986	51.023	123,17
1987	48.393	124,99
1988	41.671	107,37
1989	83.527	214,79
1990	30.624	78,61
1991	13.790	35,34
1992	10.029	25,66
1993	6.218	15,89
1994	7.002	16,72
1995	10.046	25,60
1996	14.411	36,70
1997	6.995	17,79
1998	2.857	7,26
1999	4.130	10,50
2000	9.391	23,80
2001	7.767	19,66
2002	4.515	11,41
2003	1.677	4,23
2004	1.421	3,29
2005	2.458	6,19
2006	6.885	15,74
2007	10.343	23,38
2008	3.845	8,60
2009	2.172	4,81
2010	2.705	5,95
2011	4.615	10,06

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

porcentaje de seronegatividad era de 1% para los que habían recibido la vacuna que contenía la cepa RA 27/3, 2,7% para los que habían recibido la vacuna que contenía la cepa Cendehill y 7,3% para los vacunados con la cepa HPV-77. En una amplia revisión realizada por Roberston el nivel de seroconversión tras recibir la vacuna R A 27/3 es de 95% o superior (97).

Parotiditis

En los primeros estudios llevados a cabo en Estados Unidos antes de la autorización de la vacuna atenuada que contenía la cepa Jeryl-Lynn se observó que en niños serone-

gativos con una sola dosis seroconvertían entre el 96,9% y el 98,1% (98, 99).

Con la cepa Urabe se observó que el 94% de los vacunados seroconvertían (8). Cuando la cepa contenida en la vacuna era la Hoshino el porcentaje de seroconversión fue del 93% (100).

Estudios realizados con vacuna que contenía la cepa L-Zagreb han mostrado seroconversiones en el 88- 94% de los niños vacunados (101).

Estudios realizados con otras cepas, a excepción de la Rubini, han mostrado resultados similares (53). En los estudios que comparaban el porcentaje de seroconversiones producidas con vacunas que contenían las cepas Urabe y Jeryl

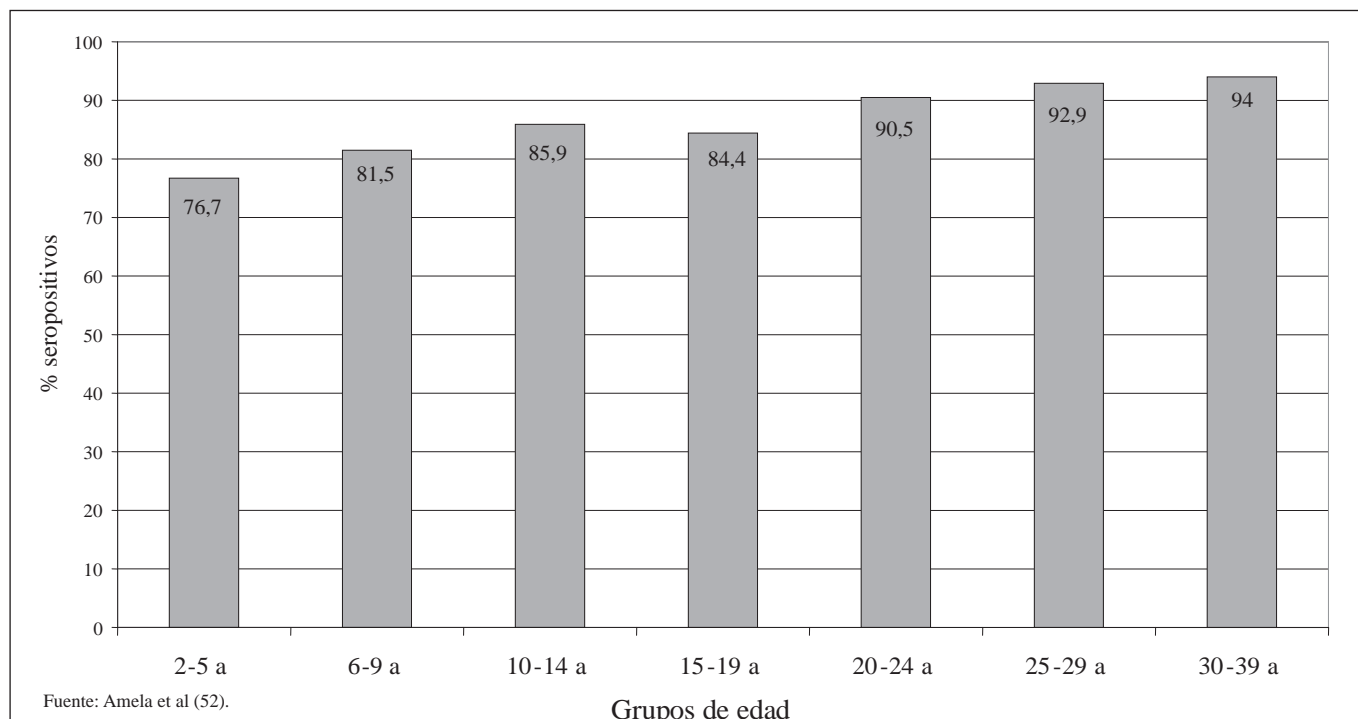


Figura 4. Prevalencia de anticuerpos antiparotiditis. España 1996.

Tabla VI. Cobertura de vacunación antisarampión y reducción de la incidencia de enfermedad en diferentes países

País	Inicio vacunación	Cobertura (%)	Reducción de la incidencia (año)
Estados Unidos	1963	> 95 % (desde 1980)	99 % (1983)
Reino Unido	1968	> 90 % (desde 1990)	90 % (1992)
Suecia	1971	> 90 % (desde 1982)	95 % (1988)
Hungría	1969	> 98 % (desde 1974)	99 % (1988)

Fuente: Cutts y Markowitz (85).

Lynn, se observó que la cepa Urabe resultaba más inmunogénica (102, 103).

En 1993, un estudio de seroconversión realizado en Suiza puso de manifiesto la existencia de títulos elevados en sólo el 28% de los vacunados con vacuna que contenía la cepa Rubini frente al 89% de los que recibieron la cepa Urabe o la Jeryl Lynn (104). Otros estudios realizados también en Suiza a partir de los casos de parotiditis comunicados sugirieron igualmente que la cepa Rubini presentaba eficacia escasa o nula (105).

Respecto a la edad a la que se administra la vacuna, se ha observado que la tasa de seroconversión es del 93% cuando ésta se recibe a los 18 meses, frente al 80% cuando es a los 12 años (106).

El nivel de anticuerpos neutralizantes alcanzado al cabo de 6-8 semanas de la inmunización es más bajo que el alcanzado con la infección natural (98). Sin embargo, la concentración de anticuerpos al cabo de 12 años de la vacunación no difiere significativamente de la observada 12 años después de haber adquirido la infección natural, aunque probablemente sea debido a los contactos con el virus, que actúan como *booster* (107).

En Finlandia, con elevadas coberturas vacunales han conseguido eliminar la enfermedad (108). En dicho país los grandes brotes de parotiditis en los territorios vecinos de Rusia no han dado lugar a brotes locales a pesar de los frecuentes viajes de un país a otro.

