

Capítulo 11

VACUNAS FRENTE AL VPH

L. Bruni¹, X. Castellsagué¹, FX. Bosch¹

¹Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC). Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia (ICO) - IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat.

RESUMEN

Esta revisión se centra en publicaciones de los ensayos clínicos de fase II y III llevados a cabo con dos vacunas profilácticas frente al VPH: Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos), una vacuna cuadrivalente que contiene partículas similares a virus (VLPs) de la región L1 de los tipos del VPH 6, 11, 16 y 18, y Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica), una vacuna bivalente que contiene VLPs de los tipos del VPH 16 y 18. En la actualidad, los análisis de fin de estudio de los ensayos clínicos de fase III de estas vacunas ya se han completado y se dispone de un amplio tiempo de seguimiento desde su inicio en los años 2000-1.

La evidencia científica sobre el perfil de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las dos vacunas VPH está bien establecida. Ambas vacunas obtuvieron resultados excelentes de seguridad. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones leves a moderadas en el lugar de la inyección sin diferencias significativas en la aparición de efectos adversos sistémicos graves y no graves en los grupos vacunados respecto a los grupos control. Altamente inmunogénicas, ambas vacunas inducen títulos elevados de anticuerpos en virtualmente todos los vacunados y constantes a lo largo de los años.

Ambas vacunas han demostrado ser altamente eficaces y presentar eficacias similares para prevenir un amplio abanico de variables clínicas en mujeres jóvenes (15 a 26 años): desde infecciones persistentes cervicales hasta CIN3 en mujeres naïve para el tipo de VPH correspondiente en el momento de la vacunación. Hasta la fecha no hay signos de disminución de la protección a lo largo del tiempo. Ambas vacunas también presentan protección cruzada parcial frente a infección y enfermedad causadas por un número limitado de VPHs no vacunales relacionados filogenéticamente. La infección por un tipo de VPH vacunal no inhibe la prevención para el resto de tipos de VPH vacunales. Sin embargo, las vacunas no tienen acción terapéutica para inducir regresión o prevenir la progresión de infecciones ya establecidas.

Gardasil® también ha demostrado alta protección frente a verrugas genitales y neoplasia vulvar/vaginal asociada a los tipos de VPH vacunales. En otros ensayos, Gardasil® ha demostrado también protección frente a infección incidente y CIN en mujeres de 25 a 45 años. Gardasil® también ha demostrado protección en hombres frente a infección incidente, verrugas genitales y AIN por los tipos de VPH vacunales. Por su lado, Cervarix® también ha demostrado protección frente a infecciones anales y de la cavidad oral por los tipos de VPH incluidos en la vacuna.

Los estudios puente de inmunogenicidad y seguridad en niñas y niños adolescentes muestran excelentes respuestas

immunitarias y de seguridad. Estos resultados de no-inferioridad de respuesta a las mujeres jóvenes prevén una gran efectividad para los programas de vacunación adolescente.

Los excelentes resultados de estos estudios han llevado a las agencias reguladoras nacionales de numerosos países a autorizar el uso de Gardasil® y Cervarix® y a la financiación pública de amplias campañas de vacunación en mujeres preadolescentes y en algunos países en mujeres adolescentes, adultas jóvenes y/o hombres.

Los primeros datos de impacto poblacional nos presentan un futuro muy optimista. Las vacunas VPH han presentado una efectividad muy alta frente a las verrugas genitales en países que han implementado programas de vacunación sistemática con altas coberturas. Las verrugas genitales son el primer resultado clínico evaluable debido al intervalo corto de tiempo entre infección incidente y progresión a enfermedad clínica. Sin embargo, todavía faltan unos años para poder evaluar completamente la efectividad de esta intervención y en todo el espectro de enfermedad relacionada con el VPH. Múltiples estudios post-autorización están en curso y el seguimiento de las cohortes vacunadas en los grandes ensayos de fase III continúa.

INTRODUCCIÓN

El presente artículo revisa los principales resultados de los ensayos clínicos de las vacunas VLP (partículas similares a virus) contra el virus del papiloma humano (VPH) publicados hasta Julio de 2013. Los ensayos revisados se engloban en dos categorías: estudios de eficacia con variables de desenlace virológicas y clínicas, y estudios puente de inmunogenicidad cuyas variables de desenlace se limitaron a la seguridad y los títulos séricos de anticuerpos anti-VLP. Aunque los ensayos clínicos de Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos) y Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) se presentan juntos, hay que ser cauteloso a la hora de comparar directamente sus resultados debido a las diferencias en el diseño de los ensayos, los análisis estadísticos y las metodologías utilizadas para generar los datos publicados.

Este artículo basa parte de sus contenidos en otra revisión recientemente publicada (1).

FORMULACIÓN DE LAS VACUNAS VPH

Tanto Cervarix® como Gardasil® son vacunas de subunidades no infecciosas compuestas principalmente por partículas similares al virus (VLP). Las VLP se autoensamblan espontáneamente a partir de copias de L1, la proteína

estructural principal del virus (2). Aunque denominadas “similares al virus”, las VLP son partículas completamente no-infecciosas y no-oncogénicas, ya que no contienen ADN del genoma viral, necesario para desarrollar este tipo de actividad. Las vacunas VLP se basan en la formación de una estructura que se asemeje lo suficiente a la cápside real del virus como para inducir una respuesta de anticuerpos que posteriormente sea capaz de reaccionar e inactivar el virus auténtico (3).

Aunque ambas vacunas se basan en el mismo sistema de VLP, difieren en algunos aspectos como la valencia, dosis, adyuvantes y sistema de producción (Tabla I) (4).

Cervarix® es una vacuna bivalente que contiene VLP de los VPHs 16 y 18, los dos genotipos que causan el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino, y aún una mayor proporción de cánceres asociados al VPH de vulva, vagina, pene ano y orofaringe (5-7). Gardasil® está dirigida también a estos dos tipos oncogénicos, pero además contiene VLPs de los VPHs 6 y 11, los cuales se estima que causan aproximadamente el 90% de las verrugas genitales externas (8). Ambas vacunas deben conservarse refrigeradas y se administran mediante inyección intramuscular en la región deltoidea. En cuanto a la pauta de administración, hay ligeras diferencias con la segunda dosis.

Cada tipo de VLP se produce y purifica por separado y, durante la formulación final, se mezclan los distintos tipos. Además de la valencia, otra diferencia entre las dos vacunas es la elección del adyuvante. Las dos vacunas utilizan distintas sales de aluminio. La vacuna Gardasil® utiliza sólo un adyuvante de aluminio (hidroxifosfato sulfato de aluminio), mientras el sistema adyuvante de Cervarix®, denominado AS04, contiene monofosforil lípido A (MPL), una forma detoxificada de lipopolisacárido (LPS) y hidróxido de aluminio (9). Los adyuvantes basados en sales de aluminio inducen característicamente una respuesta tipo Th2. Esta respuesta también se observó al combinarse el adyuvante de aluminio de Merck con las VLPs del VPH. Sin embargo, el MPL activa respuestas inmunológicas innatas a través de moléculas receptoras toll-like (RTL), de esta manera puede inducir un patrón de diferenciación Th1/Th2 mixta en células T humanas (10, 11). GlaxoSmithKline (GSK) ha publicado que los títulos de anticuerpos anti-VLP en mujeres se doblan cuando las VLPs se formulan con AS04 respecto a cuando lo hacen con hidróxido de aluminio (12).

Diseños de los ensayos clínicos de eficacia

La Tabla II resume las características de los principales ensayos clínicos de eficacia de las vacunas VPH en mujeres. En los dos últimos años, se han reportado los resultados de dos pequeños estudios de fase II de eficacia y tres estudios de fase III relativamente grandes (Tabla II) (3-19). Todos ellos son ensayos aleatorizados, de doble ciego, con uso de placebo en el grupo control y realizados en mujeres jóvenes (media de edad, 20 años) excepto los ensayos VIVIANE y FUTURE III que incluyeron a mujeres de más de 25 años y de 24 a 45 años, respectivamente. Las participantes fueron reclutadas en múltiples centros de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Asia y Australia.

Con el objetivo primario de evaluar la inmunoprofilaxis, en los ensayos de eficacia se estableció como criterio de exclusión un número determinado de parejas sexuales a lo largo de la vida –cinco o más para la vacuna cuadrivalente y siete o más para la vacuna bivalente– para reducir el porcentaje de mujeres con exposición previa a una infección genital por el VPH. Sin embargo no se excluyó ni de la aleatorización ni de la vacunación a mujeres con infección prevalente, determinada como la presencia de ADN del VPH en el tracto genital, ni con evidencia de exposición en el pasado, medida por la presencia de anticuerpos anti-VLP en suero.

En cuanto a la definición de las variables de eficacia, el resultado de más interés, la prevención del cáncer cervical y otros cánceres anogenitales, no se pudo plantear como una variable de eficacia viable para este tipo de ensayos. El tamaño de muestra y duración del ensayo necesarios eran prácticamente inmanejables, ya que el cáncer es un resultado poco frecuente de una infección persistente por VPH y habitualmente tarda décadas en desarrollarse a partir de la infección incidente. Aparte, el cáncer como variable de eficacia no es válido éticamente. En los ensayos las mujeres están sometidas a un seguimiento estrecho para la detección y eliminación de lesiones precancerosas de alto grado antes de que progresen a cáncer.

Las variables de eficacia primarias y secundarias utilizadas en los distintos ensayos se indican en la Tabla II. La neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 2 o más severa (CIN2+) ha sido recomendada por la FDA y otras autoridades reguladoras como la variable clínica sustituta para el cáncer de cuello uterino. Todos los ensayos clínicos fueron diseñados para

Tabla I. Características de las vacunas VLP del VPH

	Gardasil®	Cervarix®
Fabricante	Merck & Co., Inc.	GlaxoSmithKline
Tipos de VLP	6/11/16/18	16/18
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg
Células productoras	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1	Línea celular del insecto <i>Trichoplusia ni</i> (Hi-5) infectada con baculovirus recombinante que expresa L1
Adyuvante	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)
Pauta de administración	0, 2, 6 meses Intramuscular en deltoideos	0, 1, 6 meses Intramuscular en deltoideos
VLP: partícula similar a virus. Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos); Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) (4)		

Tabla II. Resumen de los principales ensayos clínicos de eficacia de fase III de las vacunas VPH en mujeres

Característica	Cervarix®			Gardasil®		
	PATRICIA (HPV-008) (13)	Costa Rica Vaccine Trial (CVT) (14)	VIVIANE (HPV-015) (15, 21)	FUTURE I (17)	FUTURE II (18)	FUTURE III (19)
Fase	III	III	III	III	III	III
Control	Vacuna contra el virus de la hepatitis A	Vacuna contra el virus de la hepatitis A	500 µg de hidróxido de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Nº participantes	18.644	7.466	5.775	5.455	12.167	3.819
Edad media (años) (rango)	20 (15-25)	21 (18-25)	≥ 26	20 (16-24)	20 (15-26)	34 (24-45)
Nº de parejas sexuales	≤ 6	Sin límite	Sin límite	≤ 4	≤ 4	Sin límite
Estado	Finalizado	Finalizado	En curso	Finalizado	Finalizado	Finalizado
Frecuencia de cribado	12 meses	12 meses	–	6 meses	12 meses	6 meses
Duración media de seguimiento	48 meses	50 meses	–	36 meses	36 meses	36 meses
Variables de eficacia primarias	CIN2+ por VPHs 16/18	CIN2+ por VPHs 16/18	IP y CIN1+ por VPHs 16/18	CIN1+, AIS, VG, VIN, y VaIN por VPHs 6/11/16/18	CIN2+, AIS por VPHs 16/18	IP, CIN1+, AIS, VG, VIN y VaIN por VPHs 6/11/16/18
Variables de eficacia secundarias	IP o CIN1+ por cualquier VPH; efectos adversos	IP o CIN1+ por cualquier VPH; efectos adversos	Inmunogenicidad y efectos adversos	Efectos adversos	Efectos adversos	Inmunogenicidad y efectos adversos

IP: Infección persistente; VG: verrugas genitales; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIN1+: CIN grado 1 o más severa; CIN2+: CIN grado 2 o más severa. VIN: neoplasia intraepitelial vulvar. VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal. AIS: adenocarcinoma in situ

hacer un seguimiento de las mujeres durante al menos cuatro años. Es importante destacar que los análisis de final de estudio tienen suficiente poder estadístico como para evaluar la eficacia ante CIN3, el más inmediato y más ampliamente aceptado como precursor real del cáncer cervical.

La periodicidad entre cribados (toma de células cervicales exfoliadas para citología y/o detección de ADN del VPH) fue de seis o doce meses. La periodicidad es una variable importante porque con periodicidades más cortas se detectan más casos de infección y enfermedad y este incremento puede estar representado en gran parte por casos de infección transitoria. Es importante destacar la composición de la vacuna administrada al grupo control porque los datos de seguridad de la vacuna en investigación muchas veces se presentan en relación a los datos para la vacuna control, ya sea sólo con el adyuvante basado en aluminio para los ensayos de Gardasil® o una vacuna activa (vacuna contra el Virus de la Hepatitis A para los ensayos de Cervarix®). Estas vacunas control se asocian a algunos efectos secundarios, aunque relativamente leves y aceptables. En sólo un caso, un estudio puente de inmunogenicidad de Gardasil® que se describe más adelante (20), se utilizó un placebo verdadero (suero salino) como agente de comparación.

Análisis estadísticos y definición de cohortes

La comprensión de los resultados publicados de los ensayos clínicos puede resultar difícil para el público no experto porque se presentan varios tipos de análisis, incluyendo el análisis por protocolo (PPE/ATP-E), por intención de tratar modificada

(MITT/TVC-E) y por intención de tratar (ITT/TVC) (Tabla III). Aunque los criterios de inclusión de las participantes en cada tipo de análisis varían en función del estudio, el análisis por protocolo es el más restringido, ya que sólo incluye a los participantes “ideales” que cumplen correctamente todos los criterios del protocolo del ensayo clínico. Por consiguiente, un análisis por protocolo (PPE para Gardasil® y ATP-E para Cervarix®) puede considerarse como la prueba de principio y el que mejor representa el escenario para la evaluación de la efectividad de la vacuna cuando se administra en condiciones idóneas. En el otro extremo del espectro estaría el análisis por intención de tratar (ITT para Gardasil® y TVC para Cervarix®), que incluye a todos los individuos que participan en el ensayo y que hayan recibido al menos una dosis de la vacuna. Los análisis por intención de tratar pueden considerarse una aproximación de la efectividad de la intervención en la población general, cuando se administra en condiciones próximas a las reales, aunque posiblemente los sujetos que participan en el ensayo no sean totalmente representativos de la misma. Los análisis MITT (Gardasil®) o TVC-E (Cervarix®) ocupan un terreno intermedio entre los dos anteriores por protocolo y por intención de tratar, al excluir a algunos participantes que incumplen aspectos específicos del protocolo del ensayo clínico y sirven para estimar la efectividad real en distintos subgrupos de la población.

Los análisis por protocolo fueron los principales para todos los ensayos. Estos análisis se restringieron a mujeres seronegativas en el reclutamiento para los tipos del VPH incluidos en la vacuna y negativas para el ADN de los tipos del VPH vacunales tanto en el reclutamiento como durante todo el ciclo de vacunación (PATRICIA -Ensayo del Papiloma frente al

Tabla III. Características de las mujeres incluidas en los distintos análisis

GARDASIL®: (Estudios FUTURE I/II +/- Merck 007)	Análisis por protocolo (PPE)	Análisis en mujeres susceptibles o naïve al genotipo relevante (MITT)	Análisis por intención de tratar (ITT)
Objetivo del análisis	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes y durante todo el periodo de administración de la vacuna</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes al inicio de la vacunación</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en todas las mujeres, con o sin VPH al inicio de la vacunación</i>
ADN de VPH en el reclutamiento	Negativo para VPH 6, 11, 16, 18 o VPH 16, 18	Negativo para los 14 tipos de VPH testados: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Indiferente
Serología VPH en el reclutamiento	Negativa para VPH 6, 11, 16, 18	Negativa para VPH 6, 11, 16, 18	Indiferente
Permanecer ADN VPH negativo	Hasta el mes 7	Indiferente	Indiferente
Citología en el reclutamiento	Indiferente	Negativa	Indiferente
Dosis	3 dosis dentro del año	Al menos 1 dosis	Al menos 1 dosis
Cumplimiento del protocolo:	Sin violaciones	Pueden haber violaciones	Pueden haber violaciones
Inicio recuento de casos:	1 mes después de la 3ª dosis	1 día después de la 1ª dosis	1 día después de la 1ª dosis
Número de vacunadas	7.864	4.616-4.689 según tipo de VPH o variable de eficacia analizados	8.562
Número de controles	7.865	4.680-4.735 según tipo de VPH o variable de eficacia analizados	8.598
CERVARIX® (Estudio PATRICIA)	Análisis por Protocolo (ATP-E)	Análisis en toda la cohorte naïve vacunada para eficacia (TVC-E)	Análisis en toda la cohorte vacunada (TVC)
Objetivo del análisis	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes durante todo el periodo de administración de la vacuna</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes al inicio de la vacunación</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en todas las mujeres con o sin VPH al inicio de la vacunación</i>
ADN de VPH en el reclutamiento	Negativo para VPH 16, 18	Negativo	Indiferente
Serología VPH en el reclutamiento	Análisis estratificado	Análisis estratificado	Indiferente
Permanecer ADN VPH negativo	Hasta el mes 6	Indiferente	Indiferente
Citología en el reclutamiento	Normal o de bajo grado	Normal o de bajo grado	Indiferente
Dosis	3 dosis	Al menos 1 dosis	Al menos 1 dosis
Cumplimiento del protocolo	Sin violaciones	Pueden haber violaciones	Pueden haber violaciones
Inicio recuento de casos	1 día después de la 3ª dosis	1 día después de la 1ª dosis	1 día después de la 1ª dosis
Número de vacunadas	7.338	5.466	8.694
Número de controles	7.305	5.452	8.708

Cáncer en Adultos Jóvenes - Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults-) o hasta un mes después de la última dosis [Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease (Mujeres unidas para reducir unilateralmente la enfermedad endo/ectocervical)] (FUTURE) I/II) y que recibieron las tres dosis de vacuna dentro de los límites de tiempo especificados y no incumplieron el protocolo (Tabla III). El recuento de casos para los análisis por protocolo empezó un mes después de recibir la tercera dosis. Los análisis ITT/TVC y MITT/TVC-E incluyeron a mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna y la determinación de casos empezó un mes después de recibir la primera dosis (Tabla III). Sin embargo, una diferencia muy importante respecto a los análisis por intención de tratar (ITT para Gardasil® y TVC para Cervarix®), es que en los análisis MITT (FUTURE I y II) o

TVC-E (PATRICIA) las mujeres positivas en el reclutamiento para alguno de los tipos incluidos en la vacuna fueron excluidas del análisis para ese tipo en concreto. En cambio, en los análisis ITT y TVC, las mujeres fueron incluidas incluso si tenían una infección prevalente o lesiones cervicales causadas por algún tipo incluido en la vacuna. La mayoría de los análisis PPE, ATP-E, MITT y TVC-E fueron específicos para los tipos del VPH incluidos en la vacuna, aunque en algunos casos también se reportó protección contra tipos no vacunales.

Dependencia del tiempo de las medidas de eficacia

Es importante destacar que las medidas de impacto que se utilizan para presentar los resultados (la eficacia y la diferencia en las tasas de enfermedad entre vacunados y controles) no son

Tabla III (continuación). Características de las mujeres incluidas en los distintos análisis

CERVARIX® (Estudio CVT Costa Rica Vaccine Trial) *	Análisis por Protocolo (ATP)	Análisis en toda la cohorte vacunada para eficacia	Análisis en toda la cohorte vacunada (ITT)
Objetivo del análisis	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes durante todo el periodo de administración de la vacuna</i>	No evaluado	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en todas las mujeres con o sin VPH al inicio de la vacunación</i>
ADN de VPH en el reclutamiento	Negativo para el tipo de VPH correspondiente	–	Indiferente
Serología VPH en el reclutamiento	Análisis estratificado	–	Indiferente
Permanecer ADN VPH negativo	Hasta el mes 6	–	Indiferente
Citología en el reclutamiento	No necesitaron biopsia ni tratamiento durante los 6 primeros meses	-	Indiferente
Dosis	3 dosis en las ventanas definidas	–	Indiferente
Cumplimiento del protocolo	Sin violaciones	–	Pueden haber violaciones
Inicio recuento de casos	1 día después de la 3ª dosis	–	1 día después de la 1ª dosis
Número de vacunadas	7.338	–	8.694
Número de controles	7.305	–	8.708

* CVT es un ensayo patrocinado por el gobierno de los Estados Unidos en Guanacaste Costa Rica, a diferencia del resto de ensayos que están patrocinados por las propias compañías farmacéuticas y son multicéntricos incluyendo diversos lugares de Europa, Asia, América y Australia.

medidas absolutas del funcionamiento de una vacuna, sino más bien variables dependientes del tiempo. La dependencia del tiempo es más pronunciada en los análisis ITT que en los ATP, y para las lesiones de alto grado más que para las variables de eficacia de infección o de lesiones de bajo grado. Por ejemplo, la Figura 1 muestra la curva de tiempo hasta el evento para la adquisición de CIN3/AIS relacionado con VPH 6/11/16/18 en la cohorte ITT de vacunadas con Gardasil® y placebo (22). En el primer año no se observó ninguna reducción de la incidencia de la enfermedad, mientras que a partir de entonces se observó una reducción progresiva, llegando a ser del 47% a los 3,5 años. La falta de significancia en la eficacia o en la diferencia en las tasas de enfermedad durante los meses iniciales puede ser explicada por el hecho de que normalmente hacen falta muchos meses para desarrollar la enfermedad a partir de la infección incidente, sobre todo para CIN3 (23). La mayoría de casos tempranos de CIN3 son consecuencia de infecciones prevalentes, no incidentes. Al estar los sujetos aleatorizados, el porcentaje de sujetos con infección prevalente en el grupo de vacuna y en el de control deben ser semejantes. Por tanto, sólo después de que un número sustancial de casos de enfermedad se hayan desarrollado a partir de una infección incidente, la prevención preferencial por la vacuna de la infección incidente conducirá a una divergencia significativa de las dos curvas. Tendencias similares se observaron para Cervarix® (13).

Si el seguimiento de los ensayos se prolongara más allá de 4 años, la previsión es que la eficacia y diferencia en las tasas acumuladas continuaría aumentando si las vacunas mantuvieran su efecto protector frente a la infección incidente. Sin embargo, en muchos países la tasa de divergencia de las curvas seguramente se reduciría en los años posteriores a medida que las cohortes pasaran el pico de adquisición de infección por VPH.

La dependencia en el tiempo es un efecto menos pronunciado en los análisis ATP, ya que los sujetos con infección prevalente o con enfermedad al inicio son excluidos.

Eficacia profiláctica frente a los tipos del VPH incluidos en la vacuna en mujeres jóvenes

La eficacia profiláctica de los análisis de final de estudio de los ensayos clínicos de fase III frente a la infección persistente y la enfermedad genital asociada a los tipos del VPH incluidos

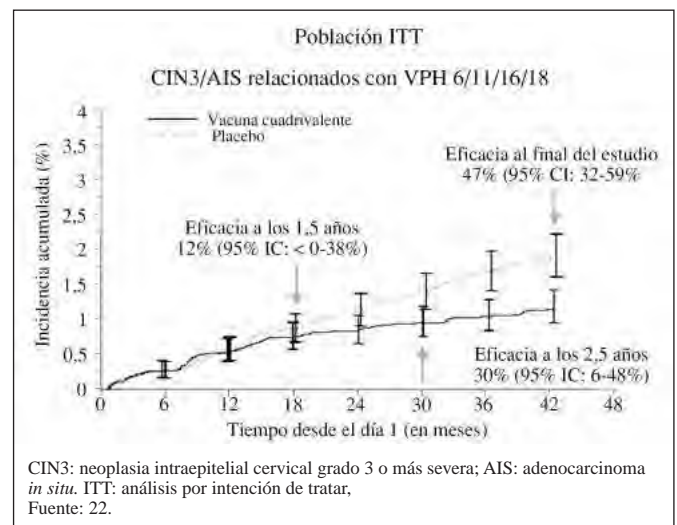


Figura 1. La eficacia y la diferencia de tasas son variables dependientes del tiempo. Curvas de tiempo hasta el evento para la adquisición de CIN3/AIS relacionado con VPH 6/11/16/18 en la cohorte ITT de vacunadas con Gardasil® vs.

en la vacuna se presenta en la Tabla IV. La eficacia fue consistentemente elevada tanto en las cohortes ATP (análisis por protocolo) como en las ITT (análisis por intención de tratar).

Gardasil®

En los análisis finales de mujeres susceptibles o naïve al genotipo relevante (MITT) se pudo observar una alta eficacia del 100% de Gardasil frente a CIN3 relacionado con los tipos de VPH vacunales (22). Como era de esperar la eficacia fue considerablemente menor en el análisis por intención de tratar (ITT), del 45,1%, puesto que este análisis incluye mujeres con infección prevalente al inicio y las vacunas VLP frente a VPH no parecen inducir la regresión de infecciones ya establecidas (ver Tabla IV). La eficacia frente a CIN3 fue notablemente menor en los análisis que no tenían en cuenta el tipo de VPH: 43% en la cohorte MITT y 16,4% en la cohorte ITT. Una eficacia mayor del 95% y del 75% se observó para VIN2/3 o VaIN2/3+ y verrugas genitales en las cohortes MITT y ITT respectivamente. La eficacia para estas variables clínicas fue también elevada en los análisis sin tener en cuenta el tipo de VPH, reflejando la predominancia de los VPH 6, 11, 16 y 18

en las lesiones genitales externas de las mujeres jóvenes. La disminución en las tasas absolutas fue particularmente alta en las verrugas genitales: 0,8 casos por 100 mujeres-año (se pasó de una tasa de 1,0 a 0,2 casos en la cohorte MITT y de 1,2 a 0,4 casos por 100 mujeres-año en la ITT, independientemente del tipo de VPH). Esta disminución es debida a la alta incidencia de verrugas genitales y su progresión relativamente rápida desde infección incidente a enfermedad clínica. Este último hallazgo confirma las observaciones de estudios preliminares de efectividad que muestran la disminución en las verrugas genitales como el primer beneficio sustancial en salud después de la administración de Gardasil® en programas poblacionales de vacunación con altas coberturas (24).

Cervarix®

En el ensayo PATRICIA, la eficacia frente a CIN3 en el análisis de la cohorte naïve para los tipos de VPH relevantes al inicio de la vacunación (TVC-naïve) fue del 100% (13). Como era de esperar, la eficacia fue menor para el análisis en toda la cohorte vacunada (TVC), del 45,7% (ver Tabla IV). Aunque la disminución absoluta en las tasas de enfermedad fue de 0,13

Tabla IV. Eficacia profiláctica de las vacunas VPH frente a lesiones anogenitales

	ATP	MITT	ITT
	% Eficacia (95% CI)	% Eficacia (95% CI)	% Eficacia (95% CI)
Gardasil®: FUTURE I/II			
A) Enfermedad genital relacionada con VPH 6/11/16/18			
CIN2	100 (94,7-100)	100 (88,4-100)	54,8 (40,8-65,7)
CIN3	96,8 (88,1-99,6)	100 (90,5-100)	45,1 (29,8-57,3)
AIS	100 (30,9-100)	100 (<0-100)	60,0 (<0-87,3)
VIN2/3 o VaIN2/3+	100 (82,6-100)	95,4 (71,5-99,9)	78,5 (55,2-90,8)
Verrugas genitales	–	96,4 (91,4-98,9)	79,5 (73,0-84,6)
B) Enfermedad genital independientemente del tipo de VPH			
CIN2	–	42,9 (20,2-59,5)	19,3 (5,7-31,0)
CIN3	–	43,0 (13,0-63,2)	16,4 (0,4-30,0)
AIS	–	100 (<1-100)	62,5 (<0-88,0)
VIN2/3 o VaIN2/3+	–	77,1 (47,1-91,5)	50,7 (22,5-69,3)
Verrugas genitales	–	82,8 (74,3-88,8)	62,0 (53,5-69,1)
Cervarix®: PATRICIA			
A) Enfermedad genital relacionada con VPH 16/18			
CIN2+	94,9 (87,7-98,4)	99,0 (94,2-100)	60,7 (49,6-69,5)
CIN3+	91,7 (66,6-99,1)	100 (85,5-100)	45,7 (22,9-62,2)
AIS	100 (-8,2-100)	100 (15,5-100)	70 (-16,6-94,7)
B) Enfermedad genital independientemente del tipo de VPH			
CIN2+	–	64,9 (52,7-74,2)	33,1 (22,2-42,6)
CIN3+	–	93,2 (78,9-98,7)	45,6 (28,8-58,7)
AIS	–	100 (31,0-100)	76,9 (16,0-95,8)

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIN2+: CIN grado 2 o más severa. VIN: neoplasia intraepitelial vulvar. VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal. AIS: adenocarcinoma *in situ*.
Fuentes: 13, 22, 28

casos por 100 mujeres-año. Recientemente, en una conferencia se presentaron resultados de protección significativa frente a VIN1+ y VaIN1+ relacionados con VPH 16/18 en ambas cohortes.

En la actual ficha técnica de Cervarix® ya se recoge la indicación para la prevención de lesiones premalignas vulvares y vaginales, junto a la indicación de la prevención de lesiones cervicales premalignas (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf).

La eficacia del 93,2% frente a CIN3 en el análisis TVC-naïve independientemente del tipo de VPH ha recibido una atención considerable (ver Tabla IV). Sin embargo, la efectividad a largo plazo tanto de Cervarix® como de Gardasil® en las campañas de vacunación a adolescentes no es probable que equipare el alto nivel de eficacia frente a CIN3 observado en los ensayos clínicos. Los VPH 16 y 18, y, en menor medida, los otros tipos de VPH frente a los cuales las vacunas han presentado protección cruzada (ver más adelante), están más presentes en las lesiones CIN3 de aparición reciente tras la infección incidente (23). Los CIN3 causados por tipos de VPH frente a los cuales las vacunas aparentemente no ofrecen ninguna protección, normalmente aparecen más tarde, y por tanto es menos probable que contribuyan al análisis de eficacia del ensayo a los 4 años que como lo harán durante toda la vida de la mujer. Además, es posible que la protección frente a los tipos de VPH no incluidos en la vacuna disminuya más rápidamente que la de los tipos vacunales (discusión más adelante) (25).

En el estudio independiente de Costa Rica, CVT (ver Tablas II y III), se confirmó la alta eficacia de Cervarix® frente a infección persistente por VPH 16 y 18 (90,9% en la cohorte ATP y de 49,0% en la ITT) (26), resultados muy similares obtenidos en el ensayo PATRICIA. En los análisis por edad se observó que en la cohorte ATP, la eficacia y la disminución absoluta de las tasas de infección resultaron ser muy similares entre los distintos grupos de edad, pero variaban en la cohorte ITT. La eficacia frente a infección persistente por VPH 16 y 18 al año en el análisis ITT pasaba de 68,9% en las mujeres de 18-19 años a 21,8% en las de 24-25 años (p de tendencia =0,005). Estos datos de eficacia sugieren que el beneficio de la vacunación es máximo cuando se administra a mujeres jóvenes antes del inicio de relaciones sexuales (26). En este mismo estudio se obtuvieron muestras anales, y los análisis de eficacia frente a infección anal sugieren una alta protección en las mujeres jóvenes, particularmente en las mujeres naïve al inicio del ensayo (27).

Protección cruzada: eficacia profiláctica frente a tipos de VPH no vacunales

Gardasil® y Cervarix® han demostrado evidencia de diversos grados de protección cruzada frente a genotipos VPH no vacunales (26, 29-31). La protección cruzada frente a tipos no vacunales es de especial importancia, puesto que los tipos de VPH no incluidos en las vacunas se asocian aproximadamente con el 30% de los cánceres cervicales a nivel mundial (5). Tanto Gardasil® como Cervarix® presentaron protección significativa frente a tipos de VPH relacionados con VPH 16 (especie A9), del 21,9% y 27,6% respectivamente (ver Tabla V) (29, 30). Cervarix® demostró eficacia significativa frente a tres tipos A9: VPH 31, 33 y 52, mientras que Gardasil® demostró eficacia significativa frente al VPH 31. Cervarix®,

pero no Gardasil®, también demostró protección significativa frente a infección por las especies A7 (relacionadas con VPH18). Especialmente, Cervarix® proporcionó una protección relativamente fuerte frente a VPH45, del 79% (ver Tabla V). La eficacia de Cervarix® fue significativamente mayor para la infección persistente asociada a VPH 31 (77,1% para Cervarix® vs 46,2% para Gardasil®), infección persistente asociada a VPH 45 (79,0% vs 7,8%), CIN2+ asociado a VPH 33 (82,3% vs 24,0%) y CIN2+ asociado a VPH 45 (100% vs 51,9%) (31). La evaluación de la protección cruzada frente a lesiones es complicada, puesto que muchas mujeres presentan infección por más de un tipo de VPH. Aparte, las infecciones por VPH 16 y 18 tienden a progresar más rápido a CIN que el resto de tipos (23). Por ejemplo, para CIN2+ asociado a cualquiera de 12 tipos de VPH oncogénicos no vacunales, la eficacia en la cohorte TVC-naïve de Cervarix® fue del 56,2% (37,2-65,0%), pero disminuyó y perdió significación estadística si las lesiones coinfectadas con VPH16/18 se excluían 17,1% (-25,5-45,4%). Sin embargo, las eficacias correspondientes frente a CIN3+ fueron significativas en ambos casos, 91,4% (65,0-99,0%) y 81,9% (17,1-98,1%), respectivamente (ver Tabla V).

Por tanto, la eficacia frente a infecciones y lesiones asociadas a los tipos de VPH 31, 33 y 45 fue mayor para Cervarix® que para Gardasil®, aunque no todas las diferencias fueron estadísticamente significativas y pueden ser atribuibles al diseño de los ensayos (31).

Con un seguimiento a más largo plazo, se ha observado que la eficacia frente a infección persistente por VPH 31 y 45 en los ensayos de Cervarix® parece ir disminuyendo con el tiempo (32). La duración de la protección cruzada es crucial para evaluar el impacto poblacional de las actuales vacunas VPH frente a tipos no vacunales, pero todavía son necesarios más datos para establecer la duración de esta protección cruzada.

En el estudio CVT, también se observó protección cruzada parcial frente a infección anal en el análisis combinado de los VPH 31,33 y 45, con una protección del 49,4% (30,3-63,6%) en la cohorte completa (27).

Eficacia en mujeres con exposición previa a los tipos vacunales

Las niñas de 10-14 años, principal objetivo de las campañas de vacunación, tienen una exposición previa mínima a los tipos de VPH incluidos en las vacunas. Sin embargo, en las mujeres jóvenes que se incluyen en las campañas de rescate o *catch-up* sí que hay que considerar la seguridad y la eficacia de las vacunas VPH después de tener una infección por VPH 16 o 18. Por ejemplo, en PATRICIA, al inicio del estudio el 7%, de las mujeres eran positivas para DNA cervical por VPH16 ó 18 y el 19% tenían evidencia serológica de infección por VPH16 o 18 (33). En el FUTURE I y II combinados, el 19,8% de las mujeres tenía serología positiva para VPH 6, 11, 16 o 18 al inicio y un 26,8% eran positivas para PCR-DNA o serología por alguno de los tipos vacunales (34). Es importante destacar que las medidas serológicas de exposición previa a las infecciones genitales por VPH infraestiman sustancialmente las tasas reales de exposición previa a la infección, puesto que no todas las mujeres con evidencia de infección cervicovaginal seroconvierten ni todas las que seroconvierten mantienen los títulos a lo largo del tiempo (35).

Tabla V. Protección cruzada frente a infección persistente, CIN2+ y CIN3+ (incluyendo o excluyendo lesiones coinfectadas con VPH 16 y 18)

Ensayo		Eficacia (IC 95%)		
		FUTURE I/II	PATRICIA	CVT
Vacuna		Gardasil®	Cervarix®	Cervarix®
Cohorte		ITT-Naive	TVC-Naive	ATP
Media de seguimiento		3,6 años	3,3 años	4 años
Infección persistente a los 6 meses				
VPH 31		46,2 (15,3-66,4)*	77,1 (67,2-84,4)*	64,7 (42,6-78,9)*
VPH 33		28,7 (-45,1-65,4)	43,1 (19,3-60,2)*	32,1 (-41,1-68,2)
VPH 52		18,4 (-20-45,0)	18,9 (3,2-32,2)*	19,6 (-8,1-40,4)
VPH 58		5,5 (-54,3-42,2)	-6,2 (-44,0-21,6)	2,8 (-48,0-36,2)
VPH 45		7,8 (-67,0-49,3)	79,0 (61,3-89,4)*	73,0 (45,3-87,8)*
VPH no vacunales A9 (relacionados con VPH 16)		21,9 (0,6-38,8)*	27,6 (17,6-36,5)*	–
VPH no vacunales A7 (relacionados con VPH 18)		14,8 (-19,9-39,6)	22,3 (8,4-34,2)*	–
CIN2+				
VPH 31	incluyendo coinfección VPH 16/18	70,0 (32,1-88,2)*	89,4 (65,5-97,9)*	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	57,4 (-2,0-83,9)	83,4 (43,3-96,9)*	–
VPH 33	incluyendo coinfección VPH 16/18	24,0 (-71,2-67,2)	82,3 (53,4-94,7)*	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	-21,6 (-214,2-51,9)	76,3 (35,5-93,0)*	–
VPH 45	incluyendo coinfección VPH 16/18	-51,9 (-1717,8-82,6)	100 (41,7-100)*	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	–	100 (-429,7-100)	–
VPH 52	incluyendo coinfección VPH 16/18	25,2 (-46,4-62,5)	30,4 (-45,0-67,5)	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	-1,3 (-111,0-51,4)	-132,3 (-637,5-16,2)	–
VPH 58	incluyendo coinfección VPH 16/18	18,9 (-64,7-60,7)	36,1 (-58,6-75,6)	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	-15,8 (-156,3-47,0)	-11,9 (-233,4-61,7)	–
Combinación VPHs ^{a,b}	incluyendo coinfección VPH 16/18	32,5 (6,0-51,9)*^a	56,2 (37,2-69,9)*^b	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	–	17,1 (-25,5-45,4) b	–
CIN3+				
Combinación VPHs ^{a,b}	incluyendo coinfección VPH 16/18	–	91,4 (65,0-99,0)*	–
	excluyendo coinfección VPH 16/18	–	81,9 (17,1-98,1)*	–

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIN2+: CIN grado 2 o más severa; CIN3+: CIN grado 3 o más severa.
 *Estadísticamente significativo.
^a Gardasil®: combinación de 10 tipos no vacunales: VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59.
^b Cervarix®: combinación de 12 tipos no vacunales: VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68.
 Fuentes:26,29-31.

Estos estudios (33, 36) muestran cómo la infección prevalente por algún tipo de VPH no impide la inducción de protección por parte de la vacuna frente a la infección incidente por otro tipo de VPH. También parecen indicar que las respuestas de anticuerpos a la infección natural no protegen completamente a las mujeres de la reinfección, al contrario de los anticuerpos inducidos por la vacunación. Esta diferencia en la protección es probablemente debida a una generación de títulos de anticuerpos mucho menor por la infección natural. La mayoría de los controles seropositivos que posteriormente

positivizaron para VPH tenían títulos de anticuerpos por debajo de la media geométrica (33, 36). En el ensayo CVT, observaron que aquellas mujeres con títulos de anticuerpos mayores al inicio estaban mayormente protegidas de la infección incidente que aquellas con títulos bajos (37). Las tasas de ataque de dos a cinco veces más bajas en seropositivas respecto a las seronegativas, sugieren que los anticuerpos inducidos por la infección natural juegan un rol fundamental en la protección frente a la reinfección o puede ser que sean un marcador de inmunidad celular.

Eficacia terapéutica

Aunque las vacunas VLP fueron diseñadas específicamente para generar anticuerpos neutralizantes y, con ello, prevenir la infección, también se mostró que inducían respuestas inmunocelulares a la L1 en modelos animales y en algunos ensayos clínicos (38, 39). Por lo tanto, es de interés examinar si las vacunas podrían inducir la regresión de infecciones o lesiones genitales causadas por el VPH. Se examinó la actividad terapéutica de Cervarix® en un análisis secundario del ensayo costarricense con Cervarix® (40). No se detectaron diferencias significativas en la tasa de remisión de infecciones prevalentes por el VPH 16 ó 18 en el grupo que recibió la vacuna VLP frente a los controles a los 6 ó 12 meses después de la primera vacunación (33,4% versus 31,6% y 48,8% versus 49,8%, respectivamente). La vacuna tampoco indujo la remisión de infecciones genitales por otros tipos del VPH. La actividad terapéutica de Gardasil® también fue examinada en el ensayo FUTURE II. No se detectaron diferencias significativas en la tasa de progresión de infecciones prevalentes por el VPH 16 ó 18 a CIN2+ en el grupo que recibió la vacuna VLP frente al grupo placebo (11,1% versus 11,9%) (18). Por lo tanto, las vacunas VLP anti-VPH parecen carecer de un efecto significativo sobre las tasas de regresión o progresión de infecciones cervicales prevalentes en el momento de la vacunación. No se ha presentado análisis sobre la actividad terapéutica frente a lesiones en los genitales externos. Sin embargo, tanto en estas lesiones como en las displasias cervicales, la L1 no se expresa a niveles detectables en el epitelio basal donde se cree que se mantiene la infección vírica. Por lo tanto, parece poco probable que una vacuna VLP induzca la regresión de lesiones en los genitales externos.

Eficacia en mujeres adultas de 24 a 45 años

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo multicéntrico con Gardasil® en 3.819 mujeres con edades comprendidas entre los 24 y 45 años de edad (ver Tabla II) (19). Estos resultados confirman y extienden los resultados obtenidos previamente en que se concluía que las mujeres adultas más mayores sin evidencia previa de exposición a los tipos vacunales se podían beneficiar de la vacunación (41). La eficacia para la combinación de infección persistente, CIN y/o lesiones genitales externas relacionados con los tipos de VPH vacunales fue del 88,7% (ver Tabla VI). En el caso de mujeres adultas más mayores, el análisis ITT es el que tiene mayores implicaciones en salud pública, puesto que no se contempla hacer un cribado previo sistemático para vacunar solamente a las seronegativas y/o DNA negativas. La eficacia de la combinación de variables de eficacia en la población ITT fue de 47,2% para los tipos vacunales. Desde una perspectiva salubrista, el análisis con mayor relevancia es el impacto global en los procedimientos cervicales y de genitales externos en la cohorte ITT independientemente del tipo de VPH. Las disminuciones en las tasas de colposcopia, biopsia y tratamiento definitivo fueron modestas y estadísticamente no-significativas, del 6,8%, 6,4% y 2,4% respectivamente. El perfil de seguridad fue similar al de las mujeres más jóvenes, con un ligero aumento del número de efectos adversos locales en el lugar de la inyección en las vacunadas en comparación con los controles (76,2% vs 64,2%).

Tabla VI. Eficacia de Gardasil® frente a infección persistente y lesiones relacionadas con los VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 24 a 45 años

	ATP	ITT
	% Eficacia (IC 95%)	% Eficacia (IC 95%)
Infección persistente, CIN o lesiones genitales externas	88,7 (78,1-94,8)	47,2 (33,5-58,2)
Infección persistente	89,6 (79,3-95,4)	49,0 (35,5-59,9)
CIN – cualquier grado	94,1 (62,5-99,9)	47,5 (16,3-67,7)
CIN2/3	83,3 (-37,6-99,6)	22,4 (-42,5-58,3)
Lesiones genitales externas	100 (30,8-100)	8,5 (-126,6-63,4)

CIN: neoplasia intraepitelial cervical.
Fuente: 19.

Una comunicación reciente a congreso, mostraba resultados prometedores de Cervarix® frente a infección persistente y CIN1+ relacionados con VPH 16 y 18 en mujeres a partir de 26 años (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf) (Tabla II). Aunque los resultados definitivos todavía no se han publicado, los datos de eficacia e inmunogenicidad en mujeres mayores de 26 años están recogidos en la ficha técnica de Cervarix® (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf).