La efectividad de los programas de vacunación medida en brotes de la enfermedad ha sido del 78 al 91%, más baja que la eficacia obtenida en ensayos clínicos (57). Aunque la efectividad puede ser realmente más baja, Kim-Farley ha demostrado que aspectos como la definición del caso propiciaría la incompleta valoración de los casos y la inexactitud en la determinación del estado vacunal son factores que pueden contribuir a estimar falsamente una baja efectividad vacunal (109). Las dificultades que plantea el diagnóstico de laboratorio para la parotiditis también puede ser un elemento que influya en que los resultados de los estudios de efectividad vacunal sean bastante dispares (58, 110, 111).

Aunque algunos estudios han demostrado una protección del 80% en situación de brote (112), brotes recientes (113, 114) en poblaciones con elevadas coberturas sugieren que se pueden perder anticuerpos con el paso de los años.

La duración de la inmunidad proporcionada por el componente antiparotídico de la vacuna triple vírica proporciona inmunidad duradera y la mayoría de las personas vacunadas tienen anticuerpos antiparotiditis 10 años después de la vacunación (115). Además, en 705 de los adultos que se

vacunaron en la infancia tenían inmunidad T-dependiente comparado con 805 de los adultos que habían adquirido la infección natural en la infancia (116).

En las personas que reciben dos dosis se detectan anticuerpos en el 74-95% de los vacunados a los 12 años de la vacunación, pero los anticuerpos disminuyen con el tiempo (115, 117).

ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Sarampión

La vacuna del sarampión induce inmunidad de larga duración en la mayoría de las personas. Aproximadamente 95% de los vacunados que se examinaron 11 años después de la vacunación y 15 años después de la segunda dosis tiene anticuerpos antisarampión (117, 118).

A mediados de los años 80, los países escandinavos (119) fueron pioneros en incorporar la segunda dosis de vacuna triple vírica en el calendario vacunal con el objetivo de acelerar la eliminación del sarampión, ya que sólo de esta manera se consigue la prevalencia de anticuerpos del 93,5 al 96% que según modelos teóricos se necesita para interrumpir la transmisión de la enfermedad (120, 121).

Posteriormente, tras el incremento de casos en los años 1989 y 1990, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los *Centers for Disease Control* también adoptó la estrategia de administrar una segunda dosis de vacuna (122) con dos dosis, al igual que la *American Academy of Pediatrics* (123).

En la era de eliminación, cuando en un territorio se alcanza la eliminación, pueden surgir nuevamente casos importados y brotes. Sarmiento (124) proponen que para que en un territorio se acepte que se ha interrumpido la circulación del virus salvaje se dé la circunstancia de que no se ha detectado ningún caso confirmado durante un periodo de 12 semanas (7 periodos de incubación de 12 días), que la cobertura de vacunación sea >95%, que se dispone de un sistema de búsqueda activa de casos, que se investigan todos los casos sospechosos y que se hace un seguimiento de los casos sospechosos por los menos 30 días.

Los CDC (125) consideran que los criterios para definir que existe inmunidad frente al sarampión en adultos sin riesgo elevado de exposición son: a) documentación de haber recibido por lo menos una dosis de vacuna después de los 12 meses de edad; b) evidencia de laboratorio de haber padecido la enfermedad; c) evidencia de tener anticuerpos antisarampión; o d) haber nacido después de 1957. Si se trata de personal sanitario, aunque haya nacido después de 1957 se requiere igualmente que cumpla alguno de los criterios anteriores.

Para los adultos con alto riesgo de exposición o de transmisión como son el personal sanitario, los viajeros internacionales o los estudiantes universitarios, el criterio de estar vacunado requiere haber recibido dos dosis de vacuna separadas por un mínimo de 28 días (125).

Como profilaxis postexposición la vacuna debe administrarse antes de que transcurran 72 horas de la exposición (123).

La vacuna está contraindicada en embarazadas, personas alérgicas a la proteína del huevo, a la gelatina o a la neomicina y en personas que padecen leucemia, linfoma u otros procesos malignos generalizados, trastornos inmunológicos primarios y secundarios, corticoterapia, radioterapia o terapia con antime-

tabolitos o agentes alquilantes. La infección por VIH no es contraindicación a no ser que la persona a vacunar tenga gravemente alterado el sistema inmunológico (126). La persona que ha recibido inmunoglobulina debe esperar un intervalo mínimo de 3 meses para recibir la vacuna (126, 127).

Para alcanzar y mantener buenas coberturas de vacunación es necesario asegurar que los proveedores de salud y en especial los profesionales sanitarios conocen los beneficios para la salud de la vacunación y que tienen conocimientos científicos sobre las vacunas, incluyendo las pocas contraindicaciones reales que existen para administrar la vacuna (128).

La vacunación de los profesionales sanitarios es asimismo un pilar fundamental para el control y la eliminación de la enfermedad. Cuando se producen brotes que afectan al personal sanitario, se deben poner en marcha múltiples actividades de control y seguimiento que consumen cantidades considerables de tiempo y dinero y que podrían evitarse con políticas que aseguren que los trabajadores sanitarios no son susceptibles (129, 130). En un brote ocurrido en Arizona que afectó a personal sanitario de dos hospitales, las horas de trabajo perdidas debido a que no se documentó la inmunidad se estimaron en 15.210 y el coste económico se estimó en casi 800.000 \$, suponiendo las horas de trabajo perdidas el 56%.

La determinación de anticuerpos antisarampión previa a la vacunación en personal sanitario que no acredite inmunidad no se recomienda a no ser que se demuestre que es costo-efectiva. Si se investiga la situación inmunitaria en el personal sanitario que ha recibido dos dosis de vacuna y presentan resultados negativos o equívocos, no se recomienda la administración de una tercera dosis de vacuna (125).

Rubéola

Como el sarampión, la rubéola es de reservorio exclusivamente humano y se dispone de una vacuna viva atenuada de eficacia demostrada, por lo que es una enfermedad candidata a la eliminación si se logran coberturas vacunales elevadas (88). Los modelos matemáticos indican que las coberturas vacunales en la población infantil deben alcanzar el 92% para que se interrumpa la transmisión (121, 131).

Las perspectivas de eliminación de la rubéola mejoraron de forma importante con la estrategia de dos dosis de vacuna triple vírica. Así, en Finlandia se ha conseguido eliminar la rubéola posnatal y congénita con dicha estrategia.

En los países con bajas coberturas o con coberturas subóptimas de vacunación, probablemente la estrategia de vacunar a las mujeres jóvenes sea la mejor estrategia para reducir la rubéola congénita, que es el verdadero objetivo de los programas de vacunación antirubéola (132, 133).

En el Reino Unido, país en el que se viene realizando la vacunación con dos dosis de vacuna triple vírica desde 1996 a todos los niños, también se recomienda la vacunación selectiva de las mujeres en edad fértil, bien sea aprovechando cualquier contacto con los servicios médicos antes de quedar embarazada o bien en el posparto (134). También se recomienda vacunar sistemáticamente a las mujeres inmigrantes procedentes de países sin programas de vacunación o con bajas coberturas (135, 136).

En los Estados Unidos, los CDC recomiendan administrar una dosis de vacuna triple vírica a las mujeres sin historia de vacunación, aconsejándoles que eviten el embarazo en las 4 semanas siguientes. A las mujeres en edad de procrear,

independientemente del año en que hayan nacido, se les recomienda estudio de anticuerpos y vacunación de las susceptibles. A las mujeres embarazadas susceptibles se les recomienda la vacunación en el posparto tan pronto como sea posible.

Aunque la vacunación después de una exposición al virus no se ha demostrado que prevenga la enfermedad, teóricamente cuando se administra antes de que transcurran 72 horas, podría prevenirla (127). Además, si la persona expuesta no se infecta, la vacuna servirá para protegerla en el futuro. La vacunación de una persona que está en período de incubación o que está inmunizada no se asocia con aumento de efectos adversos (6, 126).

La efectividad del componente antirrubéola de la vacuna triple vírica es del 97% después de una dosis (rango 94%-100%) (125). Si bien el título de anticuerpos inducidos por la vacuna puede disminuir con el tiempo, los datos disponibles de la vigilancia de la Rubéola Congénita indican que dicha disminución no supone un mayor riesgo de infección (125). En los sujetos que han recibido dos dosis, el 91% y el 100% tienen anticuerpos detectables a los 12- 15 años (118, 137).

Los CDC recomiendan que se determine la situación inmunitaria en mujeres en edad fértil y que si no tiene inmunidad se las vacune, al igual que a los trabajadores sanitarios que no acrediten inmunidad (138).

Los criterios para definir que existe inmunidad frente a la rubéola en adultos sin riesgo elevado de exposición son: a) documentación de haber recibido por lo menos una dosis de vacuna después de los 12 meses de edad; b) prueba de laboratorio que acredite haber padecido la enfermedad; c) evidencia de tener anticuerpos antirrubéola; o d) haber nacido después de 1957. Si se trata de personal sanitario, aunque haya nacido después de 1957 se requiere igualmente que cumpla alguno de los criterios anteriores (125).

La OMS recomienda vacunar a las chicas adolescentes, a las mujeres en edad reproductiva o a ambos grupos (139) para conseguir el control.

Para conseguir el objetivo de controlar la Rubéola Congénita establecido por la OMS (140) se requieren actividades específicas de vigilancia que permitan identificar las características de los casos de enfermedad (141).

Asimismo hay que combinar diversas estrategias (cribado sistemático de inmunidad frente a rubéola antes del primer embarazo, ofrecer una segunda dosis a individuos con inmunidad incierta y/o administración de una dosis adicional de vacuna a todos los adultos jóvenes antes de que abandonen el sistema educativo) para poder alcanzar el mencionado objetivo.

La vacuna triple vírica está contraindicada en embarazadas, en personas con historia de reacción anafiláctica a la neomicina o historia de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna. Aunque los componente antisarampión y antiparotidítico se obtienen en huevos embrionados, la alergia al huevo no es una contraindicación para la vacuna, ya que el riesgo de anafilaxia después de la vacuna en personas con alergia al huevo es extremadamente bajo y se ha demostrado que estas personas pueden recibir la vacuna sin reacciones anafilácticas graves. Las pruebas cutáneas no son predictivas de reacción alérgica a la vacunación, por lo que no se recomiendan. Las reacciones anafilácticas graves se deben a otros componentes de la vacuna (142). También está contraindicada la vacunación en: a) personas con inmunodeficiencia

primaria o adquirida incluyendo personas con inmunodeficiencia celular, hipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia y Sida o inmunodepresión grave asociada a la infección por VIH; b) personas con discrasias hemáticas, leucemia, linfoma de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten a la médula ósea o el sistema linfático; c) personas que tienen una historia familiar de inmunodeficiencia congénita o adquirida en parientes de primer grado, a no ser que se haya demostrado inmunocompetencia clínicamente o mediante pruebas de laboratorio; y d) personas que reciben terapia inmunosupresora, incluyendo tratamiento con corticoides durante dos semanas en dosis ≥ 2 mg/kg de peso corporal o ≥ 20 mg/día de corticoides para personas que pesen >10 kg. La infección por VIH no es contraindicación a no ser que la persona a vacunar tenga gravemente alterado el sistema inmunológico (125, 126). Hay que vacunar a los familiares y contactos estrechos de personas inmunocomprometidas.

Las precauciones que deben tenerse cuenta para la administración de la vacuna son: a) haber recibido recientemente (≤ 11 meses) productos hemáticos que contengan anticuerpos; b) padecer enfermedad moderada o grave con o sin fiebre (como la tuberculosis no tratada); y c) historia de trombocitopenia o de púrpura trombocitopénica (125). La persona que ha recibido inmunoglobulina debe esperar un intervalo mínimo de 3 meses para recibir la vacuna (126, 127).

Para la rubéola, la evidencia de una dosis de vacuna es suficiente y no hay que realizar pruebas serológicas, pero si se realizan y resultan negativas o equívocas tampoco hay que administrar una dosis adicional a no ser que se trate de mujeres en edad reproductiva (125).

En el caso de haber recibido inmunoglobulinas previamente hay que esperar un periodo variable en función de la dosis administrada que va de 3 meses (en el caso de profilaxis antitetánica, antihepatitis B o profilaxis de la hepatitis A mediante la administración de inmunoglobulinas por vía intramuscular) a 11 meses (en el caso del tratamiento con inmunoglobulinas administradas por vía intravenosa de la púrpura trombocitopénica inmune) (123).

Parotiditis

Aunque no se conoce la contribución precisa de los fallos primarios (por falta de respuesta tras la vacunación) y los fallos secundarios (por pérdida de anticuerpos) a la efectividad de la vacuna, parece razonable asumir que una segunda dosis de vacuna triple vírica contribuye a disminuir la población susceptible al virus de la parotiditis (7, 55, 143).

En los Estados Unidos, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los CDC y la Academia Americana de Pediatría recomiendan desde 1989 que todos los niños reciban dos dosis de vacuna. Aunque no esté claro cómo influye la doble vacunación en la efectividad, parece lógico pensar que una segunda dosis protegerá mejor a las personas que no han respondido a la primera vacunación (144).

En 1991, la *International Task Force for Disease Eradication* concluyó que la parotiditis era erradicable mediante el uso de la vacuna triple vírica (145), por lo cual la estrategia de doble vacunación es fundamental. La Oficina Regional para Europa de la OMS se planteó como objetivo para el año 2010 disminuir la tasa de la enfermedad a menos de 1 por 100.000 (146), pero esto es algo que no se ha conseguido. Posteriormente, la OMS, basándose en estudios

sobre la carga de enfermedad, considera que los esfuerzos para el control del sarampión y de la rubéola congénita son los que deben priorizarse y que las estrategias de control de la parotiditis deben integrarse a los objetivos de control y eliminación del sarampión y de la rubéola, particularmente cuando se utiliza la vacuna triple vírica. La OMS recomienda dos dosis de vacuna (147).

Con los programas de vacunación, la prevalencia teórica de anticuerpos requerida para interrumpir la transmisión de la enfermedad es de 85-90% en todos los grupos de edad (148). Aunque se admite que una dosis de vacuna es suficiente para evitar la enfermedad, las políticas de doble vacunación con vacuna triple vírica permiten plantearse que si las coberturas son elevadas se puede conseguir la eliminación de la enfermedad. En España, la prevalencia de anticuerpos antiparotiditis en diversos grupos de edad todavía no alcanza estos valores (Figura 2), probablemente debido, como se ha señalado anteriormente, a la utilización de la vacuna que contiene la cepa Rubini en algunas cohortes.