Eficacia en hombres

La eficacia de Gardasil® se estudió en un ensayo con 4.065 hombres con edades comprendidas entre 16 y 26 años de 18 países (42). Entre los hombres sin infección previa y que recibieron las tres dosis de la vacuna, la eficacia en la prevención de lesiones en genitales externos asociadas a los genotipos vacunales fue del 90,4% (ver Tabla VII), considerando lesiones en genitales externos a las verrugas genitales externas (condilomas), la neoplasia intraepitelial peniana, perianal o perineal de cualquier grado (PIN) o cáncer en alguna de estas localizaciones. La eficacia en prevenir la infección persistente por los tipos 6, 11, 16 y 18 fue del 85,6%. En la cohorte ITT, que incluía todos los hombres del estudio independientemente de la presencia o no de infección previa o concurrente, las eficacias fueron del 65,5% para lesiones genitales externas y del 47,8% para infección persistente (ver Tabla VII). La protección significativa frente a lesiones genitales externas en ambas cohortes e independientemente del tipo de VPH relacionado refleja la elevada proporción de verrugas genitales causada por los tipos vacunales 6 y 11. Los resultados de este estudio ha permitido la autorización de Gardasil® para la prevención de lesiones genitales externas en diversos países y en algunos de ellos incluso su inclusión en el calendario de vacunación para adolescentes, como en Estados Unidos, Canadá o Australia.

En hombres que declararon mantener relaciones sexuales con otros hombres, Gardasil® fue efectiva en un 77,5% para prevenir neoplasia anal intraepitelial (AIN) causada por los

Tabla VII. Eficacia de Gardasil® en hombres de 16 a 26 años

	ATPa	ITT
	% Eficacia (IC 95%)	% Eficacia (IC 95%)
Lesiones genitales externas^b		
Cualquier tipo de VPH	83,8 (61,2-94,4)	60,2 (40,8-73,8)
VPH 6, 11, 16, 18	90,4 (69,2-98,1)	65,5 (45,8-78,6)
Infecciones genitales persistentes^c		
VPH 6, 11, 16, 18	85,6 (73,4-92,9) ^d	47,8 (36,0-57,6)
VPH 6	–	44,7 (24,1-60,1)
VPH 11	–	59,4 (25,7-78,8)
VPH 16	78,7(55,5-90,9)	46,9 (28,6-60,8)
VPH 18	96,0 (75,6-99,9)	56,0 (28,2-73,7)
AIN (cualquier grado)^e		
Cualquier tipo de VPH	54,9 (8,4-79,1)	25,7 (-1,1-45,6)
VPH 6, 11, 16, 18	77,5 (39,6-93,3)	50,3 (25,7-67,2)
AIN2/3^e		
VPH 6, 11, 16, 18	74,9 (8,8-95,4)	54,2 (18,0-75,3)
Infección anal persistente^{c,e}		
VPH 6, 11, 16, 18	94,9 (80,4-99,4)	59,4 (43,0-71,4)
VPH 6	92,1 (47,2-99,8)	62,5 (37,5-78,2)
VPH 11	100 (-15,5-100)	53,7 (7,5-78,0)
VPH 16	93,8 (60,0-99,9)	54,0 (23,9-2,9)
VPH 18	100 (51,5-100)	49,5 (11,3-72,1)

AIN: neoplasia intraepitelial anal.
^a Cohorte ATP: Seronegativos para VPH 6, 11, 16 y 18 y DNA negativos para VPHs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, y 59 al inicio.
^b Lesiones genitales externas: verrugas genitales externas (condilomas) o neoplasia intraepitelial peniana, perianal o perineal de cualquier grado (PIN) o cáncer en alguna de estas localizaciones.
^c Persistencia definida como la detección de un mismo tipo de VPH en visitas consecutivas con 6 meses (+/- 1) de diferencia como mínimo.
^d IC 97,5%.
^e Subestudio en 602 hombres que reportaron mantener relaciones sexuales con otros hombres.
 Fuentes: 42, 43.

tipos vacunales en la cohorte ATP y del 50,3% en la cohorte ITT (ver Tabla VII) (43). Como era de esperar, las eficacias para las distintas variables (ver Tabla VII) fueron menores en la cohorte ITT que en la ATP, cuestión que refuerza la conveniencia de vacunar a los hombres antes que empiezen su actividad sexual.

Seguridad

Las vacunas VLPs son vacunas de subunidades proteicas no infecciosas, por lo que puede esperarse que tengan perfiles de seguridad similares a otras vacunas de subunidades proteicas como la vacuna contra el tétanos o la vacuna contra el virus de la hepatitis B. Los datos de seguridad de los cuatro grandes ensayos de fase III ampliaron y obtuvieron hallazgos similares a los ensayos clínicos anteriores, respaldando esta

conjetura. Las vacunas generalmente fueron bien toleradas y hubo muy pocos abandonos por síntomas relacionados con la vacuna. Los efectos adversos más comunes relacionados con la vacuna fueron dolor transitorio local de intensidad leve a moderada y eritema local en el lugar de inyección. Estas reacciones fueron significativamente más frecuentes que en los controles. Por ejemplo, la presencia de dolor local en las vacunadas VLP y los controles fue respectivamente del 90,5% *versus* 78,0% en el análisis intermedio del estudio PATRICIA, y del 85,3% *versus* 75,4% en FUTURE I (17, 44, 45). Los síntomas sistémicos potencialmente relacionados con la vacuna fueron aparentemente mayores en los grupos que recibieron la vacuna que los controles. Por ejemplo, en el análisis intermedio del estudio PATRICIA, el porcentaje de mujeres que comunicaron fiebre durante los 7 días siguientes a la vacunación fue del 12,4% de las vacunadas *versus* el 10,9% de los controles. De modo similar, en el estudio FUTURE I, comunicaron fiebre durante los 5 días siguientes a la vacunación el 14,8% de las vacunadas y el 11,5% de los controles. Cabe destacar que ni los síntomas locales ni los sistémicos aumentaron con las dosis posteriores. En el análisis final de PATRICIA, los porcentajes de mujeres con eventos serios adversos, patologías clínicamente relevantes, nuevas enfermedades crónicas y nuevas enfermedades autoinmunes fueron similares en las vacunadas y en las mujeres control; como también lo fueron el número de embarazos y el número de eventos adversos relacionados con el embarazo (44). Los síntomas tampoco fueron más intensos en mujeres con evidencia de exposición anterior a uno de los tipos vacunales del VPH (17). La proporción de mujeres que experimentaron efectos adversos graves de cualquier tipo fue muy similar en las vacunadas con VLP y en los controles. Las vacunas VPH no se recomiendan a mujeres embarazadas, debido a los limitados datos de seguridad actualmente disponibles.

Después de la introducción de las vacunas se han hecho múltiples estudios de seguridad post-comercialización, para identificar posibles efectos adversos raros no detectables en los ensayos de fase III. Más de 175 millones de dosis se han distribuido mundialmente. La revisión más reciente de estos datos por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluye que toda la evidencia acumulada hasta el momento reafirma la seguridad de estas vacunas (46). Efectos adversos graves que se detectaron puntualmente y crearon preocupación y alarma en su momento como anafilaxis, Síndrome de Guillain Barré, convulsiones o tromboembolismos, se han estudiado en más detalle y no se ha demostrado una asociación con la vacuna o que tengan una aparición con una frecuencia mayor respecto a las tasas esperadas.

Inmunogenicidad

Los análisis de la inmunogenicidad en los ensayos con vacunas son de gran importancia por diversas razones. La primera es que ayudan a determinar el rango de respuestas y atisbar el potencial de protección a largo plazo de las vacunas actuales y la eficacia probable de las vacunas de segunda generación. También se usan para evaluar la potencia relativa de vacunas alternativas. Y todavía más importante, los análisis de seguridad e inmunogenicidad se pueden usar en estudios puente para extender las recomendaciones de vacunación a aquellos grupos que son difíciles de evaluar

Tabla VIII. Estudios puente de inmunogenicidad en preadolescentes

Estudio	Vacuna	Método serológico	Grupos de estudio: Edad años (N)	% Seroconversión ^a	Conclusiones principales ^a
20	Gardasil®	cLIA	Niños: 9-16 (567)	>99,5 para todos los tipos	GMTs para niños no inferiores a los de las niñas
			Niñas: 9-15 (617)	>99,6 para todos los tipos	Niños: GMTs 1,1-1,5 veces mayor que los de las niñas
56	Gardasil®	cLIA	Niños: 10-15(510)	>99,7 para todos los tipos	GMTs para niños y niñas no inferiores a los de las mujeres
			Niñas: 10-15 (506)	100 para todos los tipos	Niños: GMTs 1,8-2,7 veces mayor que los de las mujeres
			Mujeres: 16-23 (513)	>99,1 para todos los tipos	Niñas: GMTs 1,7-2,0 veces mayor que los de las mujeres
57	Cervarix®	ELISA	Niñas: 10-14(158)	100 para ambos tipos	GMTs para niñas no inferiores a los de las mujeres
			Mujeres:15-25 (458)	100 para ambos tipos	Niñas: GMTs 2,1-2 veces mayor que los de las mujeres
58	Cervarix®	ELISA	Niños: 10-14(79)	100 para ambos tipos	GMTs mayores que para niñas de 10-14 años
			Niños:10-18 (163)	100 para ambos tipos	GMTs mayores que los de las mujeres 15-25 años

cLIA: inmunoensayo competitivo basado en Luminex; ELISA: prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas; GMT: título medio geométrico.

específicamente en los ensayos de eficacia, como los niños, en quienes los resultados clínicos de enfermedad relacionada con el VPH no se pueden medir en un marco temporal inmediato.

Todas las formulaciones ensayadas muestran una elevada inmunogenicidad que supera en más de 40 veces los títulos alcanzados por la infección natural. Las tasas de seroconversión son próximas al 100% para ambas vacunas. El título de anticuerpos presenta un pico un mes después de la tercera dosis (séptimo mes), con un descenso progresivo hasta los 18 meses, estabilizándose posteriormente en un nivel muy superior al obtenido mediante infección natural (Figura 2) (47, 48).

La administración sistémica de las VLPs potencia la presentación antigénica en los órganos linfoides y aumenta el título de anticuerpos totales y específicos muy por encima de los derivados de la infección natural. Este hecho es relevante, ya que el título de anticuerpos inducidos por la infección natural, en ocasiones, no asegura protección frente a nuevas infecciones (49).

Datos recientes de estudios de seguimiento a largo plazo de Cervarix® muestran cómo todas las mujeres vacunadas siguieron siendo seropositivas frente al VPH 16 y 18. El título de anticuerpos, tras el pico logrado con la administración de la tercera dosis de vacuna, alcanza un *plateau* que es 13 veces y 11 veces superior, respectivamente, al alcanzado tras la infección natural, y se mantiene durante el período de seguimiento actual, que es de 8,4 años (Figura 2) (47).

En la ficha técnica actual ya hay datos recogidos a 113 meses de seguimiento con mediana de 8,9 años de seguimiento (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf).

Por otro lado, los datos de seguimiento de Gardasil®

presentan analogías y diferencias cuando se comparan con los resultados obtenidos con Cervarix®: el título de anticuerpos frente a VPH 16 presenta un patrón similar tras 60 meses de seguimiento, con un alto porcentaje de mujeres (98,8%) con niveles detectables de anticuerpos. Sin embargo, el título de anticuerpos frente a VPH 18 en un grupo de mujeres cae con el paso del tiempo, asimilándose a la infección natural, de modo que el porcentaje de mujeres con títulos de anticuerpos detectables a los 44 meses es del 60% (Figura 3) (50, 51). Sin embargo, parece ser que esta disminución es artefactual y debida a las pruebas de inmunoensayo utilizadas (52).

El tipo de inmunoensayo utilizado es crucial para las determinaciones serológicas, y los ensayos con las distintas vacunas utilizan pruebas no comparables. Sin embargo, ha habido un ensayo aleatorizado que ha comparado directamente la inmunogenicidad de Gardasil® y de Cervarix® en mujeres de 18 a 45 años (53). Cervarix® indujo unos títulos de anticuerpos neutralizantes significativamente superiores a Gardasil®, 2,3-4,8 veces para VPH- 16 y 6,8-9,1 veces para VPH 18 dependiendo de la edad. Los títulos serológicos más altos de anticuerpos específicos para VPH 16 y 18 de Cervarix® también se correspondían con títulos más elevados en las secreciones cervicovaginales. La mayor respuesta de anticuerpos Cervarix® en comparación con Gardasil® es seguramente debido a la acción del adyuvante AS04 de Cervarix® (9).

Sin embargo, hay que considerar que aunque unas respuestas humorales más elevadas parezcan en general más adecuadas, por el momento no está claro que las diferencias en las respuestas de anticuerpos entre las dos vacunas se traduzcan en diferencias en la protección a largo plazo.

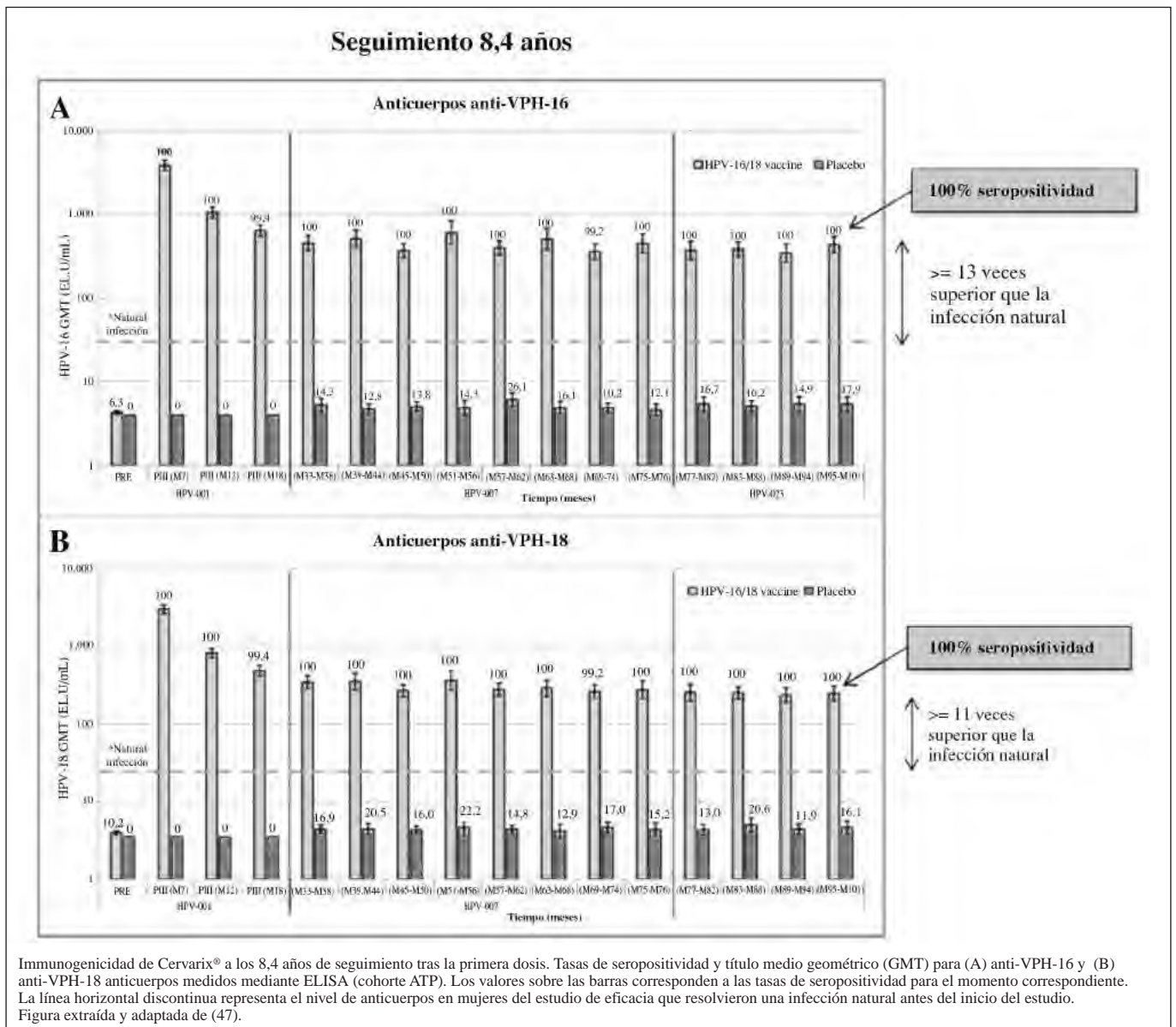


Figura 2. Vacuna Cervarix® : niveles de anticuerpos a largo plazo.

La calidad de la respuesta inmune generada por las VLPs implica el mantenimiento del elevado título de anticuerpos a lo largo del tiempo mediante mecanismos de memoria efectivos. En un estudio, la aplicación de una dosis extra de Gardasil® por vía sistémica se acompaña de un efecto “booster” con incremento del título de anticuerpos a un nivel tan alto como el obtenido tras la tercera dosis (Figura 3) (51). Se desconoce si la infección natural será capaz de reproducir el mismo efecto que la administración sistémica de una cuarta dosis. En este caso se podrá confirmar la existencia de inmunidad de memoria capaz de neutralizar la infección. Además, dado que la infección por VPH tiene lugar en un plazo de horas desde la inoculación, la ausencia de respuesta rápida con elevado título de anticuerpos a nivel mucosal podría dejar sin protección a la paciente durante el tiempo requerido por la memoria inmune para montar esta nueva respuesta.

La presencia de anticuerpos neutralizantes es crítica en la prevención de las infecciones por VPH y, por tanto, es preciso que las vacunas frente al VPH induzcan concentraciones elevadas de anticuerpos y que, a su vez, éstas se mantengan elevadas con el paso del tiempo (49, 54). Los anticuerpos neutralizantes migran mediante mecanismos de trasudación y exudación desde el suero hasta la mucosa cervical, obteniéndose así niveles de anticuerpos lo suficientemente elevados en el cérvix cómo para prevenir la infección entrante (55).

Estudios puente de seguridad e inmunogenicidad

La seguridad y la inmunogenicidad de Cervarix® y Gardasil® en mujeres jóvenes, en las cuales la eficacia de las vacunas ha sido demostrada, han sido comparadas recientemente con otros grupos de estudio. La intención de estos estudios puente es

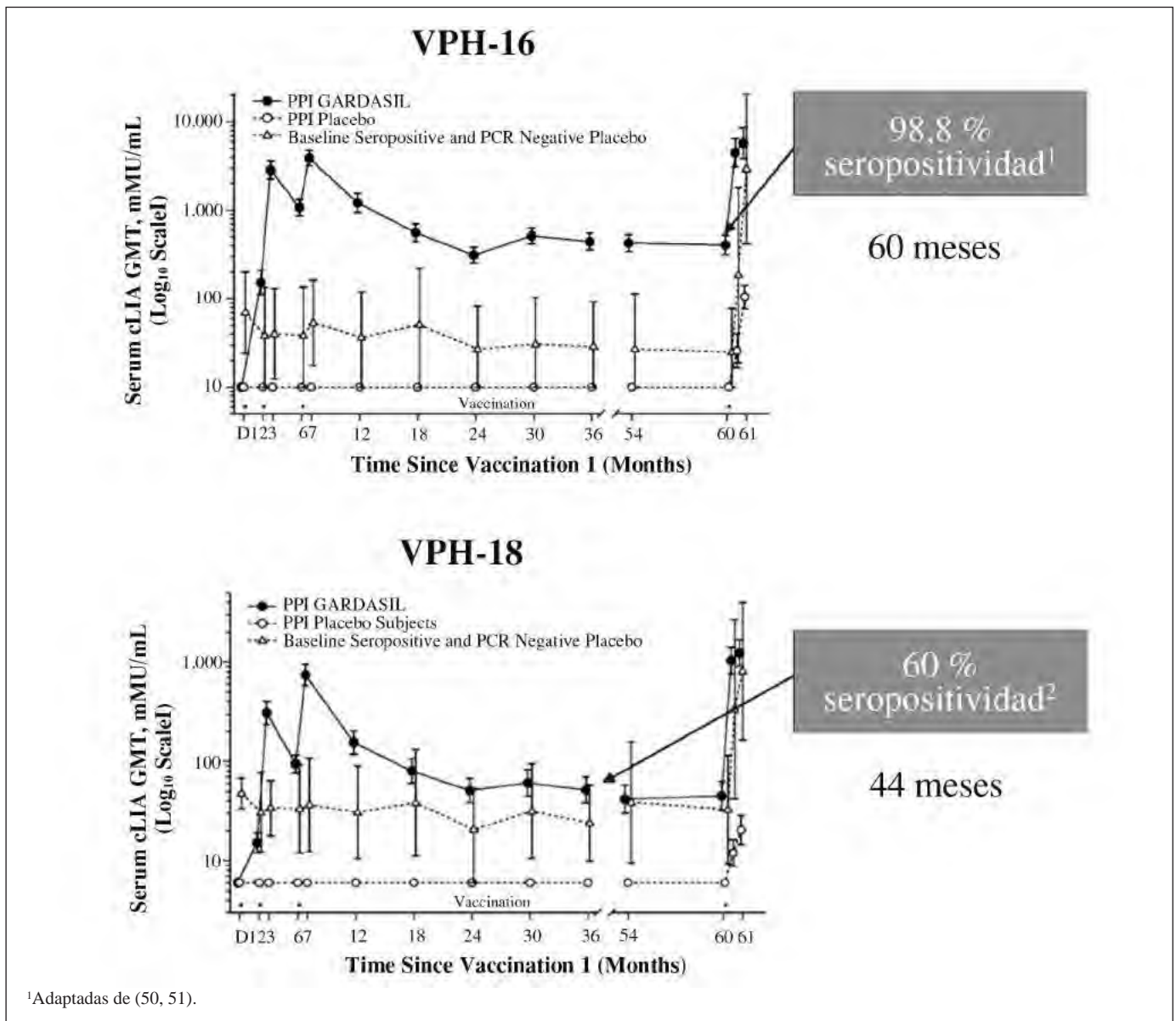


Figura 3. Vacuna Gardasil® : niveles de anticuerpos a largo plazo. Memoria inmune: efecto “booster” tras la administración de una cuarta dosis de Gardasil® en el mes 60.

generar datos que puedan respaldar la autorización de la vacuna para vacunar a individuos fuera del espectro para el cual se obtuvieron los principales datos de eficacia.

Datos para niños y niñas preadolescentes

En dos estudios, se vio que Gardasil® era segura e inmunogénica en adolescentes de ambos sexos (Tabla V) (20, 56). Utilizando un inmunoensayo competitivo basado en Luminex (cLIA), la respuesta de anticuerpos a la vacuna fue no inferior en los niños comparada con las niñas y los GMTs de anticuerpos anti-VLP específicos fueron aproximadamente dos veces superiores que las respuestas en mujeres jóvenes, tanto en los niños como en las niñas.

Los datos de seguridad del estudio de Reisinger KS y cols resultan especialmente relevantes porque es el único ensayo realizado hasta la fecha en el que se ha comparado una vacuna VPH comercial, Gardasil®, con un placebo de suero salino. Las receptoras de la vacuna tuvieron reacciones adversas en el lugar de inyección con una frecuencia mayor que las receptoras de placebo (75,3% versus 50,0%), pero las tasas de fiebre fueron similares (20).

En el estudio de Block SL y cols, también con Gardasil®, y que no disponía de grupo placebo, un número significativamente mayor de mujeres jóvenes que de niñas o niños reportaron eritema en el lugar de inyección (9,7%, 6,8% y 6,2%, respectivamente). En cambio, un número significativamente mayor de niñas y niños que de mujeres jóvenes

experimentaron fiebre (12,8%, 13,8% y 7,3%). Cabe destacar que en el 96% de los casos la fiebre fue menor de 39°C (56).

Un estudio puente de Cervarix® comparó la seguridad y la inmunogenicidad en niñas adolescentes y mujeres jóvenes (Tabla V) (57). La tasa de seroconversión fue no inferior en las niñas adolescentes y los GMTs de VLPs fueron aproximadamente dos veces mayores en las niñas comparado con las mujeres jóvenes. No hubo grupos control con placebo en este estudio, pero la incidencia de reacciones en el lugar de inyección fue similar en las niñas y las mujeres jóvenes vacunadas. No hubo diferencias significativas en la incidencia de fiebre, pero la incidencia de cualquier síntoma general fue algo menor en las niñas adolescentes que en las mujeres jóvenes (16,5% *versus* 23,0%). Los títulos de anticuerpos inducidos por Cervarix también fueron más elevados para los niños de 10 a 18 años (58). En los niños, Cervarix® fue bien tolerada, con perfiles de reactogenicidad similares al grupo control con vacuna frente a la hepatitis B, aunque el grupo de Cervarix® presentó mayor dolor e inflamación local en el lugar de inyección (58).

Datos en mujeres adultas mayores de 24 años

Ambas vacunas han sido evaluadas respecto a su seguridad e inmunogenicidad en ensayos de mujeres “de mayor edad” (24-45 años para Gardasil® y 26-55 años para Cervarix®).

En el ensayo de eficacia de Gardasil®, los títulos máximos mostraron una tendencia modesta a la baja según la edad (grupos de 16-23, 24-34 y 35-45 años) (19). Sin embargo, las tasas de seroconversión medidas al mes de la 3ª dosis fueron mayores del 97% para todos los tipos de VPH. Sin embargo, en el mes 48 también se pudo observar una pérdida de seropositividad frente a VPH 18 en la mitad de las mujeres, equivalente al tercio en mujeres, jóvenes (19, 50). Como se ha comentado con anterioridad, esto puede estar más relacionado con el inmunoensayo que con una menor inmunogenicidad frente al VPH18. El perfil de seguridad en este grupo de edad también fue excelente.

En el ensayo de Cervarix® con mujeres entre 15 y 55 años, todas las mujeres seroconvirtieron para ambos tipos vacunales al mes de la última dosis (16). Aunque los títulos fueron mayores para el grupo de edad de 15-25 años que para los grupos de 26-45 y 46-55 años, todas las mujeres permanecían seropositivas a los dos años. La tolerancia fue buena y la reactogenicidad fue similar en los 3 grupos de edad anteriores.

Datos en individuos infectados por VIH

Las personas infectados por VIH tienen un riesgo mayor de presentar infección persistente por VPH, lesiones benignas producidas por el VPH y cánceres asociados. La inmunogenicidad y la seguridad de Gardasil® se evaluó en hombres adultos (edades entre 22 y 61 años) y niños (edades 7-12) (59, 60). La vacuna fue segura y bien tolerada en ambos grupos de edad, sin efectos adversos sobre el recuento de CD4+ o los niveles plasmáticos de RNA de VIH. La seroconversión fue mayor del 95% y los títulos de anticuerpos fueron aproximadamente la mitad de los medidos en individuos sin infección por VIH de edad similar. Estos hallazgos apoyan los programas de vacunación específicos para jóvenes con infección por VIH.

Para Cervarix® según se recoge en ficha técnica, en el estudio HPV-020, realizado en Sudáfrica, se administró Cervarix® a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por el VIH (estadio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad).

Todos los sujetos fueron seropositivos para VPH-16 y VPH-18 mediante ELISA un mes después de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para VPH-16 y VPH-18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs fueron menores en el grupo infectado por el VIH (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf).

Co-administración con otras vacunas

Varios ensayos están en curso o han analizado el efecto de la co-administración de las vacunas frente al VPH y las vacunas antihepatitis B, antihepatitis A y B, anti-difteria, tétanos, tosferina y poliomelitis combinada (dTpa-IPV) y antimeningocócica polisacárida A, C, Y, W-135 conjugada con toxoide diftérico (MCV4).

Estudios recientes muestran no-inferioridad de la respuesta inmunitaria para todas las variables de inmunogenicidad estudiadas y en general buena tolerancia a la coadministración de Gardasil® con Recombinax HB® (Hepatitis B, Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos), Repevax® (dTpa-IPV, Sanofi-Pasteur MSD, Lyon Francia) o Menactra (MCV4, Sanofi Pasteur, Inc, Swiftwater, PA, USA) junto Adacel® (dTpa, Sanofi Pasteur, Inc, Swiftwater, PA, USA) y de Cervarix® con Boostrix® (dTpa-IPV, GSK Biologicals®, Rixensart, Bélgica) (61-64). En la ficha técnica de Cervarix también se contempla la coadministración con hepatitis A + hepatitis B (Twinrix®) y con hepatitis B (Engerix®) (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf).

Estos resultados prometedores, pueden llevar a la formulación de las vacunas VPH con otras vacunas, particularmente con la de la hepatitis B que tiene las pautas vacunales y adyuvantes más compatibles.

Alternativas a la pauta de administración de 3 dosis

Debido a las dificultades de administrar tres dosis de vacuna VPH a adolescentes, ha habido mucho interés en evaluar pautas de vacunación alternativas con dos dosis. En un subgrupo del ensayo CVT de Costa Rica se encontró una alta eficacia para las mujeres que recibieron menos de tres dosis (65). La respuesta a dos dosis de Gardasil® en niñas de 9-13 años (administradas a los 0 y 6 meses) se mostró no-inferior a la respuesta de 3 dosis en mujeres de 16-26 años (66). Asimismo, dos dosis de Cervarix® administradas a los meses 0 y 6 en niñas de 9-14 años también demostraron no-inferioridad a la respuesta a la pauta estándar en mujeres de 15-25 años (67). Aunque los datos todavía son escasos, en Canadá y en México se modificó la pauta vacunal de 3 dosis a una pauta inicial de dos dosis en preadolescentes con la tercera dosis a ser administrada a los 5 años (68). Suiza también ha cambiado la pauta de 3 a 2 dosis en un intervalo de 6 meses (69). Datos publicados recientemente por Dobson y cols (70) muestran para Gardasil® una respuesta no inferior al mes de la última

dosís entre la pauta de dos dosis en 6 meses y la convencional de 3 dosis, sin embargo, observan una pérdida de la no-inferioridad a los 24-36 meses en las niñas que recibieron dos dosis para algunos tipos de VPH. Más estudios de seguimiento a largo plazo son necesarios para determinar si las respuestas con pautas de dos o tres dosis continúan siendo comparables

Impacto y efectividad de los programas de vacunación sistemática

Diferentes estrategias y iniciativas están en curso para evaluar el impacto de la vacunación de VPH después de su introducción. Ambos productores de vacunas se han comprometido a seguir monitorizando a las mujeres reclutadas en los ensayos de fase III en los países nórdicos, donde tienen una infraestructura de registros de cáncer y de resultados del cribado cervical que permite un seguimiento pasivo exhaustivo (71, 72). Los últimos datos presentados recientemente para Gardasil® en congresos, muestran cómo a los 8 años de seguimiento en Dinamarca, Suecia, Noruega e Islandia no ha habido ningún caso de aparición de enfermedad relacionada

con el VPH entre las vacunadas. En el seguimiento de los adolescentes (10-15 años) vacunados con Gardasil® en los ensayos de inmunogenicidad tampoco ha aparecido ningún caso de enfermedad relacionada con el VPH.

Resultados similares se han publicado para Cervarix® en Finlandia (73): ningún caso de CIN3+ ha sido diagnosticado hasta 2012 en la cohorte vacunada [866 chicas de 16-17 años vacunadas en 2002-3 para FUTURE II, incidencia de CIN3 de 0 por 100.000 (0,0-1066,4)], 3 casos de CIN3 en la cohorte placebo [861 chicas, incidencia de CIN3 de 87,1/100.000 (17,9-254,5)], y 62 casos de CIN3+ en la cohorte de referencia [15.719 chicas sin vacunar, incidencia de CIN3 de 93,8 por 100.000 (71,4-121)].

La alta incidencia de verrugas genitales en adultos jóvenes y su progresión relativamente rápida desde infección incidente a enfermedad clínica permiten usar a las verrugas genitales como el primer resultado clínico de impacto de la vacunación. Datos procedentes de Australia muestran una disminución de casi el 59% en el número de diagnósticos de verrugas genitales en mujeres jóvenes a los dos años del inicio de dos programas poblacionales de vacunación (24). Australia introdujo con gran éxito en Julio de 2007 un programa escolar de vacunación sistemática y gratuita frente al VPH en niñas de 12 años complementado con un programa de vacunación gratuita a todas las mujeres hasta los 26 años de edad. A partir de la evaluación de la actividad de 8 centros de salud sexual entre 2004 y 2009, con un total de 112.083 pacientes atendidos y 9.867 diagnósticos de verrugas genitales, se observó una reducción del 59% ($p < 0,0001$) en el número de casos de verrugas genitales en mujeres de <26 años después de 2007, junto con un efecto también en los hombres heterosexuales (28%, $p < 0,0001$). Este efecto no se observó ni en mujeres mayores de 26 años, hombres homosexuales o mujeres no residentes en Australia durante la campaña de vacunación. Los análisis de Read et al (74) en uno de los centros, muestra una reducción de hasta el 90% en las mujeres y hombres menores de 21 años (ver Figura 4). Resultados similares acaban de ser publicados para Dinamarca con una significativa y pronunciada reducción de verrugas genitales a nivel poblacional en las cohortes vacunadas y mostrando un efecto temprano y marcado de la vacunación (ver Tabla IX) (75). Además, se demostró un claro efecto de tendencia entre nivel de coberturas y riesgo de verrugas genitales.

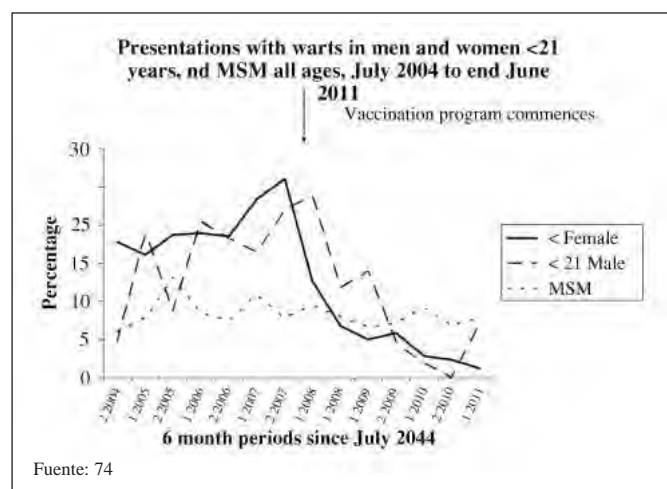


Figura 4. Proporción de pacientes menores de 21 años con verrugas genitales en Melbourne, Australia, desde 2004 hasta 2011 (inicio del programa de vacunación en 2007).

Tabla IX. Riesgo poblacional de verrugas genitales por cohorte de nacimiento en Dinamarca (desde Octubre de 2006 a Mayo de 2012)

Cohorte de nacimiento	Edad media a la vacunación	N población	Cobertura (al menos 1 dosis)	Incidencia de verrugas genitales (por 100.000)		Riesgo (Hazard Ratio)
				En las vacunadas	En las no- vacunadas	
1989-1990	18,7	78.691	14%	256	385,9	0,62 (0,50-0,76)
1991-1992	16,6	74.547	27%	87,5	264,7	0,25 (0,19-0,32)
1993-1994	14,9	72.581	88%	29,4	34,6	0,22 (0,15-0,33)
1995-1996	13,2	71.227	90%	3	5,5	0,12 (0,04-0,36)
1997-1999	12,2	10.272	87%	0	2,8	n.e.* p tendencia: < .0001

*n.e.: no estimable, sin eventos.
Fuente: 75.

Tabla X. Resumen de los resultados principales de los ensayos de las vacunas VPH

Población estudiada	Resultado	Gardasil®	Cervarix®
Mujeres jóvenes (16-26 años)	Eficacia frente a infección	Demostrado	Demostrado
	Eficacia frente a CIN2+	Demostrado	Demostrado
	Eficacia frente a CIN3	Demostrado	Demostrado
	Eficacia frente a VIN/VaIN 2/3	Demostrado	Demostrado
	Eficacia frente a verrugas genitales	Demostrado	No era objetivo
	Eficacia frente a infección anal	No demostrado	Demostrado
	Protección cruzada parcial frente a infección	Demostrado	Demostrado
	Protección cruzada parcial frente a CIN2+	Demostrado	Demostrado
	Eficacia terapéutica	Ninguna	Ninguna
	Seguridad	Muy alta	Muy alta
Mujeres adultas (25-45 años)	Eficacia frente a infección	Demostrado	Demostrado ^a
	Eficacia frente a CIN2+	Demostrado	No demostrado
	Inmunogenicidad	Demostrado	Demostrado
	Seguridad	Muy alta	Muy alta
Hombres jóvenes (16-26 años)	Eficacia frente a infección	Demostrado	No demostrado
	Eficacia frente a verrugas genitales	Demostrado	No era objetivo
	Eficacia frente a infección anal	Demostrado	No demostrado
	Eficacia frente a AIN2+	Demostrado	No demostrado
	Seguridad	Muy alta	Muy alta Pre-adolescentes (10-14 años)
	Eficacia frente a enfermedad	No demostrado	No demostrado
	Inmunogenicidad	Demostrado	Demostrado
	Seguridad	Muy alta	Muy alta

^a Comunicación a congresos, pero todavía sin publicar.
 CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar. VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; AIN neoplasia intraepitelial anal;

A quién vacunar: vacunas VPH en mujeres

Los resultados de los ensayos actuales de las vacunas han aportado información importante para la toma de decisiones en política sanitaria sobre el uso de vacunas en el ámbito nacional e internacional. Los perfiles básicos de ambas vacunas están bien establecidos (ver Tabla X) Así, la autorización reciente de las vacunas VPH por autoridades reguladoras para la vacunación de niñas pre-adolescentes y mujeres jóvenes (9-26 años) y, en algunos casos, incluso de mujeres de mediana edad (hasta los 45 años) y/o niños adolescentes (9-15 años) ha precipitado que los consejos nacionales de políticas de vacunación y las asociaciones médicas emitan recomendaciones sobre quién incluir en los programas de vacunación financiados con cargo a fondos públicos. El coste tanto de las vacunas como de los programas para administrarlas es alto. Incluso en los países más ricos, probablemente se ha decidido limitar la financiación pública a subgrupos específicos de individuos elegibles para la vacunación.

Basándonos en nuestra comprensión de la infección genital por el VPH, su asociación con el cáncer y la evidencia de los

ensayos realizados sobre las vacunas hasta la fecha, se presentan a continuación los argumentos a favor y en contra de la vacunación en principales grupos diana, las niñas preadolescentes, mujeres adultas jóvenes, mujeres de mediana edad y varones jóvenes.

Prioridad 1: niñas preadolescentes

Es ampliamente aceptado que la primera prioridad de los programas de vacunación debería ser vacunar a las niñas preadolescentes (76). La inmensa mayoría de las infecciones por los tipos del VPH que causan el cáncer de cuello uterino (y también las verrugas genitales) son de transmisión sexual. Las infecciones por el VPH son muy comunes en adultos jóvenes y, con frecuencia, se adquieren poco después de iniciar la actividad sexual (77). Puesto que las vacunas no inducen la regresión de una infección establecida, éstas serán más eficaces si se administran antes de iniciar la actividad sexual. La edad es simplemente una aproximación de la probabilidad de ser sexualmente activo. Los programas de vacunación deberían centrarse en las niñas que todavía no han alcanzado la media de edad de iniciación sexual de la población. Parece

prudente vacunar en edades próximas a la edad de iniciación sexual, puesto que todavía no se ha determinado la duración de la protección otorgada por estas vacunas. Los estudios puente de inmunogenicidad expuestos arriba constituyen actualmente la única evidencia, aunque suficientes según las autoridades reguladoras nacionales, para autorizar la vacunación de niñas preadolescentes (1).

Prioridad 2: mujeres adolescentes, adultas jóvenes y de mediana edad

Mujeres adolescentes y adultas jóvenes que todavía no han iniciado la actividad sexual podrían beneficiarse en igual medida de las vacunas VPH. Incluso muchas mujeres sexualmente activas también podrían beneficiarse de las vacunas, puesto que sólo un pequeño subgrupo habrá estado expuesto anteriormente a todos los genotipos del VPH incluidos en las vacunas. Los resultados de los ensayos de eficacia llevados a cabo en mujeres de 15-26 años, la mayoría de las cuales eran sexualmente activas, ilustran este punto. Sin embargo, una eventual extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos a mujeres adultas de mediana edad y al público en general se encuentra algo condicionada por los criterios de selección de las participantes en los estudios, sobre todo por las limitaciones en el intervalo de edad y en el número de parejas sexuales.

En la mayoría de poblaciones se espera que la inmunidad frente a los tipos de VPH vacunales vaya aumentando con la edad, mientras que las tasas de incidencia de infección, y por tanto la probabilidad de adquirir infecciones que progresen a cáncer, vayan disminuyendo. En consecuencia, los modelos de coste-efectividad indican que la vacunación se vuelve cada vez menos efectiva con la edad (78).

Los estudios de modelización sugieren que las tasas de cáncer de cuello uterino se reducirían más deprisa si se vacunara a mujeres jóvenes sexualmente activas, además de las niñas adolescentes, en el marco de programas de rescate (*catch-up*) (79). Ambas vacunas ya están autorizadas por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) a partir de los 9 años, aunque no se suelen administrar a mujeres mayores de 25 años rutinariamente dentro de los programas financiados públicamente.

Un argumento en contra de la vacunación rutinaria de mujeres de mediana edad es el hecho de que la probabilidad de exposición previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna aumenta con la edad. En cambio, el riesgo de adquisición de una infección genital por el VPH tiende a disminuir porque el número de parejas sexuales nuevas también tiende a disminuir con la edad (80). Sin embargo, éste no siempre es el caso y también hay que tener en cuenta el comportamiento de la pareja sexual de estas mujeres. Por otra parte, actualmente no está claro si es necesaria la protección contra infecciones incidentes/lesiones de bajo grado para muchas mujeres de mayor edad, puesto que muchas han tenido infecciones transitorias y, por lo tanto, han mostrado una capacidad de resolver las infecciones genitales por el VPH sin necesidad de vacunación. Por último, la progresión de infección incidente a cáncer invasivo tarda, en término medio, varias décadas. Por lo tanto, prevenir infecciones incidentes en mujeres de mediana edad o mayores puede no disminuir sustancialmente las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino, incluso si se exponen a infecciones prevenibles por la vacuna después de la vacunación.

A nivel individual, la vacunación frente al VPH en mujeres sexualmente activas mayores de 25 años puede aportar un beneficio. Aunque, como se ha discutido antes, la prioridad de los programas de vacunación universal debe centrarse en las niñas preadolescentes y los programas de rescate en las mujeres más jóvenes (<25 años), las vacunas pueden estar autorizadas también en edades >25 y, por tanto, los profesionales sanitarios deben estar preparados para poder informar adecuadamente a las mujeres que así lo soliciten. Todas las mujeres sexualmente activas, independientemente de su edad, están a riesgo de adquirir nuevas infecciones por VPH oncogénicos y, por tanto, pueden beneficiarse potencialmente de la vacunación. Sea cual sea la decisión individual en mujeres adultas sexualmente activas sobre la vacunación, es de máxima importancia no descuidar la necesidad de proseguir con el cribado cervical (81).

Importancia de la inmunidad de grupo

Además del beneficio potencial individual para las mujeres, incluyendo mujeres sexualmente activas, los programas de vacunación podrían acelerar el desarrollo de una inmunidad de grupo efectiva. Además de prevenir las infecciones incidentes y, con ello, romper la cadena de transmisión, es posible que la vacunación de mujeres con infección prevalente pueda reducir las tasas de transmisión a parejas nuevas. En Australia ya se ha visto cómo la vacunación en mujeres hasta 26 años también disminuía la incidencia de verrugas genitales en los hombres del mismo grupo de edad, y no se veía ese efecto en grupos de edad mayores (24).

Estos argumentos a favor y en contra de la vacunación de mujeres sexualmente activas dificultan las decisiones sobre la financiación pública de la vacunación de rescate de mujeres adultas. Puesto que los argumentos en contra de la vacunación van cobrando más fuerza a medida que avanza la edad, parece razonable, si es aceptable a nivel social y político, concentrar los recursos limitados en las mujeres más jóvenes. En el mejor de los casos, la financiación a través del sector sanitario público de la vacunación de mujeres de mediana edad es cuestionable, dado el elevado coste de las vacunas y los limitados beneficios para la salud pública que pueda aportar (82).