La *American Academy of Pediatrics* recomienda que los adolescentes y los adultos nacidos después de 1957 deberían vacunarse antes de viajar porque la parotiditis es todavía endémica en la mayoría de países del mundo. También señala que la vacuna antiparotiditis es de especial importancia para adolescentes. Los CDC (125) consideran que para acreditar que existe inmunidad frente a la parotiditis se necesita alguno de los siguientes requisitos: a) documentación sobre haber recibido al menos una dosis de vacuna; b) documentación de laboratorios de haber padecido la enfermedad; c) documentación de tener inmunidad frente al virus de la parotiditis; o d) haber nacido antes de 1957. Si se trata de personal sanitario, aunque hayan nacido antes de 1957 se requiere igualmente que cumpla alguno de los criterios anteriores.

Aunque el calendario recomendado por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (123) señala que una dosis es adecuada, y que dos dosis sólo son necesarias para estudiantes universitarios, trabajadores sanitarios y viajeros internacionales (138), otros autores recomiendan dos dosis separadas por al menos 28 días (55, 143).

No hay evidencias de que administrada como profilaxis post exposición pueda evitar la aparición de la enfermedad. Sin embargo, si la exposición no ocasiona infección, la vacuna servirá para proteger frente a nuevas exposiciones (55).

La vigilancia adecuada de la enfermedad resulta fundamental para poder valorar si es necesaria una tercera dosis (149-152) o si es necesaria una vacuna distinta a la que actualmente se utiliza que cubra los genotipos circulantes en la actualidad (153).

Mediante estudios observacionales se ha documentado que la efectividad de la vacuna puede ser baja (154, 155) y que la efectividad de la vacuna es menor cuanto más tiempo ha transcurrido desde la última dosis (156).

En un brote de parotiditis ocurrido en una unidad de cuidados intensivos de neonatos en Nueva York, al investigar el estado serológico de los trabajadores se observó que un 10% de los que habían recibido una o dos dosis de vacuna triple vírica eran seronegativos y el 8% de los que comunicaron tener historia previa de parotiditis resultaron también seronegativos (157). Por ello, los CDC recomiendan que los sanitarios hayan recibido dos dosis de vacuna (125).

Algunos autores sugieren que la administración de una tercera dosis lo más precozmente posible en situación de brote

puede contribuir a acortar la duración del brote (158, 159). Sin embargo, también hay evidencias de que asegurando que los expuestos reciben dos dosis de vacuna se puede llegar a controlar un brote (160).

Algunos autores (151) señalan que la vacunación de recuerdo a personas con alto riesgo de infección como son los estudiantes universitarios también debería considerarse como parte de la estrategia de control.

La efectividad de una dosis de vacuna es de alrededor del 80% (161) y la de dos dosis de vacuna, del 88-95% (162).

La determinación de anticuerpos antiparotiditis previa a la vacunación en personal sanitario que no acredite inmunidad no se recomienda a no ser que se demuestre que es costo-efectiva. Si se investiga la situación inmunitaria en el personal sanitario que ha recibido dos dosis de vacuna y presentan resultados negativos o equívocos, no se recomienda la administración de una tercera dosis de vacuna (125).

La vacuna está contraindicada en embarazadas, personas alérgicas a la proteína del huevo, a la gelatina o a la neomicina y en personas que padecen leucemia, linfoma u otros procesos malignos generalizados, trastornos inmunológicos primarios y secundarios, corticoterapia, radioterapia o terapia con antimitóticos o agentes alquilantes. La infección por VIH no es contraindicación a no ser que la persona a vacunar tenga gravemente alterado el sistema inmunológico (55). La persona que ha recibido inmunoglobulina debe esperar un intervalo mínimo de 3 meses para recibir la vacuna (55, 127).

CONCLUSIONES

Sarampión

En España, en el año 1996 la proporción de personas mayores de 30 años que tenían anticuerpos frente al virus del sarampión era superior al 99,8% (52) y en los últimos años, tras períodos de haberse interrumpido la circulación del virus en algunas comunidades se han producido brotes a partir de casos en inmigrantes o en viajeros, por lo que sería recomendable la vacunación, con dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 28 días, de todos los nacidos después de 1966. Este año de corte (1966) debería modificarse en aquellas comunidades en las que los datos de seroprevalencia disponibles así lo indiquen.

La pauta de vacunación con dos dosis administradas en un intervalo mínimo de 28 días debería seguirse en todos los adolescentes y en los adultos nacidos después de 1966 (o de otro año si los estudios seroepidemiológicos disponibles así lo indican) que no acrediten estar inmunizados, y muy especialmente en personas en situación de exposición a un caso, trabajadores sanitarios y en aquellas personas que estén planificando un viaje internacional.

Para acreditar que se está inmunizado frente al sarampión se requiere documentación de haber recibido dos dosis de vacuna, documento con resultados de laboratorio que acrediten haber padecido la enfermedad, evidencia serológica de estar inmunizado frente al sarampión o haber nacido después de 1966 (o de otro año si los estudios seroepidemiológicos disponibles así lo indican). No hay evidencia de que las personas que hayan padecido la enfermedad o hayan sido vacunadas tengan más riesgo de presentar reacciones locales o sistémicas al recibir una dosis de vacuna.

Rubéola

En España, sólo las mujeres nacidas después de 1968 se han beneficiado de los programas de vacunación infantil, pero las coberturas hasta mucho más recientemente no han sido elevadas. Por ello, deberían vacunarse todas las mujeres que no acrediten haber recibido dos dosis de vacuna, recomendándoles evitar el embarazo en las 4 semanas siguientes.

Aunque una sola dosis se considera adecuada (123), siempre que sea posible la pauta vacunal debería ser con dos dosis de vacuna separadas por 28 días.

En las mujeres embarazadas debería investigarse la presencia de anticuerpos antirrubéola y vacunar en el posparto a las susceptibles.

También debería vacunarse a todas las trabajadoras sanitarias que no acrediten estar inmunizadas. Para acreditar que se está inmunizado frente a la rubéola se requiere documentación de haber recibido una dosis de vacuna, documento con resultados de laboratorio que acrediten haber padecido la enfermedad o evidencia serológica de estar inmunizado frente a la enfermedad.

A las mujeres que vayan a realizar viajes a países donde no se vacune o la cobertura sea baja, debería administrárseles asimismo una dosis de vacuna.

En situación de brote debería vacunarse a todos los expuestos que no acrediten estar inmunizados. La pauta de vacunación consiste en dos dosis administradas en un intervalo mínimo de 28 días. No hay evidencia de que las personas que hayan padecido la enfermedad o hayan sido vacunadas tengan más riesgo de presentar reacciones locales o sistémicas al recibir una dosis de vacuna.

Parotiditis

Debería administrarse dos dosis de vacuna triple vírica separadas por un intervalo de 28 días a todos los adolescentes y adultos que no acrediten estar inmunizados frente a la enfermedad. Para la acreditación debería considerarse válido un documento médico que incluya resultados de laboratorio acreditando haber padecido la enfermedad, un documento que acredite haber recibido dos dosis de vacuna o los resultados de análisis de laboratorio que informen sobre la presencia de anticuerpos antiparotiditis. Las personas que no aporten este tipo de acreditación deberían ser vacunadas. No hay evidencia de que las personas que hayan padecido la enfermedad o hayan sido vacunadas tengan más riesgo de presentar reacciones locales o sistémicas al recibir una dosis de vacuna.

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. **Griffin DE.** *Measles virus.* En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2007.
2. **Kurstak E.** *Measles and poliomyelitis. Vaccines, immunization and control.* Wien: Springer, 1993; p. 1-10.
3. **Heymann DL, editor.** *Control of Communicable Diseases Manual. 19th ed.* Washington: American Public Health Association; 2008.

4. **Oxman MN.** *Measles virus.* En: Richman DG, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology.* 2nd ed. Washington: ASM Press, 2002; p. 791-828.
5. **Wairagkar NS, Gandhi BV, Katrak SM, Shaikh NJ, Parikh PR, Wadia NH,** et al. *Acute renal failure with neurological involvement in adults associated with measles virus isolation.* *Lancet* 1999;354:992-5.
6. **Salleras L, Domínguez A.** *Vacuna antisarampión.* En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones.* 2^a ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 217-43.
7. **Plotkin SA.** *Rubella eradication.* *Vaccine* 2001;19:3311-9.
8. **Ehregut W, Georges AM, André FE.** *The reactogenicity and immunogenicity of the Urabe Am9 live mumps vaccine and persistence of vaccine induced antibodies in healthy young children.* *J Biol Stand* 1983;11:105-13.
9. **Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Strebel PM, Okwo-Bele JM, Goodson JL.** *Global control and regional elimination of measles, 2000-2011.* *MMWR* 2013; 62: 27-31. Errata en *MMWR* 2013; 62:89.
10. **Health 21.** *The health for all policy framework for the WHO European Region.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1999.
11. **Ramsay M.** *A strategic framework for the elimination of measles in the European Region Copenhagen, Denmark: WH Regional Office for Europe, 1999.*
12. **WHO.** *Eliminating measles and Rubella and preventing Congenital Rubella infection. WHO European Strategic Plan, 2005-2010.* World Health Organization, 2005.
13. **Bellini WJ, Rota PA.** *Biological feasibility of measles eradication.* *Virus Research* 2011; 162: 72-9.
14. **Martin R, Eshevoi S, Jankovi D, Goel A, Mercer D, Laurent E.** *Progress toward measles elimination- European Region, 2005-2008.* *MMWR* 2009;58:142-5.
15. **Steffens I, Martin R, Lopalco PL.** *Spotlight on measles 2010: Measles elimination in Europe- a new commitment to meet the goal by 2015.* *Euro Surveill* 2010; 15 (50):pii=19749.
16. **Kouadio IK, Kamigaki T, Oshitani H.** *Measles outbreak in displaced population: a review of transmission, morbidity and mortality associated factors.* *BMC Int Health Hum Rights* 2010; 10:5.
17. **Bätzing-Feigenbaum J, Pruckner U, Beyer A, Sinn G, Dinter A, Mankertz A,** et al. *Spotlight on measles 2010: preliminary report of an ongoing measles outbreak in a subpopulation with low vaccination coverage in Berlin, Germany, January-March 2010.* *Euro Surveill* 2010;15:pii:19527.
18. **Roggendorf H, Santibanez S, Mankertz A, van Treeck U, Roggendorf M.** *Two consecutive measles outbreaks with genotypes D8 and D4 in two mainly unvaccinated communities in Germany.* *Med Microbiol Immunol* 2012;201:349-55.
19. **Noury U, Stoll J, Haeghebaert S, Antona D, Parent du Chatelet I.** *Outbreak of measles in two private religious schools in Bourgogne and Nord-Pas-de Calais regions of France, May-July 2008 (preliminary results).* *Euro Surveill* 2008;13:pii=18961.
20. **Lernout T, Kissling E, Hutse V, De Schrijver K, Top G.** *An outbreak of measles in orthodox Jewish communities in Antwerp, Belgium 2007-2008: different reasons for accumulation of susceptible.* *Euro Surveill* 2009;14:pii=19087.
21. **Schmid D, Holzmann H, Schwarz K, Kasper S, Kuo HW, Aberle SW,** et al. *Measles outbreak linked to a minority group in Austria, 2008.* *Epidemiol Infect* 2010;138:415-25.
22. **Parent du Châtelet I, Floret D, Antona D, Lévy-Bruhl D.** *Measles resurgence in France 2008, a preliminary report.* *Euro Surveill* 2009;14:pii:19118.
23. **Martin R, Jankovic D, Goel A, Mulders M, Dabbagh A, Khetsuriani N,** et al. *Increased transmission and outbreaks of measles – European Region, 2011.* *MMWR* 2011;60:1605-10.
24. **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.
25. **Perucha M, Ramalla E, Lezauri 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;11:267-70.
26. **Tagarro A, Jiménez S, Herreros ML, Santiago B, González I, Baquero F** et al. *Brote de 22 casos de sarampión autóctono en la zona norte de Madrid.* *An Pediatr* 2012;76: 350-4.
27. **García I.** *Measles outbreak in the region of Madrid, Spain 2006.* *Euro Surveill* 2006;11:pii=2935.