A quién vacunar: vacunas VPH en varones

Impacto del VPH y enfermedad asociada en el varón

Además del cáncer cervical, la infección por VPH también se ha asociado a verrugas genitales y a numerosos cánceres de otras localizaciones que también afectan a hombres y son potencialmente prevenibles por las vacunas VPH. El VPH se ha relacionado causalmente además de cérvix, con cánceres de vulva y vagina, así como de pene, canal anal, orofaringe (amígdala y anillo de Waldeyer) y cavidad oral. Se estima que el 6% de todas las neoplasias asociadas al VPH se produce en varones (7).

Se detecta VPH en el 40-45% de los cánceres de pene y en la mayoría de los cánceres de ano (88-94%), cánceres de orofaringe (35-50%) y cavidad oral (5-15%) (83). En todos los cánceres de localizaciones no-cervicales relacionados con el VPH, el VPH 16 es el tipo más frecuente, seguido por los tipos 18, 31, 33 ó 45 (83).

La demostración en los ensayos clínicos de la prevención de las verrugas genitales y de cánceres asociados a VPH en hombres ha llevado a la extensión de la administración de la vacuna VPH a niños en los calendario vacunales tanto en Estados Unidos como en Australia.

Conclusiones y perspectivas de futuro

Los extensos resultados publicados de los potentes ensayos clínicos han establecido el marco general de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas VPH en mujeres jóvenes y, en menor grado, en mujeres adultas y varones. En cada uno de estos tres aspectos, Gardasil® y Cervarix® han cumplido o superado todas las expectativas razonables. Además de ser altamente eficaces para la prevención de CIN2+ relacionado con los tipos vacunales, ambas vacunas han mostrado grados variables de protección cruzada frente a otros genotipos del VPH, siendo en general más potente con Cervarix® que con Gardasil®. Gardasil® ha mostrado también una alta eficacia para la prevención de verrugas genitales y neoplasias vulvares, vaginales, así como de enfermedad asociada a los VPH vacunales en el varón y en las mujeres adultas. Por su lado, Cervarix® también ha demostrado protección frente a infecciones anales y de cavidad oral por los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Cabe destacar que ambas vacunas carecen de eficacia terapéutica.

Aunque la información ya disponible es suficiente para poder introducir la vacuna en muchos países, la respuesta a las siguientes preguntas ayudarán a acabar de perfilar y optimizar su implementación. La pregunta central relativa a la eficacia –y todavía sin respuesta en mujeres jóvenes– es si la serie inicial de vacunaciones otorgará una protección de por vida contra el cáncer de cuello uterino o si serán necesarias dosis de refuerzo. Las preguntas principales relativas a la seguridad se centran en los efectos adversos graves raros, las secuelas graves que puedan manifestarse muchos años después de la vacunación y efectos adversos de la vacunación durante el embarazo. No se espera ninguno de estos desenlaces para una vacuna de este tipo, basada en subunidades proteicas, pero se necesita una monitorización y vigilancia continuada para evaluar estas posibilidades. La pregunta principal relativa a la inmunogenicidad es si es posible establecer un marcador inmunológico de protección –probablemente los títulos de anticuerpos neutralizantes– para facilitar la fabricación diversificada de estas vacunas y el desarrollo de vacunas de segunda generación. Muchas de las preguntas más críticas para estas vacunas actualmente se centran en aspectos de su implantación y de su coste-efectividad en su uso general.

El desarrollo e implementación generalizada de las vacunas VPH en las poblaciones preadolescentes pueden significar el principio de la erradicación del cáncer de cuello de útero a nivel mundial y de la disminución drástica de los cánceres de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. Queda mucho camino por recorrer, pero si se alcanzan coberturas importantes de vacunación, las perspectivas para la prevención de estos cánceres son muy esperanzadoras. Las vacunas VPH ya han presentado una efectividad a nivel poblacional muy alta frente a las verrugas genitales en países con programas de vacunación sistemática y altas coberturas. Sin embargo, todavía faltan unos años para poder evaluar

completamente la efectividad de esta intervención y en todo el espectro de enfermedad relacionada con el VPH. Múltiples estudios post-autorización están en curso y el seguimiento de las cohortes vacunadas en los grandes ensayos de fase III continúa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F123-138.
2. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:12180-4.
3. Stanley M. HPV: immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010;5:19.
4. Inglis S, Shaw A, Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: commercial research & development. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/99-105.
5. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
6. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113:3036-46.
7. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
8. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:805-14.
9. Garçon N, Wettendorff M, Van Mechelen M. Role of AS04 in human papillomavirus vaccine: mode of action and clinical profile. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:667-77.
10. Ruiz W, McClements WL, Jansen KU, Esser MT. Kinetics and isotype profile of antibody responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck aluminum adjuvant. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005;3:2.
11. Ismaili J, Rennesson J, Aksoy E, Vekemans J, Vincart B, Amraoui Z, et al. Monophosphoryl lipid A activates both human dendritic cells and T cells. *J Immunol* 2002;168:926-32.
12. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-49.
13. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99.
14. Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine* 2008;26:4795-808.
15. GlaxoSmithKline. Study to Evaluate the Efficacy of the Human Papillomavirus Vaccine in Healthy Adult Women of 26 Years of Age and Older - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d.
16. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009;27:581-7.
17. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
18. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.

19. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. *End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age.* Br J Cancer 2011.
20. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. *Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial.* Pediatr Infect Dis J 2007;26:201-9.
21. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, et al. *Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years.* Hum Vaccin 2011;7:958-65.
22. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. *Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women.* J Natl Cancer Inst 2010;102:325-39.
23. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. *Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence.* J Natl Cancer Inst 2010;102:1478-88.
24. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. *Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data.* Lancet Infect Dis 2011;11:39-44.
25. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. *HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection.* Vaccine 2011;29:2011-4.
26. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. *Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica.* Cancer Discov 2011;1:408-19.
27. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodríguez AC, et al. *Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial.* Lancet Oncol 2011.
28. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. *A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions.* Cancer Prev Res (Phila) 2009;2:868-78.
29. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years.* J Infect Dis 2009;199:926-35.
30. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. *Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.* Lancet Oncol 2012;13:100-10.
31. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. *Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Infect Dis 2012;12:781-9.
32. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. *Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years.* Lancet 2009;374:1975-85.
33. Szarewski A, Poppe WAJ, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. *Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18.* Int J Cancer 2012;131:106-16.
34. FUTURE II Study Group. *Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection.* J Infect Dis 2007;196:1438-46.
35. Dillner J. *The serological response to papillomaviruses.* Semin Cancer Biol 1999;9:423-30.
36. Olsson S-E, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. *Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection.* Hum Vaccin 2009;5:696-704.
37. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodríguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, et al. *Epidemiological Study of Anti-HPV16/18 Seropositivity and Subsequent Risk of HPV16 and -18 Infections.* J Natl Cancer Inst 2010.
38. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu T-M, Smith JF, et al. *Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine.* J Virol 2002;76:7832-42.
39. Pinto LA, Edwards J, Castle PE, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT, et al. *Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles.* J Infect Dis 2003;188:327-38.
40. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. *Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial.* JAMA 2007;298:743-53.
41. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial.* Lancet 2009;373:1949-57.
42. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. *Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males.* N Engl J Med 2011;364:401-11.
43. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. *HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia.* N Engl J Med 2011;365:1576-85.
44. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, et al. *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women.* Lancet 2009;374:301-14.
45. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial.* Lancet 2007;369:2161-70.
46. World Health Organization. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2013.* Wkly Epidemiol Rec 2013;88:301-12.
47. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up.* Hum Vaccin Immunother 2012;8:390-7.
48. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial.* Lancet 2006;367:1247-55.
49. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. *Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms.* Vaccine 2006;24 Suppl 3:S3/106-113.
50. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, et al. *HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine.* Vaccine 2008;26:6844-51.
51. Olsson S-E, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. *Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine.* Vaccine 2007;25:4931-9.
52. Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Joura E, Steben M, James M, et al. *The humoral response to Gardasil over four years as defined by total IgG and competitive Luminex immunoassay.* Hum Vaccin 2011;7:230-8.
53. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. *Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years.* Hum Vaccin 2009;5:705-19.
54. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. *Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines.* Vaccine 2008;26 Suppl 10:K62-67.
55. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. *Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles.* J Natl Cancer Inst 2003;95:1128-37.

56. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giaconetti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
57. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
58. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009;44:33-40.
59. Levin MJ, Moscicki A-B, Song L-Y, Fenton T, Meyer WA, Read JS, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:197-204.
60. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010;202:1246-53.
61. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;26:686-96.
62. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pflerschinger U, Radley D, Ryan D, et al. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:314-8.
63. Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, Marchant C, Catlett M, Radley D, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. *Pediatrics* 2010;125:1142-51.
64. Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin J-E, Tran PM, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health* 2010;46:142-51.
65. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1444-51.
66. Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R, Mei W, McNeil S, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:418-23.
67. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011;7:1374-86.
68. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F139-148.
69. Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre les HPV: passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. *Bulletin Office Fédéral de La Santé Publique* 2012;6:106-10.
70. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1793-802.
71. Bonanni P, Cohet C, Kjaer SK, Latham NB, Lambert P-H, Reisinger K, et al. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine* 2010;28:4719-30.
72. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, Kosunen E, Isaksson R, Korpivaara E-L, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS* 2006;17:517-21.
73. Rana MM, Huhtala H, Apter D, Eriksson T, Luostarinen T, Natunen K, et al. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. *Int J Cancer* 2013;132:2833-8.
74. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011.
75. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Sex Transm Infect* 2013.
76. Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/122-131.
77. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
78. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, et al. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis* 2011;204:377-84.
79. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer* 2007;96:514-8.
80. Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust* 2008;188:238-42.
81. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009;115:S15-23.
82. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer* 2007;111:145-53.
83. Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, Van Damme P, Kane MA. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F-11.

Capítulo 12

VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER

L. Salleras¹, M. Salleras²

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Dermatología. Hospital Universitario del Sagrado Corazón de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El virus de la varicela zóster (VVZ) es un alfa-herpes virus que causa dos enfermedades en la especie humana: la varicela que es la infección primaria, y el herpes zóster, ocasionado por la reactivación endógena de los virus que persisten de forma latente en los ganglios de las raíces sensoriales dorsales o craneales después de la infección primaria (1, 2). Esta reactivación se produce, por lo general, al disminuir la inmunidad celular frente al virus por diferentes causas (inmunosenescencia ligada a la edad y enfermedades que deprimen la inmunidad celular) mientras se mantiene la inmunidad humoral (1-3). La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo el 25-30% de los infectados desarrollan el herpes zóster en algún momento de su vida (4, 5).

En la actualidad se dispone de vacunas de virus vivos atenuados para la prevención de estas dos enfermedades: la “vacuna de la varicela” (4-6) para la prevención de la infección primaria por el VVZ y la “vacuna frente al herpes zóster” (7, 8) para la prevención de la reactivación endógena clínica por el VVZ latente en los ganglios sensoriales de las raíces dorsales o craneales de los individuos previamente infectados por el virus (3).

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA VARICELA ZÓSTER (VVZ)

Para comprender el mecanismo de acción de las vacunas frente a la varicela y frente al herpes zóster, es fundamental conocer la historia natural de la infección por el VVZ (Figura 1) (3, 9, 10-17).

Tras la infección primaria por el VVZ (varicela) el sistema inmunitario del huésped infectado responde a las glicoproteínas de superficie del virus con respuestas humorales y

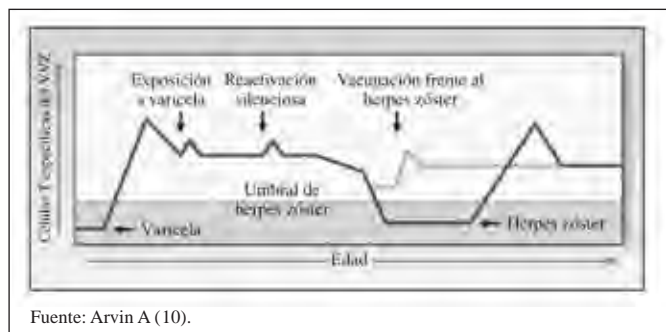
celulares (13). Estos antígenos estimulan a los linfocitos B y T vírgenes, produciendo una proliferación clonal de linfocitos B y T sensibilizados frente al VVZ (12, 13). Los linfocitos B sensibilizados (células plasmáticas) producen anticuerpos del tipo IgM en la fase aguda e IgG a partir de las tres semanas del inicio de la infección (12, 13). Los linfocitos Tc producidos en la fase aguda son en gran parte los responsables de la resolución en forma favorable de la enfermedad (12, 13).

También se producen linfocitos B y T de memoria (12-14). Los primeros, con el soporte de los linfocitos Th de memoria, son los encargados de la producción continuada de anticuerpos IgG específicos frente a la infección durante muchos años, probablemente durante toda la vida y son los responsables de la protección frente a la varicela clínica en caso de futuras exposiciones al virus salvaje (12-14). Los linfocitos Tc de memoria se encargan de mantener el virus en estado de latencia en los ganglios sensoriales de las raíces nerviosas dorsales o craneales (12-14). Hoy en día se sabe que los virus también infectan y se mantienen latentes de las neuronas de los ganglios sensoriales entéricos. Precisamente, la disminución de la inmunidad celular específica frente al VVZ, ya sea como consecuencia de la edad o por el padecimiento de una enfermedad que deprime el sistema inmunitario celular, abre el camino para que los virus latentes se reactiven y a través de los nervios correspondientes lleguen a la piel y den lugar al cuadro clínico del herpes zóster (10-19). El dolor que a menudo acompaña a las vesículas se debe a la inflamación de los ganglios sensoriales ocasionada por los virus reactivados (11).

El herpes zóster, la infección secundaria producida por el VVZ, ocurre, pues, cuando la inmunidad celular específica frente a este virus desciende por debajo de unos niveles que impiden el mantenimiento de la latencia del virus (Figura 1) (10-19).

La evidencia científica disponible parece indicar que la inmunidad frente al VVZ es reforzada periódicamente bien por la exposición al virus salvaje o como consecuencia de una reactivación silenciosa del virus latente, lo que no daría lugar al cuadro clínico de herpes zóster, pero reforzaría la inmunidad celular frente a este virus (Figura 1) (3, 9-20).

La aparición de segundos episodios de herpes zóster en un mismo individuo es un hecho bastante infrecuente (entre el 1,7 y el 5%, según los estudios) y reservado casi en exclusiva a los pacientes inmunodeprimidos (7, 11, 12). La reactivación clínica del virus daría lugar a un refuerzo de la inmunidad celular que protegería al individuo que ha padecido la enfermedad frente a la ocurrencia de nuevos episodios en el futuro. Este es uno de los hechos en que se apoyan los partidarios de la hipótesis del refuerzo de la inmunidad celular



Fuente: Arvin A (10).

Figura 1. Historia natural de la infección por el virus de la varicela zóster

por la reactivación silente del virus (14). Si la reactivación clínica produce un efecto *booster*, lo lógico es que también lo produzca la reactivación silente.

Algunos autores han formulado la hipótesis de que cuanto mayor haya sido la exposición al VVZ salvaje a lo largo de la vida, menor es la probabilidad de ocurrencia del herpes zóster en la edad avanzada: a mayor número de veces de exposición al virus salvaje, más número de episodios de refuerzo de la inmunidad celular y menos probabilidad de ocurrencia del herpes zóster en la edad madura (10-20).

A pesar de todos estos hipotéticos refuerzos, los estudios que han medido la evolución con la edad de la inmunidad celular específica frente al VVZ (proliferación de linfocitos Tc sensibilizados, producción de interferon- γ), han puesto de manifiesto un declive progresivo con la edad de la inmunidad celular específica al VVZ en los individuos inmunocompetentes (Figura 2) (21, 22). Este descenso se correlaciona de forma estrecha con el incremento de la incidencia de herpes zóster según la edad (9-13, 17).

Las vacunas antivariela atenuada (4, 6) y frente al herpes zóster (7, 8) pueden modificar la historia natural de la infección por el VVZ (12).

La vacuna antivariela atenuada es de bajo contenido antigénico (< de 2.000 unidades formadoras de placa –ufp–) y tiene por objeto la prevención de la infección por el VVZ, reduciendo la incidencia de la enfermedad, igual que las demás vacunas comercializadas hasta el momento para la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles (4, 6). Administrada a los niños que todavía no han entrado en contacto con el virus, desencadena una respuesta inmunitaria humoral y celular parecida a la de la infección natural, aunque de menor intensidad, que los va a proteger frente al padecimiento de la enfermedad clínica en futuros contactos con el virus (6).

La primera vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela fue desarrollada en Japón a principios de los años setenta por Takahashi⁶. Al principio sólo fue autorizada para su uso en pacientes inmunodeprimidos en fase de remisión, y más adelante, a partir de 1989, se autorizó también para la vacunación sistemática de los niños sanos de ese país. En Estados Unidos, después de más de veinte años de controversia, fue autorizada en 1995 para la vacunación sistemática de los niños sanos y los adultos susceptibles (6). En Europa fue introducida a mediados de los ochenta para uso exclusivo en

pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos en fase de remisión). En la actualidad, en Europa está autorizada para la vacunación de niños sanos en la mayoría de países. En España, por el momento, sólo está autorizada para la vacunación de los adolescentes y adultos que no hayan padecido la varicela (5).

Esta vacuna ha demostrado ser eficaz en la prevención de la varicela clínica en los niños vacunados, y efectiva en la prevención de la enfermedad cuando se administra de forma universal a la población infantil (6). El impacto poblacional en términos de reducción de la incidencia de la enfermedad, de los ingresos hospitalarios y de las muertes por sus complicaciones ha sido muy importante (6).

Investigaciones efectuadas en niños leucémicos y en población infantil sana han demostrado que los niños vacunados presentan menor incidencia de herpes zóster durante la edad infantil que los no vacunados, lo cual constituye un beneficio adicional de esta vacunación, aunque sus posibles efectos sobre la población adulta se verán a largo plazo (23-27).

La vacuna frente al herpes zóster es la misma vacuna de la varicela atenuada, pero con contenido antigénico mucho más elevado (más de 18.000 ufp) (8). Su objetivo es la reducción de la incidencia y de la gravedad del herpes zóster. Administrada en los individuos previamente infectados por el VVZ incrementa la inmunidad celular específica frente a la infección y modifica la historia natural de la enfermedad, reduciendo o eliminando el riesgo de reactivación de los virus latentes en los ganglios sensoriales (6).

La observación de que la incidencia y gravedad del herpes zóster se incrementan con el deterioro progresivo de la inmunidad celular específica frente al VVZ que se produce al aumentar la edad (Figura 2) (17, 21, 22) junto con la constatación de que las recidivas de herpes zóster son muy poco frecuentes en los individuos inmunocompetentes, posiblemente porque la reactivación del virus que causa la enfermedad da lugar a un refuerzo de la inmunidad celular que los protege frente a posteriores episodios de herpes zóster (28-30), condujo a formular la hipótesis de que la vacunación de los ancianos inmunocompetentes con la vacuna antivariela atenuada, podría incrementar la inmunidad celular específica frente al VVZ y reducir la incidencia y gravedad de la enfermedad en los individuos vacunados (29-31). Dado que las respuestas inmunitarias en las personas mayores están disminuidas, desde el primer momento se consideró que la carga antigénica de la vacuna debía ser incrementada considerablemente para obtener resultados significativos (32).

El primer enunciado de la hipótesis ha sido confirmado por varios estudios de inmunogenicidad que han demostrado que la vacunación de los ancianos inmunocompetentes con la vacuna de la varicela atenuada de elevada potencia antigénica (>19.400 ufp por dosis) incrementa la inmunidad humoral y celular específica frente al VVZ (28-31). La vacuna induce incrementos significativos de los niveles medios de anticuerpos anti-VZ específicos, los índices de proliferación linfocítica, la frecuencia de células respondedoras T específicas y la secreción de interferon- γ en las personas mayores (30-33). El segundo ha sido probado en dos ensayos clínicos controlados, el primero realizado por Oxman et al en personas inmunocompetentes de más de 60 años de Estados Unidos (Shingles Prevention Study) (34), y el segundo por Schmader et al en personas inmunocompetentes de 50 a 59 años residentes en América del Norte y Europa (35).

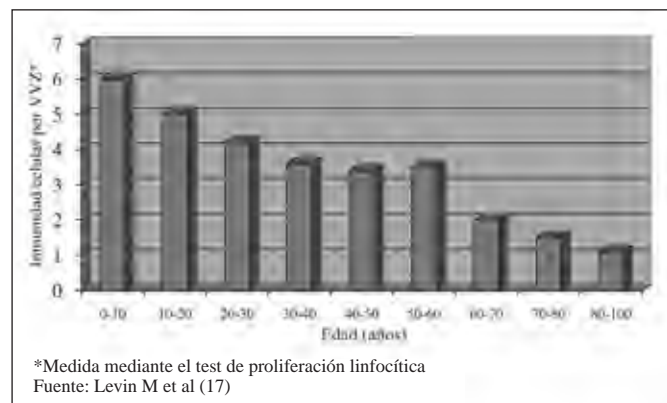


Figura 2. Inmunidad celular específica frente al VVZ según la edad en personas inmunocompetentes.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Epidemiología descriptiva del herpes zóster

Clínicamente, el herpes zóster se caracteriza por la presencia de un exantema vesicular unilateral limitado, por lo general, a un solo dermatoma que suele ir acompañado de dolor de intensidad y duración variables (1, 2). La incidencia y la gravedad del herpes zóster aumenta con la edad: más del 50% de las personas que padecen herpes zóster tienen más de 60 años y se producen complicaciones en alrededor de la mitad de las personas de edades avanzadas que padecen la enfermedad (36, 37). La complicación más frecuente es la neuralgia postherpética, un dolor de origen neuropático que persiste o aparece tras la curación del exantema vesicular dermatómico (3, 5). El dolor ocasionado por esta complicación puede llegar a ser prolongado y debilitante reduciendo la calidad de vida del paciente (3, 5). El tratamiento con aciclovir reduce la gravedad y la duración de herpes zóster, pero no es eficaz en la prevención de la neuralgia postherpética (3, 5).

Incidencia de la enfermedad

Estudios epidemiológicos efectuados antes de la introducción de la vacuna de la varicela, entre 1945 y 1995, encontraron una incidencia anual de herpes zóster entre 1,2 y

4,8 casos por 1.000 personas/año en el conjunto de la población general y de entre 7,2 y 11,8 casos por 1.000 personas/año en la población de ≥ 60 años (38-43).

Estudios más recientes efectuados entre 1995 y 2013 en Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Francia y España han encontrado, por lo general, incidencias similares (Tabla I) (44-61).

En todos los estudios la incidencia de herpes zóster aumenta con la edad. En las Figuras 3 y 4 se observa que el incremento de la incidencia con la edad es consistente independientemente del ámbito geográfico de la investigación (38-61).

Más de los dos tercios de los casos ocurren en las personas de 50 o más años y la mitad en las de 60 o más años (3, 5).

El riesgo acumulado de padecer herpes zóster a lo largo de la vida se estima entre el 25 y el 30%, según los estudios (3, 5). El 50% de los individuos que llegan a los 85 años sin haber padecido herpes zóster, lo padecerán durante los años que sobrevivan a partir de esta edad (3, 5).

En el ensayo clínico controlado efectuado por Oxman et al (34) en Estados Unidos para evaluar la eficacia protectora frente al herpes zóster de la vacuna de la varicela atenuada de elevado contenido antigénico en las personas inmunocompetentes de 60 o más años, la incidencia anual observada en los controles ha sido de 11,2 por 1.000 personas/año. Ello permite

Tabla I. Estudios de incidencia de herpes zóster (1991-2005)

Autor y referencia	Lugar	Período	Método de recolección de datos	Incidencia por 1.000 personas/año	
				Todas las edades	Personas mayores
De Melker H (44)	Holanda	1998-2001	Sistema centinela, 43 consultas de medicina de familia	3,25	60-64 años: 6,57 70-74 años: 7,45 80-84 años: 7,75
Insinga RP (45)	EEUU	2000-2001	Reembolsos de una compañía de seguros médicos	3,2	60-69 años: 6,9 70-79 años: 9,5 ≥ 80 años: 10,9
Yih WK (46)	Massachusetts, EEUU	1998-2003	Interrogatorio personal, Behavioral Risk Factor Surveillance System	5,25 ^a	≥ 65 años: 11,74 ^a
Jumaan AO (47)	Washington, EEUU	1992-2002	Registro de una organización de mantenimiento de la salud	3,92-4,48	60-69 años: 7-8 70-79 años: 10-12 ≥ 80 años: 12-16
Mullooly JP (48)	Oregon y Washington, EEUU	1997-2002	Registro de una organización de mantenimiento de la salud	3,7	65-75 años: 9,2 ≥ 75 años: 11,6
Brisson M (49)	Inglaterra y Gales	1991-2000	Royal College of Physicians Weekly Returns Service, 69 médicos de familia	3,73	≥ 65 años: 9,32
Chapman RS (50)	Inglaterra y Gales	1994-2001	Royal College of Physicians Weekly Returns Service, 69 médicos de familia	3,95	80 años: 10,0
Opstelten W (51)	Holanda	1994-1999	General Practice research database; 22 médicos de familia	3,4	65-74 años: 6,5 ≥ 75 años: 9,1
Brisson M (52)	Canadá y Reino Unido	1979-1997	Manitoba billings, Royal College of General Practitioners National Survey of Morbidity in General Practice	3,15-3,82	≥ 65 años: 7,71-8,12
Chidiac C (53)	Francia	1997-1998	4635 consultas externas de dermatología	4,8	60-74 años: 9,9 >74 años: 12,8
Czernichow S (54)	Francia	1998	Encuesta postal; 1368 médicos de familia	3,2	No disponible
Yawn BP (55)	Olmsted County, EEUU	1996-2005	Revisión de historias clínicas	3,6	70-79 años: 8,6 ≥ 80 años: 10,7

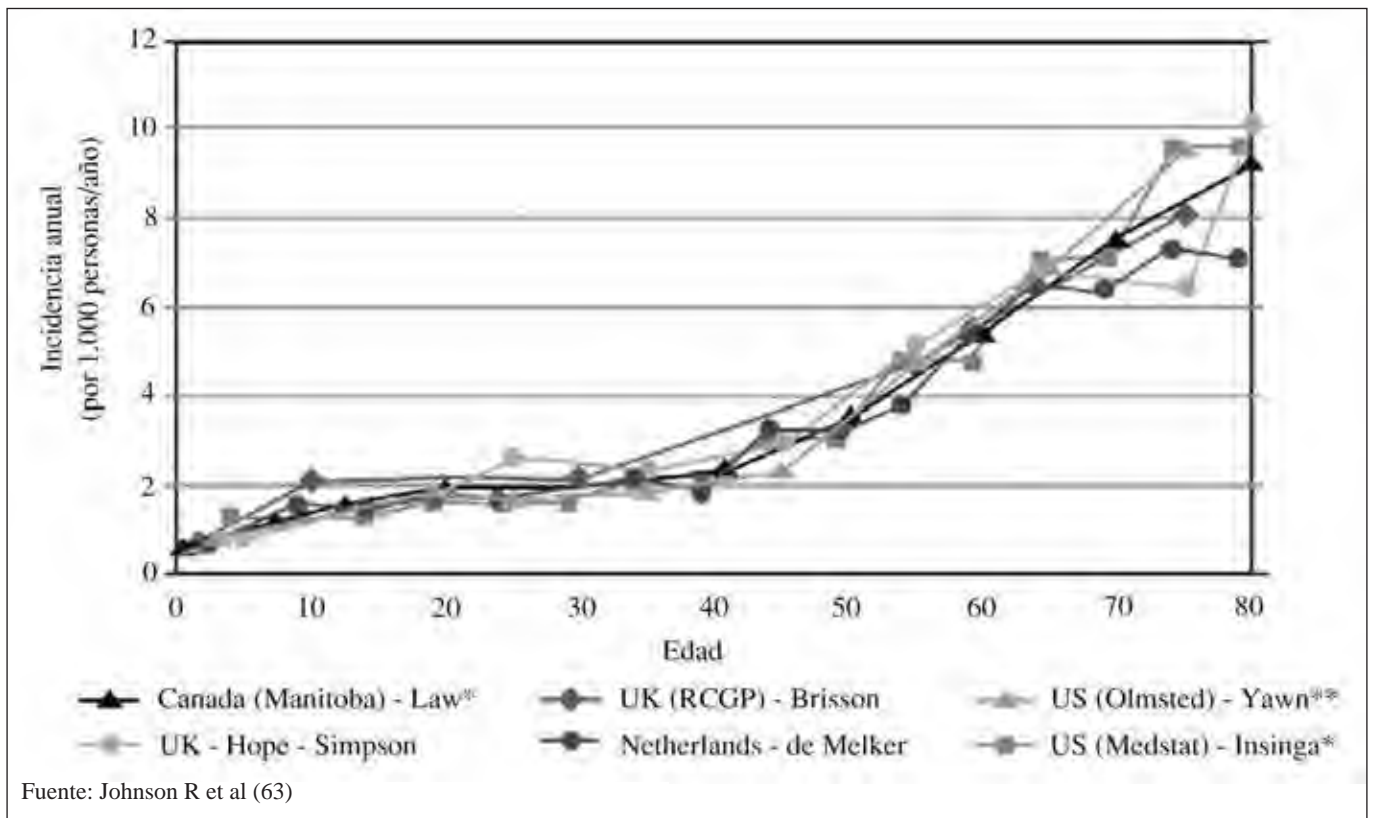


Figura 3. Incidencia de herpes zóster según la edad en Estados Unidos y Europa.

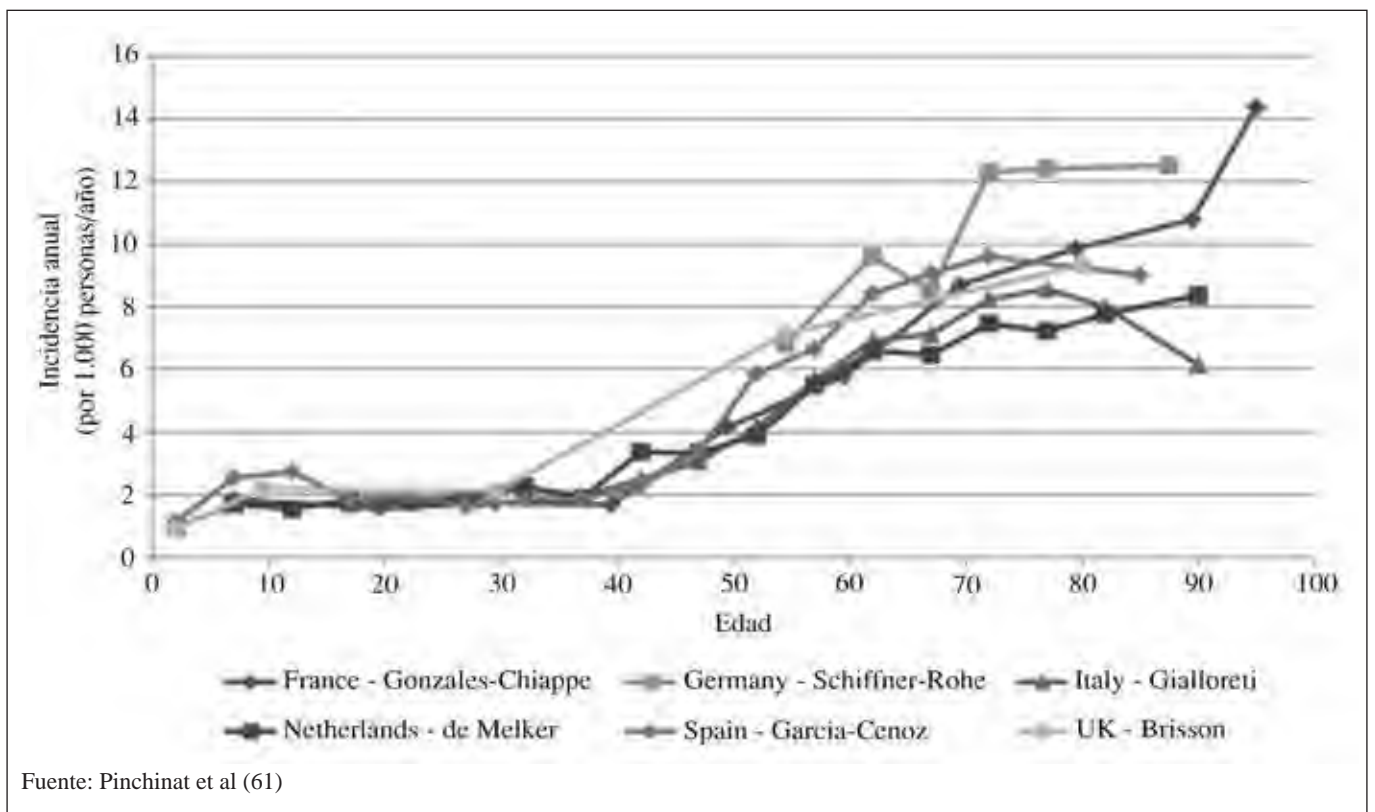


Figura 4. Incidencia de herpes zóster según la edad en Europa.

afirmar que en Estados Unidos el riesgo anual de contraer la enfermedad en las personas de 60 o más años es del 1,1%.

En el estudio de Yawn et al efectuado en el Olmsted County de Minneapolis durante los años 1996 a 2001, la incidencia fue claramente más elevada en las mujeres que en los varones en todas las edades (Tabla II) (55). Lo mismo se ha observado en otros estudios (44, 45, 48, 50). En cambio, en algunos estudios estas diferencias no se han observado (38-40, 42).

En España se han publicado cinco estudios sobre la epidemiología descriptiva del herpes zóster (56-60, 62). Uno sobre morbilidad hospitalaria (62) y cuatro de morbilidad poblacional (56-60).

El estudio de Gil et al (62) analizó la incidencia de casos de herpes zóster que requirieron hospitalización durante el período 1998-2004. La incidencia anual de hospitalizaciones por herpes zóster en pacientes de >20 años (1,34 por 1.000) es sólo una parte de la incidencia real de la enfermedad. La tasa de hospitalización se incrementa con la edad alcanzando un máximo en las personas de 80 o más años (5,43 por 1.000).

En el estudio de Pérez-Farinos et al (56) efectuado en la Red de Centros de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid durante el período 1997-2004 la incidencia osciló entre 2,5 y 3,6 por 1.000 según los años. Estas tasas infraestiman con toda seguridad la incidencia real de herpes zóster, ya que no incluyen los casos vistos en las consultas privadas de dermatología ni los atendidos en los hospitales.

El estudio de Navarra, efectuado por García-Cenoz et al (57), utilizó todas las fuentes disponibles (historia clínica informatizada de atención primaria, ingresos hospitalarios y registro de defunciones) en el sector público sanitario de la comunidad. La incidencia encontrada (4,15 por 1.000 en todas las edades y 9,18 por 1.000 en las personas ≥60 años) es similar a la observada en los países de nuestro entorno y es probable que esté muy cercana a la real en nuestro país (Tabla III).

Los estudios de Cebrián-Cuenca et al (58, 59) y Morant-Talamante et al (60) en la Comunidad Valenciana han encontrado una incidencia similar a la de Navarra (4,1 por 1.000 personas de más de 14 años de edad). De hecho, un reciente artículo de revisión de Pinchinat et al han encontrado una incidencia de herpes zóster similar en los diferentes países de Europa (Figura 4) (61).

Tabla II. Incidencia de herpes zoster según el sexo y la edad. Estudio de Olmsted County (1996-2001)

Edad	Tasas por 1.000 personas/año		
	Total	Varones	Mujeres
22-29	1,3	1,1	1,5
30-39	1,6	1,3	1,9
40-49	2,7	1,7	2,5
50-59	4,2	3,6	4,8
60-69	6	5,7	6,3
70-79	8,6	8,8	8,4
≥80	10,7	9,1	11,4

*Ajustada a la población de EEUU.
Fuente: Yawn BP et al (55)

Tabla III. Incidencia anual de herpes zóster según la edad. Navarra. Casos confirmados en la historia clínica informatizada de atención primaria

Edad	Casos	Incidencia anual (tasas por 1.000 habitantes)
0-4	69	1,14
5-9	143	2,55
10-14	146	2,73
15-19	104	1,84
20-24	146	1,98
25-29	159	1,61
30-34	192	1,84
35-39	190	1,89
40-44	215	2,28
45-49	287	3,39
50-54	430	5,86
55-59	466	6,64
60-64	502	8,41
65-69	444	9,05
70-74	504	9,60
≥75	962	8,99

Fuente: García Cenoz M et al (57)

Evolución temporal de la incidencia

Algunos de los estudios que han analizado la incidencia han abarcado periodos de varios años, lo cual ha permitido estudiar la evolución temporal de la incidencia de la enfermedad. Los resultados de estos estudios no han sido concluyentes. En algunos se ha observado un incremento de la incidencia con el tiempo (48, 55) y en otros no (47).

Es probable que estos resultados discordantes se hayan debido a diferencias en la metodología del estudio (fuente de los casos, definición de caso, ajuste de las tasas según la edad a una población de referencia o no, etc.). No obstante, no se puede descartar que se haya producido un incremento real en la incidencia de herpes zóster en las últimas décadas. El número creciente de personas en edad avanzada en la que la incidencia de herpes zóster es muy elevada y la cada vez mayor incidencia de afecciones y tratamientos que deprimen la inmunidad celular podría explicar, al menos en parte, este incremento (63, 64). Otra explicación posible es que la introducción de la vacunación sistemática de la población infantil con la vacuna de la varicela haya disminuido la circulación del virus y, como consecuencia de ello, reducido la exposición de los adultos a la infección con la consecuente disminución del efecto *Booster* sobre la inmunidad celular (65). Este último punto se analiza con mayor profundidad más adelante, al estudiar el impacto potencial de la vacunación universal frente a la varicela de los niños en la incidencia de herpes zóster.

Incidencia de complicaciones

En el curso del herpes zóster son frecuentes las complicaciones de tipo neurológico, oftálmico, cutáneo o visceral (Tabla IV). La más frecuente e importante es la neuralgia postherpética, definida como el dolor que se inicia o persiste más allá de los 3 meses del inicio del exantema (2, 3, 5, 63, 64). El porcentaje de pacientes que la sufren varía en función de la edad. En el estudio de Yawn et al (55), la padecían el 5% de los pacientes de 22 a 49 años, pero aumentaba de forma progresiva con la edad, llegando al 20% en los pacientes de ≥80 años (Tabla II). En la cohorte no vacunada del estudio de Oxman et al (34) efectuado en personas inmunocompetentes, la incidencia de neuralgia postherpética fue del 0,74 por 1.000 en el grupo de edad de 60 a 69 años y del 2,13 por 1.000 en el de ≥70 años.

Tabla IV. Complicaciones de herpes zóster

Frecuentes	Infrecuentes
Neuralgia postherpética	Diseminación cutánea
Complicaciones del herpes oftálmico	Herpes necrótico
Uveítis	Neumonía
Keratitis	Hepatitis
Escleritis	Encefalitis
Neuritis óptica	Neuropatías motores
Cicatrices	Mielitis
Sobreinfección bacteriana	Hemiparesia (vasculitis granulomatosa del sistema nervioso central)

La duración del dolor también aumenta con la edad (63-65). En el estudio de Kost et al, cerca del 50% de los pacientes de 60 o más años que padecieron dolor lo sufrieron durante más de un año (65).

El dolor de la neuralgia postherpética puede ser muy intenso e incluso invalidante. Junto con la incidencia es el responsable principal de la elevada carga de la enfermedad y de la disminución de la calidad de vida de los pacientes (2, 3, 5, 65).

En el estudio de Yawn et al (24) (Tabla V), después de la neuralgia postherpética, las complicaciones oculares fueron las más frecuentes (el 4% de los casos de herpes zóster las presentaban), seguidas de la neurológicas (3% de los casos), las cutáneas (2%) y otras complicaciones, incluido el herpes zóster diseminado (2% de los casos).

Epidemiología del dolor en las diferentes fases del herpes zóster

En la Figura 5 se esquematizan las fases o etapas de evolución del herpes zóster (prodromica, aguda, subaguda y neuralgia postherpética).

Se han realizado numerosos estudios analizando la epidemiología, frecuencia, distribución anatómica, gravedad y duración del dolor en las diferentes fases del herpes zóster. También sobre la afectación del dolor y el malestar sobre las actividades de la vida diaria y de la vida laboral, es decir, sobre la calidad de vida del paciente.

Con toda seguridad los estudios más completos sobre el dolor y sus consecuencias en el herpes zóster son los efectuados por Drolet et al en Canadá (66-68).

En la Tabla VI se sintetizan los resultados del estudio MASTER (Monitoring and Assessing Shingles Through Education and Research), un estudio prospectivo observacional promovido por estos autores.

Dolor prodómico

En este estudio queda claro que en la fase prodómica la mayoría de los pacientes (74%) padecen dolor de intensidad

Tabla V. Proporción de casos de herpes zóster con complicaciones según la edad. serie de casos del estudio de olsmtd county (Minnesota, 1996,2001)

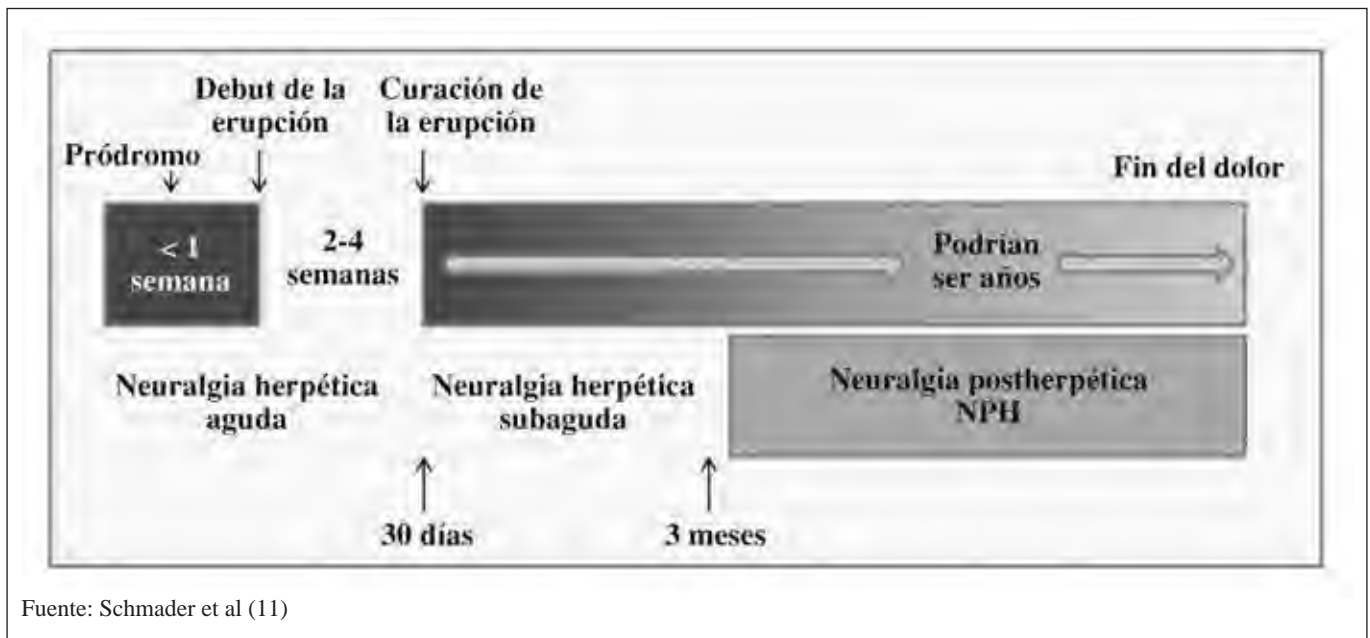
Edad	Casos de herpes zóster	% de casos con complicaciones					Total complicaciones
		Neuralgia postherpética*	Complicaciones oculares	Complicaciones neurológicas	Complicaciones cutáneas	Otras complicaciones**	
22-49	538	5%	3%	2%	1%	1%	12%
50-59	314	5%	3%	2%	2%	2%	14%
60-69	284	10%	4%	3%	1%	1%	19%
70-79	287	17%	5%	6%	2%	2%	32%
≥80	246	20%	7%	5%	3%	3%	38%
<65	1.002	6%	3%	2%	1%	1%	13%
≥65	667	17%	5%	5%	2%	3%	32%
Todas las edades	1.669	10%	4%	3%	2%	2%	21%

*Dolor que persiste o se inicia más allá de los 3 meses.