28. **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.
29. **Mayoral JM, Pérez E, Gallardo V, Navarro JM, Pérez M, Hermosilla R,** et al. *Measles outbreaks in Andalusia, Spain, January to August 2011.* Euro Surveill 2012;17:pii=20300.
30. **Delgado de Los Reyes J, Arencibia Jiménez M, Navarro García J, Alonso Echabe E, García Puente P, Bangueri Guerrero,** et al. *Ongoing measles outbreak in Elche, Spain, 29 January to 9 March 2012.* Euro Surveill. 2012;17:pii=20119.
31. **Torner N, Anton A, Barrabeig I, Lafuente S, Parron I, Arias C,** et al. *Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes.* Hum Vacc Immunother 2013;9:675-80.
32. **López B, Laguna J, Marín I, Gallardo V, Pérez E, Mayoral JM.** *Spotlight on measles 2010: an ongoing outbreak of measles in an unvaccinated population in Granada, Spain, October to November 2010.* Euro Surveill. 2010;15:pii=19746.
33. **Parker A, Redd SB, Gallagher K, Rota PA, Bellini W, Seward J.** *Measles in the United States during the postelimination era.* J Infect Dis 2010; 202:1520-8.
34. **Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA.** *Rubella.* En: **Remington J S, Klein JO,** eds. *Infectious Diseases of the fetus and the newborn infant.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; p. 268-311.
35. **Kimberlin DW.** *Rubella virus.* En: Richman DG, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology 2nd ed.* Washington: ASM Press, 2002; p. 1211-25.
36. **Salleras L, Vidal J, Asensi F, Gentile A.** *Vacuna antirubeola.* En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones.* 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 245-63.
37. **Holmes SJ, Orenstein WA.** *Rubella.* En: Evans AS, Kaslow R A, editores. *Viral Infections of humans.* 4th ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1997; p. 839-60.
38. **Orenstein WA, Bart KJ, Hinman AR, Preblud SR, Greaves WL, Doster SW,** et al. *The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States.* JAMA 1984;251:1988-94.
39. **Castillo-Solorzano C, Jon Kim A.** *Rubella elimination and improving health care for women.* Emerg Infect Dis 2004;10:2017-21.
40. World Health Organization. *Progress towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection in the WHO European Region, 1990-2004.* Wkly Epidemiol Rec 2005;8:66-71.
41. **Spika JS, Wassilak S, Pebody R, Lipskaya G, Deshevoi S, Guris D,** et al. *Measles and rubella in the World Health Organization European Regi: diversity creates challenge.* J Infect Dis 2003;187 Supl 1:5191-7.
42. **Ukkonen P.** *Rubella immunity and morbidity: impact of different vaccination programs in Finland 1979-1992.* Scand J Infect Dis 1996;28:31-5.
43. **Davidkin I, Peltola H, Leinikki P.** *Epidemiology of rubella in Finland.* Euro surveillance 2004;9:11-2.
44. WHO Europe. *Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection.* Denmark: World Health Organization, 2005.
45. WHO. *Resolution. Renewed commitment to elimination measles of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2010 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region.* Moscow, Russia. WHO International Office for Europe; 2010. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0016/122236/RC60_eRes12.pdf
46. World Health Organization. *Increased transmission and outbreaks of measles European region, 2011.* MMWR 2011;60:1605-10.
47. **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.
48. **Hahné S, Macey J, van Binnendijk R, Kohl R, Dolman S, van der Veen Y,** et al. *Rubella outbreaks in the Netherlands, 2004-2005. High burden of congenital infection and spread to Canada.* Pediatr Infect Dis J 2009;28:795-800.
49. **Lemos C, Ramirez R, Ordobas M, Guibert DH, Sanz JC, Garcia L,** et al. *New features of rubella in Spain: the evidence of an outbreak.* Euro Surveill 2004;9:9-11.
50. **Torner N, Valerio L, Costa J, Parron I, Dominguez A.** *Rubella outbreak in young adults of Brazilian origin in a Barcelona suburb, October-December 2005.* Euro Surveill 2006;11:E060223.3.
51. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. *Outbreak of rubella in the Madrid region, Spain, 2005.* Euro Surveill 2005;10:E050707.2.
52. **Amela C, Pachón I.** *Estudio seroepidemiológico y situación de las enfermedades vacunables en España.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
53. **Gallart A, Rodrigo C.** *Vacuna antiparotiditis.* En: Salleras L, editores. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones* 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 265-79.
54. **Litman N, Baum SG.** *Mumps virus.* En: Mandell GL, Bennett JE; Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill livingstone.
55. **Cherry JD.** *Mumps virus.* En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. *Textbook of Pediatric Infectious Disease.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009; p. 2451-61.
56. **Dittrich S, Hahné S, van Lier A, Kohl R, Boot H, Koopmans M,** et al. *Assessment of serological evidence for mumps virus infection in vaccinated children.* Vaccine 2011;29:9271-5.
57. **Plotkin SA.** *Mumps vaccine.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editores. *Vaccines.* Philadelphia.
58. **Dominguez A, Oviedo M, Torner N, Carmona G, Costa J, Caylà J,** et al. *Mumps: A year of enhanced surveillance in Catalonia, Spain.* Vaccine 2009;27:3492-5.
59. **Montes M, Cilla G, Artieda J, Vicente D, Basterretxea M.** *Mumps outbreak in vaccinated children in Gipuzkoa (Basque Country), Spain.* Epidemiol Infect 2002;129:551-6.
60. **Fernández de la Hoz K, Domínguez MF, Moreno A, Cameno M, Azziazu M, Noguerales R.** *Brotos de parotiditis en el Área 2 de la Comunidad de Madrid: casos en niños vacunados con cepa Rubini.* Gaceta Sanit 2000;14(Suppl)73-113.
61. **De los Ríos R, García N, Sanz JC, Ballester E.** *Parotiditis en un área urbana de la Comunidad de Madrid. Estado vacunal, diagnóstico y medidas de intervención.* Aten Primaria 2001;28:10-6.
62. **Cardenosa N, Domínguez A, Camps N, Martínez A, Navas E, Salleras L.** *Non preventable mumps outbreaks in school children in Catalonia.* Scan J Infect Dis 2006;38:671-4.
63. **Leinikki P.** *Mumps.* En: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR Griffiths PD, Schoub BD, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology.* 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2004; p. 459-89.
64. **Goh KT.** *Resurgence of mumps in Singapore caused by the Rubini mumps virus vaccine strain.* Lancet 1999;354:1355-6.
65. **Gabutti G, Rota MC, Salmaso S, Bruzzone BM, Bella A, Crovari P.** *Serological Study Group. Epidemiology of measles, mumps and rubella in Italy.* Epidemiol Infect 2002;129:543-50.
66. **Gil A, Astasio P, Ortega P, Domínguez V, González A.** *Seroprevalencia de anticuerpos frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela en escolares madrileños.* An Esp Pediatr 1999;50:459-62.
67. **Asari S, Deguchi M, Tahara K, Taniike M, Tokoyawa M, Nishi I,** et al. *Seroprevalence survey of measles, rubella, varicella and mumps antibodies in health care workers and evaluation of a vaccination program in a tertiary care hospital in Japan.* Am J Infect Control 2003;31:157-62.
68. **Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J,** et al. *Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children.* Vaccine 2009;27:2089-93.
69. **Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, LeBaron CW.** *Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students -Iowa, 2006.* Vaccine 2008;26:3601-7.
70. **Watson-Creed G, Saunders A, Scott J, Lowe L, Pettipas J, Hachette TF.** *Two successive outbreaks of mumps in Nova Scotia among vaccinated adolescents and young adults.* CMAJ 2006;175:483-8.
71. **Cohen C, White JM, Sevale EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N** et al. *Vaccine effectiveness estimates 2004-2005 mumps outbreak, England.* Emerg Infect Dis 2007;13:12-7.
72. **Cortese MM, Jordan HT, Curns AT, Quinlan PA, Ens KA, Denning PM, Dayan GH.** *Mumps vaccine performance among university students during an outbreak.* Clin Infect Dis 2008;46:1172-80.
73. **Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JMH,** et al. *Recent resurgence of mumps in the United States.* N Engl J Med 2008;358:1580-9.
74. **Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Friedman H.** *Studies with a further attenuated live measles- virus vaccine.* Pediatrics 1963;31:919-28.