**Incluye casos de herpes zoster diseminado.

Fuente: Yawn BP et al55

Un caso de herpes zóster puede tener diferentes complicaciones. Por ejemplo, en los 159 pacientes con complicaciones diferentes a la neuralgia postherpética, se observaron 175 complicaciones.



Fuente: Schmader et al (11)

Figura 5. Fases del dolor en el herpes zóster (esquema temporal del dolor en el herpes zóster).

Tabla VI. Evolución del dolor por herpes zóster durante el curso de la enfermedad

	Fases de la enfermedad			
	Prodrómica	Aguda	Subaguda	Postherpética
Días desde el inicio de la erupción	Antes de la erupción	0-30 d	31-90 d	>90 d
Tenía dolor en el inicio de la fase (%)	74%	95%	58%	24%
Intensidad media del dolor (/10)*	5,9	6,3	3,8	3,8
Duración del dolor mediana	5 d	33 d		77d**

* Intensidad media del dolor (ZBPI peor puntuación del dolor) estimado entre los individuos que informaron dolor clínicamente significativo (es decir, peor puntuación ZBPI ≥ 3) durante cada fase de la enfermedad.
 **77 días es la duración media del dolor después de los primeros 90 días de dolor agudo y subagudo
 Fuente: Drolet et al (66)

media: gravedad de 5,9 en una escala de 0 a 10 (0 ausencia de dolor, 10 el máximo dolor posible), con una mediana de duración del dolor de 5 días. Otros estudios habían encontrado resultados parecidos (69-71). El dolor durante la fase prodómica refleja la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ) y su subsiguiente replicación en el tejido neuronal.

Los pacientes describen frecuentemente el dolor como una sensación de quemazón, picor y punzamiento (72).

El dolor comienza por lo general 4-6 días antes del comienzo del exantema. Las personas mayores, los desempleados y los inmunodeprimidos son más propensos a padecer dolor prodómico (72). El diagnóstico de dolor prodómico de origen herpético siempre se hace a posteriori, cuando aparece el exantema vesicular metamérico, por lo que muchas veces se efectúan diagnósticos erróneos si el paciente busca asistencia médica (angina de pecho, litiasis renal, coleditiasis, o radiculopatía lumbar), con los correspondientes tratamientos innecesarios e ineficaces (73). Como el dolor es frecuente, las visitas al médico o a los servicios de

urgencia de los hospitales son frecuentes antes del diagnóstico del herpes zóster y contribuyen a incrementar la carga de la enfermedad. De hecho, deben ser tenidos en cuenta en los análisis coste-efectividad. Por último, es de destacar que el dolor prodómico y, en especial, cuando es grave, ha sido identificado como un marcador de mayor gravedad del herpes zóster y de aparición de neuralgia posherpética (63, 72, 73).

Dolor en la fase aguda y subaguda

En la fase aguda el dolor y malestar son también frecuentes. Probablemente es una combinación de dolor nociceptivo debido a la inflamación de la piel y neuropático causado por el daño neuronal (69). El dolor puede ser intermitente o constante. Los pacientes la describen como una sensación de quemazón, picor, que es punzante y pungente. Otro dolor frecuente en el área del exantema es la alodinia (dolor en respuesta a un estímulo normalmente no doloroso) (73). Casi todos los pacientes (el 95%) se quejan de dolor al comienzo

del exantema (1, 42). El dolor tiene carácter grave en el 45% de los pacientes, moderado en el 39% y leve en el 11% (74).

El exantema y el dolor asociado al herpes zóster desaparece, en muchos casos, dentro del primer mes después del diagnóstico (fase aguda), si bien en algunos pacientes el dolor puede persistir durante semanas, meses o incluso años después de la curación de la erupción vesicular (73, 74). En el estudio MASTER la gravedad del dolor decreció de forma significativa durante los primeros 30 días después de la erupción, desde un promedio de gravedad de 6,3 sobre 10 hasta uno de 2,3 sobre 10 al final del período. Lo mismo ocurrió durante la fase subaguda en la que la gravedad media del dolor continuó disminuyendo, pero a un ritmo menor (Tabla VI). Lo mismo se ha evidenciado en otros estudios (75, 76). Las personas de clase socioeconómica baja, los inmunodeprimidos y los que presentan mayor número de lesiones, son más propensas a padecer dolor etiquetado como grave en este estadio. En cambio, la edad no parece estar asociada con la intensidad del dolor en la fase aguda (74, 77).

En el estudio MASTER (67), igual que en los demás estudios efectuados (77-81), el herpes zóster en la fase aguda tiene un importante impacto en la calidad de vida y la capacidad funcional del paciente. En el estudio MASTER en los pacientes que luego no evolucionaron a neuralgia posherpética, durante los primeros 14 días después del diagnóstico, el 95% se quejaron de dolor y malestar, el 51% de problemas para realizar sus actividades de la vida diaria, y el 44% presentaban síntomas de ansiedad y/o depresión. Antes de contraer el herpes zóster, sólo el 32, el 10 y el 22% padecían estos problemas. Al cesar el dolor, los porcentajes volvieron a su nivel anterior. Es de destacar que durante la fase aguda los pacientes jóvenes tienen las mismas probabilidades de padecer estos problemas que las personas mayores (67). Además, muchos de los participantes en el estudio MASTER informaron de problemas del sueño (64%), de disfrute de la vida (58%) y con la realización de las actividades generales de la vida diaria (53%), durante esta fase aguda. Lo mismo se observó en el estudio de Schmader et al (78).

El estudio MASTER, igual que otros estudios, también ha demostrado que el herpes zóster afecta la vida laboral productiva del paciente durante la fase aguda (68, 80-83). En el estudio de Drolet et al (Figura 6) muchos de los pacientes tuvieron que ausentarse del trabajo, con un promedio de 32 horas de absentismo por empleado (68, 80-83). El presentismo (disminución de la efectividad del trabajo) (84, 85) afectó al 72% de los pacientes que tenían empleo, con un promedio de 22 horas de presentismo por empleado (68).

Dolor en la neuralgia postherpética

En el estudio MASTER (67), la neuralgia postherpética ha sido definida, igual que en el estudio de Oxman et al (34), como un dolor de intensidad ≥ 3 en una escala de 0 a 10, que se inicia o persiste más allá de los 90 días después del inicio del exantema. Igual que en el estudio de Oxman et al (34), el dolor se midió con el Zoster Brief Pain Inventory, un cuestionario diseñado al efecto por Coplan et al (86). El dolor se midió como el peor dolor (worst pain score) $\geq 3-10$ durante las anteriores 24 horas a la medición. Con esta definición, el 22% de los pacientes padecían neuralgia posherpética.

En el estudio de Drolet et al, al inicio del período de neuralgia posherpética, el 69% de los pacientes informaron de dolor moderado y el 15% de dolor grave (87). La mitad de los pacientes participantes informaron de padecimiento de dolor clínicamente significativo a los 180 días del comienzo del rash cuando el estudio finalizó.

Muy pocos estudios han analizado la duración del dolor en la neuralgia postherpética (88). Helgason et al (89), estimaron que la duración media del dolor en los pacientes de neuralgia postherpética es de 1,5 años.

La edad avanzada y la mayor gravedad del dolor agudo, han sido identificados por estos y otros estudios como factores de riesgo de neuralgia postherpética (51, 71, 87, 89-92). El estudio MASTER ha identificado, también, el estado funcional reducido previo al comienzo del exantema como un factor predictor de neuralgia posherpética (87). Otros factores de riesgo de neuralgia postherpética han sido encontrados en algunos, pero no en todos, los estudios efectuados: dolor prodómico (71), sexo femenino (71) y localización oftálmica del rash (51, 87, 89-92).

Como consecuencia del dolor y del malestar general ocasionado por la enfermedad, una elevada proporción de sujetos que padecen neuralgia postherpética ven afectados varios aspectos de su calidad de vida y capacidad funcional (93): problemas del sueño, fatiga crónica, anorexia, pérdida de peso, ansiedad y/o depresión. De hecho, su vida social suele verse muy afectada. No obstante, muy pocos estudios han cuantificado la magnitud de estas observaciones clínicas. En el estudio MASTER estos problemas se han cuantificado mediante el cuestionario EUROQOL (94, 95), clasificados en cinco ámbitos de salud: A. Problemas de movilidad; B. Problemas para el autocuidado; C. Problemas para la realización de las actividades rutinarias de la vida diaria; D. Dolor y malestar; y E. Problemas de ansiedad y depresión (Figura 7). En este gráfico se puede constatar que la afectación de la calidad de vida es mayor en la neuralgia postherpética que en la fase aguda y subaguda de herpes zóster. En la figura se observa que los pacientes que desarrollaron neuralgia postherpética presentaban antes de la enfermedad mayor prevalencia de los problemas en consideración que los que no

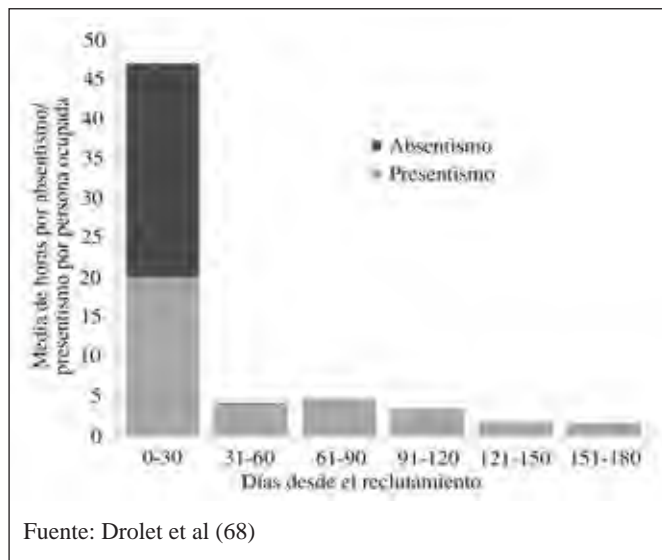
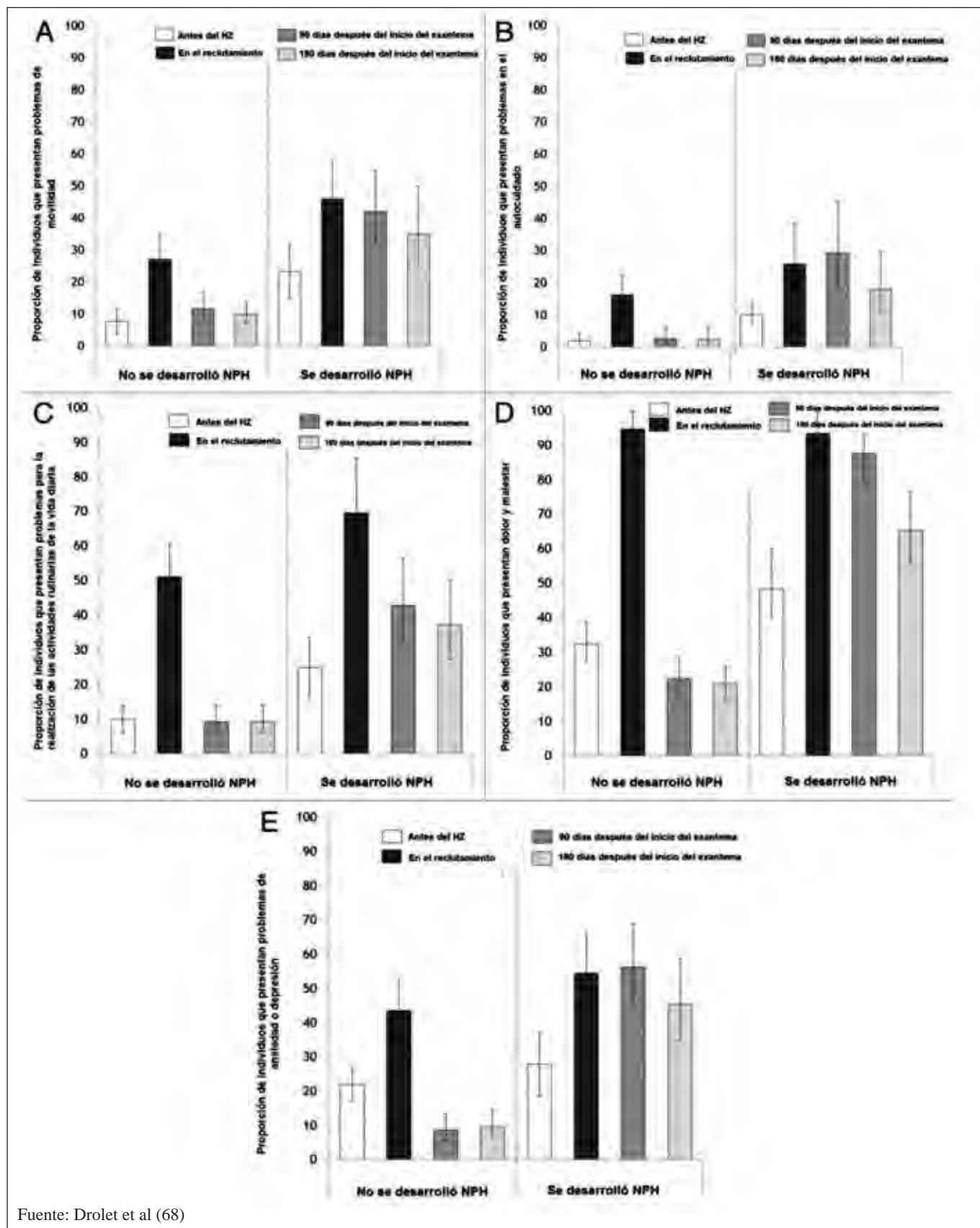


Figura 6. Media de horas de absentismo y presentismo por persona ocupada en el estudio de seguimiento.



Fuente: Drolet et al (68)

Figura 7. Impacto del herpes zóster y de la neuralgia postherpética en la calidad de vida.

la desarrollaron. Estos datos darían soporte a la hipótesis de que el estado de salud y las limitaciones de la capacidad funcional serían factores de riesgo de desarrollo de neuralgia postherpética. Estos datos son parecidos a los encontrados por Johnson et al (80) y Bouhassira et al (96). Según estos autores, además, la neuralgia postherpética interfiere, también, con el disfrute de la vida (31%), humor (30%), sueño (29%) y actividades generales de la vida diaria (25%). Además, igual que en la fase aguda y subaguda del herpes zóster, la neuralgia postherpética tiene un impacto laboral negativo, con un promedio de 36 horas de absentismo y 122 de presentismo por empleado.

Factores de riesgo de padecer herpes zóster

Los principales factores de riesgo de padecer herpes zóster son la edad avanzada (la inmunidad celular disminuye con la edad), las enfermedades que cursan con inmunodepresión de la inmunidad celular (incluida la infección por VIH y el SIDA, las neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de médula ósea y el lupus eritematoso sistémico), los tratamientos prolongados con inmunodepresores o corticoides y la quimioterapia anticancerosa (2, 3, 5, 7, 97-101).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con depresión de la inmunidad celular presentan un riesgo incrementado de padecer herpes zóster con tasas que oscilan entre 25 y 91,5 por 1.000 personas/año según el estudio (101-108). En los pacientes infectados por VIH la incidencia puede llegar a ser de 12 a 17 veces la de la población general sana de su mismo grupo de edad (106-111). La terapia antirretroviral de elevada actividad no parece haber reducido el riesgo de padecer herpes zóster en los infectados por este virus (110, 111). De hecho, el herpes zóster es considerado un predictor de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (112-115).

La variable sexo como factor de riesgo ha sido investigada en la mayoría de los estudios, pero tal como ya se ha dicho anteriormente, los resultados no han sido concluyentes, ya que en algunos estudios no se han encontrado diferencias entre hombres y mujeres, mientras que en otros se han observado tasas de incidencia significativamente más elevadas en mujeres que en varones (44, 45, 48, 50).

Las enfermedades autoinmunes y, en especial, el lupus eritematoso diseminado, son también importantes factores de riesgo de herpes zóster (98, 116-120). Varios estudios recientes han observado que el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) duplica el riesgo de padecer herpes zóster en los pacientes de artritis reumatoide (116, 118, 120).

Es de destacar que a pesar de que el riesgo de padecer herpes zóster es muy elevado en los pacientes con disminución de la inmunidad celular, a consecuencia de padecer una patología o de ser sometidos a tratamientos inmunosupresores, estos pacientes representan por lo general menos del 10% de los casos (121, 122). En el estudio de Yawn et al (24) sólo el 8% de los casos se dieron en pacientes inmunodeprimidos. En la serie de casos de Salleras et al esta proporción fue del 7,5% (123).

Tres estudios de casos y controles efectuados en Estados Unidos han encontrado una asociación entre el herpes zóster y los antecedentes familiares de padecimiento de la enfermedad

(124-126). Un cuarto estudio efectuado con metodología parecida en Italia con pacientes afectados de neuralgia postherpética no ha encontrado ninguna asociación (127).

A favor de una posible asociación entre el herpes zóster y la neuralgia postherpética y los antecedentes familiares de padecimiento de la enfermedad iría la asociación hallada recientemente entre el antígeno leucocítico humano (HL1) y la neuralgia postherpética (128) y entre los polimorfismos en el gen promotor IL 10 y el incremento de incidencia de herpes zóster (129). Los pacientes de herpes zóster llevan una mayor proporción (53%) de ATA haploide en la región promotora que los controles (38%). Estos estudios orientan hacia la existencia de una posible predisposición genética al herpes zoster (129).

Otros factores de riesgo identificados en algunos estudios son el trauma físico en el dermatoma involucrado (130), el estrés psicológico y la depresión (130, 131), la raza blanca (39, 131-133) y ciertas condiciones médicas crónicas subyacentes (rinitis alérgica, EPOC, cardiopatía coronaria, depresión mental, diabetes mellitus, bocio, hiperlipidemia, hipertensión, hipotiroidismo y osteoartritis) (134).

Por último, artículos recientes apuntan la hipótesis de que el hiperparatiroidismo (135) y la infección previa por citomegalovirus (136) pueden ser importantes factores de riesgo de herpes zóster.

Impacto potencial de la vacunación universal de la población infantil con la vacuna de la varicela sobre la epidemiología del herpes zóster

Algunos autores han formulado la hipótesis de que la vacunación universal de la población infantil con la vacuna de la varicela atenuada podría tener un doble impacto en la incidencia del herpes zóster. Por un lado, un impacto negativo que puede comportar un incremento de los casos en la edad adulta y en los ancianos, como consecuencia de la disminución de la circulación del virus y de la reducción de los refuerzos naturales de la inmunidad celular. Por otro, un impacto positivo como consecuencia de la reducción de la incidencia de herpes zóster en los vacunados en comparación con los infectados con el virus salvaje de forma natural.

Impacto potencial negativo

Varios autores han formulado la hipótesis de que a largo plazo la vacunación universal de la población infantil, al disminuir la circulación del virus salvaje en la edad infantil, podría comportar un incremento en la incidencia de herpes zóster en los adultos y ancianos (137-139).

Esta hipótesis no ha podido confirmarse hasta el momento. Algunos estudios de casos y controles han encontrado resultados que avalarían esta hipótesis (140, 141), pero otros no (142-144). Algunos estudios descriptivos (145-147) 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 (55). 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 en contra del efecto negativo de la

vacunación en la población infantil sobre la incidencia de herpes zóster en la edad adulta (55, 148, 149). Lo mismo cabe decir de la observación efectuada por Gaillat et al (150) en Francia de que las monjas de clausura no tienen mayor incidencia de herpes zóster que la población general, y la efectuada en Taiwan (144) en los profesionales sanitarios que atienden a niños, los cuales no tienen menor incidencia de herpes zóster que la población general.

Gil-Prieto et al (151), en un estudio efectuado en España, no han podido encontrar diferencias en la incidencia de herpes zóster entre las regiones que han incluido la vacuna de la varicela en el calendario de vacunaciones y las que sólo vacunan a los adolescentes que no han padecido la enfermedad.

Poletti P et al (152) han analizado el problema recientemente construyendo modelos para tres países de Europa: Italia, Finlandia e Inglaterra. Concluyen que es probable un incremento de los casos de herpes zóster en los países como Finlandia en los que la tasa de incidencia de herpes zóster es baja en ausencia de vacunación de la varicela, probablemente debido a la elevada fuerza del booster. En los países en los que la fuerza del booster es de mediana intensidad (Italia, Inglaterra), los incrementos serían más bajos.

Ogunjimi B et al (153), en una reciente revisión sistemática, han analizado diferentes estudios de diferentes diseños, incluidos 7 modelos matemáticos, 13 estudios observacionales y 7 estudios de otros tipos, concluyendo que el boosting exógeno ocurre, pero no en todas las personas y poblaciones, ni en todas las situaciones.

En definitiva, en base a todos estos estudios, puede concluirse que la hipótesis de Brisson et al (137), por el momento no ha podido ser confirmada.

Impacto potencial positivo

Estudios efectuados en los años 80 del pasado siglo en niños leucémicos vacunados en la fase de remisión de la enfermedad mostraron que la incidencia de herpes zóster era significativamente más baja en los niños vacunados que en los que habían padecido la infección natural (123, 154).

Estudios recientes efectuados en población infantil sana han confirmado el rol protector frente al herpes zóster de la vacunación frente a la varicela en los niños vacunados (24-27, 154). Se necesita más tiempo (la vacunación se inició en Estados Unidos el 1996) para conocer si el efecto protector se mantiene en adultos y ancianos vacunados en la edad infantil.

VACUNA FRENTE AL HERPES ZOSTER

La vacuna frente al herpes zóster de elevado contenido antigénico (Zostavax®) fue comercializada en Estados Unidos el año 2006 y posteriormente lo ha sido en Europa (155, 156).

Inmunogenicidad

Para la evaluación de la inmunogenicidad de las primeras vacunas antiVZV de elevado contenido antigénico para la prevención del herpes zóster utilizadas en los primeros estudios, se utilizó como indicador de inmunidad celular frente al VZV la frecuencia de células T respondedoras específicas (RCF). Según Levin et al los resultados de este ensayo se correlacionan bien con los del otro ensayo utilizado posteriormente, el IFN- γ ELISPOT, si bien este último tendría mayor sensibilidad que el primero (32). En todos los estudios quedó demostrado que las vacunas de alto contenido antigénico eran capaces de reforzar la inmunidad celular y, en consecuencia, reducir la susceptibilidad al padecimiento de la enfermedad (29, 31, 33, 157). En estos estudios se observó que la respuesta inmunitaria se reduce con la edad y que es mayor cuanto más elevado es el contenido antigénico de la vacuna (29, 31, 33, 157).

El ensayo clínico controlado de Oxman et al (34) "Shingles Prevention Study", diseñado primariamente para evaluar la eficacia protectora de la vacuna, incluyó un subestudio inmunológico que ha confirmado los resultados de los estudios realizados anteriormente.

Se incluyeron en el subestudio todos los sujetos de 2 de los 22 centros participantes en el "Shingles Prevention Study" (n=709 en Denver y n=688 en San Diego) (40, 41). Se tomaron muestras de sangre de todos los individuos incluidos en el estudio (vacunados y controles) para determinar su estado inmunitario (inmunidad humoral, gpELISA e inmunidad celular RCF y IFN- γ ELISPOT) antes y después de la vacunación (158, 159).

En la Tabla VII se observa que la vacunación refuerza de forma importante la inmunidad humoral y celular frente al virus de la varicela zóster. Antes de la vacunación el estado inmunitario era semejante en los sujetos incluidos en el grupo a vacunar y en el que iba a recibir el placebo. A las 6 semanas los títulos y contajes se habían doblado en los sujetos vacunados en comparación con los del grupo control, sin que se superpusieran los intervalos de confianza, lo que da significación estadística a las diferencias (158).

En la Figura 8 se observa que los niveles de inmunidad celular y las diferencias con los controles se mantienen a los 3 años de la vacunación (158).

Tabla VII. Inmunogenicidad de la vacuna frente al herpes zóster. Subestudio de Shingles Prevention Study

Tiempo después de la vacunación	Vacuna / placebo	gpELISA ^a	RCF ^b	IFN- γ ELISPOT ^c
Base	Vacuna	288	5,8	34
	Placebo	293	5,9	34
6 semanas	Vacuna	471 (438-507)	9,8 (9,2-10,5)	70 (62-80)
	Placebo	292 (270-317)	5,3 (4,9-5,7)	32 (28-36)

^aTítulos geométricos medios (unidades/ml).

^bMedia geométrica de células respondedoras específicas de VZV por 10⁵ células mononucleares en sangre periférica (RCF).

^cMedia geométrica de células formadoras de "spots" por 10⁶ células mononucleares en sangre periférica (IFN- γ ELISPOT).

Fuente: Levin MJ et al (158)

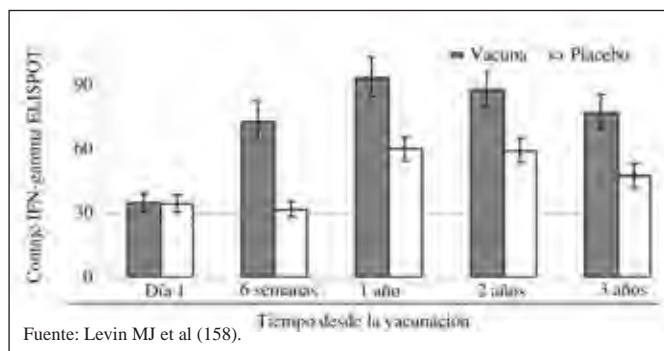


Figura 8. Respuestas inmunitarias celulares específicas frente al VVZ según el tiempo transcurrido desde la vacunación (subestudio del ensayo de Oxman).

En el mismo estudio se ha confirmado que la respuesta inmunitaria celular disminuye con la edad, pero en todos los grupos de edad los vacunados presentaron contajes de IFN- γ ELISPOT sensiblemente más elevados que los sujetos del grupo control, si bien en las personas de ≥ 80 años los intervalos de confianza se superponían lo que resta significación estadística a las diferencias (Figura 9) (158).

La vacuna comercializada en Estados Unidos debe mantenerse congelada hasta su utilización. La vacuna comercializada en Europa sólo deberá conservarse refrigerada igual que la mayoría de las vacunas de uso común. Un ensayo clínico controlado realizado por Gilderman et al (160) ha demostrado que la inmunogenicidad de la nueva formulación medida mediante la determinación de anticuerpos específicos antiVZ con la técnica gpELISA no es inferior a la de la vacuna congelada utilizada en Estados Unidos.

Otros estudios realizados por Kerzner et al (161) y Sutradhar et al (162) han demostrado que la inmunogenicidad de la vacuna en las personas de 50 a 59 años no es inferior a la observada en las personas de 60 o más años. Los resultados de estos estudios sirvieron a la EMEA para extender en Europa el uso de la vacuna a las personas de 50 a 59 años (en Estados Unidos y Canadá la vacuna sólo se autorizó inicialmente para los mayores de 60 años). Posteriormente se extendió la indicación a las personas de 50 a 59 años en Estados Unidos.

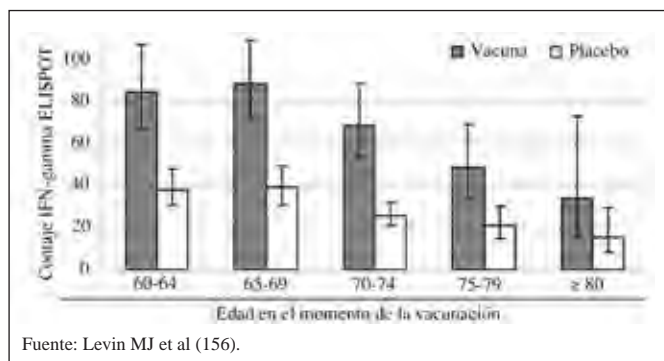


Figura 9. Respuestas inmunitarias celulares específicas frente a la vacuna del herpes zóster a las 6 semanas de la vacunación según la edad (subestudio del ensayo de Oxman).

De gran interés práctico son los ensayos clínicos controlados llevados a cabo para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna frente al herpes zóster administrada de forma concomitante con las otras vacunas de uso corriente en las personas mayores: la antigripal inactivada y la antineumocócica polisacárida. El estudio de Kerzner et al (161) ha demostrado que la respuesta inmunitaria humoral frente al VVZ no se reduce con la administración concomitante de las vacunas del zóster y la antigripal inactivada, lo que permite su autorización simultánea en caso necesario. En cambio, el ensayo de MacIntyre et al (163) ha encontrado que la administración concomitante o secuencial de las vacunas frente al zóster y neumocócica polisacárida reduce la respuesta inmunitaria frente al VVZ en comparación con la administración aislada de las dos vacunas. Por ello, con el fin de evitar una posible reducción de la respuesta inmunitaria celular frente al VVZ, ambas vacunas no deben administrarse simultáneamente. Estudios recientes no han podido demostrar interferencias entre ambas vacunas, por lo que en la actualidad algunos expertos recomiendan la administración simultánea de ambas vacunas en el mismo acto vacunal en lugares distintos del cuerpo humano (164).

Por último, estudios recientes de inmunogenicidad han demostrado que las vacunas frente al herpes zóster pueden administrarse sin ningún problema en los pacientes inmunocompetentes con historial de haber padecido herpes zóster antes de la vacunación y en los afectados de enfermedades crónicas (diabetes, EPOC), ya que se cumplen estrictamente los criterios de no inferioridad en relación con la administración a los sujetos que no han padecido el zóster anteriormente o que no presentan enfermedades crónicas (165, 166).

Eficacia protectora de la vacuna

La eficacia protectora de la vacuna frente al herpes zóster ha sido evaluada en el “Shingles Prevention Study” efectuado en 22 centros del “Veterans Administration Affairs” de Estados Unidos. Este estudio, dirigido por Oxman et al (34), incluyó un total de 38.456 personas de más de 60 años inmunocompetentes, distribuidas aleatoriamente en dos grupos: el grupo de intervención (n=19.254), que recibió una dosis subcutánea de la vacuna y el grupo de control (n=19.247), que recibió un placebo.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia protectora de la vacuna en la reducción de la carga de la enfermedad y de la incidencia de la neuralgia postherpética. Como objetivo secundario se planteó investigar la reducción de la incidencia de herpes zóster.

Todos los sujetos incluidos en el estudio fueron seguidos durante 3,5 años (Shingles Prevention Study).

Una subcuestión de los participantes (7.320 vacunados y 6.250 controles) fueron seguidos desde los 3,5 a los 7 años de la randomización para evaluar la persistencia de la eficacia vacunal (Short-Term Persistence Study) a medio plazo 166. Por último, otro subestudio, actualmente en curso, evaluará la persistencia de la eficacia desde los 7 a los 10 años de la randomización (Long-Term Persistence Study).

Las 38.546 personas de más de 60 años participantes en el estudio fueron asignadas de forma aleatoria al grupo vacunado con la vacuna atenuada de la varicela zóster de elevado contenido antigénico, cepa OKA-Merck (n=19.270) o al grupo control que recibió un placebo (n=19.276).

La vacuna contenía de promedio 24.600 unidades formadoras de placa por dosis (18 veces más que la vacuna pediátrica de la misma cepa comercializada en Estados Unidos para la prevención de la varicela, que contiene 1.350 ufp por dosis). Los sujetos vacunados recibieron una dosis subcutánea de 0,5ml de la vacuna y fueron seguidos durante 3 años y medio.

Los resultados finales evaluados fueron: la carga de la enfermedad debida a herpes zóster, la incidencia de neuralgia postherpética y la incidencia de herpes zóster. La carga de la enfermedad es una medida que tiene en cuenta tanto la gravedad, en función del dolor, como la duración de la enfermedad. Para medir la carga de la enfermedad se sumó, en los pacientes que desarrollaron herpes zóster, la puntuación de dolor máxima (ningún dolor 0, peor dolor imaginable 10), en cada uno de los 182 días tras la aparición del rash, calculándose posteriormente la carga de enfermedad media en el grupo de sujetos vacunados y en el grupo placebo. La neuralgia postherpética se definió como un “dolor asociado al herpes zóster” con una puntuación de 3 a 10, que persistía o se iniciaba más de 90 días después de la aparición del exantema. Los casos de herpes zóster se confirmaron por PCR, cultivo o diagnóstico clínico con el visto bueno del Comité de evaluación clínica.

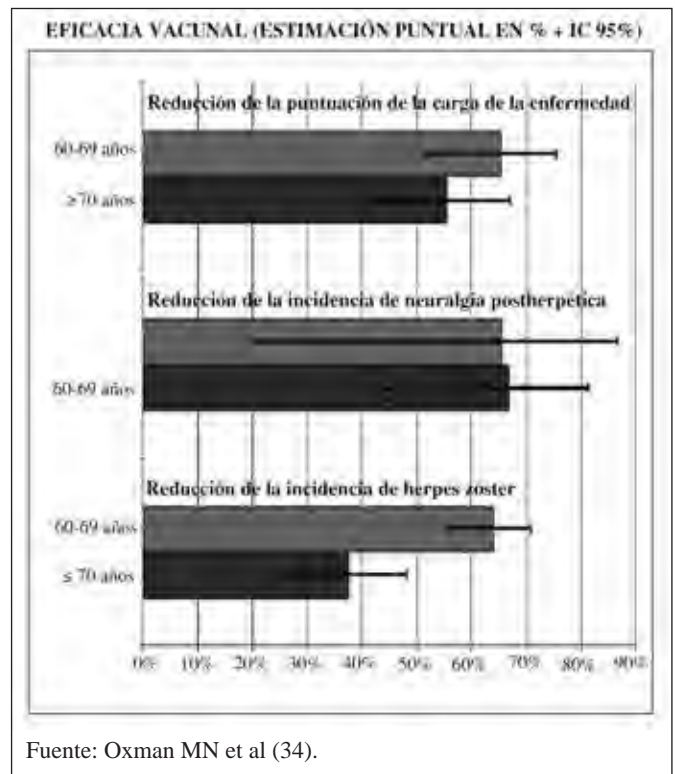
La eficacia de la vacuna se expresó en porcentaje y se midió mediante la fórmula clásica: Eficacia vacunal (EV) = 1-RR, siendo RR el riesgo relativo (cociente entre la incidencia en los vacunados y la incidencia en los no vacunados, multiplicado por 100).

Se calcularon la estimación puntual (en %) y los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los resultados finales evaluados (carga de la enfermedad, incidencia de neuralgia postherpética e incidencia de herpes zóster) y para el conjunto de sujetos participantes (≥60 años) y los subgrupos de edad de 60 a 69 años y de 70 o más años.

El “Shingles Prevention Study” demostró que la vacunación con la vacuna de la varicela atenuada de elevado contenido antigénico disminuye en un 51,3% (IC 95%; 44,2-57,6) la incidencia de herpes zoster y en un 66,5% (IC 95%; 47,5-79,2) la de la neuralgia postherpética. Pero lo que es más importante es que la carga de la enfermedad se reduce en un 61,1% (IC 95%; 51,1-69,1). En las personas más mayores, de 70 o más años, la eficacia protectora frente a la ocurrencia de herpes zóster es menor que en las personas de 60 a 69 años, pero se mantiene la eficacia en la reducción de la carga de la enfermedad y, sobre todo, en la prevención de la neuralgia postherpética (Figura 10).

Un resultado final de gran interés ha sido que “la puntuación de la gravedad media de la enfermedad” ha sido inferior en los casos de herpes zóster ocurridos en el grupo vacunado que en los ocurridos en el grupo que recibió el placebo, en especial en las personas de más de 70 años (Figura 11). Además, la duración media del dolor fue más corta en los pacientes que habían sido vacunados que en el grupo placebo (21 versus 24 días, p<0,005). Ello significa que en los casos en los que la vacuna no ha sido capaz de prevenir la enfermedad, si lo ha sido en la reducción de su gravedad.

El Short-Term Study (166), recientemente terminado, ha demostrado que la eficacia de la vacuna se mantiene a medio plazo, si bien a los 7 años el límite inferior del intervalo de confianza está por debajo de cero para la reducción de la neuralgia postherpética y de la incidencia de herpes zóster, probablemente porque al disminuir la n del estudio es más difícil alcanzar significación estadística, pero la tendencia es clara en el sentido de la protección (Tabla VIII) (166).

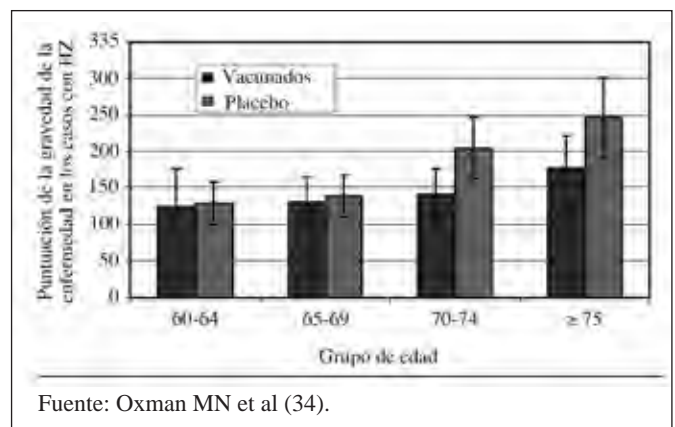


Fuente: Oxman MN et al (34).

Figura 10. Eficacia según la edad de la vacuna frente al herpes zóster en la reducción de la carga de la enfermedad, de la incidencia de neuralgia postherpética y de la incidencia de herpes zóster.

Cuando la eficacia no se calcula por años, sino por períodos (Tabla VIII), la protección se mantiene elevada tanto en el período de seguimiento del Short-Term Persistence Study (3,5-7 años) como en el Pooled Analysis del SPS y el STPS (0-7 años) (166).

En ensayo clínico aleatorizado doble ciego efectuado por Schmader et al (35) en el que participaron 22.439 personas de 50 a 59 años de América del Norte y Europa ha demostrado también la eficacia y seguridad de la vacuna en este grupo de edad (Tabla IX). La eficacia en la prevención del herpes zóster



Fuente: Oxman MN et al (34).

Figura 11. Puntuación de la gravedad de la enfermedad en los casos con herpes zóster en vacunados y placebo.

Tabla VIII. Eficacia de la vacuna estimada frente al herpes zóster en la reducción de la carga de la enfermedad y de la incidencia de neuralgia postherpética y de herpes zóster (Shingles Prevention Study - sps, Substudy of the Shingles Prevention Study – stps y Pooled Analysis de los dos estudios)

Período de tiempo de actualización (años)	Eficacia vacunal en la reducción de la incidencia de herpes zóster Estimación puntual (IC 95%)	Eficacia vacunal en la reducción de la incidencia de neuralgia postherpética Estimación puntual (IC 95%)	Eficacia vacunal en la reducción de la carga de la enfermedad Estimación puntual (IC 95%)
SP Años 0,0-4,0	51,3 (44,2-57,6)	66,5 (47,5-79,2)	61,1 (51,1-69,1)
STPS Años 3,5-7,0	39,6 (18,2-55,5)	60,1 (-9,8-86,7)	50,1 (14,1-71,0)
SPS+STPS Años 0,0-7,0	48,7 (42,0-54,7)	64,9 (47,4-77,0)	58,6 (48,6-66,6)

IC: Intervalos de confianza.
Fuente: Schmader KE et al (166)

Tabla IX. Eficacia de la vacuna frente al herpes zóster en personas entre 50-59 años de edad

Población	Vacuna herpes zoster (N =11.211)				Placebo (N = 11.228)				Eficacia vacunal (IC 95%)
	CasosHZ	No.	Seguimiento total ^a	Incidencia estimada ^b	Casos HZ	No	Seguimiento total ^a	Incidencia estimada ^b	
ITP (duración total del estudio)	30	11.211	15.042,85	1,99	99	11.288	15.009,62	6,60	69,8% (54,1-80,6)

IC: Intervalo de confianza; HZ: Herpes zoster; ITP: Intención de tratar a la población.
^aSeguimiento total calculado como personas/año.
^bIncidencia estimada calculada como 1.000 personas/año.
Fuente: Schmader KE et al (35).

ha sido, incluso, algo mayor (69,8% IC 95% 54,1-80,6) que la encontrada para las personas de 60 o más años en el estudio de Oxman et al (51,3% IC 95% 44,2-57,6) (34).

En la Tabla X, que incluye los resultados de los dos estudios mencionados, se observa claramente que la eficacia protectora frente a los diferentes resultados aumentan con la edad.

Efectividad de la vacunación

Dos estudios recientes han confirmado la efectividad (valor protector de la vacunación aplicada en las condiciones de la práctica médica diaria asistencial) de la vacunación frente al herpes zóster.

En el estudio de Tseng et al (167), la efectividad protectora de la vacuna en la prevención del herpes zóster fue cercana al 60% en todos los grupos de edad (Tabla XI).

En el estudio de Langan et al (168), la efectividad de la vacuna frente al herpes zóster fue del 48% y frente a la neuralgia postherpética del 59% (Tabla XII).

Reactogenicidad y tolerabilidad de la vacuna

El “Shingles Prevention Study” ha proporcionado mucha información sobre la reactogenicidad de la vacuna frente al

Tabla X. Eficacia de la vacuna frente al herpes zóster en la reducción de la carga de la enfermedad, de la incidencia de herpes zóster y de la incidencia de neuralgia postherpética según la edad de vacunación

Edad	Incidencia de HZ*			Incidencia de NPH*			Carga de la enfermedad*,***		
	Vacuna	Placebo	EV % IC95%	Vacuna	Placebo	EV % IC95%	Vacuna	Placebo	EV % IC95%
50-59 años Schmader et al	1,99	6,60	70 (54-81)	NA**	NA**	NA**	0,13	0,49	73 (53-85)
60-69 años Oxman et al	3,90	10,79	64 (56-71)	0,26	0,74	66 (20-87)	1,50	4,33	66 (52-76)
≥70 años Oxman et al	7,18	11,50	38 (28-52)	0,71	2,13	67 (43-81)	3,47	7,78	55 (40-67)

*Tasas de incidencia por 1.000 personas/año.
** La eficacia de la vacuna en la prevención de la NPH no se evaluó en los sujetos más jóvenes (50-59 años) del estudio de Schmader KE dado el tamaño prohibitivo de la muestra necesario para detectar un efecto.
*** Carga de la puntuación de la enfermedad es una medida compuesta por la incidencia de HZ, la gravedad y la duración del dolor.
Fuente: Oxman MN et al (34), Schmader KE et al (35)

Tabla XI. Efectividad vacunal ajustada frente al herpes zóster de la vacuna frente al herpes zóster en las personas inmunocompetentes de 50 o más años según la edad

Grupo de edad	Efectividad vacunal ajustada	
	%	IC 95%
60-64	50%	0,42-57
65-69	60%	0,33-0,66
70-74	54%	0,41-0,47
75-79	55%	0,46-0,62
≥80	56%	0,52-0,60
≥60	55%	0,52-0,58

Fuente: Tseng HF et al (167)

herpes zóster (34). Durante el desarrollo del estudio se registraron todos los acontecimientos acaecidos durante los 42 días siguientes al día de la vacunación en todos los participantes. A partir de entonces sólo se registraron los acontecimientos adversos graves si los notificaba el participante y si el médico del centro consideraba que podían estar relacionados con la vacunación. Los ingresos hospitalarios y los fallecimientos se identificaron en base a la información proporcionada por las familias en las llamadas telefónicas mensuales de seguimiento.

Además, unas 300 personas de cada uno de los centros del estudio participaron en un subestudio en el que los efectos adversos se vigilaron de forma más estrecha. Cada uno de ellos llevaba un registro diario de la temperatura corporal, síntomas y signos en el lugar de la inyección y otros síntomas clínicos ocurridos durante los 42 días siguientes a la vacunación. Estos datos eran anotados en una tarjeta de informe que era remitida al equipo investigador. Todos ellos fueron contactados posteriormente para identificar todas las hospitalizaciones ocurridas durante el período de seguimiento (34).

La vacuna fue en general muy bien tolerada (34). Durante los primeros 42 días después de la vacunación, las muertes, el número y la clase de efectos adversos sistémicos fueron similares en el grupo vacunado y el grupo control (Tabla XIII).

Los exantemas variceliformes en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en el grupo vacunado que en el grupo que recibió el placebo, pero la incidencia de este tipo de exantema en lugares distintos al de la inyección fue similar en

ambos grupos. El número de casos de herpes zóster diagnosticados durante los primeros 42 días fue de 7 en el grupo vacunado y 24 en el grupo control (34).

En el subestudio de tolerabilidad (unas 300 personas en cada centro participante en el estudio) hubo una proporción significativamente más elevada de efectos adversos en el lugar de la inyección en el grupo vacunado que en el grupo control. Las más frecuentes fueron: eritema (35,8%), dolor e hipersensibilidad a la palpación (34,5%), hinchazón (26,2%) y prurito (7,1%). Ningún otro efecto adverso en el lugar de la inyección se observó en más del 2% de los vacunados. También fueron más frecuentes en el grupo vacunado los efectos adversos sistémicos que se consideraron relacionados con la vacuna (34).

Eficiencia de la vacunación

Después de la comercialización de la vacuna frente al herpes zóster se han publicado 13 estudios de evaluación económica de la vacunación: 3 efectuados en Estados Unidos (169-171), 2 en Inglaterra y Gales (172, 173), 2 en Canadá (174, 175), 2 en Holanda (176, 177), 1 en Bélgica (178), 1 en Suiza (179), 1 en Alemania (180) y 1 en Francia (181) (Tabla XIV).

En estos estudios se compararon los costes de la enfermedad sin y con la vacunación con los costes de la vacunación. Para ello se constituyeron cohortes teóricas de vacunados y no vacunados y se siguieron durante períodos de tiempo (horizontes temporales), variables según el estudio, en función de la duración estimada de la protección vacunal. La carga de la enfermedad fue la estimada para el país donde se realiza el estudio y la eficacia vacunal fue la del “Shingles Prevention Study”. El coste de la vacuna fue el vigente en el país donde se realizó el estudio.

Los costes se estimaron en la moneda local en el año de realización del estudio. Los costes y los beneficios se descontaron a tasas del 2-5%, según el estudio.

En 2 estudios el análisis se realizó desde la perspectiva de la sociedad, (incluyendo costes directos e indirectos), en 4 desde la perspectiva del proveedor (incluyó sólo costes directos) y en el resto desde las dos perspectivas (Figura 12 y Tabla XIV).

En todos ellos se realizó un análisis de sensibilidad para estimar las variaciones en los resultados de las variaciones en las principales variables del estudio (coste de la enfermedad, duración de la protección vacunal, coste de la vacuna, etc.).

Los estudios son difícilmente comparables por las importantes diferencias metodológicas entre ellos (182-185). A pesar de ello, permiten extraer ciertas conclusiones: en

Tabla XII. Efectividad de la vacuna frente al herpes zóster en la prevención del herpes zóster* y de la neuralgia postherpética* (90 días). Estudio de cohortes prospectivo en ≥65 años

Incidencia de hz por 1.000 personas año			Incidencia de NPH por 1.000 personas año		
Vacunados	No vacunados	EV % IC 95%**	Vacunados	No vacunados	EV % IC 95%
5,4	10,0	48 (39-56)	-.***	-.***	59 (21-79)

*Definición incluyendo administración antiviral dentro de 7 días antes o después del código de diagnóstico para el herpes zóster.
 **Ajustado por edad, raza, sexo, estado de inmunosupresión, bajos ingresos, EPOC, IBD, enfermedad renal, diabetes mellitus, artritis reumatoide y lupus eritematoso.
 ***Números suprimidos para cumplir con CMS’s small-sized cell primary policy.
 Fuente: Langan SM et al (168)

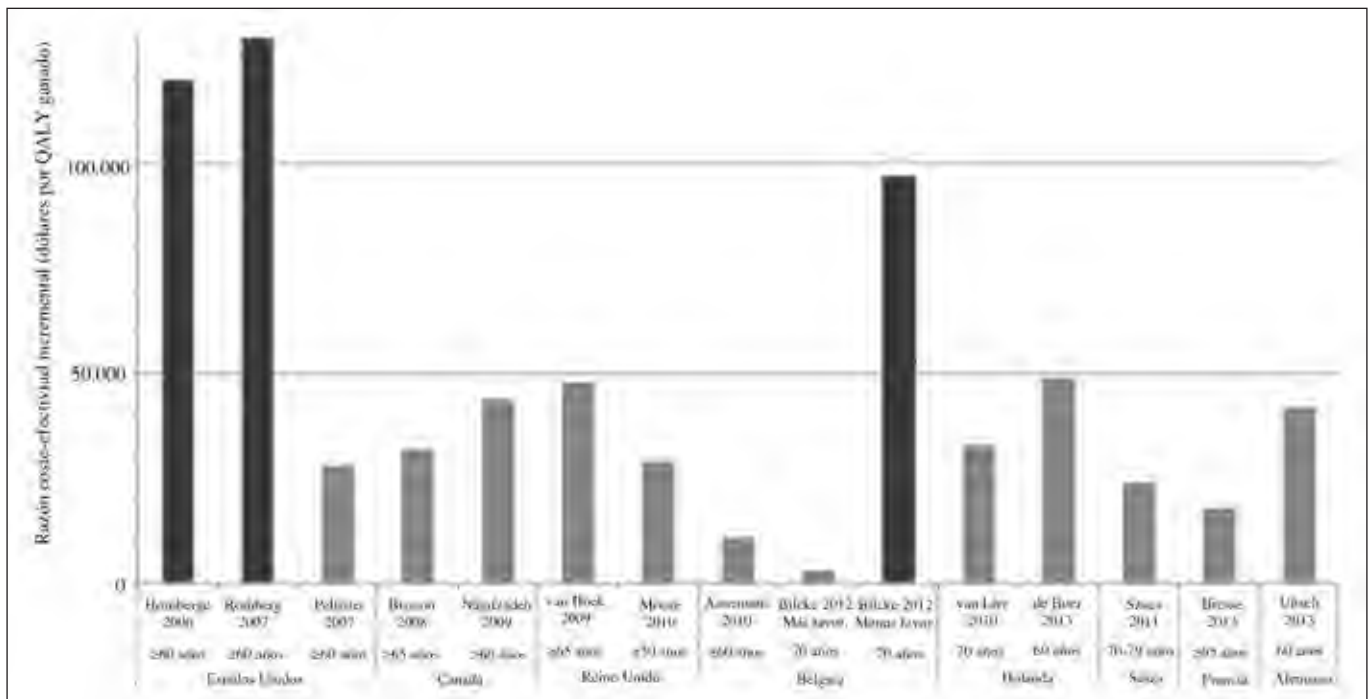
Tabla XIII. Acontecimientos adversos en vacunados y receptores de placebo Shingles Prevention Study

Acontecimientos adversos (primeros 42 días después del día de la vacunación)	Grupo vacunado (19.270)		Grupo placebo (19.276)	
	Casos	%	Casos	%
Muerte	14	0,1	16	0,1
Uno o más acontecimientos adversos graves	255	1,4	254	1,4
Exantema variceliforme en el lugar de la inyección	20	0,1	7	0,04
Exantema variceliforme en una localización distinta al lugar de la inyección	18	0,1	14	0,1
Exantema herpetiforme	17	0,1	36	0,2
Exantema no relacionado con el herpes zóster	595	3,2	620	3,3
Caso confirmado de herpes zóster	7	0,1	24	0,1

Fuente: Oxman MN et al (34)

ningún estudio la vacunación ahorra dinero, ni al proveedor ni a la sociedad. Las razones coste-efectividad incrementales (coste por año de vida de calidad ganado) son variables (desde 16.000 hasta más de 100.000 dólares americanos). En general, las estimaciones de las razones coste-efectividad fueron más bajas cuando los costes de la vacuna eran más bajos, cuando la duración estimada de la protección vacunal era más larga y cuando las cohortes teóricas vacunadas eran de más edad.

Como en todos los estudios de evaluación económica, estos resultados sólo son válidos para los países en los que se ha realizado el estudio y no son extrapolables a otros. De hecho, lo ideal sería que cada país realizara su propio estudio de evaluación económica. La carga de la enfermedad no varía mucho entre unos países y otros, pero si los costes directos e indirectos. De todas formas estos últimos son menos relevantes, ya que los colectivos a vacunar están teóricamente jubilados o a punto de terminar su vida laboral.



Las barras azules indican que los estudios muestran que la vacunación probablemente es coste-efectiva. Las barras rojas indican que los estudios muestran que la vacunación probablemente no es coste-efectiva. Bilcke et al realizan el estudio para la mejor y la peor situación a favor o en contra de la vacunación. Eso dificulta a estos autores extraer conclusiones sobre el coste-efectividad de la vacunación. van Lier et al y Ultsch et al no pudieron determinar con seguridad el coste-efectividad

Fuente: Schmadler et al (184)

Figura 12. Coste-efectividad de la vacunación frente al herpes zóster en Norteamérica y Europa.

Tabla XIV. Resumen de los estudios de coste-efectividad de la vacuna frente al herpes-zóster

Autor	Año de publicación	País	Perspectiva	Edad de vacunación	Razón coste-efectividad (coste por año de vida ganado ajustado por calidad)* (caso base)
Rothberg et al (169)	2005	Estados Unidos	Sociedad	≥60 años	112.355 \$/QALY
Pellissier et al (170)	2006	Estados Unidos	Sociedad Proveedor	≥60 años	27.609 \$ 16.229 \$
Hornberger et al (171)	2006	Estados Unidos	Sociedad	≥60 años	<50.000 \$ cuando el coste de la vacuna <100\$ >50.000 \$ cuando el coste de la vacuna =220\$
Van Hoek et al (172)	2006	Inglaterra y Gales	Proveedor	60 años	20.412 £/QALY
Moore et al (173)	2006	Reino Unido	Sociedad	≥50 años	11.417 £/QALY 13.077 £/QALY
Annemans et al (178)	2007	Belgica	Sociedad Proveedor	≥50 años	7.137 €/QALY 6.799 €/QALY
Brisson et al (174)	2008	Canadá	Proveedor	65 años	33.000 \$ Can/QALY
Najafzadeh et al (175)	2008	Canadá	Proveedor	≥60 años	41.709 \$ Can
Van Lier et al (177)	2008	Holanda	Sociedad Proveedor	60 años	38.519 €/QALY 40.503 €/QALY
Szucs et al (179)	2011	Suiza	Sociedad Proveedor	60-70 años	28.544 SwF/QALY 25.528 SwF/QALY
De Boer et al (176)	2013	Holanda	Sociedad	60 años	35.545 €/QALY
Ultsch et al (180)	2013	Alemania	Sociedad Proveedor	60 años	20.000 € por caso de herpes zoster evitado 28.146 €/QALY
Breese X et al (181)	2013	Francia	Otro pagador Proveedor	70-79 años	9.513 €/QALY 14.198 €/QALY

*Sujetos vacunados frente a no vacunados.
**Personas inmunocompetentes.

Brisson et al han calculado el número estimado de personas a vacunar para prevenir los diferentes eventos de salud relacionados con el herpes zóster (185). Para ello han utilizado los datos de su estudio coste-efectividad (185).

Supuesta la eficacia del estudio de Oxman et al (34) y que la protección conferida no se reduce con el tiempo, para la cohorte de 65 años de edad es necesario vacunar a 11 personas para prevenir un caso de herpes zóster, a 43 para prevenir un caso de neuralgia postherpética, a 165 para evitar la pérdida de un año de vida de calidad, a 3.762 para evitar la pérdida de un año de vida, y a 23.319 para prevenir una muerte (Tabla V).

Indicaciones, contraindicaciones y pautas de administración

La vacuna frente al herpes zóster está autorizada actualmente en Estados Unidos y Canadá para la prevención del herpes zóster en las personas inmunocompetentes de ≥50 años. En la Unión Europea ha sido registrada recientemente para la prevención del herpes zóster y la neuralgia postherpética en las personas de ≥50 años. La Agencia Europea del Medicamento ha considerado que la carga de la enfermedad en el grupo de edad de 50 a 59 años es suficientemente elevada como para justificar la indicación. Además, no parece que el beneficio/riesgo sea muy diferente en estas edades que en edades más avanzadas.

La vacuna comercializada en Europa se conserva refrigerada y se administra por vía subcutánea, preferi-

blemente en la región deltoidea (viales de 0,65 ml que contienen un mínimo de 19.400 unidades formadoras de placa por dosis).

La vacuna está contraindicada en las mujeres embarazadas y en los pacientes con tuberculosis activa no tratada, inmunodeficiencia primaria y adquirida, tratamiento con fármacos inmunosupresores, corticoides sistémicos o terapia con corticoides de reemplazamiento. Los tratamientos con corticoides por vía tópica, nasal o intraauricular no contraindican la vacunación. En la Tabla VI se sintetizan las pautas de actuación en los pacientes que padecen estas afecciones o son sometidos a los tratamientos citados.

La vacuna puede administrarse de forma concomitante con la vacuna de la gripe inactivada, pero hasta que sea aceptada por el ACIP debe evitarse aplicarla simultáneamente con la vacuna neumocócica 23-valente.

Los pacientes con historia previa de herpes zóster pueden ser vacunados sin ningún problema, igual que los pacientes afectos de enfermedades crónicas.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

En base a los resultados del estudio de Oxman et al (34), la vacuna frente al herpes zóster fue registrado en Estados Unidos el año 2006 para su administración para la

Tabla XV. Número de personas a vacunar para prevenir los diferentes eventos de salud relacionados con el herpes zóster. Caso base: Vacunación de la cohorte de 65 años; no reducción de la eficacia protectora de la vacuna con el tiempo

Evento	Número de personas a vacunar para prevenir un evento	
	Cifras absolutas	IC 95%
Casos de herpes zóster	11	(10-13)
Casos de neuralgia postherpética	43	(33-53)
Años de vida de calidad ganado	165	(105-197)
Años de vida perdidos	3.762	(1.650-4.629)
Muertes	23.319	(15.312-33-138)

Fuente: Brisson M (183)

prevención del herpes zóster y la neuralgia postherpética en las personas de ≥60 años. El comité de expertos en vacunaciones del CDC recomendó su administración a las personas inmunocompetentes de este grupo de edad (1 sola dosis por vía subcutánea).

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

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

RECOMENDACIONES DE LA SEMSPH

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

La vacuna frente al herpes zóster es la primera vacuna que no se administra para prevenir la ocurrencia de una infección, sino para reducir la probabilidad de reactivación de una

infección ocurrida anteriormente, cuyo agente se ha mantenido latente en el cuerpo humano (5). En España todos los adultos se pueden beneficiar de esta vacuna, ya que prácticamente el 100% de la población ha sido infectada por el virus antes de los 40 años de edad (5).

Un aspecto importante a destacar es que esta vacuna puede ser útil en el futuro para dar respuesta y minimizar, si se acaba demostrando, uno de los problemas planteados por la vacunación universal de la población infantil frente a la varicela: el posible incremento de la incidencia de herpes zóster en ancianos cuando la vacunación de la población infantil frente a la varicela alcance coberturas vacunales elevadas y se reduzca mucho la circulación del virus salvaje, con la consiguiente reducción de los contactos de la población adulta con el virus, lo que comportará la reducción de los refuerzos o booster de la inmunidad celular y el aumento de la probabilidad de reactivación del virus (2). Es de destacar que esta hipótesis no se ha demostrado hasta el momento.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. *Herpes zoster*. N Engl J Med. 2002;347:340-6.
3. Dworkin RH, Schmader KE. *Epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia*. In: Watson CPN, Gershon AA, eds. Herpes zoster and postherpetic neuralgia, 2nd ed. New York: Elsevier Press, 2001:39-64.
4. Salleras L, Pujals JM, Salleras M. *Vacuna antivariela-zoster*. En: Salleras L editor. Vacunaciones preventivas. 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 311-30.
5. Salleras L, Salleras M, Prat M, Garrido P, Domínguez A. *Vacunas frente al virus de la varicela zoster*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25 Supl. 4:29-47.
6. Gershon AA, Takahashi M, Seward J. *Varicella vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013; p. 837-869.
7. Holodniy M. *Prevention of shingles by varicella zoster virus vaccination*. Expert Rev Vaccines. 2006;5:431-43.

8. Levin MJ. Zoster vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA editors. *Vaccines. 6th edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013; p. 969-980.
9. Weinberg JM. Herpes zoster: Epidemiology, natural history and common complications. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:S130-5.
10. Arvin A. Aging, immunity and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2005;352:2266-7.
11. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain*. 2008;9 (Suppl. 1):S3-6.
12. Salleras L, Salleras M. Historia natural de la infección por el virus de la varicela zoster. *Vacunas*. 2009;10:125-9.
13. Arvin AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. *J Infect Dis*. 2008;197 (Suppl. 2):S54-7.
14. Ku CC, Besser J, Aberdroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol*. 2005;79:2651-8.
15. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol*. 2010;48 Suppl 1:S2-7.
16. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:728-43.
17. Levin M. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:494-500.
18. Chen JJ, Gershon AA, Li Z, Cowles RA, Gershon MD. Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. *J Neurovirol*. 2011;17:578-89.
19. Gershon AA, Chen J, Davis L, Krinsky C, Cowles R, Reichard R et al. Latency of varicella zoster virus in dorsal root, cranial, and enteric ganglia in vaccinated children. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2012;123:17-33.
20. Brisson M, Gay N, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20:2500-7.
21. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology*. 1980;30:582-7.
22. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun*. 1981;32:24-7.
23. Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Geiser CF, Frierson L, Lydick E. Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics*. 1986;77:53-6.
24. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 1991;325:1545-50.
25. Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, Steinberg SP. The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia. *N Engl J Med*. 1988;318:543-8.
26. Tseng HF, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Incidence of herpes zoster among children vaccinated with varicella vaccine in a prepaid health care plan in the United States 2002-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:1069-72.
27. Civen R, Chaves SS, Jumaan A, Wu H, Mascola L, Gargiullo P et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis*. 2009;28:954-9.
28. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology*. 1995;45:Suppl 8:S41-S46.
29. Levin MJ. Use of varicella vaccines to prevent herpes zoster in older individuals. *Arch Virol Suppl*. 2001;17:151-160.
30. Levin MJ, Hayward AR. Prevention of herpes zoster. In: Ellis P, White CJ, eds. *Infect Dis Clin N.A.* Philadelphia: WB Saunders Company. 1996;10:657-76.
31. Levin MJ, Murray M, Rothbart HA, Zerbe GO, White J, Hayward AR. Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1992;166:253-9.
32. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber D, Hayward AR, Chan CY et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis*. 2003;188:1336-44.
33. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, Jones M, LaFleur B, Chan C et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis*. 1998;178:Suppl 1:S109-S112.
34. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
35. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922-8.
36. Keating GM. Shingles (herpes zoster) vaccine (zostavax®): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged ≥50 years. *Drugs*. 2013;73:1227-44.
37. Salleras L, Salleras M. Epidemiología del herpes zoster. *Vacunas*. 2010;11:66-73.
38. Ragozzino MW, Melton III LJ, Kur-land LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine*. 1982;61:310-6.
39. Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF, Hamilton JD. Racial differences in the occurrence of herpes zoster. *J Infect Dis*. 1995;171:701-4.
40. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1995;155:1605-9.
41. McGregor RM. Herpes zoster, chicken-pox, and cancer in general practice. *BMJ*. 1957;1:84-7.
42. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.
43. Hope-Simpson RE. Epidemiology of shingles. *J Royal Soc Med*. 1991;84:184.
44. De Melker H. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*. 2006;24:3946-52.
45. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med*. 2005;20:748-53.
46. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health*. 2005;5:68.
47. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*. 2005;191:2002-7.
48. Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol Infect*. 2005;133:245-53.
49. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of varicella-zoster virus in England and Wales. *J Med Virol*. 2003;70:S9-14.
50. Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine*. 2003;21:2541-7.
51. Opstelten W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract*. 2002;19:471-5.
52. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001;127:305-14.
53. Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis*. 2001;33:62-9.
54. Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. Herpes zoster: incidence study among Sentinel general practitioners. *Ann Dermatol Venerol*. 2001;128:497-501.
55. 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;82:13:1341-9.
56. Pérez-Farinós N, Ordobás M, García-Fernández C, García-Comas L, Cañellas S, Rodero I et al. Varicella and herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. *BMC Infect Dis*. 2007;7:59.
57. García Cenoz M, Castilla J, Montes J, Moran J, Salabarría A, Elía F. 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*. 2008;31:71-80.
58. Cebrían-Cuenca AM, Díez-Domingo J, Rodríguez MS, Puig-Barberá J, Navarro-Pérez J. Community HZRGotV. Epidemiology of herpes zoster infection among patients treated in primary care centres in the Valencian community (Spain). *BMC Fam Pract*. 2010;11:33.

59. Cebrián-Cuenca AM, Díez-Domingo J, San-Martín-Rodríguez M, Puig-Barberá J, Navarro-Pérez J. Community HZRGotV. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian community of Spain. *BMC Infect Dis.* 2011;11:302.
60. Morant-Talamante N, Díez-Domingo J, Martínez-Úbeda S, Puig-Barberá J, Alemán-Sánchez S, Pérez-Breva L. Herpes zoster surveillance using electronic databases in the Valencian Community (Spain). *BMC Infect Dis.* 2013;13:463.
61. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013;13:170.
62. Gil A, Gil R, Alvaro A, San Martín M, González A. Burden of herpes zoster requiring hospitalization in Spain during a seven-year period (1998-2004). *BMC Infect Dis.* 2009;9:55.
63. Johnson R, McElhaney J, Pedalino B, Levin M. Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications. *Int J Infect Dis.* 2007;11(Suppl.2):S43-8.
64. Schmader K, Gnann JW, Watson CP. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl.1):S207-15.
65. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia - pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med.* 1996;335:32-42.
66. Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Johnson RW, Patrick D, Mansi JA, Brisson M. Vaccination against herpes zoster in developed countries: state of evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:1177-84.
67. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ.* 2010;182:1731-6.
68. Drolet M, Levin MJ, Schmader KE, Johnson R, Oxman MN, Patrick D, et al. Employment related productivity loss associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia: a 6-month prospective study. *Vaccine.* 2012;30:2047-50.
69. Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Pain and somatosensory dysfunction in acute herpes zoster. *Clin J Pain.* 1999;15:78-84.
70. Dworkin RH, Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DR. Acute pain in herpes zoster: the famciclovir data-base project. *Pain.* 2001;94:113-9.
71. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545-51.
72. Benbernou A, Drolet M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson R, et al. Association between prodromal pain and the severity of acute herpes zoster and utilization of health care resources. *Eur J Pain.* 2011;15:1100-6.
73. Dworkin RH, Gnann JW Jr., Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2008; 9(Suppl 1):S37-44.
74. Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, et al. A prospective study of the herpes zoster severity of illness. *Clin J Pain.* 2010;26:656-66.
75. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1546-53.
76. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med.* 2000;9:863-9.
77. Opstelten W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in general practice. The Netherlands: Utrecht University, 2005:186.
78. Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Saddier P, et al. The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain.* 2007;23:490-6.
79. Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis.* 2004;39:342.
80. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med.* 2010;8:37.
81. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study. *Vaccine.* 2006;24:1308-14.
82. Singhal PK, Makin C, Pellissier J, Sy L, White R, Saddier P. Work and productivity loss related to herpes zoster. *J Med Econ.* 2011;14:639-45.
83. White RR, Lenhart G, Singhal PK, Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, et al. Incremental 1-year medical resource utilization and costs for patients with herpes zoster from a set of US health plans. *Pharmacoeconomics.* 2009;27:781-92.
84. Aronsson G, Gustafsson K, Dallner M. Sick but yet at work. An empirical study of sickness presenteeism. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:502-9.
85. Prochaska JO, Evers KE, Johnson JL, Castle PH, Prochaska JM, Sears LE, et al. The well-being assessment for productivity: a well-being approach to presenteeism. *J Occup Environ Med.* 2011; 53:735-42.
86. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain.* 2004;5:344-56.
87. Drolet M, Brisson M, Schmader K, Levin M, Johnson R, Oxman M, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain.* 2010;11:1211-21.
88. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract.* 1975;25:571-5.
89. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ.* 2000;321:794-6.
90. Whitley RJ, Weiss HL, Soong SJ, Gnann JW. Herpes zoster: risk categories for persistent pain. *J Infect Dis.* 1999;179:9-15.
91. Coen PG, Scott F, Leedham-Green M, Nia T, Jamil A, Johnson RW, et al. Predicting and preventing post-herpetic neuralgia: are current risk factors useful in clinical practice? *Eur J Pain.* 2006;10:695-700.
92. Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic neuralgia. *J Med Virol.* 2008;80:1646-52.
93. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain.* 2002;18:350-4.
94. Szende A, Oppe M, Devlin N. EQ-5D Value Sets: Inventory, comparative review and user Guide. 2007.
95. Szende A, Williams A. Measuring self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. 2007.
96. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain.* 2012;153:342-9.
97. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004;4:26-33.
98. Nagasawa K, Yamauchi Y, Tada Y, Kusaba T, Niho Y, Yoshikawa H. High incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: an immunological analysis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:630-3.
99. Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumack B, Mellin H, Joseph J et al. Varicella-zoster infection in patients with cancer. *Ann Intern Med.* 1972;76:241-54.
100. Sokal JE, Firat D. Varicella-zoster infection in Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1965;39:452.
101. Antonelli MAS, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *Am J Med.* 1991;90:295-8.
102. Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ, Eyster ME, Biggar RJ. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet.* 1987;1:728-30.
103. Samba-Lefevre MC, Kouka F, Yala F et al. Herpes zoster and HIV infection in Congo. *Bull Liais Document.* 1989;4:68.
104. Melbye M, Njelesani EK, Bayley A, Mukelabai K, Manuwele JK, Bowa FJ et al. Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection and related conditions in Lusaka, Zambia. *Lancet.* 1986;2:1113-5.
105. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21:370-5.
106. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, Liu J Y, O'Malley P M, Underwood R et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1992;166:1153-6.
107. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ. Zoster incidence in human immunodeficiency virus infected hemophiliacs and homosexual men, 1984-1997. *J Infect Dis.* 1999;180:1784-9.

108. Morgan D, Mahe C, Malamba S, Okongo M, Mahanja B, Whitworth J. *Herpes zoster and HIV-1 infection in a rural Ugandan cohort*. AIDS. 2001;15:223-9.
109. Veenstra J, Krol A, Van Praag RM, Frissen PH, Schellekens PT, Lange JM et al. *Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection*. AIDS. 1995;9:1153-8.
110. French MA, Price P, Stone SF. *Immune restoration disease after antiretroviral therapy*. AIDS. 2004;18:1615-27.
111. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. *The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral era*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:169-74.
112. Colebunders R, Mann JM, Francis H, Bila K, Izaley L, Ilwaya K et al. *Herpes zoster in African patients: a clinical predictor of human immunodeficiency virus*. J Infect Dis. 1988;157:314-8.
113. Van de Perre P, Bakkers E, Batungwanayo J, Kestelyn P, Lepage P, Nzaramba D et al. *Herpes zoster in African patients: an early manifestation of HIV infection*. Scand J Infect Dis. 1989;20:277-82.
114. Dehne KL, Dhlakama DG, Richter C, Mawadza M, McClean D, Huss R. *Herpes zoster as an indicator of HIV infection in Africa*. Trop Doct. 1992;22:68-70.
115. Tyndall MW, Nasio J, Agoki E, Malisa W, Ronald AR, Ndinya-Achola JO et al. *Herpes zoster as the initial presentation of human immunodeficiency virus type 1 infection in Kenya*. Clin Infect Dis. 1995;21:1035-37.
116. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. *Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with Anti-TNF-alpha agents*. JAMA. 2009;301:737-44.
117. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. *Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2013;22:238-44.
118. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA et al. *The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom*. Arthritis Rheum. 2007;57:1431-8.
119. Borba EF, Ribeiro ACM, Martin P, Costa LP, Guedes LKN, Bonfa E. *Incidence, risk factors, and outcome of herpes zoster in systemic lupus erythematosus*. Journal of Clinical Rheumatology. 2010;16:119-22.
120. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. *Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents*. JAMA. 2009;301:737-44.
121. Whitley RJ, Gnann JW Jr. *Herpes zoster in the age of focused immunosuppressive therapy*. JAMA. 2009;301:774-5.
122. Schmader KE. *Herpes zoster epidemiology*. In: Arvin A, Gershon A, eds. *Varicella-zoster virus*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:2220-46.
123. Salleras M. *Estudio descriptivo del herpes zóster en un hospital de Cataluña*. Congreso Nacional de Dermatología. Madrid, 2009.
124. Hicks LD, Cook-Norris RH, Mendoza N, Madkan V, Arora A, Tying SK. *Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study*. Arch Dermatol. 2008;144:603-8.
125. Hernández PO, Javed S, Mendoza N, Lapolla W, Hicks LD, Tying SK. *Family history and herpes zoster risk in the era of shingles vaccination*. J Clin Virol. 2011;52:344-8.
126. Lasserre A, Blaizeau F, Gorwood P, Bloch K, Chauvin P, Liard F et al. *Herpes zoster: family history and psychological stress-case-control study*. J Clin Virol. 2012;55:153-7.
127. Gatti A, Pica F, Boccia MT, De Antoni F, Sabato AF, Volpi A. *No evidence of family history as a risk factor for herpes zoster in patients with post-herpetic neuralgia*. J Med Virol. 2010;82:1007-11.
128. Haanpää M, Nurmikko T, Hurme M. *Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster*. Scand J Infect Dis. 2002;34:112-4.
129. Sato-Takeda M, Ihn H, Ohashi J, Tsuchiya N, Satake M, Arita H et al. *The human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype is associated with the onset of postherpetic neuralgia after herpes zoster*. Pain. 2004;110:329-36.
130. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. *Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster*. BMJ. 2004;328:439.
131. Schmader KE, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. *Are stressful life events risk factors for herpes zoster?* J Am Geriatr Soc. 1990;38:1188-95.
132. Schmader KE, George LK, Burchett BM, Hamilton JD, Pieper CF. *Race and stress in the incidence of herpes zoster in the elderly*. J Am Geriatr Soc. 1998;46:973-7.
133. Mehta SK, Cohrs RJ, Forghani B, Zerbe G, Gilden DH, Pierson DL. *Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts*. J Med Virol. 2004;72:174-9.
134. Joesoef RM, Harpaz R, Leung J, Bialek SR. *Chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster*. Mayo Clin Proc. 2012;87:961-7.
135. Norman J, Politz D. *Shingles (varicella zoster) outbreaks in patients with hyperparathyroidism and their relationship to hypercalcemia*. Clin Infect Dis. 2008;46:1452-4.
136. Ogunjimi B, Theeten H, Hens N, Beutels P. *Serology indicates cytomegalovirus infection is associated with varicella-zoster virus reactivation*. J Med Virol. 2013; doi: 10.1002/jmv.23749. (en prensa).
137. Brisson M, Edmunds W, Gay N, Law B, De Serres G. *Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus*. Epidemiol Infect. 2000;125:651-69.
138. Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P. *Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence*. Clin Microbiol Infect. 2004;10:954-60.
139. Alain S, Paccalin M, Larnaudie S, Ferreaux F, Launay O. *Impact de la vaccination de routine de l'enfant contre la varicella sur l'épidémiologie du zone*. Med Malad Infect. 2009;39:698-706.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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 Dermatol. 2010;27:463-70.
145. Rimland D, Moanna A. *Increasing incidence of herpes zoster among Veterans*. Clin Infect Dis. 2010;50:1000-5.
146. 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.
147. 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.
148. Russell ML, Dover DC, Simmonds KA, Svenson L. *Shingles in Alberta: before and after publicly funded varicella vaccination*. Vaccine. 2013; doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.018. (en prensa).
149. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. *Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination*. Ann Intern Med. 2013;159:739-45.
150. Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L et al. *Does monastic life predisposes to the risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster?)*. Clin Infect Dis. 2011;53:405-10.
151. Gil-Prieto R, Walter S, González-Escalada A, García-García L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. *Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster*. Vaccine. 2014;32:277-83.
152. Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, del Fava E, Guzzetta G, Faustini L et al. *Perspectives on the Impact of Varicella Immunization on Herpes Zoster: A Model-Based Evaluation from Three European Countries*. 2013. PLoS One. 2013;8: e60732. doi:10.1371/journal.pone.0060732.
153. Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P. *Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review*. PLoS One. 2013;8:e66485.
154. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S, Mervish N, Lo SH, Meier P. *The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox*. J Infect Dis. 1996;173:450-3.
155. CDC. *Prevention of Herpes Zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 2008;57 (RR-5):21-31.
156. European Medicines Agency: *Zostavax*. www.emea.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zostavax/067406en6.pdf

157. **Tranoy E, Berger R, Hollander G, Bailleux F, Heimendinger P, Vuillier D** et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine*. 2000;18:1700-6.
158. **Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR** et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008;197:825-35.
159. **Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ** et al. US Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2009;200:1068-77.
160. **Gilderman LI, Lawless JF, Nolen TM, Sterling T, Rutledge RZ, Fernsler DA** et al. Zostavax Protocol 010 Study Group. A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:314-9.
161. **Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M** et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:1499-507.
162. **Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, Stek JE, Xu J, Chan IS, Silber JL**. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and adults 60 years and older. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:646-52.
163. **MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M** et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults \geq 60 years old. [abstract no.G-399d plus poster]. 48th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy/46th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. October 25-28, 2008, Washington, D.C.
164. **Tseng HF, Smith N, Sy LS, Jacobsen SJ**. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2011;29:3628-32.
165. **Schmader KE, Bobrove AM, Levin MJ** et al. Immunogenicity and safety of varicella-zoster virus (VZV) vaccine administered to older adults with or without diabetes mellitus (DM) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [abstract no. D26 plus poster]. 2006 American Geriatrics Society Annual Meeting. 2006 May 3-7; Chicago (IL).
166. **Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R** et al. Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1320-8.
167. **Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ**. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011;305:160-6.
168. **Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL**. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *Plos Med*. 2013;10:e1001420.
169. **Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ**. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1280-8.
170. **Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ**. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine*. 2007;25:8326-37.
171. **Hornberger J, Robertus K**. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med*. 2006;145:317-25.
172. **Van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A**. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27:1454-67.
173. **Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A**. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:7
174. **Brisson MB, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P**. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin*. 2008;4:238-45.
175. **Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM**. Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:991-1004.
176. **de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ**. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine*. 2013;31:1276-83.
177. **van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ, de Melker HE**. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:237.
178. **Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M**. Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium. *J Med Econ*. 2010;13:537-51.
179. **Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel JP, Fendl A** et al. Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland. *Hum Vaccin*. 2011;7:749-56.
180. **Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O**. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:359.
181. **Bresse X, Annemans L, Pr aud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A**. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13:393-406.
182. **Márquez-Pel ez S, Ruíz-Arag n J**. Revisión sistemática de los estudios econ micos sobre la vacuna contra el herpes zoster y la neuralgia postherpética en adultos. *Vacunas*. 2009;10:118-24.
183. **Szucs TD, Pfeil AM**. A systematic review of the cost-effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:125-36.
184. **Kawai K, Preaud E, Baron-Papillon F, Largeron N, Acosta CJ**. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: a critical review. *Vaccine*. 2014;32:1645-53.
185. **Brisson M**. Estimating the number needed to vaccinate to prevent herpes zoster-related disease, health care resource use and mortality. *Can J Public Health*. 2008;99:383-6.

Capítulo 13

VACUNAS FRENTE A LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASORA

L. Salleras¹, Rosa López²

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Málaga.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica es una infección bacteriana causada por *N. meningitidis*. Clínicamente suele presentarse como meningitis o como sepsis (meningococemia), y con menor frecuencia con otras formas clínicas: neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. En España, el meningococo es la primera causa de meningitis bacteriana en los niños y la segunda en los adultos. *N. meningitidis* coloniza las superficies mucosas de la nasofaringe y se transmite por contacto directo con pacientes o portadores asintomáticos, mediante gotitas eliminadas por las secreciones del tracto respiratorio. El único reservorio conocido es el ser humano. Los adolescentes y los adultos jóvenes son portadores nasofaríngeos en mayor proporción, comportándose como el reservorio para la transmisión de *N. meningitidis* (1).

La colonización nasofaríngea conduce a la enfermedad invasiva en una pequeña proporción, y se desconocen en gran medida los factores que condicionan el paso de la colonización a la invasión. El periodo de incubación se extiende entre 2 y 10 días, pero habitualmente es de 34 días. Por otro lado, el periodo de transmisibilidad persiste mientras el microorganismo permanezca en la nasofaringe de las personas enfermas o portadoras, pudiendo prolongarse durante semanas o incluso meses, así como estar presente en la vía superior de manera intermitente. La enfermedad afecta sobre todo a la infancia con dos picos de máxima incidencia, el primero producido en los niños menores de 5 años (más frecuente en los menores de 1 año), y el segundo, en adolescentes y adultos jóvenes. La letalidad de la enfermedad meningocócica es del 10-15% aun con tratamiento, y la proporción de secuelas (alteraciones en el desarrollo de la psicomotricidad, sordera, etc.), del 10-20% (2).

N. meningitidis dispone de una cápsula polisacárida que constituye el principal factor de virulencia, al proteger a la bacteria de la fagocitosis y de la opsonización. La cápsula de estos serogrupos está compuesta por ácido polisialílico, unido a glucosa o galactosa, excepto el del serogrupo A, que está constituida por N-acetilmanosamina-1-fosfato. En el caso del serogrupo B está constituida por un polímero de α (2-8) ácido N-acetilneuramínico. Actualmente, la composición bioquímica de la cápsula determina el serogrupo del meningococo (hay 13 descritos), siendo seis de ellos, los serogrupos A, B, C, W135, X e Y, básicamente los responsables de la enfermedad meningocócica. La clasificación de los meningococos en serotipos y serosubtipos se realiza en función de la reactividad inmunológica de las proteínas de su

membrana externa: PorB (proteínas clase 2 o PorB2 y clase 3 o PorB3) y PorA (proteínas clase 1) respectivamente, y en inmunitipos, L1 y L12, según la reactividad de los anticuerpos monoclonales a los lipopolisacáridos de la membrana externa (3).

El tipado molecular de los meningococos que define los complejos clonales se realiza mediante las técnicas de Electroforesis de Enzimas Multilocus (EEM) y Tipia de Secuencias Multilocus (TSM). La técnica EEM da lugar a la clasificación de la mayoría de las cepas patógenas en linajes hipervirulentos (ET-37, ET-5, cluster A4, linaje 3 y subgrupos I, III, IV-1). Actualmente el patrón de referencia es el tipado mediante TSM, que compara las secuencias de nucleótidos de siete genes constitutivos o *housekeeping* (se expresan en todas las cepas de meningococo, no están sometidos a presión selectiva y codifican proteínas esenciales) y clasifica los linajes anteriores en 7 complejos clonales (ST-11, ST-32, ST-8, ST41/44, ST-1, ST-5 y ST-4), respectivamente. Esta nueva metodología de tipado molecular de meningococo, que los agrupa en complejos clonales, permite estimar la relación genética de los clones de meningococo, la naturaleza de sus cambios evolutivos y su potencial de causar epidemias independientemente del serogrupo (3).

Los serogrupos B y C son los más frecuentes en España, si bien la incidencia del serogrupo C ha disminuido desde la introducción de la vacuna conjugada en calendario vacunal, en el año 2000. Esta vacuna proporciona protección individual a los vacunados e inmunidad de grupo, puesto que reduce el número de portadores nasofaríngeos y por tanto la transmisibilidad del meningococo. Se ha observado para el serogrupo C una mayor frecuencia del genosubtipo 5-1,10-8 y para el B del 22,14 y 22,9. Los casos debidos a los serogrupos Y y W135 se producen principalmente en personas de edad avanzada (3).

Los sistemas de vigilancia epidemiológica españoles muestran un descenso de la incidencia de la enfermedad meningocócica en la última década, más acentuada desde 2008, registrándose en la temporada 2011-2012 la tasa baja de los últimos 12 años (0,80 por 100.000 habitantes). Esta disminución de los casos es parcialmente atribuible a la vacunación frente al serogrupo C, pero también al descenso continuo de los casos por serogrupo B a lo largo de la década. En los países de la Unión Europea la incidencia de enfermedad meningocócica desciende desde 1999 y se situó en 2010 en 0,70 casos por 100.000 habitantes (3). En Estados Unidos la incidencia ha disminuido desde la década de los 90 y actualmente se encuentra en torno a 0,3 casos por 100.000

habitantes tras la introducción en 2005 de la vacunación conjugada tetravalente en los adolescentes (2). La disminución de la incidencia también se debe probablemente a los cambios cíclicos que afectan a la evolución de la enfermedad a largo plazo.

VACUNAS FRENTE A LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Para la vacunación frente a la enfermedad meningocócica, a partir de los años 70 del siglo XX hasta la actualidad, se han diseñado diversas vacunas que han evolucionado desde las constituidas por polisacáridos no conjugados (vacunas bivalentes frente a los serogrupos A y C o vacunas trivalentes ACW₁₃₅ o vacunas tetravalentes ACYW₁₃₅) hasta las vacunas de polisacáridos conjugados (monovalente A y C conjugadas, y tetravalente ACYW₁₃₅ conjugada) y las nuevas vacunas frente al serogrupo B.

Actualmente, no hay en el mercado español vacunas frente a la enfermedad meningocócica del tipo de polisacáridos no conjugados. Dichas vacunas, sin embargo, han sido ampliamente utilizadas en los años precedentes tanto para la vacunación de los viajeros internacionales como en situaciones epidémicas y brotes, si bien por sus características no han estado incluidas en los calendarios vacunales.

Las vacunas obtenidas mediante la conjugación del polisacárido con una proteína portadora de alto peso molecular, han constituido un avance en la prevención de la enfermedad meningocócica al inducir una respuesta inmunitaria dependiente de las células T, y favorecer una inmunogenicidad superior en los lactantes, así como una duración más prolongada de la protección. Otra ventaja adicional de este tipo de vacunas es la reducción del estado de portador, ya que interrumpe la cadena de transmisión y por tanto induce inmunidad de grupo.

Las vacunas frente al serogrupo B se han obtenido a partir de tecnologías muy diferentes, que constituyen un avance fundamental en el desarrollo de vacunas más eficaces.

VACUNAS FRENTE A MENINGOCOCO DEL SEROGRUPO C

Las vacunas conjugadas monovalentes contra el meningococo del serogrupo C, conjugan el polisacárido capsular de este serogrupo con diversas proteínas como el derivado de toxoide diftérico CRM₁₉₇ (Meningitec® de Wyeth Farma y Menjugate® de Novartis Vaccines) o el toxoide tetánico (NeisVac-C® de Baxter). Todas ellas son vacunas seguras, inmunógenas y bien toleradas, con efectos adversos poco frecuentes y generalmente leves. Tras su autorización en 1999, estas vacunas se han incorporado a los calendarios vacunales en numerosos países, ya que, a diferencia de las vacunas polisacáridicas del mismo serogrupo, ocasionan respuestas protectoras en niños lactantes vacunados.

La vacuna conjugada frente al serogrupo C de *N. meningitidis* se introdujo en España en el calendario vacunal infantil en el año 2000, y las Comunidades Autónomas programaron campañas de vacunación para las cohortes de edad no incluidas en calendario, hasta la adolescencia.

Desde la introducción de esta vacuna conjugada, las tasas de incidencia de la meningitis por serogrupo C han descendido paulatinamente, de forma que en los últimos 11 años se ha producido un descenso medio anual del 16% hasta el año

2010, mientras que en los menores de 20 años la disminución media anual fue del 23%. La incidencia en el resto de los grupos de edad disminuyó un 8% medio anual (4). En la temporada 2010-2011 se registró un descenso del 6% con respecto a la temporada anterior y una tasa de 0,92 casos confirmados por 100.000 habitantes (4, 5).