75. Clemens CJ, Milstein JB, Grabowsky M, Gibson J. *Research into alternative measles vaccine in the 1990's. Expanded Programme on Immunization*. Genève: WHO; 1988.
76. Centers for Disease Control. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. *Measles vaccines*. MMWR 1987;16:269-71.
77. Pedersen IR, Mordhorst CA, Ewald T, Von Magnus H. *Longterm antibody response after measles vaccination in an isolated Arctic society in Greenland*. Vaccine 1986;4:173-8.
78. Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. *Measles herd immunity*. JAMA. 1992;267:823-6. Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. *Measles herd immunity*. JAMA 1992;267:823-6.
79. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ, et al. *An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children*. Pediatrics 1996;97:613-8.
80. Hennessey KA, Ion-Nedelcu N, Cracium MD, Toma F, Wattgney W, Strebler PM. *Measles epidemic in Romania 1996-1998: Assessment of vaccine effectiveness by case – control and cohort studies*. Am J Epidemiol 1999;150:1250-7.
81. Ramsay M, Moffat TD, O'Connor M. *Measles vaccine: a 27 years follow up*. Epidemiol Infect 1994;112:409-12.
82. Garenne M, Leroy O, Bear JP, Sene I. *Child mortality alter high titer measles vaccines. Prospective study in Senegal*. Lancet 1991;338:903-7.
83. King GE, Markowitz LE, Patriarce PA, Dales LG. *Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic*. Pediatric Infect Dis J 1991;10:883-7.
84. Bytchenko BD, Dittmann S. *Elimination of disease from Europe trough use of vaccines*. Dev Biol Stand 1986;65:3-5.
85. Cutts FT, Markowitz LE. *Successes and failures in measles control*. J Infect Dis 1994;170 Supl 1:532-41.
86. Davidkin I, Valle M. *Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12 year follow-up in two cohorts*. Vaccine 1998;16:2052-7.
87. Le Bouvier GL, Plotkin SA. *Precipitin responses to rubella vaccine*. RA 27/3. J Infect Dis 1971;123:220-3.
88. Plotkin SA. Rubella vaccine In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines 5th ed*. Philadelphia.
89. Cradock-Watson JE, Macdonald H, Ridehalgh MK, Bourne MS, Vandervelde EM. *Especific immunoglobuline responses in serum and nasal secretions after the administration of attenuated rubella vaccine*. J Hyg (Lond) 1974;73:127-41.
90. Meegan JM, Evans BK, Horstmann DM. *Use of enzyme immunoassays and the latex agglutination test to measure the temporal appearance of immunoglobulin G and M antibodies after natural infection or immunization with rubella virus*. J Clin Microbiol 1983;18:745-8.
91. Hermann KL, Halstead SB, Wiebenga NH. *Rubella antibody persistence after immunization*. JAMA 1982;247:193-6.
92. Mortimer PP, Edwards JM, Porter AD, Tedder RS, Mace JE, Hutchinson A. *Are many women immunized against rubella unnecessarily?* J Hyg (London) 1981;87:131-7.
93. Crawford GE, Gremillion DH. *Epidemic measles and rubella in Air Force recruits: Impact of immunization*. J Infect Dis 1981;144:403-10.
94. Landrigan PJ, Stoffels MA, Anderson E, Witte JJ. *Epidemic rubella in adolescents boys: clinical features and results of vaccination*. JAMA 1974;227:1283-7.
95. Koskiniemi M, Vaheri A. *Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children*. Lancet 1989;1:31-4.
96. Best JM. *Rubella vaccines: past, present and future*. Epidemiol Infect 1991;107:17-30.
97. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Díaz-Ortega JL. *Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 2: Vaccination against rubella*. Bull World Health Organ 1997;75:69-80.
98. Weibel RE, Stokes JL, Buynak EB, Whitman JE, Hillerman MR. *Live attenuated mumps vaccine III. Clinical and serologic aspects in a field evolution*. N Engl J Med 1967;276:245-51.
99. Hillerman MR, Weibel RE, Buynak EB, Stokes J, Whitman JE. *Live attenuated mumps-virus vaccine. IV. Protective efficacy as measured in a field evaluation*. N Engl J Med 1967;276:252-8.
100. Nakayama T, Urano T, Osano M, Nakagawa M, Maehara N, Sasaki K, et al. *Evaluation of live trivalent vaccine of measles AIK-C strain, mumps Hoshino strain and rubella Takahashi strain, by virus-specific interferon-gamma production and antibody reponse*. Microbiol Immunol 1990;34:497-508.
101. Beck M, Welsz- Malecek R, Mesko-Prejac M, Radman V, Juzbasic M, Rajninger M. *Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials*. J Biol Stand 1989;17:85-90.
102. Vesikari T, André FE, Simoen E, Florent G, Ala-Laurila EL, Heikkinen A, et al. *Comparison of the Urabe Am 9- Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten combinations of mumps- measles vaccines in young children*. Acta Paediatr Scand 1983;72:41-6.
103. Popow-Kraupp T, Kundi M, Ambrosch F, Vanura H, Kunz C. *A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles-vaccines (Urabe Am 9-Schwarz and Jeryl Lynn- Moraten) in young children*. J Med Virol 1986;18:69-79.
104. Tabin R, Berclaz JP, Dupuis G, Peter O. *Réponse immune à divers vaccins anti-ourliens*. Rev Med Suisse Rom 1993;113:981-4.
105. Toscani L, Batou M, Bouvier P, Schlaepfer A. *Comparaison de l'efficacité de différentes souches de vaccin ourlien: une enquête en milieu scolaire*. Soz Praventivmed 1996;41:341-7.
106. Christenson B, Böttiger M. *Vaccination against measles, mumps and rubella (MMR): a comparison between the antibody responses at the ages of 18 months and 12 years and between different methods of antibody titration*. J Biol Stand 1985;13:167-72.
107. Weibel RE, Buynak EB, Mc Lean AA, Hilleman MR. *Persistence of antibody after administration of monovalent and combined live attenuated measles, mumps and rubella virus vaccines*. Pediatrics 1978;61:5-11.
108. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. *Mumps and rubella eliminated from Finland*. JAMA 2000;284:2643-7.
109. Kim-Farley R, Bart S, Stetler H, Orenstein W, Bart K, Sullivan K, et al. *Clinical mumps vaccine efficacy*. Am J Epidemiol 1985;121:593-7.
110. Mackenzie DG, Craig G, Hallam NF, Moore J, Stevenson J. *Mumps in a boarding school: description of an outbreak and control measures*. British Journal of General Practice 2006;56:526-9.
111. Anderson LJ, Seward JF. *Mumps epidemiology and immunity. The anatomy of a modern epidemic*. Ped Infec Dis J 2008;27:S75-S79.
112. Buxton J, Craig C, Daly P, Bigham M, Bell A, Fyfe M, et al. *An outbreak of mumps among young adults in Vancouver, British Columbia, associated with "rave parties"*. Can J Public Health 1999;90:160-3.
113. Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, Wright PF, Sannella EC, Hutcheson RH, Schaffner W. *Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity*. J Infect Dis 1994;169:77-82.
114. Cheek JE, Baron R, Atlas H, Wilson DL, Crider RD. *Mumps outbreak in a highly vaccinated school population. Evidence for large-scale vaccination failure*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:774-8.
115. LeBaron CW, Forghani B, Beck C, Brown C, Bi D, Cossen C, et al. *Persistence of mumps antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine*. J Infect Dis 2009;199:552-60.
116. Hanna-Wakim R, Yasukawa LL, Sung P, Arvin AM, Gans HA. *Immune response to mumps vaccine in adults who were vaccinated in childhood*. J Infect Dis 2008;197:1669-75.
117. Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. *Persistence of measles, mumps and rubella antibodies in a MMR-vaccinated cohort: a 20 years follow-up*. J Infect Dis 2008;197:950-6.
118. Le Baron CW, Beeler J, Sullivan BJ, Forghani, Bi D, Beck C, et al. *Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment*. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:294-301.
119. Christenson B, Böttiger M, Heller L. *Mass vaccination programme aimed at eradicating measles, mumps and rubella in Sweden: First experience*. Br Med J 1983;287-390.
120. Anderson RM, May RM. *Vaccination against rubella and measles. Quantitative investigations of different policies*. J Hig 1983;90:259-325.
121. Hethcote HW. *Measles and rubella in the United States*. Am J Epidemiol 1983;117:2-13.
122. Centers for Disease Control and Prevention. *Measles Prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)*. MMWR 1989;38(S-9):1-18.
123. American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