El balance tras la introducción de la vacuna conjugada conlleva un descenso global del número de casos del 84%. Dicha disminución ha sido más importante en los grupos de edad objeto de vacunación en calendario y en los vacunados en campañas, es decir, en las cohortes de menores de 29 años de edad (reducción global del 92%). En la población mayor de 30 años que no ha recibido vacuna, también se ha observado una disminución de la incidencia, que podría ser parcialmente debida a la inmunidad de grupo. La letalidad en la temporada 2010-11 fue del 14% (siendo del 8% en los casos producidos por el serogrupo B y del 40% en el serogrupo C). En nuestro país, se han registrado 11 fallos vacunales, en dicha temporada, entre los que se produjeron dos fallecimientos (4, 5).

La efectividad de la vacuna a largo plazo depende probablemente de los niveles de anticuerpos bactericidas circulantes en el momento de la exposición más que de la memoria inmunológica (6). La protección individual contra la enfermedad meningocócica invasiva está mediada por anticuerpos bactericidas en el suero frente a los polisacáridos capsulares meningocócicos o a las proteínas antigénicas. La persistencia de anticuerpos y la inmunidad de grupo son la clave para el control a largo plazo de la enfermedad (4).

Los calendarios vacunales de los diferentes territorios españoles en 2013, contemplan la administración de tres dosis de vacuna frente a la enfermedad meningocócica por el serogrupo C (MenC), la primera dosis a los 2 meses, la segunda a los 4 ó 6 meses y la tercera entre los 12 y 18 meses de edad. La propuesta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España en este mismo año plantea la primera dosis a los 2 meses, la segunda a los 12 meses y la tercera a los 12 años de edad (4).

Algunos autores señalan la dificultad de la elección del momento del recuerdo en el segundo año de vida, puesto que si bien es cierto que se observa que cuanto más tarde se administra, mayor es el porcentaje de niños que quedan sin vacunación, por otro lado se observa que cuanto más tarde se administra mayor es el título de anticuerpos alcanzados, lo que conduciría a una mayor duración de la inmunidad. Por ello el momento de aplicación de la dosis de recuerdo dependerá de factores como la epidemiología de la enfermedad y otros de tipo logístico (4, 7).

Vacunas comercializadas

En España se encuentran comercializadas tres vacunas conjugadas frente a meningococo C (Men C): Menjugate®, Meningitec®, y NeisVac-C®, que proporcionan una respuesta inmune buena y rápida. Se administran mediante inyección intramuscular, preferiblemente en la región anterolateral del muslo en niños menores de 12 meses, y en la región deltoidea en los niños mayores, los adolescentes y los adultos. La diferencia básica entre las vacunas es la proteína de conjugación:

- Menjugate® y Meningitec® están conjugadas con CRM197 (*Cross Reactive Material 197*) de *Corynebacterium diphtheriae* (proteína mutada no tóxica de la toxina diftérica, enzimáticamente inactiva).

– NeisVac-C® está conjugada con TT o toxoide tetánico (la proteína tóxica del tétanos inactivada químicamente) extraído de la bacteria *Clostridium tetani*. El toxoide se inactiva con formalina y es posteriormente purificado con sulfato de amonio (Tabla I).

Las diferentes proteínas de conjugación otorgan propiedades ligeramente diferentes a las vacunas (8). Numerosos estudios analizan los diversos factores que pueden influir en la inmunogenicidad inducida por las vacunas conjugadas, tanto el tipo de proteína de conjugación, como la concentración de los oligosacáridos utilizados como antígenos, la longitud de los mismos y su homogeneidad, la proporción sacárido/proteína y los excipientes. En definitiva, la formulación de una vacuna conjugada determina su perfil de inmunogenicidad y son numerosos los factores que determinan la potencia de una vacuna.

Menjugate®, Meningitec® y NeisVac-C® están indicadas para la inmunización activa de niños a partir de los 2 meses de edad, adolescentes y adultos. La pauta de inmunización primaria, que se lleva a cabo a partir de 2 meses y hasta los 12 meses de edad, consiste en la administración de dos dosis de 0,5 ml, con un intervalo de al menos 2 meses. En los niños mayores de 12 meses, adolescentes y adultos, dicha inmunización se realiza con una dosis única de 0,5 ml. Tras la inmunización primaria en niños, se recomienda una dosis de recuerdo, aunque la edad de administración debe estar de acuerdo con la situación epidemiológica de cada país y las recomendaciones oficiales disponibles.

Una pauta acorde con los estudios actuales, sería dejar una única dosis en los menores de 1 año, mantener la dosis del segundo año de vida e incluir una nueva en la adolescencia. En nuestro país, a pesar del importante descenso de los casos debidos a serogrupo C, la existencia de fallos de la vacuna y la cifra de casos en adultos jóvenes son indicativos de que no existe una inmunidad de grupo capaz de impedir la circulación del meningococo C en la población. Los datos de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad permitirán adoptar decisiones relacionadas con cambios en la pauta actual de vacunación (6).

En la revisión de Junio de 2013 de Reino Unido (9) se describe que la vacuna Meningitec® no ofrece una protección suficiente contra la enfermedad meningocócica por serogrupo C, cuando se administra en una dosis única en la infancia, y por lo tanto ya no se recomienda su uso en menores de 12 meses de edad. En el caso de que Meningitec® se hubiera administrado en el marco de algún calendario vacunal infantil, se debe dar una segunda dosis de

la vacuna Men C (preferiblemente con una vacuna que contenga una proteína de conjugación CRM, como Meningitec® o Menjugate®) al menos un mes después de la primera dosis (9).

Intercambiabilidad

Estudios recientes han puesto de manifiesto que es posible la intercambiabilidad de estas vacunas (6).

Duración de la protección

Comenzó a ser estudiada a partir de la experiencia de Reino Unido, que introdujo la vacuna contra MenC en calendario en 1999 incluyendo tres dosis durante el primer año de vida o dos dosis para niños de 5 a 12 meses, con un programa de rescate para niños de 1 año de edad hasta los 18 años, con una o dos dosis (10). En 2002, este programa se extendió hasta los adultos de 25 años. En 2006, algunos estudios demostraron que dos dosis de vacuna frente a MenC proporcionaban una buena protección durante el primer año de vida, aunque la protección disminuía durante el segundo año, por lo que la inmunización se cambió a dos dosis aplicadas a los 3 y 4 meses, y una dosis de refuerzo a los 12 meses. Ésta es la pauta que se utiliza actualmente en España.

La duración de la seroprotección tras la vacunación primaria es un tema preocupante aún no resuelto, con datos variables según los autores. En niños menores de 6 años los títulos protectores (SBA≥1:8) disminuyen progresivamente, y algunos estudios consideran que sólo un 12% de los niños primovacunados en lactancia con tres dosis presentan títulos inmunoprotectores a los 4 años de la vacunación (11, 12). Incluso después de un refuerzo a los 12 meses tras una primovacunación con dos dosis, los títulos descienden rápidamente hasta niveles prevacunación (11). Debe señalarse que en niños mayores de 6 años y en adolescentes, los títulos protectores persisten durante años, e incluso se detectan reducciones significativas de la proporción de portadores nasofaríngeos.

La observación de los datos del Reino Unido, permite concluir que la disminución de los casos de enfermedad meningocócica del serogrupo C en la infancia, puede ser imputada, por un lado, a la protección directa debido a los programas de vacunación infantiles, y por otro, a la protección indirecta o inmunidad de grupo que han proporcionado los programas de vacunación en adolescentes. En los niños más pequeños, en los que los títulos protectores disminuyen, la inmunidad de grupo sería muy relevante, por lo que se ha recomendado la introducción en el calendario sistemático de

Tabla I. Composición de las vacunas: datos según la ficha técnica

	<i>N. meningitidis</i> Oligosacárido C Cepa C11	Proteína de conjugación	Hidróxido de aluminio	Lista de excipientes
Menjugate® Novartis Vac.	10 µg	CRM ₁₉₇	0,3-0,4 mg	Manitol Fosfato sódico Cloruro sódico
Meningitec® Nuron Biotech	10 µg	CRM ₁₉₇	0,125 mg	Cloruro sódico
NeisVac-C® Baxter	10 µg	Toxoide tetánico	0,5 mg	Cloruro sódico

una dosis en la edad adolescente. Durante el año siguiente a la introducción de la vacuna frente a meningococo C en el Reino Unido, la proporción de portadores se redujo en el 66% entre los estudiantes de 15 a 17 años (9).

Estudios recientes (13) han puesto de manifiesto que una única dosis de vacuna conjugada frente a serogrupo C a los 3 meses de edad es suficiente como primovacuna en lactantes y proporciona inmunidad válida durante el primer año. El estudio muestra que una sola dosis ofrece una protección similar a las dos dosis.

En Holanda, la vigilancia de la enfermedad meningocócica en programas de vacunación donde se ha utilizado exclusivamente NeisVac-C, ha puesto de manifiesto que la incidencia de la infección meningocócica del grupo C ha decrecido de manera muy importante, al igual que en otros países, y hasta el año 2008 no se han notificado casos de infección meningocócica del serogrupo C en las personas vacunadas previamente con NeisVac-C.

Contraindicaciones

Deberá evitarse la administración de estas vacunas en personas con hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas de conjugación, toxoide tetánico, diftérico o toxina diftérica no tóxica CRM₁₉₇, e igualmente si han ocurrido reacciones de hipersensibilidad después de la administración previa de estas vacunas. Como en el caso de otras vacunas, se aconseja posponer su administración en situaciones de enfermedad febril aguda grave.

No se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad en niños menores de 2 meses de edad.

Situaciones especiales

En los pacientes con inmunodeficiencias tales como terapia inmunosupresora, defectos genéticos o VIH, la respuesta protectora a las vacunas conjugadas es incierta, de forma que aunque existen datos limitados se asume que podría no existir respuesta inmune o ser ésta insuficiente. Se considera que las personas con asplenia y déficits del complemento pueden tener respuestas inmunes adecuadas, aunque el grado de protección alcanzado es poco conocido.

La vacunación durante los períodos de embarazo y lactancia debe evaluarse en función del riesgo de exposición y la situación epidemiológica. No hay datos suficientes en humanos sobre la utilización de esta vacuna en dichos períodos. Los niños muy prematuros (menos de 28 semanas de gestación) deberán tener monitorización respiratoria durante las 48-72 horas tras la primera administración de la vacuna, especialmente si hay inmadurez respiratoria, y si tras la primera inmunización se produce apnea o bradicardia, la segunda dosis debe administrarse en el hospital con la misma monitorización que la primera (9).

Efectos adversos

Las reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen dolor, enrojecimiento e hinchazón son frecuentes en todos los grupos de edad, si bien suelen tener poca relevancia clínica. Las reacciones generales más frecuentes en niños son: fiebre, irritabilidad, cefalea, vómitos y diarrea, y en los adultos, mialgias y artralgias.

Compatibilidad con otras vacunas

Se han llevado a cabo ensayos clínicos de concomitancia de las vacunas frente a Men-C conjugadas con las vacunas de tétanos, difteria, tos ferina de células enteras (Pe), tos ferina acelular (Pa), vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* (Hib), vacuna de polio inactivada (VPI), vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis, y vacunas conjugadas neumocócicas (7, 10 y 13-valentes), sin que se observen interferencias en la inmunogenicidad.

A partir de los resultados obtenidos en estudios con diferentes vacunas, donde se administra de forma concomitante la vacuna conjugada frente a meningococo del grupo C y vacunas combinadas que contengan componentes de tos ferina acelular (con o sin virus inactivados de la polio, antígeno de superficie de hepatitis B o conjugados de Hib) se ha demostrado una reducción en la respuesta inmune, comparada con la administración por separado o la coadministración con vacunas de tos ferina de célula entera.

Tal como se indica en la ficha técnica de Neisvac-C, los datos específicos sobre la administración concomitante con Hexavac (DTPa-VPI-VHB-Hib), en una serie primaria de tres dosis en niños, mostraron que las respuestas al componente de hepatitis B no fueron satisfactorias. Por tanto, no está recomendada la administración concomitante con Hexavac.

En los datos de la ficha técnica de Menjugate, la vacuna de Hepatitis B (VHB) administrada sola o al mismo tiempo que D, T, Hib, VIP y Pa como vacuna combinada, no muestra interferencias en la respuesta inmune.

VACUNAS FRENTE A MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A,C,W₁₃₅,Y

Las vacunas conjugadas tetravalentes frente a meningococos de los serogrupos A-C-Y-W₁₃₅ conjugan el correspondiente polisacárido capsular de cada serogrupo con diversas proteínas como el derivado de toxoide diftérico CRM₁₉₇ (MenACWY-CRM, Menveo® de Novartis Vaccines), el toxoide tetánico (MenACWY-T, Nimenrix® de GSK) y toxoide diftérico, (MenACWY-D, Menactra® de Sanofi Pasteur). Al igual que las vacunas monovalentes anteriormente revisadas, todas ellas son vacunas seguras, inmunógenas y bien toleradas, con efectos adversos infrecuentes y generalmente leves.

Actualmente no forman parte de los calendarios vacunales infantiles españoles ni europeos, si bien en EE UU, donde la mayor incidencia se debe a los serogrupos B, C e Y, en 2005 se incorporó MenACWY-D a la vacunación de los adolescentes, lo que ha contribuido a la reducción de la incidencia de enfermedad, de forma que entre 2005 y 2011 las tasas disminuyeron hasta situarse en 0,3 casos por 100.000 habitantes (2).

Estas vacunas se recomiendan para grupos con riesgo elevado para la enfermedad meningocócica, especialmente para viajeros que se desplazan a países en situación epidémica, endémica o por circunstancias de riesgo debido a la edad u otras razones. El capítulo de esta revista dedicado a las vacunas de los viajeros profundiza en los criterios de recomendación de estas vacunas en las distintas zonas geográficas (14, 15).

MenACWY-D fue aprobada por la FDA estadounidense en Enero de 2005 para personas entre 2 y 55 años. Actualmente se encuentra también autorizada en EE UU y Canadá para niños entre 9 y 23 meses. Cada dosis contiene

4 µg de cada polisacárido capsular conjugado con aproximadamente 48 µg de toxoide diftérico, y se administra por vía intramuscular. No se encuentra autorizada actualmente en los países europeos.

Vacunas comercializadas

En España se encuentran comercializadas dos vacunas conjugadas tetravalentes, Menveo® (MenACWY-CRM) y Nimenrix® (MenACWY-T). Ambas proporcionan una respuesta inmune buena y rápida.

MenACWY-CRM, fue autorizada por la Agencia del Medicamento Europea en 2010, inicialmente para mayores de 11 años y en la actualidad para personas de 2 a 65 años. Contiene 10 µg de polisacárido capsular del serogrupo A y 5 µg de los serogrupos C, Y, y W conjugados con aproximadamente 33-64 µg de CRM₁₉₇ (Tabla II).

MenACWY-T, fue autorizada en Europa en 2012 para personas a partir de 12 meses. Contiene 5 µg de cada uno de los serogrupos A, C, Y, y W conjugados con 44 µg de toxoide tetánico.

No son vacunas de uso en el calendario vacunal infantil. En Europa están indicadas para la inmunización activa de niños (a partir de 1 año Nimenrix® y a partir de los 2 años Menveo®), adolescentes y adultos frente a *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W₁₃₅ e Y, con el fin de prevenir la infección por enfermedad meningocócica invasiva. La inmunización debe realizarse mediante una inyección intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides. En niños de 12 a 23 meses de edad, Nimenrix® también puede administrarse en la zona anterolateral del muslo.

En Estados Unidos (2) se recomienda la administración rutinaria de estas vacunas en los adolescentes entre 11 y 18 años, con una primera dosis a los 11-12 años y una segunda a los 16. El intervalo mínimo entre las dos dosis será de dos meses. Además, se administran en las situaciones de alto riesgo, proponiéndose las pautas siguientes:

- Microbiólogos y personal de laboratorios que trabajan con *N. meningitidis* deberán recibir una dosis de vacuna MenACWY conjugada, con dosis de recuerdo cada 5 años si el riesgo persiste.
- Estudiantes que van a alojarse en residencias deberán recibir una dosis de MenACWY conjugada antes de su incorporación, preferiblemente a los 16 años. Si sólo se ha recibido una dosis antes de esta edad, se recomienda la administración de una dosis de recuerdo. En los menores de 21 años se considera válida una dosis recibida en los cinco años anteriores. Sería recomendable la vacunación en el adolescente.

- Los viajeros a zonas de riesgo, como los países el cinturón africano de la meningitis o los peregrinos a Arabia Saudí durante el Hajj o la Humrra, deberán recibir una vacuna tetravalente frente a meningitis (de forma que es un requisito indispensable para la entrada al país). Para la entrada en Arabia Saudí la vacunación frente a meningococo tiene una validez oficial de tres años, si bien para el resto de los viajeros la vacunación con las vacunas MenACWY conjugadas se consideran válidas durante cinco años, tras los cuales se debe administrar una nueva dosis si el riesgo de enfermedad meningocócica persiste. Los niños viajeros de 9 a 23 meses deben recibir dos dosis de vacuna, con un intervalo de dos meses, antes del viaje.
- No está indicada la vacunación sistemática frente a MenACWY de las personas con infección por VIH. Sin embargo, en situaciones de riesgo elevado deberán recibir dos dosis con un intervalo de dos a tres meses, ya que la respuesta a la vacunación en este colectivo no será probablemente óptima.
- Las personas con asplenia anatómica o funcional, con edades entre 2 y 55 años, deben recibir una pauta de primovacuna con dos dosis separadas entre sí dos o tres meses. Los niños que reciben esta primovacuna antes de los siete años, deberían recibir la primera dosis de refuerzo tres años después de las dosis iniciales y después, cada 5 años.
- Los pacientes con déficits del complemento (C3, C5-9, Properdina, Factor D, y Factor H), con edades entre 9 meses y 55 años deben recibir una serie primaria de dos dosis, con un intervalo de dos o tres meses. Al igual que en el caso anterior, si la primovacuna se lleva a cabo antes de la edad de 7 años, estos niños deberían recibir la primera dosis de refuerzo tres años después de la serie primaria y después, cada 5 años.

Intercambiabilidad

Dado el período transcurrido desde la comercialización de este tipo de vacunas no es posible disponer aún de estudios de intercambiabilidad. Sin embargo, sobre la base de estudios con otras vacunas como la de meningococo C u otras vacunas conjugadas, parece plausible.

Duración de la protección

La primera vacuna comercializada a nivel mundial fue MenACWY-D (Menactra®) en EE UU en 2005, y los datos de recomendación de este país establecen la protección en cinco años, con independencia de que la primovacuna, en

Tabla II. Composición de las vacunas según ficha técnica

	<i>N. meningitidis</i>	Proteína de conjugación	Excipientes
Menveo® Novartis Vaccines	Oligosacáridos A (10 µg), C,W,Y (5 µg)	CRM ₁₉₇	Sacarosa Potasio dihidrógeno fosfato Fosfato disódico dihidrato Cloruro de sodio
Nimenrix® GSK.	Oligosacáridos A, C,W,Y (5 µg)	Toxoide tetánico	Sacarosa Trometamol Cloruro de sodio

función de la edad, requiera una o dos dosis. Para el resto de las vacunas, aunque es previsible que se comporten igual, será necesario esperar algún tiempo. Se requerirá más tiempo para evaluar la duración de la protección en personas inmunodeficientes.

Contraindicaciones

Se debe evitar la administración de vacunas frente a meningococos ACWY en las personas con antecedentes de reacción anafiláctica a dosis previas de estas vacunas o a alguno de los componentes o excipientes que forman parte de sus formulaciones.

Situaciones especiales

Los niños y los adultos con asplenia, con deficiencia del complemento o en la terapia con eculizumab, pueden tener un riesgo más elevado que la población general de desarrollar una enfermedad meningocócica invasiva. Estas personas deben ser vacunadas con vacunas tetravalentes MenACWY; aquellos pacientes que van a recibir un tratamiento con eculizumab deben ser vacunados por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia.

En los menores de un año con asplenia o deficiencias del complemento, se recomienda que junto a las vacunas habituales se administre una dosis de MenACWY conjugada cuando haya transcurrido al menos un mes de la dosis de recuerdo de Hib/MenC, y en los mayores de un año con estas patologías, una dosis de Hib/MenC y una de MenACWY conjugada, un mes más tarde (9).

Las vacunas antimeningocócicas podrían ser administradas a las mujeres embarazadas o en período de lactancia cuando exista justificación clínica o epidemiológica. En general, no hay evidencias de riesgos tras la vacunación con virus inactivados o vacunas bacterianas o toxoides. En aquellos casos en los que la inmunización frente a meningococo ha sido administrada de forma inadvertida durante el embarazo, no ha habido ninguna evidencia de problemas fetales (9).

Efectos adversos

En general son escasos y suelen ser molestias locales en el punto de inyección, como dolor, sensibilidad, hinchazón o enrojecimiento y, con menor frecuencia, fiebre leve; todos ellos pueden ocurrir en los diferentes grupos de edad. En los niños pequeños, la vacunación se ha relacionado también con llanto, irritabilidad, alteraciones del sueño, inapetencia, diarrea y vómitos. En los niños mayores y adultos, se describen otros síntomas como efectos adversos de la vacunación, como dolor de cabeza, mialgias y somnolencia.

En el caso de MenACWY-CRM, las reacciones que se encuentran descritas como reacciones muy frecuentes o frecuentes incluyen molestias en el lugar de inyección, como dolor, eritema, induración y prurito, así como cefalea, náuseas, erupción cutánea y malestar general.

Para MenACWY-T, las reacciones muy frecuentes o frecuentes descritas en la ficha técnica son reacciones locales que incluyen dolor, eritema e hinchazón y otras generales, como son irritabilidad, somnolencia, cefaleas, náuseas y pérdida de apetito.

Compatibilidad con otras vacunas

Los estudios en los que se administra MenACWY-D junto a vacunas de polisacáridos de fiebre tifoidea de forma concomitante, muestran que la respuesta inmune de ambas vacunas no se ve afectada. Si se administra MenACWY-D junto a vacunas de tétanos y difteria (Td), la respuesta frente a los serogrupos C, W e Y es mayor que si la vacuna tetravalente se administra un mes después de Td; en este caso, las respuestas a tétanos y a difteria no se ven afectadas. Se ha evaluado la administración concomitante de vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis), varicela, la cuarta dosis de PCV7 (vacuna 7-valente neumocócica conjugada) y una segunda dosis de MenACWY-D en niños de 12 meses que habían recibido la primera dosis MenACWY-D a la edad de 9 meses. Se observaron concentraciones medias de anticuerpos IgG contra algunos serotipos de neumococo más bajos, en comparación con los niveles de IgG cuando PCV7 se administra sola. No se observaron interferencias en la respuesta inmune de las vacunas de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela.

En España, en algunas situaciones se administra de forma concomitante MenACWY-CRM y los toxoides tetánico y diftérico junto con la tos ferina acelular (Tdpa), ya que ambas vacunas son recomendables en algunos viajeros y en adolescentes en situaciones de riesgo especial. La evaluación de esta concomitancia (en adolescentes de 11 a 18 años) muestra que la respuesta inmune frente a pertusis es inferior si se administran simultáneamente que si se aplica MenACWY-CRM y un mes después Tdpa. Las respuestas inmunes frente a MenACWY-CRM, así como frente a la difteria y al toxoide tetánico de la vacuna Tdpa fueron similares. Dado que no hay correlación entre los niveles séricos y la protección frente a tosferina, se desconoce si esta reducción conlleva implicaciones clínicas.

La administración de MenACWY-CRM un mes después de la Tdpa dio como resultado respuestas séricas considerablemente inferiores al serogrupo W135, aunque por el momento se desconocen las consecuencias clínicas.

La ficha técnica de Menveo® recomienda cautelarmente que no sea administrado al mismo tiempo que vacunas de virus vivos, salvo que se considere necesario.

En la ficha técnica de MenACWY-CRM de la FDA estadounidense, se describen dos ensayos clínicos en los que se lleva a cabo la administración concomitante con las vacunas del calendario vacunal infantil a los dos, cuatro y seis meses [tétanos, difteria, tosferina, polio, *Haemophilus influenzae* (Hib), hepatitis B, rotavirus (pentavalente), neumococo conjugado (heptavalente), y a los doce meses con las vacunas neumocócica (heptavalente), triple vírica o tetravírica, y hepatitis A]. No se observan en estos grupos de edad interferencias en las respuestas inmunes a los diferentes antígenos, con respecto a la administración no concomitante. En los niños de 2 a 10 años no se ha evaluado la inmunogenicidad de MenACWY-CRM en la administración simultánea con otras vacunas. En los adolescentes, la concomitancia de MenACWY-CRM con las vacunas frente a tétanos, difteria, tosferina (Tdpa) y frente al papiloma, no ha mostrado interferencias en la inmunogenicidad de MenACWY-CRM, con respecto a cuando ésta se administra sola. No obstante, la respuesta frente a algunos antígenos de tosferina fue menor que cuando Tdpa se administra sola.

Según la ficha técnica de Nimenrix®, Men ACWY-T puede administrarse simultáneamente con las vacunas de la hepatitis A y de la hepatitis B, las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis (triple vírica), de varicela, vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada, sin interferencias de inmunogenicidad entre ellas. MenACWY-T también puede administrarse simultáneamente con las vacunas combinadas de difteria, tétanos y tosferina (pertusis acelular) en el segundo año de vida, incluyendo las combinaciones de vacunas DTPa con hepatitis B, polio inactivada o *Haemophilus influenzae* tipo b, tales como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib. Se recomienda que siempre que sea posible, la administración de MenACWY-T y una vacuna que contenga toxoide tetánico (como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib), se lleven a cabo simultáneamente, y si esto no es posible, MenACWY-T debe administrarse al menos un mes antes de la vacuna frente al tétanos, en cualquier forma de presentación. La administración secuencial de MenACWY-T un mes después de la vacuna DTPa -VHB-IPV/Hib dio lugar a una respuesta inmune inferior para los serogrupos A, C y W-135. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. Finalmente, la administración simultánea de MenACWY-T con una vacuna conjugada antineumocócica decavalente, evaluada un mes después, mostró una respuesta menor para un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora). Esta administración concomitante no produjo efecto sobre ninguno de los otros nueve serotipos neumocócicos.

Indicaciones para los viajeros de las vacunas tetravalentes ACWY

En España, las vacunas MenACWY-CRM y MenACWY-T tienen la calificación de uso hospitalario, si bien es el colectivo de viajeros el que recibe con mayor frecuencia la vacunación MenACWY conjugada. Los centros de vacunación internacional disponen de ambas vacunas.

En los viajeros internacionales se consideran de primera elección las vacunas frente a meningococo que otorgan protección sobre el mayor número posible de serogrupos, como las vacunas tetravalentes, y preferiblemente conjugadas (11,OMS, *Intern Trav and health*).

Las diferentes guías de vacunación en viajeros coinciden en esta recomendación, aunque la autorización de cada tipo de vacuna MenACWY conjugada, en los distintos países, puede variar en la edad de administración y en las diferentes interacciones según las proteínas de conjugación.

La última revisión del Comité de Vacunación e Inmunización (JCVI) del Reino Unido (9), indica las recomendaciones para los viajeros de las vacunas tetravalentes conjugadas frente a la enfermedad meningocócica de la forma siguiente:

- Viajeros menores de un año: dos dosis de MenACWY-CRM con un mes de intervalo.
- Niños que viajan con edades entre uno y cuatro años: una sola dosis de MenACWY-CRM o de MenACWY-T, con preferencia sobre las vacunas tetravalentes no conjugadas.
- Niños viajeros mayores de cinco años y adultos: una sola dosis de MenACWY-CRM o de MenACWY-T o de vacuna tetravalente no conjugada.

Algunas de estas indicaciones no se encuentran autorizadas en España, ya que las fichas técnicas aprobadas no contemplan

la indicación en los menores de un año para MenACWY-T o de dos años para MenACWY-CRM.

Finalmente, señalar que en Estados Unidos (2) hay una vacuna diferente (Hib-MenCY-TT) que combina antígenos de *Haemophilus influenzae* y de meningococos de los serogrupos C e Y conjugados con toxoide tetánico, autorizadas por la FDA en 2012 para una serie de cuatro dosis en niños de 6 semanas a 18 meses en situaciones de alto riesgo. Esta vacuna no se recomienda para viajeros internacionales, ya que es necesario en este caso incluir los serogrupos A y W₁₃₅.

Vacuna contra el meningococo del serogrupo B

Bexsero®, vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida) fue aprobada por la EMA en el año 2012. En España, se encuentra comercializada desde Agosto del 2013.

Bexsero® está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

Bexsero® contiene antígenos de la membrana de la bacteria *Neisseria meningitidis* grupo B (no de la cápsula, a diferencia del resto de vacunas meningocócicas, ya que la cápsula del serogrupo B no contiene polisacáridos con capacidad de generar respuesta inmune).

La inmunización con Bexsero® estimula la producción de anticuerpos bactericidas frente a los 4 antígenos de la vacuna: NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV). Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos generados por la vacuna.

Bexsero® se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomieltitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola y varicela.

La ficha técnica actual recoge la siguiente posología (Tabla III).

Acontecimientos adversos

Se evaluó la seguridad de Bexsero® en 14 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 8.776 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero®. De los sujetos que recibieron Bexsero®, 5.849 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 250 fueron niños (de 2 a 10 años de edad) y 2.677 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron Bexsero® como primovacuna, 3.285 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

En lactantes y niños (menores de 2 años), la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad.

En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero® se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado

Tabla III

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses ^{b,c}
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido ^d
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido ^d

^a La primera dosis debe administrarse a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero[®] en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos.
^b En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses.
^c Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados.
^d Ver sección 5.1.
* No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.

neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) frente a un 44% al 59% de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas. Los mayores índices de uso de antipiréticos se observaron también en lactantes vacunados con Bexsero[®] y vacunas habituales.

Cuando Bexsero[®] se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea.

Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando Bexsero[®] se administra, en lactantes, conjuntamente con las vacunas antes mencionadas, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero[®] o de las vacunas habituales.

Cobertura

En cuanto a la cobertura, un estudio de aproximadamente 1.000 cepas de meningococo grupo B en 5 países europeos, durante 2007-2008, mostró que dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B presentaban antígenos cubiertos por la respuesta vacunal. De media, el 78% (63-90%, IC 95%) de las cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna. Es decir, la vacuna protegería frente, al menos, el 78% de esas cepas.

Precauciones especiales

Bexsero[®] está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los principios activos o al cloruro de sodio, histidina, sacarosa.

El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex.

Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL: *Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases 2010;10:853-61.
2. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, Baker CJ, Messonnier NE. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR.Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control 2013, 62(RR-2):1-28.
3. Men B. *Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013*. In Edited by Anonymous [Anonymous]
4. Cano Portero, R., Garrido Etepa, M. *Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2009-2010*. Boletín Epidemiológico Semanal 2011;19:233-46.
5. Servicio de Vigilancia Epidemiológica: *Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2011*. Centro Nacional Epidemiología. ISCIII. Boletín epidemiológico Semanal 2012;20:124-39.

6. Díez-Domingo J, Cantarino MVP, Torrentí JMB, Sansano MIÚ, Rosich AJ, Merino AH, De Miguel AG, González JB, Marcos MD. A randomized, multicenter, open-label clinical trial to assess the immunogenicity of a meningococcal C vaccine booster dose administered to children aged 14 to 18 months. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:148-52.
7. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *Br Med J* 2003;326:365-6.
8. Knuf M, Kowalzik F, Kieninger D. Comparative effects of carrier proteins on vaccine-induced immune response. *Vaccine* 2011;29:4881-90.
9. Green book u2. Part 2 *The diseases, vaccinations and vaccines*. In *Collection. Immunisation against infectious disease: the green book*. 3^a edition. Edited by David Salisbury, Dr Mary Ramsay y Dr Karen Noakes. UK: The Stationery Office under licence from the Department of Health; 2013.
10. JCVI. *Epidemiology of meningococcal disease in the UK*. In *JCVI statement on the use of meningococcal C vaccines in the routine childhood immunisation programme 29 January 2012*. Edited by Anonymous UK: Department of Health; 2012.
11. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, Borrow R, Curtis N, Pollard AJ. *Antibody Persistence after Serogroup C Meningococcal Conjugate Immunization of United Kingdom Primary-School Children in 1999-2000 and Response to a Booster: A Phase 4 Clinical Trial*. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:1601-10.
12. Borrow R, Miller E. *Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: Lessons learned*. *Expert Review of Vaccines* 2006;5:851-7.
13. Findlow H, Borrow R, Andrews N, Waight P, Sheasby E, Matheson M, England A, Goldblatt D, Ashton L, Findlow J, Miller E. *Immunogenicity of a single dose of meningococcal group C conjugate vaccine given at 3 months of age to healthy infants in the United Kingdom*. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:616-22.
14. WHO. *Chapter 6. Vaccine-preventable diseases and vaccines*. In *Vaccine-preventable diseases and vaccines 2013 update*. Edited by Anonymous 2013:
15. WHO. *Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011*. *Weekly Epidemiological Record* 2011;86:47 (pp 521–540).
16. Ficha técnica Bexsero®.
17. Gossger et al. *Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules. A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*. 2012;307(6):573-582.
18. Vesikari et al. *Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials*. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):825-35.
19. Snape et al. *Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial*. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):1116-21.
20. Santolaya et al. *Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CmenB meningococcal serogroup B vaccine*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9:11, 2304–2310; November 2013.
21. Santolaya et al. *Immunogenicity and tolerability of a multicomponent-meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study*. *Lancet The Lancet*, Volume 379, Issue 9816, Pages 617- 624.
22. Prymula et al. *A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CmenB*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 10:7, 1993–2004; July 2014.
23. Vogel et al. *Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment*. *Lancet Infect Dis* 2013;13: 416-25.



Capítulo 14

VACUNACIONES PARA ADULTOS INMUNOCOMPETENTES QUE PADECEN ENFERMEDADES CRÓNICAS: CARDIOVASCULOPATÍAS, ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, DIABETES, HEPATOPATÍA CRÓNICA

JM. Bayas¹, M. Campins²

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona.

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

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

El riesgo de desarrollar complicaciones graves tras la infección por varios microorganismos de naturaleza vírica o bacteriana, puede ser mayor en pacientes que previamente padecen enfermedades de base que requieren cuidados médicos continuados. Ello es así, incluso en pacientes que pueden ser considerados inmunocompetentes, como sucede con aquellos que padecen enfermedades crónicas como cardiovascularopatías, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), diabetes o hepatopatías crónicas.

La mejoría en la supervivencia de estos pacientes en las últimas décadas obliga a una adaptación de los calendarios de inmunizaciones sistemáticas a estas personas, que deben considerar no sólo las vacunas recomendadas por la edad, sino también aquellas inmunizaciones indicadas por su patología de base.

Sin embargo, y a pesar de que en general esta estrategia preventiva es aceptada de forma unánime por los comités internacionales de expertos, las coberturas vacunales en estos grupos de riesgo son bajas. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud en los EE.UU., del periodo 1993-1997, la cobertura vacunal frente a gripe y neumococo en personas de 18 a 49 años con diabetes mellitus fue sólo del 28,9% y 14,2%, respectivamente; en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, los porcentajes fueron del 18,6% y 11,8%; y en personas con cardiopatía, del 20,1% y 9,7%. Estas cifras aumentaron ligeramente en los grupos de edad entre 50 y 64 años afectados de las mismas patologías (1). Éste fue uno de los motivos por los que la ACIP del CDC adelantó la edad de vacunación antigripal a los 50 años, estrategia adoptada también en algunas Comunidades Autónomas en España a partir de los 60 años de edad, desde 2003. Aunque las coberturas de vacunación en estos grupos de edad, más afectados de enfermedades crónicas, han ido mejorado, se observan diferencias, en algunas áreas geográficas, asociadas a

variables de otro tipo. Así, un estudio publicado en 2006 en EE.UU. (2), realizado en diversas áreas geográficas de ese país, señalaba que las coberturas de vacunación antineumocócica en beneficiarios del medicare, era para personas de diferentes etnias, de 70,3% (blanca), 40,8% (negra) y 53,2% (hispana). Las coberturas de vacunación antigripal fueron: 76,2% (blanca), 50,7% (negra) y 65,7% (hispana).

En Europa el estudio Venice I realizado en colaboración con el *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) en 2007 (3) analizó las políticas de vacunación antigripal estacional en Europa. Posteriormente, en 2011, el estudio Venice II (4) ha mostrado una ligera mejora en estas políticas, ya que los 28 países recomiendan la vacunación de pacientes con enfermedades crónicas de tipo pulmonar, cardiovascular, renal, hematológico o metabólico, aunque sólo 17 países lo hacen ante enfermedades hepáticas. Estas encuestas, sin embargo, no proporcionan información acerca de las coberturas existentes en los países analizados.

Gripe

La infección por virus de la gripe puede exacerbar de forma grave enfermedades pulmonares y cardiopulmonares como EPOC, asma e insuficiencia cardíaca congestiva. La infección gripal favorece, además, el desarrollo de neumonías bacterianas, fundamentalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. La neumonía viral gripal primaria es poco común pero muy grave. Se han descrito además neumonías mixtas virales y bacterianas (5, 6).

Se ha señalado que los sujetos ancianos representan más del 90% de las muertes por neumonía y gripe (7). Un estudio sobre gripe epidémica realizado en Estados Unidos (8), halló 19.000 muertes asociadas a causas pulmonares y cardiovasculares durante el periodo 1976-1990 y 36.000 defunciones durante 1990-1999. Las tasas estimadas de mortalidad por gripe, por cada 100.000 habitantes, asociadas a las mencionadas causas fueron: 0,4-0,6 en personas de 0-49 años; 7,5 en personas de

50-64 años y de 98,3 en personas de más de 64 años. En todo caso, resulta difícil deslindar el papel relativo de la edad y patologías crónicas de base, ya que ambas características están correlacionadas. Las tendencias actuales a reducir la edad como criterio de vacunación antigripal, iniciada hace algunos años en Estados Unidos, se basan en la estimación de que un tercio de las personas entre 50 y 64 años reúnen condiciones médicas de riesgo (9).

Enfermedad neumocócica

Las personas con diversas enfermedades de base pueden tener mayor riesgo de desarrollar enfermedades neumocócicas, padecer formas más graves o sufrir mayores complicaciones. Aunque el riesgo mayor corresponde a los sujetos con inmunodeficiencias de diferente tipo y a los asplénicos, afecta también a adultos genéricamente inmunocompetentes con ciertas patologías que requieren cuidados médicos continuados (10). Ello incluye a sujetos con enfermedades crónicas cardiovasculares (como cardiopatía congestiva o cardiomiopatía), respiratorias (como EPOC) o hepáticas (como cirrosis). La diabetes mellitus, que con frecuencia se asocia a disfunciones cardiovasculares o renales, aumenta también el riesgo de enfermedad grave neumocócica.

Hepatitis víricas A y B

Las personas con hepatopatías crónicas pueden tener mayor riesgo de complicaciones cuando son sobreinfectados por virus hepatotóxicos.

Un estudio de Vento et al (11), publicado en 1998 mostraba que los pacientes con hepatitis C crónica tenían un riesgo sustancial de desarrollar hepatitis fulminante y muerte cuando resultaban infectados por el virus de la hepatitis A (VHA). El estudio realizó un seguimiento de 595 pacientes con enfermedad hepática crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o por virus de la hepatitis C (VHC), 27 de los cuales sufrieron una sobreinfección por VHA. Los 10 pacientes afectados de hepatitis B crónica resolvieron la infección por VHA, mientras que de los 17 pacientes afectados de hepatitis C crónica, 7 (41%) desarrollaron una insuficiencia hepática fulminante y 6 de ellos murieron debido a necrosis celular hepática masiva (35%).

Otros estudios (12, 13), no han encontrado mayor letalidad en la infección por VHA cuando incide en portadores del VHC. No obstante, además de la letalidad, un aspecto importante a considerar es la morbilidad y el coste económico que ocasiona, ya que entre el 11% y el 22% de las personas afectadas requieren hospitalización (14).

La disponibilidad de vacunas inactivadas contra la hepatitis A, extraordinariamente seguras e inmunogénicas, incluso en pacientes con hepatitis crónica, hace aconsejable la vacunación en personas con infección crónica por VHC (15).

Diversos estudios publicados hace ya algún tiempo, han señalado que la coinfección por VHB y VHC podría tener efectos sinérgicos en la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de cáncer (16-18). Por otro lado, una encuesta de seroprevalencia realizada en EE.UU. mostró que más del 25% de los pacientes positivos frente al VHC, presentaban marcadores frente al VHB, mientras que esta proporción era casi seis veces superior a las personas negativas para el VHC (19).

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Gripe. Eficacia y efectividad de la vacuna antigripal inactivada

La eficacia y efectividad de la vacuna antigripal es muy variable, ya que depende del grado de homología entre las cepas empleadas en la vacuna y las cepas circulantes, así como de la edad y del estado de salud e inmunitario del vacunado. En adultos sanos menores de 65 años la eficacia de la vacunación, cuando las cepas circulantes y las contenidas en la vacuna son antigénicamente similares, es de 70%-90% (20, 21).

Varios estudios han constatado la efectividad de la vacunación para prevenir las complicaciones secundarias y reducir el riesgo de hospitalización y muerte, relacionada con la gripe en personas con y sin condiciones médicas de riesgo (como enfermedad cardíaca o diabetes) (22-24).

En personas institucionalizadas (residencias geriátricas, etc.) la efectividad de la vacunación para prevenir la enfermedad grave, las complicaciones y la hospitalización ha sido estimada en 50%-60% para prevenir la hospitalización por neumonía y 80% para prevenir la muerte (25).

Una revisión sistemática (26) que incluyó 25 estudios con cerca de 60.000 sujetos, concluyó que, en adultos sanos, la eficacia de las vacunas inactivadas parenterales para evitar casos de gripe confirmada serológicamente fue del 70% (IC 95%; 56-80%). La eficacia mejoraba, además, cuando había alta homología entre las cepas circulantes y las cepas vacunales, con una reducción en los casos de gripe confirmada de alrededor del 75%.

Los resultados hallados en personas de avanzada edad son menos consistentes, si bien concuerdan en hallar baja eficacia (27). Así, un estudio de Baxter et al (28) estimaba una eficacia vacunal para prevenir la hospitalización de 12,4% (IC95%; 1,6-22,0) en personas de 50-64 años, y de 8,5% (IC95%; 3,3-13,5%) en los de ≥ 65 años. Por el contrario, y en referencia al grupo de 50-64 años, Herrera et al (29) hallan una eficacia vacunal frente a gripe del 60% y 48% en pacientes sin y con factores de riesgo, respectivamente. El mismo estudio observa una eficacia frente a hospitalización de 90% y 36%, respectivamente, para estos mismos grupos de pacientes. Una reciente revisión sistemática de la base Cochrane sobre la eficacia de las vacunas antigripales en personas de ≥ 65 años no pudo interpretar los resultados por la baja calidad de los datos de los 75 estudios incluidos, si bien describe reducciones de hospitalización por neumonía y gripe del 27-33% (30).

Una reciente revisión sistemática (27) no ha encontrado evidencia ni a favor ni en contra, de la eficacia frente a cuadros compatibles con gripe en niños < 2 años, ancianos con comorbilidad, asmáticos, bronquiectasias, mucoviscidosis, enfermedad coronaria, diabetes, enfermedad renal, infección por VIH, lupus o trasplantados. Para algunas de estas variables se determinó como resultado "enfermedad tipo gripal" (producida por varios virus respiratorios) –y no "gripe probada"–, por lo que la eficacia real es, probablemente, mayor (31).

Enfermedad Neumocócica. Eficacia y efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente y de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

Los adultos con enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas, diabetes, así como los pacientes con alcoholismo

lismo crónico y cirrosis responden, en términos genéricos, de forma similar a los sujetos sanos a la vacunación antineumocócica 23-valente (32-34).

La eficacia y la efectividad de la vacunación antineumocócica 23 valente ha sido muy controvertida. Estudios de casos y controles han encontrado una efectividad para la prevención de la enfermedad neumocócica invasora por los serotipos incluidos en la vacuna, entre un 56% y un 81% (10). La efectividad de la vacuna estaría en torno al 75% (65% a 84%) en pacientes con diabetes mellitus, coronariopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC o asplenia.

Algunos estudios realizados en personas con enfermedad respiratoria crónica, han demostrado además que el empleo concomitante de vacuna antineumocócica 23 valente y antigripal podría tener un efecto aditivo en la protección conferida. Así, un estudio de Nichol et al (35) halló una reducción del 63% (IC95% 29-80) en la hospitalización por neumonía y una reducción del 81% (IC95% 68-88) en la mortalidad respecto a los pacientes que no habían recibido ninguna de las vacunas. La reducción para estas mismas entidades en los pacientes vacunados sólo con vacuna antigripal fue de 52% (IC95% 18-72) y 70% (IC95% 57-89) respectivamente. La reducción para estas mismas entidades en los pacientes vacunados sólo con vacuna antineumocócica 23 valente fue de 27% (IC95% 13-52) y 34% (IC95% 6-54) respectivamente.

En 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el empleo de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en adultos (≥ 18 años) (36). Estas nuevas indicaciones de vacunación que amplían las "clásicas" de la edad pediátrica se han basado en 5 ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos, que han evaluado la inmunogenicidad de esta vacuna (Prevenar 13[®]) en diferentes grupos de edad entre los 18 y los 95 años. Estos ensayos clínicos han incluido adultos a partir de los 65 años que habían sido vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos, 5 años antes de su inclusión en los estudios. Se han incluido sujetos sanos y sujetos inmunocompetentes con enfermedades subyacentes que incrementan el riesgo de infección neumocócica, tales como enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, alteraciones renales, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica incluyendo hepatopatía alcohólica. Asimismo, han participado adultos con factores de riesgo como tabaquismo o consumo de alcohol.

Eficacia y efectividad de la vacuna antihepatítica A y antihepatítica B

Un estudio realizado por Keeffe et al (37) en pacientes portadores de una hepatopatía observó que las tasas de seroconversión conseguidas con la vacuna en este grupo de población se situaban entre el 94,3% y el 97,7%, en comparación con el 98,2% alcanzado en población sana. El estudio de la seguridad de la vacuna en personas con hepatitis C demostró que la aparición de reacciones adversas era similar a la hallada en la población general. La inmunogenicidad de la vacuna, evaluada en términos de tasa de seroconversión y media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-VHA mostró que las personas con hepatopatía crónica desarrollaban anticuerpos a títulos protectores, aunque inferiores a los

generados por la población general. Se sugería, no obstante, la determinación posvacunal de anti-VHA en estos pacientes para asegurar la respuesta. Por otro lado, actualmente está bien establecida la necesidad del cribado para los VHA y VHB de los pacientes con infección crónica por VHC para proceder, en su caso, a la vacunación oportuna (38).

Algunos estudios han señalado que los pacientes coinfectados por los virus de las hepatitis B y C podrían mostrar resistencia al tratamiento con interferón, a diferencia de la buena respuesta al mismo cuando los pacientes están infectados por un único virus (39). En esta situación, la necesidad de vacunar contra la hepatitis B a los pacientes infectados por virus C no da lugar a muchas dudas; disponemos para ello de una de las vacunas más seguras, incluso en pacientes con hepatitis C crónica (40, 41). Un estudio observacional de casos y controles ha sugerido que la respuesta a la vacunación estaría negativamente asociada a elevados niveles de replicación del VHC (42).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Gripe. Recomendaciones

Numerosos organismos, servicios de Salud Pública y sociedades científicas de diferentes países recomiendan la vacunación antigripal a niños y adultos inmunocompetentes con las siguientes, entre otras, condiciones médicas (43):

- Enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma).
- Enfermedades crónicas cardiovasculares.
- Personas que han requerido seguimiento médico regular u hospitalización por enfermedades crónicas metabólicas (incluyendo diabetes).
- Personas que han requerido seguimiento médico regular u hospitalización por enfermedades crónicas renales.
- Pacientes con hepatopatías crónicas.
- Pacientes con alcoholismo.

En la Figura 1 se muestran las recomendaciones europeas de vacunación antigripal estacional, recogidas en el ya referido estudio Venice realizado en colaboración con el ECDC. En la temporada 2010-11, 28 países recomendaban la vacunación antigripal estacional en personas con enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma), enfermedades crónicas cardiovasculares (excepto hipertensión), enfermedades crónicas renales o enfermedades crónicas metabólicas (incluyendo diabetes). Diecisiete países lo hacían en pacientes con hepatopatías crónicas y 18 en pacientes con cualquier condición que afecte a la función respiratoria.

Enfermedad neumocócica. Recomendaciones

Numerosos organismos, servicios de Salud Pública y sociedades científicas de diferentes países han venido recomendando el empleo de vacunas antineumocócicas, primero las polisacáridicas (10, 44), y posteriormente, cuando han estado disponibles, las vacunas conjugadas (45) en personas con diferentes condiciones médicas. Entre ellos se encuentran adultos inmunocompetentes con enfermedades crónicas con riesgo incrementado de sufrir enfermedad neumocócica o sus complicaciones. Como ha sido comentado, ello incluye enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, renales, metabólicas o hepáticas.

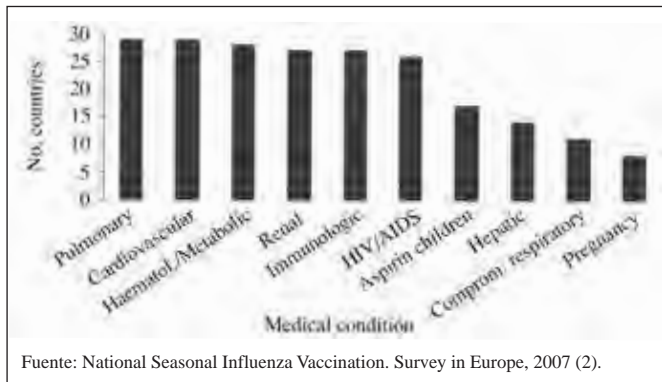


Figura 1. Número de países europeos que recomiendan la vacunación antigripal estacional según condición médica, Enero de 2008.

En España, varias CCAA han emitido recomendaciones en la misma línea. Asimismo, varias sociedades científicas se han pronunciado sobre la vacunación con vacunas polisacáridicas y conjugadas. Una de las primeras en hacerlo fue la SEMPSPH (46). En 2013, 16 sociedades científicas que implican a profesionales de diferentes áreas médicas, han publicado un documento de consenso que incluye recomendaciones sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base (47).

En la Tabla I se muestran las recomendaciones de empleo de las vacunas antineumocócicas

Hepatitis Víricas A y B. Recomendaciones

Ya en 1996, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendó la inmunización contra la hepatitis A de todos los pacientes con enfermedad hepática crónica (48). Esta recomendación, estaba basada en la

Tabla I. Recomendaciones de vacunación en el adulto con patología de base

	No vacunados previamente	Previamente vacunados con VNP23 (≥ 1 año)
Inmunodeprimidos ¹ Fístulas de LCR Implantes cocleares Asplenia anatómica o funcional	VNC13 → VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas)	VNC13 Revacunación con VNP23 si ≥ 5 años de la 1ª dosis ²
Inmunocompetentes con otras patologías de base	VNC13	

VNP23: vacuna neumocócica de polisacáridos 23-valente.
 VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente.
 1. Los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, deben recibir 3 dosis de vacuna VNC13 (a partir de los 3 meses postrasplante) con intervalo mínimo de 1 mes entre dosis, y 1 dosis de VNP23 a los 12 meses de la última dosis de VNC13.
 2. Revacunación con una 2ª dosis de VNP23 con intervalo mínimo de 8 semanas tras VNC13 si hace más de 5 años de la administración de la 1ª dosis de VNP23, hasta un máximo de 2 dosis.

presunción de que ante una enfermedad hepática crónica preexistente, cualquier agresión adicional a un tejido hepático, ya dañado, sería peor tolerada. Previamente, en 1995, la OMS había recomendado que la vacuna de la hepatitis A debía ser considerada en personas con hepatopatía crónica de origen vírico o debida a otras causas (49). Se recomienda la determinación posvacunal de anti-VHA en estos pacientes para asegurar la respuesta (37).

Por otro lado, la infección crónica por hepatitis C puede estar asociada a una menor respuesta inmune a la vacuna frente a la hepatitis B, como ocurría con la vacuna de la hepatitis A, por lo que se recomienda la administración de dosis de 40 mcg de HBsAg para conseguir mejorar esta respuesta, así como determinación posvacunal del título de antiHBs y la administración de dosis adicionales cuando estos títulos sean considerados no protectores (50). Es decir, realizar un segundo ciclo vacunal.

CONCLUSIONES

En los adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas como cardiovasculopatías, EPOC, diabetes o hepatopatía crónica, está recomendada la vacunación antigripal.

La vacunación antineumocócica está, asimismo, recomendada en todos estos pacientes.

La vacunación antihepatítica B está recomendada en todos estos pacientes cuando exista riesgo de exposición médica o de otro tipo al VHB.

La vacunación antihepatítica A está recomendada en todos estos pacientes cuando exista riesgo de exposición médica o de otro tipo al VHA y en todas las personas susceptibles con enfermedad hepática crónica.

En los adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas, está recomendada la vacunación antitetánica-antidiftérica con las dosis pertinentes según antecedentes de vacunación (51, 52).

En España, la mayor parte de las personas nacidas antes de 1966, ha tenido contacto con los virus del sarampión, rubéola, parotiditis y varicela zóster. Cabe considerar la vacunación de los adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas nacidos después de esta fecha, en los que no consten antecedentes fehacientes de vacunación con vacunas atenuadas, antecedentes clínicos de sarampión o pruebas serológicas que demuestren protección frente a estas enfermedades.

Correspondencia:

José María Bayas
 jmbayas@clinic.ub.es
 Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología
 Hospital Clínic de Barcelona.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

- Singleton JA, Greby SM, Wooten KG, Walker FJ, Strikas R. Influenza, pneumococcal, and tetanus toxoid vaccination of adults—United States, 1993-7. *MMWR CDC Surveill Summ.* 2000; 49:39-62.
- Lindley MC, Wortley PM, Winston CA, Bardenheier BH. The role of attitudes in understanding disparities in adult influenza vaccination. *Am J Prev Med.* 2006;31:281-5.
- National Seasonal Influenza Vaccination. Survey in Europe, 2007. Collaboration between VENICE project and ECDC. Disponible en: http://venice.cineca.org/Influenza_Study_Report_v1.0.pdf (Acceso 27 de diciembre de 2013)

4. Seasonal influenza vaccination in EU/EEA, influenza season 2010-11. VENICE II consortium. Disponible en: http://venice.cineca.org/Final_Seasonal_Influenza_2010-11.pdf (Acceso 27 de diciembre de 2013)
5. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. *Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine.* Clin Infect Dis. 2003;36:169-74.
6. Douglas RG Jr. *Influenza in man.* In: Kilbourne E, editor. *Influenza viruses and influenza.* New York, NY: Academic Press, Inc., 1975: p. 395-418.
7. 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.
8. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. *Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution.* J Infect Dis. 1998;178:53-60.
9. O'Mara D, Fukuda K, Singleton JA. *Influenza vaccine: ensuring timely and adequate supply.* Infect Med. 2003;20:548-54.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 1997;46(RR-8):1-25.
11. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzini G et al. *Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C.* N Engl J Med. 1998;338:286-90.
12. Hasle G, Hoel T, Jensenius M. *Mortality of hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies.* Lancet. 1998;351:1888.
13. Helbling B, Kammerlander R, Renner EL. *Acute hepatitis A (AHA) in patients with chronic hepatitis C: No increased case-fatality rate.* Hepatology. 1998;28:276A.
14. Battegay M, Naef M, Burcher HC. *Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C.* N Engl J Med. 1998;338:1771-2.
15. Berenguer M, Wright TL. *Are HCV-Infected individuals candidates for hepatitis A vaccine?* Lancet. 1998;351:924-5.
16. Tassapoulus NC, Papatheodoridis G, Katsoulidou A, Delladetsima J, Sypsa V, Toulomi G et al. *Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C.* Hepatogastroenterology. 1998;45:1678-83.
17. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. *Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C liver disease.* N Engl J Med. 1999;341:22-6.
18. Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzononou A, Zavitzanos X, koumantaki Y, Hatzakis A et al. *Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma.* JAMA. 1991;265:1974-6.
19. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA et al. *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994.* N Engl J Med. 1999;341:557-62.
20. Palache AM. *Influenza vaccines: a reappraisal of their use.* Drugs. 1997;54:841-56.
21. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults.* Vaccine. 2000;18:957-1030.
22. 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 or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans.* J Infect Dis. 2001;184:665-70.
23. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R et al. *Influenza of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations.* Clin Infect Dis. 2002;35:370-7.
24. 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.
25. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. *Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study.* Am J Epidemiol. 2001;154:155-60.
26. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. *Vaccines for preventing influenza in healthy adults.* Cochrane Database Syst Rev. 2004;CD001269.
27. 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.
28. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. *Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older.* Vaccine. 2010;28:7267-72.
29. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, Brown C, Gershman K, Shupe A et al. *Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004.* Vaccine. 2007;25:154-60.
30. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. *Vaccines for preventing influenza in the elderly.* Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD004876.
31. Picazo JJ, Alonso LM, Aristegui J, Bayas JM, Sanz J, Del Amo P et al. *Consenso sobre la vacunación frente a la gripe en el personal sanitario.* J. Rev Esp Quimioter. 2012;25:226-39.
32. Doing A, Griffin D, Jacobson JA, Amber JJ, Gilbert E. *B-cell function in chronic heart failure: antibody response to pneumococcal vaccine.* J Card Fail. 2001;7:318-21.
33. 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.
34. McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. *Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation.* J Infect Dis. 2000;181:757-60.
35. Nichol KL. *The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease.* Vaccine. 1999;17 (Suppl 1):S91-3.
36. Ficha técnica Prevenar 13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
37. Keffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fournau M, Safary A, Clemens R, Krause DS. *Safety and immunogenicity of Hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease.* Hepatology. 1998;27:881-6.
38. Lau DT, Hewlett AT. *Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease.* Am J Med. 2005;118 Suppl 10A:28S-33S.
39. Zignengo AL, fontana R, Puliti S, barbagli S, Monti M, Carccia G et al. *Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and C virus coinfection.* Arch Virol. 1997;142:535-44.
40. Lee SD, Chan YC, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. *Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C.* J Med Virol. 1999;59:463-8.
41. Wiedmann M, Liebert UG, Porst H, Wiese M, Schroeder S, Halm U, Mössner J, Berr F. *Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C.* Hepatology. 2000;31:230-4.
42. Leroy V, Bourliere M, Durand M, Abergel A, Tran A, Baud M, et al. *The antibody response to hepatitis B virus vaccination is negatively influenced by the hepatitis C virus viral load in patients with chronic hepatitis C: a case-control study.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14:485-9.
43. Centers for Disease Control and Prevention. *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.* Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0128.pdf>
44. World Health Organization. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [position paper].* Wkly Epidemiol Rec 2008;83:373-84. Disponible en: www.who.int/wer/2008/wer8342.pdf
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:394-5.
46. Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Revista de Medicina Preventiva* 2012;XVIII:1-33. Disponible en http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Recom_Vac_Antineumococica_SEMPSPH.pdf
47. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R et al. *Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base.* Rev Esp Quimioter. 2013;26:232-52.
48. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 1996;45 (RR.15):1-30.
49. Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO. 1995;73:15-20.
50. Chlabicz S, Grzeszczuk A. *Hepatitis B virus vaccine for patients with hepatitis C virus infection.* Infection. 2000;28:341-5.
51. Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, 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.
52. Vacuna de difteria y tétanos. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social. Febrero 2009. Disponible en: http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Tetanos-Difteria_2009.pdf

Capítulo 15

VACUNACIONES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS GRAVES

M. Campins¹, JM. Bayas²

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

²Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona.

MAGNITUD DEL PROBLEMA Y BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

En los últimos años se ha producido un importante aumento de la supervivencia de pacientes con determinadas enfermedades crónicas que se asocian a un incremento de la susceptibilidad a las infecciones, muchas de ellas prevenibles por vacunas. Este hecho obliga a una adaptación de los calendarios de inmunizaciones sistemáticas a estos pacientes que deben incluir, no sólo las vacunas sistemáticas recomendadas por edad, sino también aquellas inmunizaciones indicadas por su patología de base.

Los pacientes con defectos de la inmunidad tienen un riesgo elevado de padecer infecciones graves, por lo que la aplicación de medidas de protección es fundamental, ya sea mediante inmunoprofilaxis activa o pasiva, o quimioprofilaxis (1, 2). Sin embargo, para una correcta respuesta a las inmunizaciones se requiere un sistema inmune intacto.

Entre las infecciones más frecuentes que presentan estos enfermos destacan las causadas por *Streptococcus pneumoniae*, en especial en los pacientes con neoplasias hematológicas (1). Además, algunas enfermedades, como el linfoma de Hodgkin, requieren practicar una esplenectomía como tratamiento complementario de esta patología, lo que hace a estos enfermos especialmente vulnerables a las infecciones neumocócicas invasoras. Las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, aunque menos frecuentes que las anteriores, son también una causa de morbilidad en los enfermos inmunodeprimidos, en especial en la edad pediátrica (3). La morbilidad y la letalidad de la gripe es también especialmente importante en los enfermos inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes con leucemia durante la fase de quimioterapia de inducción (4, 5).

Existen diferentes tipos de enfermedades o condiciones médicas que cursan con inmunosupresión y que requieren consideraciones especiales en relación a la vacunación:

1. Inmunodeficiencias primarias.
2. Trasplantes de progenitores hemopoyéticos.
3. Trasplantes de órganos sólidos.
4. Pacientes con tumores sólidos o enfermedades hematológicas en tratamiento con quimioterapia o radioterapia
5. Infección por el VIH.
6. Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas en tratamiento con inmunosupresores.

El grado de inmunosupresión está determinado por la interacción de diversas variables: 1) la enfermedad de base, 2) la dosis y la duración del tratamiento inmunosupresor, 3) el grado de granulocitopenia, 4) la integridad de las barreras

cutánea y mucosa, 5) factores metabólicos como la desnutrición, la hiperglucemia, la uremia y la alteración del funcionalismo hepático, entre otros, 6) anomalías del sistema retículoendotelial, como en el caso de la asplenia, y 7) presencia de infecciones inmunomoduladoras como las causadas por el VIH, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. La inmunosupresión, ya sea debido a enfermedad o al tratamiento, afecta a diferentes elementos del sistema inmune, lo que interfiere en la efectividad y la seguridad de las vacunas.

Al considerar la inmunización del paciente inmunodeprimido deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales: a) la tolerancia y seguridad de los productos inmunobiológicos y b) la inmunogenicidad vacunal o respuesta inmune inducida por la vacuna.

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas polisacáridicas (conjugadas o de polisacáridos planos) no plantean problemas de seguridad en el paciente inmunodeprimido, por lo que pueden administrarse siguiendo las mismas recomendaciones que en las personas sanas. Sin embargo, ya que su efectividad puede ser más baja, se recomienda, siempre que sea posible, determinar la concentración de anticuerpos alcanzados posvacunación y complementar además la inmunización con otras estrategias, como la vacunación de convivientes y personal sanitario que los atiende (6, 7). Siempre que sea posible, se recomienda administrar estas vacunas lo antes posible tras el diagnóstico de la enfermedad, y antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, para obtener una mejor respuesta (8).

En general, las vacunas vivas atenuadas, tanto víricas como bacterianas, están contraindicadas en estos pacientes ya que plantean problemas de seguridad por varios motivos: a) posibilidad de persistencia del agente vacunal en el organismo durante años, b) posibilidad de mutagenicidad del microorganismo vacunal y c) posibilidad de que el microorganismo vacunal se comporte como patógeno en el paciente inmunodeprimido (2). Además, por la posibilidad de diseminación del agente vacunal a los contactos domiciliarios inmunodeprimidos, está también contraindicada la administración de algunas de estas vacunas a sus convivientes, independientemente de su estado inmune (1).

En pacientes con hipogammaglobulinemia, se estima que el riesgo de poliomielitis asociado a la vacuna oral es, aproximadamente, 10.000 veces superior al de las personas sanas (9).

La eficacia y/o efectividad de la mayoría de vacunas autorizadas en la actualidad está bien establecida en personas inmunocompetentes, pero no existe suficiente experiencia sobre la acción de las vacunas en individuos inmunode-

primidos. Son escasos los ensayos clínicos y los estudios con niveles altos de evidencia científica publicados en relación a la vacunación de estos enfermos. Por este motivo, existen pocos documentos de consenso sobre recomendaciones de inmunización en algunos de los grupos anteriores.

En este capítulo se tratará la inmunización de los pacientes con inmunodeficiencias primarias y los afectos de enfermedades hematológicas o tumores sólidos que requieran tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

Vacunación de pacientes con inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias pueden clasificarse en diferentes grupos según la gravedad del defecto del sistema inmune y sus características en relación a las vacunaciones (10):

Grupo 1. Inmunodeficiencias graves

- Inmunodeficiencia severa combinada y otras inmunodeficiencias combinadas (SCID, CID).
- Síndrome de di-George*.
- Síndrome de Wiskott Aldrich*.
- Ataxia telangiectasia*.
- Deficiencia de la adhesión de los leucocitos.
- Síndrome de Hiper IgM (deficiencia ligada a CD40).
- Candidiasis mucocutánea crónica (síndrome APECED).
- Síndrome de Hiper IgE (síndrome de Job)*.
- Linfocitosis eritrofagocítica familiar.
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
- Inmunodeficiencia común variable*.

El grado de inmunosupresión de las patologías indicadas con un asterisco puede ser variable, por lo que las recomendaciones vacunales no son las mismas en todos los casos. En general, las vacunas atenuadas están contraindicadas, excepto en los casos más leves en que la administración de vacuna triple vírica o vacuna antipoliomielítica oral no se ha asociado a problemas de seguridad importantes. La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con defectos de la inmunidad celular, pero puede administrarse con seguridad en aquellos afectos de trastornos de la inmunidad humoral (hipogammaglobulinemia...) (11).

Algunos autores cuestionan la inmunización activa en estos pacientes, en especial en los que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, por su interferencia con la inmunogenicidad y la efectividad vacunales. Sin embargo, la mayoría de vacunas inducen inmunidad humoral y celular, por lo que están plenamente indicadas incluso en pacientes con alteraciones importantes de la producción de anticuerpos.

Grupo 2. Inmunodeficiencias moderadas

- Déficit de IgA y/o déficit de subclases de IgG.
- Defecto de producción de anticuerpos a vacunas específicas.

En estos casos no se han descrito reacciones adversas graves con la administración de vacunas atenuadas, por lo que en general no están contraindicadas. Se recomienda, sin embargo, una cuidadosa valoración del estado inmunitario del enfermo antes de la vacunación.

Las vacunas antineumocócica y antigripal están especialmente indicadas en estos enfermos.

Grupo 3. Inmunodeficiencias inespecíficas

- Neutropenia crónica.
- Enfermedad granulomatosa crónica.
- Defectos del complemento.
- Otros defectos de la opsonización.

En este grupo de pacientes no existe ninguna contraindicación vacunal, incluso para las vacunas atenuadas, excepto las personas con enfermedad granulomatosa crónica que no pueden recibir vacuna BCG por el riesgo de BCGitis diseminada (10).

Se recomienda la administración de vacunas antineumocócica y antigripal, así como la antimeningocócica (considerar los diferentes tipos, según país de residencia o riesgo) en los pacientes con defectos del complemento.

Grupo 4. Inmunodeficiencias no definidas

- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones sin anomalías o trastornos de la inmunidad definidos o demostrables mediante las pruebas inmunológicas básicas.

No hay contraindicaciones vacunales específicas en este grupo de pacientes, por lo que deben recibir todas las vacunas indicadas según edad, así como la antineumocócica y antigripal.

Vacunación de pacientes con leucemias y tumores sólidos

El grado de inmunosupresión que padecen estos pacientes depende de varios factores: 1) la enfermedad de base, 2) el tipo de tratamiento inmunosupresor y 3) la existencia de asplenia (esplenectomía quirúrgica o irradiación esplénica).

Los agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas perturban los mecanismos fundamentales relacionados con el crecimiento, actividad mitótica, diferenciación y función celular. Esta actividad es especialmente activa en tejidos de proliferación rápida donde un porcentaje elevado de células se encuentran en división, y reducida en aquellos con bajo índice mitótico, como el hígado, riñón, linfocitos maduros, etc. A las 8 horas de la administración del producto, se produce un cese de la mitosis y la desintegración de los elementos presentes en la médula ósea y tejidos linfocitos y como consecuencia, una linfopenia y una granulocitopenia de duración variable, entre días y semanas, según el fármaco utilizado. Una vez recuperado el sistema hematopoyético, puede además presentarse una hiperplasia como efecto rebote. Por tanto, el sistema hematopoyético es muy sensible a los efectos de los antineoplásicos. La administración de una vacuna atenuada, que en su proceso de estimulación requiere anticuerpos y la formación, maduración y multiplicación de gran cantidad de células específicas, puede no provocar la respuesta deseada, por lo que deberá aplazarse la vacunación hasta que todo el sistema haya vuelto a la normalidad (3-6 meses) (1, 2, 6, 10). La respuesta inmunológica a las vacunas inactivadas también puede ser defectuosa si no se respeta un intervalo de tiempo (3-4 semanas) necesario para regenerar el número de granulocitos y linfocitos periféricos a una cantidad superior a 1.000/ml.

Asimismo, las radiaciones ionizantes provocan lesiones sobre el DNA del núcleo de las células, imposibilitando su reproducción mediante su división por mitosis. A pesar de que las dosis fraccionadas de radiación permiten que se produzca

la reparación de la mayoría de las células entre sucesivas exposiciones, no ocurre igual con los linfocitos ya que son altamente radiosensibles y acumulan las dosis de radiaciones anteriores, con la consiguiente muerte celular. La muerte de estos linfocitos imposibilita, por tanto, la formación de anticuerpos vacunales que se producen con la participación de estas células. El intervalo que debe respetarse entre el tratamiento con radioterapia y la inmunización con vacunas atenuadas se desconoce, pero se cree que puede variar con la dosis de radiación recibida. En general, parece prudente respetar un intervalo de 3 meses y después de la vacunación determinar el título de anticuerpos séricos para confirmar la protección (1, 2, 6).

Por tanto, las vacunas atenuadas están contraindicadas en todos estos enfermos. Por el contrario, las vacunas inactivadas pueden administrarse sin precauciones especiales, aunque se recomienda vacunar 2 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor o esperar a los 3-6 meses de su finalización para garantizar una respuesta óptima (6, 7). En caso de haberse procedido a la inmunización mientras recibían terapia inmunosupresora o fuera del periodo considerado anteriormente, se considerarán como no vacunados y estará indicada la revacunación a los 3-6 meses de acabar el tratamiento. En estos casos siempre debe considerarse la aplicación de inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis después de un contacto con una persona con infección activa, ya que la protección conferida por la vacuna no puede ser garantizada (4).

Varios estudios han evaluado la inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica 23-valente en pacientes con cáncer, con resultados que muestran, en general, una baja respuesta, que se correlaciona con el tiempo transcurrido desde el inicio y finalización de la quimioterapia o la radioterapia (12, 13). Robertson et al (14), en un estudio realizado en pacientes con mieloma múltiple, observan una respuesta adecuada a la inmunización en sólo un 40% de los casos. Algunos trabajos sugieren que la administración de vacuna antineumocócica conjugada heptavalente a pacientes primovacunados con vacuna no conjugada 23-valente contribuye a mejorar la respuesta (15, 16). No se dispone aún de datos de inmunogenicidad, eficacia o efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada 13v en estos pacientes.

Se dispone de pocos datos sobre la inmunogenicidad y la eficacia o efectividad de la vacuna antigripal en pacientes con cáncer. En un estudio realizado en enfermos con cáncer de pulmón se observó una respuesta similar a la alcanzada en controles sanos (17); resultados similares se han obtenido en mujeres afectas de neoplasia de mama (18). Por el contrario, se han descrito respuestas muy inferiores en pacientes con neoplasias hematológicas (19, 20).

Aunque la vacuna de la varicela no se aconseja de forma sistemática en las personas susceptibles afectas de enfermedades inmunosupresoras, por tratarse de una vacuna atenuada, en los últimos años se han publicado diversos estudios en que se evalúa la seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna en pacientes con leucemia en remisión (21) y en enfermos con tumores sólidos (22). No está contraindicada su administración en pacientes susceptibles con leucemia en remisión y con una cifra de linfocitos superior a $1.200/\text{mm}^3$ y de plaquetas superior a $100.000/\text{mm}^3$. En caso de estar recibiendo quimioterapia, ésta debe suspenderse una semana antes y no reiniciarla hasta una semana después de la

vacunación (23, 24). La utilización de dos dosis separadas por tres meses ha mostrado ser más inmunógena que una sola dosis (11). Debe tenerse en cuenta que todos estos estudios se han realizado en niños, y prácticamente no se dispone de datos sobre la utilización de esta vacuna en adultos inmunodeprimidos. Aunque se ha descrito la transmisión secundaria del virus vacunal a partir de personas que desarrollan exantema posvacunal, sólo se ha confirmado en tres casos (25), por lo que la existencia de un individuo inmunodeprimido en una familia no es una contraindicación para la vacunación de otros miembros de la familia. Sólo en el caso de que las personas vacunadas desarrollen un exantema vacunal, éstas deben evitar el contacto con inmunodeprimidos.

En relación a la vacuna antipoliomielítica, es aconsejable utilizar la vacuna inactivada, no sólo en el paciente inmunodeprimido, sino también en los convivientes domiciliarios de estos pacientes; la vacuna oral está contraindicada por la posibilidad de transmisión del virus vacunal (26). En caso de haberse administrado la vacuna inadvertidamente, se aconseja que el inmunodeprimido evite el contacto con la persona vacunada durante 4-6 semanas (periodo de máxima excreción fecal del virus) (6).

No se dispone de datos concluyentes sobre la eficacia de la vacuna BCG en personas inmunodeprimidas, por lo que es difícil establecer la relación riesgo-beneficio, pero, en general, está contraindicada en estos pacientes por problemas de seguridad. Su complicación más grave es la BCGitis diseminada, cuya frecuencia se estima en 0,06-1,56 casos por millón de dosis de vacuna administradas, la mayoría ocurridos en pacientes con déficits importantes de la inmunidad celular, malnutrición o cáncer (27).

PROGRAMAS VACUNALES RECOMENDADOS Y RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Las únicas recomendaciones oficiales publicadas en las que se individualizan los criterios de vacunación para diferentes tipos de enfermedades inmunosupresoras son las elaboradas por el Grupo de Trabajo del *Royal College of Pediatrics and Child Health* (2002) (10) y las de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (28)

Pacientes con inmunodeficiencias primarias

Grupo 1 (Inmunodeficiencias graves) (Tablas I, III y V)

- Las recomendaciones vacunales varían según pacientes y patologías.
- Las vacunas inactivadas están plenamente indicadas (difteria, tétanos, tosferina, Hib, antigripal, antineumocócica, antimeningocócica, hepatitis B, hepatitis A....).
- Utilizar vacuna antipoliomielítica parenteral en lugar de vacuna oral.
- La vacuna BCG está contraindicada.
- Algunos pacientes pueden recibir con seguridad la vacuna triple vírica.
- Considerar la administración de la vacuna de la varicela a los familiares susceptibles del paciente con la finalidad de producir protección indirecta.

Tabla I. Indicaciones y contraindicaciones de vacunación en pacientes con inmunodeficiencias humorales graves

<p>Inmunodeficiencias humorales graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit grave de anticuerpos. - Inmunodeficiencia común variable*. - Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X*.
<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo alto de infección por bacterias capsuladas. • Dudosa efectividad de la vacunación (vacunas inducen inmunidad humoral: vacunas de polisacáridos no conjugadas). • El tratamiento con inmunoglobulinas interfiere respuesta vacunas TV y VZ. • Mejor respuesta vacunal si administración 14 días antes de la dosis de IGIV (cifra de inmunoglobulinas séricas en valle).
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vacunas inactivadas indicadas (calendario vacunal). 2. Vacunas antineumocócica + antimeningocócica + antigripal (muy recomendadas). 3. Vacunas atenuadas contraindicadas. 4. *Valoración individual vacuna triple vírica y varicela. 5. Vacunación contactos familiares (gripe, TV, VZ).

Grupo 2 (Inmunodeficiencias moderadas) (Tabla II)

- Pueden administrarse todas las vacunas sistemáticas del calendario del niño y del adulto (difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, Hib, antimeningocócica, triple vírica, hepatitis B, hepatitis A...).
- Utilizar vacuna antipoliomielítica parenteral en lugar de vacuna oral.
- Las vacunas antineumocócica y antigripal están muy recomendadas.
- No existe contraindicación para administrar la vacuna BCG si está indicada.

Tabla II. Indicaciones y contraindicaciones de vacunación en pacientes con inmunodeficiencias humorales moderadas

<p>Inmunodeficiencias humorales moderadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit selectivo de IgA. - Déficit subclases IgG. - Déficit parcial de anticuerpos.
<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta vacunal parcialmente disminuida, pero generalmente efectiva.
<ol style="list-style-type: none"> 1. No contraindicaciones vacunales (calendario vacunal). 2. Vacunas antineumocócica + antigripal (muy recomendadas). 3. Vacunación contactos familiares (gripe, TV, VZ).

Grupo 3 (Inmunodeficiencias inespecíficas) (Tablas IV y V)

- Pueden administrarse todas las vacunas sistemáticas del calendario del niño y del adulto (difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, Hib, antimeningocócica, triple vírica, hepatitis B, hepatitis A...), tanto inactivadas como atenuadas.
- La vacuna antipoliomielítica oral no está contraindicada.
- Las vacunas antineumocócica y antigripal están muy recomendadas.
- Los pacientes con defectos del complemento deben recibir la vacuna antimeningocócica (C conjugada, tetravalente ACYW135 conjugada, según país de residencia o riesgo).
- La vacuna BCG no está contraindicada, excepto en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Tabla III. Indicaciones y contraindicaciones de vacunación en pacientes con inmunodeficiencias combinadas (celular/humoral)

<p>Inmunodeficiencias combinadas (celular/humoral):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencia severa combinada. - Síndrome de DiGeorge completo. - *Defectos parciales (síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiscott-Aldrich, ataxia telangiectasia...).
<ul style="list-style-type: none"> • Alto riesgo infecciones por microorganismos intracelulares. • Respuesta vacunal muy pobre (en defectos parciales depende del grado de inmunosupresión).
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vacunas inactivadas indicadas (calendario vacunal). 2. Vacunas antineumocócica + antigripal (muy recomendadas). 3. Vacunas atenuadas contraindicadas (TV y VZ pueden administrarse en defectos parciales -depresión individual (> 500 CD4)). 4. Vacunación contactos familiares (gripe, TV, VZ).

Tabla IV. Indicaciones y contraindicaciones de vacunación en pacientes con defectos del complemento

<p>Defectos del complemento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fracciones iniciales C1-C4. - Fracciones tardías C5-C9. - Properdina. - Factor B.
<ul style="list-style-type: none"> • Alto riesgo infecciones por bacterias capsuladas. • Respuesta vacunal adecuada.
<ol style="list-style-type: none"> 1. No contraindicaciones vacunales (calendario vacunal). 2. Muy recomendadas: vacunas antineumocócica + antimeningocócica (ACYW135 conjugada) + antigripal.

Tabla V. Indicaciones y contraindicaciones de vacunación en pacientes con alteración de la fagocitosis

<p>Alteración fagocitosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad granulomatosa crónica. - Síndrome de hiper IgE. - Déficit moléculas de adhesión.
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo infecciones bacterianas y fúngicas. • Respuesta vacunal adecuada.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vacunar según calendario de vacunación sistemática. 2. Vacunas antineumocócica + antigripal + VZ (muy recomendadas). 3. Vacunas bacterianas atenuadas (BCG, tifoidea oral) contraindicadas.

Grupo 4 (Inmunodeficiencias no definidas)

- Pueden administrarse todas las vacunas sistemáticas del calendario del niño y del adulto (difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, Hib, antimeningocócica, triple vírica, hepatitis B, hepatitis A...), tanto inactivadas como atenuadas.
- La vacuna antipoliomielítica oral no está contraindicada.
- Las vacunas antineumocócica y antigripal están muy recomendadas.
- La vacuna BCG no está contraindicada.

Pacientes con leucemias y tumores sólidos

Las indicaciones vacunales en este grupo de enfermos se agrupan en dos categorías:

a) *Inmunización durante el curso de la enfermedad y los 6 primeros meses después de la finalización del tratamiento:*

- Durante este periodo no existe ninguna contraindicación para la administración de vacunas inactivadas. Se intentará seguir en lo posible las indicaciones vacunales de los calendarios de vacunas sistemáticas del niño y del adulto, siempre que la situación de base del paciente lo permita y se estime que permanecerá estable durante las 3 semanas posteriores a la vacunación.
- La vacunación antigripal deberá administrarse anualmente en todos los pacientes que estén recibiendo quimioterapia y en los 6 primeros meses después de su finalización.
- Se debe considerar la administración de la vacuna de la varicela a los familiares susceptibles de estos pacientes, con la finalidad de producir protección indirecta durante este periodo de tiempo.

b) *Inmunización a partir de los 6 meses de la finalización del tratamiento:*

- En este momento se recomienda dar una dosis de recuerdo de las vacunas inactivadas que se hubieran administrado durante el periodo anterior (difteria, tétanos, tosferina, Hib, poliomielitis, antimeningocócica...).
- Las vacunas atenuadas no están contraindicadas en este periodo.
- Si el paciente había sido previamente vacunado con BCG y pertenece a un grupo de alto riesgo de tuberculosis, se realizará la prueba de la tuberculina, y en caso de ser negativa, se procederá a la revacunación.
- La vacuna de la varicela puede administrarse con seguridad si se cumplen las siguientes condiciones: a) cifra de linfocitos $>0,7 \times 10^9/l$, b) no tratamiento inmunosupresor en la semana previa o posterior a la vacunación, y c) no tratamiento con corticoides en las dos semanas posteriores a la vacunación.

CONCLUSIONES

Los pacientes con defectos de la inmunidad tienen un riesgo elevado de padecer infecciones graves, por lo que la aplicación de medidas de protección es fundamental, ya sea mediante inmunoprofilaxis activa o pasiva, o quimioprofilaxis.

En la inmunización del paciente inmunodeprimido deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales: a) la tolerancia y seguridad de los productos inmunobiológicos y b) la inmunogenicidad vacunal o respuesta inmune inducida por la vacuna.

La eficacia y/o efectividad de la mayoría de vacunas autorizadas en la actualidad está bien establecida en personas inmunocompetentes, pero no existe suficiente experiencia sobre la acción de las vacunas en individuos inmunodeprimidos. Son escasos los ensayos clínicos y los estudios con niveles altos de evidencia científica publicados en relación a la vacunación de estos enfermos. Por este motivo, existen pocos documentos de consenso sobre recomendaciones de inmunización en personas inmunodeprimidas.

En general, las vacunas vivas atenuadas, tanto víricas como bacterianas, están contraindicadas en estos pacientes. Por el contrario, las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas polisacáridicas no plantean problemas de seguridad, por lo que pueden administrarse siguiendo las mismas recomendaciones que en las personas sanas. Sin embargo, ya que su efectividad puede ser más baja, se recomienda, siempre que sea posible, determinar la concentración de anticuerpos alcanzados posvacunación y complementar además la inmunización con otras estrategias, como la vacunación de convivientes y el personal sanitario que los atiende.

Correspondencia:

M. Campins Martí

Doctor Roux 103, ático. 08017 Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ljungman P.** *Vaccination in the immunocompromised host.* En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P (eds.). *Vaccines*, 5ª ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2008: 1403-16.
2. **de Juanes JR, Arrazola P.** *Vacunaciones en pacientes inmunodeprimidos.* En: Salleras L (ed.). *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones* (2ª ed.). Masson, Barcelona 2003:877-87.
3. **Feldman S, Gigliotti F, Shenep J** et al. *Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine.* *J Infect Dis* 1990;161:926-31.
4. **Eltिंग LS, Whimbey E, Lo W** et al. *Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia.* *Support Care Cancer.* 1995;3:198-202.
5. **Ljungman P, Andersson J, Aschan J** et al. *Influenza A in immunocompromised patients.* *Clin Infect Dis.* 1993;17:244-7.
6. CDC. *Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence.* *MMWR.* 1993 (RR-42);4:1-18.
7. CDC. *General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP).* *MMWR.* 2002;51(RR-2):1-36.
8. **Hartkamp A, Mulder AH, Rijkes GT, Van Velzen-Blad H, Biesma DH.** *Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccination in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia.* *Vaccine.* 2001;19:1671-7.
9. **Pirofski LA, Casadevall A.** *Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host.* *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:1-26.
10. *Working Party of the Standing Committee on Immunisation and Infection of the Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the Immunocompromised Child.* Best Practice Statement, 2002.
11. CDC. *Prevention of varicella: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* *MMWR.* 1999;48(RR-6):1-5.
12. **Frederiksen B, Specht L, Henrichsen J** et al. *Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with early stage Hodgkin's disease.* *Eur J Haematol.* 1989;43:45-9.

13. **Addiego JJ, Ammann A, Schiffman G** et al. *Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease.* Lancet. 1980;2:450-2.
14. **Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN** et al. *Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma.* Br J Cancer. 2000;82:1261-5.
15. **Molrine DC, George S, Tarbell N** et al. *Antibody response to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin's disease.* Ann Intern Med. 1995;123:828-4.
16. **Chan C, Molrine D, George S** et al. *Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease.* J Infect Dis. 1996;173:256-8.
17. **Anderson H, Petrie K, Berrisford C** et al. *Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer.* Br J Cancer. 1999;80:219-20.
18. **Brydak LB, Guzy J, Starzyk J** et al. *Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer.* Support Care Cancer. 2001;9:65-8.
19. **Brydak LB, Calbecka M.** *Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders.* Leuk Lymphoma. 1999;32:369-374.
20. **Lo W, Whimbey E, Elting L** et al. *Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993;12:778-82.
21. **Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S.** *The varicella vaccine. Clinical trials in immunocompromised individuals.* Infect Dis North Am. 1996;10:583-94.
22. **Heath RB, Malpas JS, Kangro HO, Ward A, McEniery JM, Kingston JE.** *Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumours.* Arch Dis Child. 1987;62:569-72.
23. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Varicella vaccine update.* Pediatrics. 2000;105:136-41.
24. **LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA.** *Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada.* J Infect Dis. 1996;174(suppl):320-3.
25. **Wise RP, Salive ME, Braun MM** et al. *Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine.* JAMA. 2000;284:1271-9.
26. CDC. *Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions.* MMWR. 1996;45(RR-12):1-35.
27. **Al-Bhlal LA.** *Pathologic findings for bacille Calmette-Guerin infections in immunocompetent and immunocompromised patients.* Am J Clin Pathol. 2000;113:703-8.
28. **M.J. Mellado Peña, D. Moreno-Pérez, J. Ruíz Contreras, T. Hernández-Sampelayo Matos y M.L. Navarro Gómez,** grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc). 2012; 75 (6): 413.e1--413.e22.



Capítulo 16

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

M. Campins¹, JM. Bayas², S. Uriona¹

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

²Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona.

RIESGO DE PRESENTAR DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

Se estima que cada año se realizan a nivel mundial unos 70.000 trasplantes de órgano sólido. En el 2012, en España, se registraron 1.643 donantes de órgano sólido (tasa de 35,2 por millón de población), lo que permitió la realización de los siguientes trasplantes: 2.551 de riñón, 1.084 de hígado, 248 de corazón, 239 de pulmón, 83 de páncreas y 8 de intestino (1). El aumento del número de este tipo de trasplantes en los últimos 20 años y la mayor supervivencia de los pacientes, los cuales estarán sometidos a tratamientos inmunodepresores durante largos periodos de tiempo, requieren la adopción de medidas de prevención de infecciones potencialmente graves.