124. **Sarmiento H, Cobo OB, Morice A, Zapata R, Benítez MV, Castillo-Solórzano C.** Measles outbreak in Venezuela: a new challenge to postelimination surveillance and control? *J Infect Dis* 2011;204(Suppl 2):S675-S682.
125. **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.
126. **Cherry JD.** Measles virus. En: *Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. Textbook of Pediatric Infectious Diseases 5th ed.* Philadelphia: Saunders, 2009; p. 2427-51.
127. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule -United States, 2009. *MMWR* 2009;57:53.
128. **Simone B, Carrillo-Santistevé P, Lopalco PL.** Healthcare workers role in keeping MMR vaccination uptake high in Europe: a review of evidence. *Euro Surveill* 2012;17:pii=20206.
129. **Ostroff SM.** Measles going, going, but not gone. *J Infect Dis* 2011;203: 1507-8.
130. **Follin P, Dotevall L, Jertborn M, Khalid Y, Litjeqvist JA, Muntz S, et al.** Effective control measure limited measles outbreak after extensive nosocomial exposure in January-February 2008 in Gothenburg, Sweden. *Euro Surveill* 2008;13:pii:18937.
131. **Cutts FT, Abebe A, Messele T, Dejene A, Enquesslassie F, Nigatu W, Nokes DJ.** Seroepidemiology of rubella in the urban population of Addis Abeba, Etiopia. *Bull World Health Organ* 2000;124:467-79.
132. **Banatvala JE, Brown DWG.** Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37.
133. **Cooper LZ.** The burden of Congenital Rubella Syndrome. En: de Quadros CA, editor. *Vaccines. Preventive disease and Protective Health.* Washington: Pan America Health Organization, 2004; p. 53-60.
134. **Sheridan E, Aitken C, Jeffries D, Hird M, Thayalasekaran P.** Congenital rubella syndrome: a risk in immigrant population. *Lancet* 2002;359:674-5.
135. **Tooke PA, Cortina-Borja M, Peckham CS.** Rubella susceptibility among pregnant women in North London 1996-1999. *J Public Health Med* 2002;24:211-6.
136. **Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I, Johansen K.** Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. *Vaccine* 2010; 28: 1002-7.
137. **Davidkin I, Valle M, Peltola H, Hovi T, Paunio M, Roivanen M, et al.** Etiology of measles and rubella-like illnesses in measles, mumps and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis* 1998; 1178: 156-70.
138. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older- United States, 2013. *MMWR* 2013;62:9-19.
139. World Health Organization. Summary of WHO Position Papers. Recommendations for routine immunization. November 2012. Accesible en: http://www.int/immunization/policy/Immunization_routine_table_2.pdf
140. World health Organization. Global measles and rubella strategic plan 2012-2020. Geneva: World Health Organization, 2012.
141. **Barrabeig I, Torner N, Martínez A, Carmona G, Ciruela P, Batalla J, et al.** Results of the rubella elimination program in Catalonia (Spain), 2002-2011. *Human Vac Immunother* 2013;9:66-70.
142. **Kelso JM, Jones RT, Yungingerr JW.** Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IGE to gelatin. *J Allerg Clin Immunol* 1993;91: 867-72.
143. *Mumps virus.* En: Knipe D, Howley PM, editors, *Fields Virology.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
144. Centers for Disease Control. *Advisory Committee on Immunization Practices: mumps prevention.* *MMWR* 1989;38:388-400.
145. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *MMWR* 1993;42(RR-16):1-38.
146. WHO. *Regional Office for Europe. Operational targets for EPI diseases.* Unpublished document. Copenhagen: World Health Organization, 1996.
147. WHO. *Mumps virus vaccines.* *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:51-60.
148. **Nardone A, Pebody RG, van den Hoff S, Lévy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC, et al.** Sero-epidemiology of mumps in western Europe. *Epidemiol Infect* 2003;131:691-701.
149. **Deeks SL, Lim GH, Simpson MA, Gagné L, Gubbay J, Kristjanson E, et al.** An assessment of mumps vaccine effectiveness by dose during an outbreak in Canada. *CMAJ* 2011;183:1014-20.
150. **Whelan J, van Binnendijk R, Greenland K, Fanoy E, Khargi MK, Yap K, et al.** Ongoing mumps outbreak in a student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010. *Euro Surveill* 2010; 15: pii=19554.
151. **Anis E, Grotto I, Moernan L, Warchavsky B, Slater PE, Lev B.** Mumps outbreak is Israel's highly vaccinated society: are two doses enough? *Epidemiol Infect* 2012;140:439-46.
152. **Schwarz NG, Bernard H, Melnic A, Bucov V, Caterinciuc N, der Heiden M, et al.** Mumps outbreaks in the Republic of Moldova, 2007-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:703-6.
153. **Bangor-Jones RD, Dowse GK, Giele CM, van Buynder PG, Hodge MM, Whitty MM.** A prolonged mumps outbreak among highly vaccinated aboriginal people in the Kimberley region of Western Australia. *Med J Aust* 2009;191:398-401.
154. **Snijders BE, van Lier A, van de Kasstele J, Ffanoy EB, Ruijs WL, Hulshorf F, et al.** Mumps vaccine effectiveness in primary schools and households, the Netherlands, 2008. *Vaccine* 2012;30:2999-3002.
155. **Peña P, Almenara J, Morales JC.** Estudio de un brote epidémico de ámbito poblacional por el virus de la parotiditis G1 en Jerez de la Frontera. *Aten Primaria* 2012; 44: 320-7.
156. **Castilla J, García M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J, et al.** Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spain Children. *Vaccine* 2009;27:2089-2093.
157. **Gilroy SA, Domachowske JB, Johnson L, Martin D, Gross S, Bode M, et al.** Mumps exposure of a health care provider working in a neonatal intensive care unit leads to a hospital-wide effort that prevented an outbreak. *Am J Infect Control* 2011;39:697-700.
158. **Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al.** Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics* 2012;130:e1567-e1574.
159. **Nelson GE, Aguon A, Valencia E, Oliva R, Guerrero ML, Reyes R, et al.** Epidemiology of a mumps outbreaks in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control-Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:374-80.
160. **Waltky A, Van Caesele P, Hilderman T, Buchan S, Weiss E, Sloane M, et al.** Mumps in prison: description of an outbreak in Manitoba, Canada. *Can J Public Health* 2011;102:341-4.
161. **Schaffzin JK, Pollock L, Schulte C, Henmry K, Dayan G, Blog D, et al.** Effectiveness of mumps vaccine in a summer outbreak. *Pediatrics* 2007;120:e862-8.
162. **Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, van den Bosch C.** The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case-control study. *Vaccine* 2005; 23: 4070-4.