Las complicaciones infecciosas continúan siendo la causa principal, junto al rechazo, de morbilidad y mortalidad después del trasplante de órganos. Muchas de estas infecciones tienen un origen exógeno, incluidas las producidas por patógenos transmitidos por el órgano trasplantado, y otras se asocian a microorganismos endógenos.

La vacunación es una herramienta útil para disminuir el riesgo de adquirir enfermedades inmunoprevenibles que pueden afectar a estas personas. Así, las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b y por neumococo son especialmente frecuentes en estos pacientes. La infección o reactivación del virus de la hepatitis B durante los primeros meses postrasplante hepático han sido y son otro de los problemas importantes que requieren enfoques preventivos mediante inmunoprofilaxis activa y/o pasiva (2).

Si bien cada vez hay más estudios en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, la eficacia, la efectividad y la seguridad vacunal, así como las pautas o esquemas más idóneos no se conocen de forma suficiente y muchas de las recomendaciones derivan de estudios realizados en niños, adultos sanos o con otras condiciones médicas de riesgo (3). Cuestiones tales como “si los tratamientos inmunosupresores pueden disminuir la inmunidad adquirida por las vacunaciones administradas antes del trasplante, si la inmunización postrasplante es efectiva, y si las vacunas, tanto las atenuadas como las inactivadas, son seguras en estos pacientes y, en especial, si pueden interferir en el funcionalismo del órgano trasplantado”, necesitan todavía respuestas más precisas. Por otra parte, problemas clínicos como la hipogammaglobulinemia que aparece en receptores

de trasplante renal, cardíaco o pulmonar se ha asociado a una respuesta menor a las vacunas antineumocócica, antitetánica y antidiftérica (4).

Los profesionales que atienden a estos pacientes han de revisar de forma periódica la situación vacunal, así como los cambios en los calendarios recomendados, ya que algunos de estos pacientes no han seguido las pautas indicadas para su edad, por presentar enfermedades crónicas o por estar gravemente enfermos. Aunque se dispone desde hace varios años de calendarios vacunales bien desarrollados para receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), estos calendarios no son extrapolables a los receptores de trasplante de órgano sólido porque la inmunodeficiencia del TPH es más profunda y rápida, pero de menor duración que la del trasplante de órgano sólido, la cual debe mantenerse durante toda la vida, ya que casi nunca se consigue tolerancia inmune. Estas diferencias de reconstitución inmune dan lugar a estrategias distintas de inmunización descritas en guías y documentos de consenso sobre la vacunación de los adultos sometidos a trasplante de órgano sólido (5, 6, 7). En este capítulo se incluye una revisión de las vacunas indicadas en pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido y se establecen unas recomendaciones según las evidencias científicas disponibles.

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Los pacientes con enfermedades hepáticas, renales, cardíacas, pulmonares o metabólicas, de evolución crónica, tienen una susceptibilidad mayor de experimentar determinadas infecciones, incluso en fases iniciales de su enfermedad, cuando su sistema inmunitario está aún preservado. Por eso, hay que procurar inmunizar al paciente tan pronto como sea posible durante el curso de la enfermedad, cuando el sistema inmune conserva aún una capacidad de respuesta adecuada (8). Así, el periodo previo al trasplante representa una gran oportunidad para completar las vacunaciones.

Hay que tener en cuenta los principios o recomendaciones generales siguientes:

- La vacunación temprana y completa antes del trasplante es un punto fundamental, y a veces hay que recurrir a pautas aceleradas. Si un paciente candidato a recibir un trasplante está incompletamente vacunado para su edad, no es necesario reiniciar las pautas vacunales, sino continuarlas desde el momento en que se interrumpieron. Deben revisarse tanto las vacunas sistemáticas

como las específicas según el órgano enfermo, es decir, las recomendadas en las enfermedades crónicas (9)

- El tipo de tratamiento inmunodepresor es un determinante importante en la respuesta inmune a las vacunas, como se ha indicado en algunos estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante (10, 11). Los inmunodepresores interfieren en la respuesta de las células B, la cual es importante para la inmunogenicidad vacunal, tanto de forma directa como a través de su potencial antiproliferativo o de su impacto en las células T-helper y citoquinas como interleucina (IL) 2, IL-4, IL-5 producidas por las células helper CD-4 que estimulan la proliferación de células B (10).
- El tratamiento con corticosteroides, si se administra durante un periodo de tiempo inferior a dos semanas, o a dosis no inmunodepresoras (menos de 20 mg/día) o a dosis fisiológicas (corticoterapia sustitutiva), o cuando se administran por vía tópica o local, no contraindica las vacunas atenuadas. Si se administran a dosis inmunodepresoras durante más de 14 días se recomienda retrasar la inmunización con vacunas atenuadas hasta un periodo mínimo de un mes de la finalización de la corticoterapia (12).
- Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, ni antes ni después del trasplante. Sin embargo, la respuesta inmune puede ser subóptima, en relación con la observada en las personas inmunocompetentes, y el paciente puede necesitar dosis mayores o revacunaciones. El resultado es un menor porcentaje de seroconversión, unas concentraciones más bajas de anticuerpos, una disminución más rápida de los mismos y, en consecuencia, una protección vacunal menor (13, 14).
- Las vacunas atenuadas (triple vírica, polio oral, varicela, fiebre amarilla, bacilo Calmette-Guérin (BCG), antitifoidea oral y anticolérica) en general están contraindicadas después del trasplante, por lo que su administración debe hacerse antes del mes previo al trasplante, en los pacientes susceptibles, si no reciben tratamiento inmunodepresor.
- La administración de una vacuna durante la fase de inmunodepresión importante del paciente requiere la revacunación cuando su estado inmune se recupere.
- Los pacientes que han recibido transfusiones de sangre o hemoderivados, o inmunoglobulinas, no podrán ser inmunizados con vacunas atenuadas hasta que transcurra un periodo de tiempo entre 3 y 11 meses, según el tipo y la dosis del hemoderivado o de la inmunoglobulina recibidos. No deben administrarse inmunoglobulinas en las 2 semanas posteriores a la inmunización con una vacuna atenuada, excepto si el beneficio de su administración es superior al de la vacunación; en esta circunstancia se revacunarán una vez transcurrido el periodo de tiempo citado anteriormente (3-11 meses).
- El cribado serológico antes del trasplante y el control de la respuesta vacunal son útiles en los pacientes candidatos o sometidos a un trasplante de órgano sólido (15, 16).
- Dado que la capacidad de desarrollar una respuesta inmune adecuada frente a la vacunación se ve afectada por el tipo y la intensidad del tratamiento inmunosupresor, no se recomienda la administración de vacunas antes de los 3 a 6

meses postrasplante (5, 14), hasta que los niveles del tratamiento inmunosupresor se hayan reducido a dosis de mantenimiento. Por otra parte, teóricamente, un estímulo antigénico en el paciente trasplantado puede desencadenar una respuesta inmune no específica, que aumente el riesgo de rechazo. Aunque los datos disponibles en la bibliografía en general no apoyan esta hipótesis, algunos estudios habían indicado que la vacuna antigripal y el toxoide tetánico se habían asociado a algún caso de rechazo (17, 18). Estudios más recientes no confirman esta asociación y sugieren que las infecciones víricas intercurrentes, más que las vacunas, son la causa del rechazo (19, 20, 21). En general, sin embargo, se recomienda retrasar la inmunización hasta que haya una función estable del injerto, lo cual no ocurre hasta 6 meses después del trasplante (22). Algunos equipos de trasplante renal no inician las inmunizaciones hasta un año después del trasplante, mientras otros comienzan con la administración de algunas vacunas a los 3 meses postrasplante (21).

- Aunque la inmunización activa ofrece protección, no se puede asegurar siempre una respuesta inmune adecuada, por lo que es importante considerar otras medidas profilácticas en las situaciones de alto riesgo, como la inmunoprofilaxis pasiva para la profilaxis postexposición.
- Los contactos domiciliarios y el personal sanitario que atiende a estos pacientes deben ser inmunes a la hepatitis B, la varicela, la gripe, el sarampión y la tos ferina. La vacunación de los contactos debe considerarse una medida preventiva fundamental.

Vacunas atenuadas

En general, las vacunas de microorganismos atenuados están contraindicadas después del trasplante. Por tanto, su administración se debe hacer antes del mes previo al trasplante en los pacientes susceptibles, si no reciben tratamiento inmunodepresor (5,12). Algunos autores consideran un periodo de dos semanas previas al trasplante (23), pero otros sugieren un intervalo de seguridad de hasta 24 semanas (24). Aunque algunos centros han comenzado a usar vacunas atenuadas después del trasplante en pacientes seronegativos (25), esta práctica no se ha generalizado y la evidencia disponible hasta el momento es insuficiente para asegurar la idoneidad de esta recomendación.

Vacuna antisarampión-rubéola-parotiditis (triple vírica)

En los países desarrollados la incidencia de estas infecciones ha disminuido notablemente gracias a la inmunización sistemática. La circulación de estos virus es actualmente muy baja entre la población, por lo que es improbable su transmisión al paciente trasplantado. Sin embargo, el riesgo de complicaciones y su gravedad potencial en estos pacientes son importantes (22).

La administración de vacuna triple vírica a niños con insuficiencia renal terminal y en los sometidos a diálisis produce porcentajes de seroconversión del 80% para el sarampión y la rubéola, y del 50% para la parotiditis (26). No se han descrito complicaciones asociadas a la vacuna en el pretrasplante; sin embargo, la ausencia de datos que evalúen su seguridad en el postrasplante contraindica su utilización

durante ese periodo. Únicamente podría considerarse en pacientes con riesgo alto de exposición que reciban dosis bajas de inmunodepresores, y siempre después de una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio (10).

Pauta pretrasplante. La vacuna puede administrarse a pacientes susceptibles que se encuentren en lista de espera de trasplante, si no reciben tratamiento inmunodepresor, como mínimo 4-6 semanas antes del trasplante (10). Si se dispone de un intervalo de tiempo suficiente pretrasplante, se recomienda administrar esquemas de 2 dosis. Se recomienda realizar el control de la respuesta a las 6 semanas de la vacunación.

Pauta postrasplante. La vacuna está contraindicada en el paciente trasplantado, ya que los datos que apoyan su seguridad y eficacia después del trasplante son limitados. Los estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos indican la seguridad de la inmunización a los 2 años del trasplante, si no hay rechazo ni tratamiento inmunodepresor. Sin embargo, los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido reciben tratamiento inmunodepresor en mayor o menor grado durante toda la vida, por lo que resulta muy difícil encontrar el momento idóneo para la inmunización con vacunas atenuadas.

Vacuna antivariçela

El riesgo de complicaciones asociadas a la varicela en los pacientes inmunodeprimidos en general justifica la necesidad de conocer la presencia de inmunidad natural y proceder a la vacunación antes del trasplante en los pacientes seronegativos (24, 27, 28).

La eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna de la varicela se ha estudiado poco en adultos candidatos a trasplante debido a que muchos presentan inmunidad natural (29). Esta vacuna se ha utilizado en pacientes con enfermedades hematológicas y en niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en fases iniciales de la enfermedad con buena respuesta serológica y sin efectos adversos. Un estudio realizado en 704 niños sometidos a trasplante renal mostró que la vacunación pretrasplante fue efectiva para reducir la incidencia de varicela (el 45% en los no vacunados frente al 12% en los vacunados), sin que se observaran efectos adversos importantes (27). En este mismo estudio se observó que la incidencia de herpes zóster era inferior en los vacunados (7%) que en los que presentaron la infección natural (38%).

Pauta pretrasplante. La posología en los pacientes inmunodeprimidos que puedan recibir la vacuna es de 2 dosis, independientemente de la edad, administradas con un intervalo de 1-3 meses. La estrategia más efectiva es vacunar de forma temprana, antes del trasplante, entre 1 y 3 meses, pero nunca menos de 4 semanas antes de éste (10, 30). Se recomienda realizar el control de la respuesta vacunal un mes después de la segunda dosis (7).

Pauta postrasplante. La vacuna está contraindicada en el paciente trasplantado hasta que haya suficiente evidencia sobre su seguridad.

Los pacientes trasplantados susceptibles expuestos a un contacto con varicela deben recibir inmunoglobulina hiperinmune lo antes posible después del contacto, y preferentemente en las primeras 96 horas. La no disponibilidad de este preparado en España y la necesidad de su

obtención a través de medicación extranjera comporta que en la mayoría de ocasiones no pueda administrarse en el plazo de tiempo indicado, por lo que puede sustituirse por inmunoglobulina polivalente intravenosa (100-200 mg/kg) que contiene un elevado título de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (31).

La vacunación de los contactos familiares susceptibles contribuye a reducir el riesgo de exposición (14). El riesgo de transmisión del virus vacunal es muy bajo, y sólo existe si aparece exantema vacunal, en cuyo caso se recomienda separar al paciente trasplantado de la persona vacunada.

Vacunas inactivadas

Vacunas antidiftérica-antitetánica- antipertúsica

Se dispone de pocos datos sobre la respuesta a la primovacuna frente a la difteria y el tétanos en el paciente trasplantado. En estudios realizados para valorar la respuesta a la primovacuna con DT comparada con la obtenida en controles sanos, en niños, antes y después de un trasplante hepático, se obtienen porcentajes de respuesta similares (95% al mes y 93% a los 6 meses, frente a la difteria, y 100% para el tétanos); no se aprecian ni mayor reactividad ni episodios de rechazo agudo del injerto (32). Sin embargo, Pedrazzi et al han observado una pérdida de anticuerpos antidiftéricos en el postrasplante renal inmediato (40% a los 6,5 meses), que indica la utilidad de determinar la respuesta y la necesidad de administrar una dosis de recuerdo (33). Se observan resultados similares en el estudio de Huzly et al (34), realizado en adultos trasplantados renales, con buena inmunogenicidad frente al toxoide tetánico y persistencia de la protección a los 12 meses, pero con porcentajes de respuesta del 88,5% frente al toxoide diftérico y descenso por debajo del nivel de protección hasta el 38%, al año de la inmunización. Por este motivo, algunos autores recomiendan determinar las concentraciones de anticuerpos frente a los toxoides tetánico y diftérico cada 5 años (8).

Se dispone de una vacuna triple bacteriana con bajo contenido de componente antigénico de *Bordetella pertussis* (vacuna dTpa), para la inmunización de adultos en riesgo (35).

Pauta pretrasplante. En el adulto no vacunado previamente, la primovacuna se realiza con 3 dosis de vacuna dT (a los 0, 1 y 6 meses). Los pacientes ya vacunados, recibirán una dosis de recuerdo si ha transcurrido un intervalo de tiempo igual o superior a 10 años desde la última dosis. Se prefiere la utilización de vacuna dTpa respecto a dT para esta dosis de recuerdo, aunque no se dispone de información sobre la eficacia del componente acelular de pertussis en pacientes trasplantados de órgano sólido.

Pauta postrasplante. Si es necesario completar la pauta pretrasplante, se recomienda hacerlo después de los 6 meses de éste, cuando la inmunodepresión ya es menor.

Se recomienda realizar el seguimiento de las concentraciones de anticuerpos posvacunación. Concentraciones de antitoxinas diftérica y tetánica inferiores a 0,01 UI/ml indican ausencia de protección clínica y, por tanto, necesidad de revacunación (36). No se dispone de un correlator de protección para el componente pertúsico.

Vacuna anti-Haemophilus influenzae tipo b conjugada

H. influenzae tipo b es un microorganismo que causa neumonía, meningitis, epiglotitis, artritis, celulitis, pericarditis y sepsis con elevadas tasas de letalidad, incluso después de los tres meses del trasplante (24, 37), sobre todo en pacientes con trasplante pulmonar. Por este motivo, y aunque esta vacuna no está indicada en personas sanas mayores de 5 años de edad, los pacientes trasplantados o en lista de espera, deben ser inmunizados independientemente de la edad.

Neu et al (38) observaron que el 90% de los niños sometidos a diálisis peritoneal desarrollaron anticuerpos después de la vacunación, aunque determinaciones seriadas mostraron un descenso rápido de las concentraciones en el 20% de los pacientes. En otro estudio realizado en adultos con trasplante renal, vacunados con una dosis, se indica que sólo el 35% alcanzaron títulos de anticuerpos protectores a las 12 semanas de la inmunización (37).

Pauta pretrasplante. Dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 2 meses.

Pauta postrasplante. Igual pauta que en el pretrasplante, una vez haya pasado el periodo de mayor inmunodepresión (6 meses).

En la medida de lo posible, se recomienda realizar determinaciones seriadas de las concentraciones de anticuerpos y administrar dosis de refuerzo en los no respondedores (anti-PRP[polirribosil-ribitol-fosfato] <0,15 µg/ml) (36).

Vacunas antineumocócicas

Los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido son un grupo de alto riesgo de sufrir infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* (39). En los pacientes con hepatopatía crónica en fase avanzada y en los receptores de un trasplante hepático, son frecuentes la peritonitis, las neumonías y la sepsis por neumococo. La vacunación antineumocócica está recomendada en todos los pacientes con trasplante de órgano sólido, independientemente del tipo de órgano trasplantado. Actualmente se dispone de la vacuna antineumocócica de polisacáridos capsulares 23-valente (VNP-23) y de la vacuna conjugada 13-valente (VNC-13) para su uso en estos pacientes (40).

La efectividad de la vacuna VNP-23 se ha estudiado en adultos con enfermedades crónicas, hepáticas y cardíacas, y en los pacientes con insuficiencia renal crónica (41), pero son pocos los estudios realizados en pacientes trasplantados. McCashland et al (42) observan una menor concentración de anticuerpos de tipo IgG posvacunales en los pacientes cirróticos en comparación con los controles, así como una disminución más temprana de los títulos de anticuerpos IgA e IgM a los 6 meses de la inmunización; el seguimiento postrasplante hepático de estos pacientes muestra que las concentraciones de anticuerpos IgA e IgG se sitúan por debajo de los niveles prevacunales a los 3 meses del trasplante. Esta pérdida de anticuerpos se ha observado también en receptores de trasplante renal y cardíaco (39, 43).

La VNC-13 ha reemplazado a la 7-valente y su uso actualmente ya está autorizado en España para niños y adultos de cualquier edad (44). Los estudios sobre inmunogenicidad y eficacia realizados con vacunas conjugadas en adultos señalan que induce una respuesta inmune mayor y

más duradera que VNP-23 para la mayoría de los serotipos comunes (45-46). Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido es limitada y las actuales estrategias vacunales se basan en estudios realizados en otros grupos de alto riesgo de presentar enfermedad neumocócica invasiva. Kumar et al (47) estudiaron la protección conferida por la vacuna conjugada 7-valente en comparación con VNP-23 en receptores de trasplante renal y los resultados muestran una disminución significativa de los títulos de anticuerpos para la mayoría de los serotipos a los 3 años de la vacunación, sin diferencias significativas entre ambas vacunas.

Pauta pretrasplante. Se recomienda la administración de una única dosis de VNC-13, seguida de una dosis de VNP-23, con un intervalo mínimo de 8 semanas. Si el paciente ya ha recibido alguna dosis de VNP-23, se recomienda la administración de una única dosis de VNC-13 a partir de 1 año desde la administración de la última dosis de VNP-23.

Pauta postrasplante. Las pautas vacunales son las mismas que en el pretrasplante, una vez haya pasado el periodo de mayor inmunodepresión (6 meses).

Se recomienda la revacunación con VNP-23 a los 5 años.

Vacuna antimeningocócica C conjugada

La vacuna antimeningocócica se recomienda en los pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo de infecciones invasoras, en los viajeros a países endémicos y para el control de brotes de enfermedad producidos por serogrupos incluidos en la vacuna. En España, la vacuna conjugada frente al serogrupo C es una inmunización sistemática desde el año 2000, debido a los cambios epidemiológicos ocurridos en nuestro país en los últimos años.

En general, esta vacuna se recomienda para todos los pacientes candidatos a un trasplante de órgano sólido. Como en las otras vacunas antimeningocócicas disponibles, la indicación se basará en la situación epidemiológica del país y el entorno de cada paciente.

Pauta pretrasplante. 1 dosis de vacuna meningocócica C conjugada en cualquier momento antes del trasplante.

Pauta postrasplante. Está indicada una vez haya pasado el periodo de mayor inmunodepresión (6 meses), de acuerdo con la pauta pretrasplante.

Vacuna antihepatitis A

La hepatitis A puede cursar en forma de hepatitis fulminante y derivar en la necesidad de un trasplante hepático. Asimismo, los pacientes con enfermedad hepática crónica, en especial los infectados por los virus de las hepatitis B o C, son grupos de alto riesgo de presentar una hepatitis fulminante en caso de infección por virus A (48-49). Por tanto, la vacunación frente a la hepatitis A está plenamente recomendada en los pacientes con hepatopatía crónica y en los candidatos a un trasplante hepático.

Los porcentajes de seroconversión inducidos por la vacunación son elevados, con cifras del 98% en pacientes cirróticos compensados, del 95-97% en los sometidos a trasplante hepático y del 72% en los de trasplante renal (10). A los 2 años de la vacunación, el título de anticuerpos disminuye, conservando concentraciones protectoras entre el

59% y el 71% de los pacientes con trasplante hepático, y sólo el 26% de los trasplantados renales (50). Por este motivo, se aconseja realizar un control serológico a los 30 días de haber completado la vacunación y administrar una dosis de recuerdo a los pacientes no respondedores (<10-20 mUI/ml) (51, 52).

Pauta pretrasplante. Dos dosis (0, 6-12 meses). En los pacientes seronegativos para el virus de la hepatitis B se recomienda usar la vacuna combinada hepatitis A + B, con una pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) o de 4 dosis (pauta acelerada: 0, 1, 2 y 12 meses).

Pauta postrasplante. Se utiliza la misma pauta de vacunación que en el pretrasplante. Para obtener una mejor respuesta se recomienda iniciar o continuar la vacunación después de los 6 meses del trasplante.

La revacunación sistemática no es necesaria si se alcanzan concentraciones de anticuerpos superiores a 10-20 mUI/ml.

Vacuna antihepatitis B

El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B es de hasta el 9% en los pacientes sometidos a trasplante hepático (53). Se han descrito también casos de fallo hepático y muerte en pacientes con trasplante renal y cardíaco previamente infectados por este virus (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B positivo) (22).

La necesidad de vacunar de hepatitis B a los receptores de un trasplante se fundamenta en la mayor gravedad y rapidez de progresión de la infección, así como en el riesgo de reactivación de la infección latente a consecuencia de la inmunodepresión. Además, una protección pretrasplante correcta ofrece una seguridad mayor para los trasplantes no hepáticos de donantes de antígeno nuclear core de la hepatitis B positivos.

En las personas sanas, la efectividad vacunal es del 90-99% para la prevención de la infección. Sin embargo, el porcentaje de respondedores en pacientes en hemodiálisis oscila entre el 55 y el 76%, y sólo alcanza el 30-50% en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada; la cifra es incluso menor (7-23%) en pacientes sometidos a trasplante hepático (10). Se han alcanzado porcentajes similares en pacientes con trasplante cardíaco o renal, al utilizar pautas estándar de vacunación (24). Asimismo, más del 30% de los pacientes con buena respuesta inicial a la vacunación (concentraciones de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [anti-HBs] ≥ 10 mUI/ml), pierden anticuerpos de forma rápida después del trasplante, hasta llegar a valores inferiores al nivel de protección (54).

Se han utilizado diferentes esquemas o pautas vacunales con la finalidad de incrementar la protección. Las recomendaciones actuales para la inmunización de pacientes con enfermedad hepática y renal avanzadas en lista de espera de trasplante consisten en la administración de 3 dosis de 40 mg de forma temprana antes del trasplante (8).

Se ha estudiado también el papel de los inmunoadyuvantes, como el interferón, la IL-2 y los factores promotores de la hemopoyesis, en la potenciación de la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B con resultados variables (55, 56). Más recientemente, se han ensayado nuevos adyuvantes, como el MF59, con resultados prometedores, aunque se requieren más trabajos para evaluar su efectividad y seguridad en pacientes trasplantados.

Pauta pretrasplante. Se realiza según la pauta habitual (0, 1, 6 meses), de la forma más temprana posible, antes de que haya alteraciones importantes del sistema inmune. Para lograr una protección más rápida se recomiendan pautas aceleradas (0, 1, 2, 12 meses).

En los pacientes seronegativos para el virus de la hepatitis A se recomienda usar la vacuna combinada contra la hepatitis A + B.

Pauta postrasplante. Se utilizan las mismas pautas de vacunación que en el pretrasplante. Para obtener una respuesta mejor se recomienda iniciar la vacunación después de los 6 meses del trasplante.

Se recomienda controlar los títulos de anticuerpos (anti-HBs) 1 mes después de la última dosis. Si la concentración es inferior a 10 mUI/ml, se administrará una segunda pauta completa, con dosis de 40 μ g. En los pacientes trasplantados y en los sometidos a diálisis se recomienda controlar cada año la concentración de anticuerpos, y si es inferior a 10 mUI/ml, administrar una dosis de recuerdo.

Vacuna antigripal

Las complicaciones de la gripe son especialmente frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. Hayden observó que una tercera parte de los receptores de un trasplante de órgano sólido con infección por virus influenza desarrolló una neumonía, con una letalidad del 20% (57). Además, la infección por virus influenza se ha asociado en algunas ocasiones al desarrollo de rechazo (58). Por todo ello, la vacunación antigripal está especialmente indicada en estos pacientes, en sus contactos domiciliarios y en el personal sanitario que los atiende.

En los últimos años se han publicado diversas revisiones (21, 58, 59, 60) y recomendaciones (61) que recogen la evidencia proveniente de estudios sobre inmunogenicidad, efectividad y seguridad de la vacuna antigripal en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. La respuesta vacunal es variable, con títulos de anticuerpos protectores que van del 15 al 93% (60, 61), dependiendo del grado y tipo de inmunodepresión, el órgano trasplantado, el tiempo transcurrido desde el trasplante y las diferencias intrínsecas en la inmunogenicidad de las vacunas estudiadas. Las respuestas más bajas se observaron en trasplantados de pulmón y pacientes en tratamiento con micofenolato (58). En general, la inmunogenicidad y eficacia de la vacunación antigripal en estos pacientes es deficiente, si se la compara con la de los pacientes inmunocompetentes (59).

En cuanto al perfil de seguridad, no parece diferir del observado en pacientes sanos. No se encontró evidencia que corrobore el vínculo entre vacunación y aumento del riesgo de rechazo o disfunción del injerto en estudios diseñados específicamente con este objetivo (14, 21).

Las nuevas vacunas antigripales de virus atenuados adaptados al frío, de administración intranasal, parecen ser más eficaces que las actuales. Sin embargo, estas vacunas están contraindicadas, por el momento, en estos pacientes, ya que son de virus atenuados. También se han propuesto otras estrategias, como la vacunación con dosis más altas, dosis de refuerzo durante la misma temporada o el uso de vacunas adyuvadas o intradérmicas, pero no hay evidencia suficiente para recomendar su uso (61).

Pauta pretrasplante. Una dosis anual.

Tabla I. Vacunas indicadas en pacientes adultos sometidos a un trasplante de órgano sólido

Vacuna	Pretrasplante	Postrasplante	Revacunación	Control respuesta
Antigripal	Indicada	Indicada	Anual	No
Antineumocócica 23-v	Indicada	Indicada	5 años	No
Antineumocócica 13-v	Indicada	Indicada	No	No
dT/dTpa	Indicada	Indicada	10 años	No
Hib	Indicada	Indicada	No	Sí
Hepatitis A	Indicada	Indicada	No	Sí
Hepatitis B	Indicada	Indicada	Sí	Sí
Triple vírica	Indicada	Contraindicada	No	Sí
Varicela	Indicada	Contraindicada	No	Sí
VPI	Indicada	Indicada	Sí	No

Pauta postrasplante. La misma pauta que en el pretrasplante, a partir de los 6 meses del trasplante.

Vacuna antipoliomielítica

La vacunación de adultos sometidos a trasplante de órgano sólido no está indicada, excepto en aquellos con riesgo de exposición por trabajo o por viaje a países con riesgo de transmisión. Después de la vacunación con vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) a adultos sometidos a trasplante renal, los porcentajes de seroprotección fueron del 86,6, 86,2 y 92,4%, para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, con una frecuencia más baja de reacciones adversas locales y sistémicas que las observadas en controles sanos, lo cual indica que la reactogenicidad local se relaciona con reacciones inmunes mediadas por células y que éstas están inhibidas por los inmunodepresores (34). Hay pocos datos sobre la respuesta y la seguridad de la VPI en el paciente trasplantado hepático, pulmonar o cardíaco.

Los virus vacunales de la vacuna oral de la polio se excretan en concentraciones elevadas en las secreciones respiratorias y las heces durante aproximadamente 4 semanas después de la inmunización; el 50% de los vacunados eliminan virus por las heces a las 6 semanas y el 1% a las 10 semanas. Por eso, no debe administrarse la VPO a los pacientes en lista de espera de trasplante, ni a sus contactos y, en su lugar, se usará siempre la VPI.

Si se administrara inadvertidamente VPO a un conviviente de un paciente trasplantado, hay que evitar el contacto con éste durante un periodo mínimo de 4-6 semanas, y si el contacto no se puede evitar, es preciso extremar las medidas de higiene para prevenir la transmisión del virus vacunal.

Pauta pretrasplante. Los adultos susceptibles no vacunados previamente deben recibir 3 dosis de VPI (0, 1 y 6 meses).

Pauta postrasplante. Igual que en el pretrasplante, a partir de los 6 meses del trasplante.

Vacunas del futuro

Actualmente están en fase de investigación vacunas frente a citomegalovirus, virus Epstein-Barr, herpes simple y adenovirus que pueden tener un impacto importante en la

prevención de estas infecciones en los pacientes sometidos a trasplante.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Varios expertos en el ámbito nacional e internacional han publicado recomendaciones, documentos de trabajo y protocolos que se caracterizan por seguir unas indicaciones y pautas de vacunación muy similares (Tabla I) (5, 6, 7, 8, 13, 15, 62, 63).

CONCLUSIONES

La prevención de las infecciones mediante la vacunación en el paciente candidato o que ya ha recibido un trasplante de órgano sólido es una medida eficaz, efectiva y segura, pero que requiere una valoración minuciosa del estado inmunitario de cada paciente, para realizarla en el momento óptimo.

Es necesario conocer la historia clínica vacunal del paciente y adecuar el calendario de vacunaciones sistemáticas, junto con las vacunas específicas indicadas en estos grupos de pacientes afectados de enfermedades crónicas.

La vacunación temprana y completa antes del trasplante es la estrategia más adecuada para obtener una buena protección.

Las vacunas atenuadas están contraindicadas después del trasplante. Las vacunas inactivadas se pueden administrar a partir de los 6 meses del trasplante, cuando la inmunodepresión es menor y para evitar el riesgo teórico de inducción de rechazo.

Hay que concienciar a todos los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes sobre la importancia de la vacunación, tanto del paciente como de los miembros de su entorno, es decir, los contactos domiciliarios y el personal sanitario.

Correspondencia:

Magda Campins Martí.

Doctor Roux, 103, ático. 08017 Barcelona

Correo electrónico: mcampins@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es>
2. Cisneros JM, Cañas E. *Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20:419-21.
3. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T. *Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review*. PLoS One. 2013;8(2):e56974.
4. Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, Mehta AC, Schilz R, Smedira N et al. *Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients*. Transplantation 2001;71:242-6.
5. Danzinger-Isakov L, Kumar D. *AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients*. Am J Transplant 2009;9 (Suppl. 4):S258-62.
6. Campins M, Bayas JM. *Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos*. Vacunas 2010; 11 (Supl 2): 116-123.
7. Martínez X, Campins M, Caro J. *Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Protocolo de vacunación de pacientes adultos con trasplante de órgano sólido*. 2012. Disponible en: <http://www.sempsph.com/es/documentos-sempsph/medicina-clinica-preventiva>
8. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. *Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols*. Clin Microbiol Rev 2003;16:357-64.
9. CDC. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013*. MMWR 2013;62(Suppl 1):9-18.
10. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. *Immunizations in solid-organ transplant recipients*. Lancet 2002;359:957-65.
11. Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schröder K, Schönfeld C, Hofmann T et al. *Routine immunizations in adult renal transplant recipients*. Transplantation 1997;63:839-45.
12. Campins M, Batalla J. *La vacunación de pacientes que requieren cuidados médicos continuados*. En: Rodés J, Carné X, Trilla A (eds). Manual de terapéutica médica. Barcelona: Masson, 2002; p. 1129-34.
13. Avery RK, Michaels M. *Update on immunizations in solid-organ transplant recipients: what clinicians need to know*. Am J Transplant 2008;8:9-14.
14. Hibberd PL. *Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients*. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
15. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Immunization in transplantation: review of the recent literature*. Curr Opin Organ Transplant. 2013. [Publicación electrónica antes de impresión].
16. L'Huillier AG, Wildhaber BE, Belli DC, et al. *Successful serology-based intervention to increase protection against vaccine-preventable diseases in liver-transplanted children: a 19-yr review of the Swiss national reference center*. Pediatr Transplant 2012; 16:50–57.
17. Wagner CR, Hosenpud JD. *Enhanced lymphocyte proliferative responses to donor-specific aortic endothelial cells following influenza vaccination*. Transpl Immunol 1993;1:83-5.
18. Hibberd PL, Rubin RH. *Approach to immunization in the immunosuppressed host*. Infect Dis Clin North Am 1990;4:123-42.
19. Kimball P, Verbeke S, Flattery M, Rhodes C, Tolman D. *Influenza vaccination does not promote cellular and humoral activation among transplant recipients*. Transplantation 2000;69:2449-51.
20. Lindemann M, Heinemann FM, Horn PA, Witzke O. *Vaccination against Streptococcus pneumoniae does not induce antibodies against HLA or MICA in clinically stable kidney transplant recipients*. Hum Immunol. 2013. [Publicación electrónica antes de impresión].
21. Avery RK. *Influenza vaccines in the setting of solid-organ transplantation: are they safe?* Curr Opin Infect Dis. 2012;25(4):464-8.
22. Molrine DC, Hibberd PL. *Vaccines for transplant recipients*. Infect Dis Clin North Am 2001;15:273-305.
23. Gruber WC. *Immunizations in the immunocompromised host*. En: Patrick CC editor. Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children. Philadelphia: Lippincott Williams, 2001; p. 511-35.
24. Burroughs M, Moscona A. *Immunization of Pediatric Solid Organ Transplant Candidates and Recipients*. Clin Infect Dis 2000;30:857-69.
25. Pergam SA, Limaye AP. *AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation*. Am J Transplant. 2013;13 Suppl 4:138-46.
26. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. *Response to measles mumps-rubella vaccine in children on dialysis*. Pediatr Nephrol 1992;6:187-9.
27. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. *Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination*. Pediatrics 1997;99:35-9.
28. Kitai IC, King S, Gafni A. *An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients*. Clin Infect Dis 1993;17:441-7.
29. Geel A, Zuidema W, van Gelder T, van Doornum G, Weimar W. *Successful vaccination against varicella zoster virus prior to kidney transplantation*. Transplant Proc. 2005;37(2):952-3.
30. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA et al. *The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review*. J Infect Dis 2008;197 (Suppl 2):S165-9.
31. Oliveras M, Moraga F. *Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela*. An Esp Pediatr 2000;52:71-72.
32. Balloni A, Assael BM, Ghio L, Pedrazzi C, Nebbia G, Gridelli B et al. *Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation*. Vaccine 1999;17:2507-11.
33. Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, Panuccio A, Foti M, Edefonti A et al. *Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients*. Pediatr Transplant 1999;3:109-14.
34. Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schröder K, Schönfeld C, Hofmann T et al. *Routine immunizations in adult renal transplant recipients*. Transplantation 1997;63:839-45.
35. CDC. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010*. MMW. 2011;60(1):13.
36. Plotkin SA. *Immunologic correlates of protection induced by vaccination*. Pediatr Infect Dis J 2001;20:63-75.
37. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, Badur S, Yüksel-Önel D, Görcin B et al. *Immune Response to Haemophilus influenzae Type b Vaccination in Renal Transplant Recipients with Well-Functioning Allografts*. Nephron 1999;81:55-9.
38. Neu AM, Lederman HM, Warady BA. *Haemophilus influenzae type b immunization in infants on peritoneal dialysis*. Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. Pediatr Nephrol 1996;10:84-5.
39. Amber IJ, Gilbert EM, Schiffman G, Jacobson JA. *Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients*. Transplantation 1990;49:122-5.
40. 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 (40): 816-9.
41. 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.
42. McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. *Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation*. J Infect Dis 2000;181:757-60.
43. Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. *Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine*. Arch Intern Med 1986;146:1554-6.
44. Domínguez V, Arrazola P, Campins M, Chamorro J, de Diego J, Fenoll A, Gil A, Mollar J, Quintas C, Torres Lana A. *Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica*. Medicina Preventiva 2012; 18(3):29-44.
45. French N, Gordon SB, Mw alukomo T, White SA, Mw afulirwa G, Longwe H, et al. *A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults*. N Engl J Med. 2010;362(9):812-22.
46. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. *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(35):3577-84.
47. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. *Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients- three-year follow-up of a randomized trial*. Am J transplant 2007;7:633-8.

48. **Keefe EB.** *Hepatitis A in patients with chronic liver disease-severity of illness and prevention with vaccination.* J Viral Hepatitis 2000;7:15-7.
49. **Lefilliatre P, Villeneuve JP.** *Fulminant hepatitis A in patients with chronic liver disease.* Can J Public Health 2000;91:168-70.
50. **Strak K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S et al.** *Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients.* J Infect Dis 1999;180:2014-7.
51. **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.
52. **Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN.** *Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients.* Transplantation 2001;72:272-6.
53. **Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, Detmer J, Kolberg J, Collins ML et al.** *Hepatitis after liver transplantation: The role of the known and unknown viruses.* Liver Transpl Surg 1998;4:461-8.
54. **Horlander JC, Boyle N, Manam R, Schenk R, Herring S, Kwo PY et al.** *Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation.* Am J Med Sci 1999;318:304-7.
55. **Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KM, Kohler T.** *Low dose interleukin-2 induces systemic immune response against hepatitis B virus surface antigen in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccine.* Lancet 1989;1:15-7.
56. **Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK.** *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients.* J Virol Hepatol 1999;6:405-9.
57. **Hayden FG.** *Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients.* Am J Med 1997;102:55-60.
58. **Cordero E, Manuel O.** *Influenza vaccination in solid-organ transplant recipients.* Curr Opin Organ Transplant. 2012;17(6):601-8.
59. **Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al.** *Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology.* J Infect Dis 2012; 206:1250–1259.
60. **Martin ST, Torabi MJ, Gabardi S.** *Influenza in solid organ transplant recipients.* Ann Pharmacother. 2012; 46(2):255-64.
61. **Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kotton CN, Halasa NB, Ison MG, Avery RK, Green M, Allen UD, Edwards KM, Miller G, Michaels MG.** *AST Infectious Diseases Community of Practice. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations.* Am J Transplant. 2011;11(10):2020-30.
62. **Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Saez JL, Torre-Cisneros J.** *Grupo de Estudio de las Infecciones en Trasplantados (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20:448-61.
63. **Chow J, Golan Y.** *Immunocompromised Hosts: Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates.* Clin Infect Dis 2009;49:1550-6.



Capítulo 17

VACUNACIONES PARA ADULTOS TRASPLANTADOS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

JM. Bayas¹, M. Campins², C. Adell³

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona.

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

³Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de Vinarós. Castellón.

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

Las personas que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pueden sufrir, en grado variable, pérdidas en la inmunidad humoral y celular, frente a antígenos a los que habían sido previamente expuestos de forma natural (infección por microorganismos salvajes) o artificial (mediante vacunación). En el TPH se sustituye el sistema inmunitario del paciente debido a la eliminación casi completa de su sistema inmune mediante el tratamiento de acondicionamiento. La inmunización de pacientes trasplantados pretende corregir las deficiencias específicas surgidas como consecuencia del propio trasplante, así como conseguir un estatus vacunal correcto.

La mayor parte de los centros que realizan trasplantes de progenitores hematopoyéticos en niños realizan programas de reinmunización postrasplante. En el caso de los adultos, la situación es más heterogénea (1). Según datos de una encuesta realizada en Mayo de 1996 (2) por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético, la mayoría de los pacientes no recibía reinmunización post-TPH.

Se han desarrollado guías específicas para receptores de TPH. Las primeras fueron las europeas, realizadas por el *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) en 1995 (3), la siguieron las recomendaciones nacionales "Inmunización postrasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión y recomendaciones" publicadas en 1998 en *Med Clin (Barc)* (2) y realizadas por el Subcomité de Complicaciones Infecciosas del GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. En 2000, se publicaron las recomendaciones americanas elaboradas por el *Center for Disease Control* (CDC), *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y la *American Society of Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) (4). En 2005, el EBMT hizo nuevas recomendaciones de vacunación (5). Posteriormente, en 2009, todas estas recomendaciones han sido ampliadas y consensuadas entre las siguientes entidades (6): *the Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR), *the National Marrow Donor Program* (NMDP), *the European Blood and Marrow Transplant Group* (EBMT), *the American Society of Blood*

and Marrow Transplantation (ASBMT), *the Canadian Blood and Marrow Transplant Group* (CBMTG), *the Infectious Disease Society of America* (IDSA), *the Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA), *the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada* (AMMI), and *the Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Todas estas recomendaciones de vacunación pretenden compaginar los objetivos de alcanzar una respuesta inmune óptima (que aumenta con el tiempo transcurrido desde el trasplante), con la necesidad de protección en los momentos de mayor riesgo (el postrasplante inmediato). La imposibilidad de realizar ensayos clínicos controlados no precisa ser argumentada. Por ello, en el mejor de los casos se dispone de estudios observacionales, si bien con frecuencia las recomendaciones se basan en estudios descriptivos de series de casos y en opiniones de grupos de expertos.

Las recomendaciones genéricas de vacunación para pacientes inmunodeprimidos no son del todo aplicables a los pacientes TPH (7), ya que entre estos pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos se incluyen enfermedades muy distintas con sus peculiaridades en cuanto a requerimientos de vacunación (7). Todo ello hace necesario la existencia de programas de reinmunización postrasplante específicos para el TPH (8).

Los TPH se pueden clasificar en varias modalidades atendiendo al tipo de donante, fuente de progenitores hematopoyéticos y tipo de acondicionamiento empleado. Cabe diferenciar el TPH alogénico y el autólogo, con diferencias importantes (en términos de inmunosupresión y riesgo de infección). La enfermedad del rechazo del injerto-contrahuésped (EICH) específica de los trasplantes alogénicos causa una afectación grave del sistema inmune que conduce a una inmunosupresión profunda.

En general, los pacientes sometidos a trasplantes autólogos, no padecen los períodos prolongados de inmunodeficiencia presentes en los trasplantes alogénicos.

En algunos casos se ha podido documentar transferencia pasiva de inmunidad del donante seropositivo al receptor seronegativo (9), pero esta inmunidad parece ser poco duradera (10, 11) y los pacientes deben ser de nuevo reinmunizados. Se ha sugerido además que la transferencia pasiva para ciertos antígenos requeriría que ambos, donante y receptor, estuvieran previamente inmunizados (12, 13).

A pesar de las anteriores consideraciones, actualmente los protocolos de reinmunización de pacientes TPH no suelen distinguir entre el trasplante alogénico y el autólogo.

Se exponen seguidamente las principales recomendaciones de inmunización.

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Tétanos

Aunque en España la incidencia de tétanos es muy baja (14), parte de los adultos que reciben un TPH, y sus donantes, pueden ser susceptibles. Además, la pérdida de anticuerpos tras el trasplante está bien documentada en el alo-TPH (15) y también, aunque en menor grado, en el autotrasplante (16). Lum et al (17) demostraron que los pacientes que eran susceptibles antes del trasplante permanecían seronegativos a pesar del estado serológico del donante, y que no había diferencias en la capacidad para conservar la inmunidad entre los pacientes con o sin EICH. Por el contrario, según Molrine et al (18), la inmunización del donante antes de la obtención de la médula ósea puede aumentar la producción de anticuerpos en el receptor.

En cuando a la vacunación, en un programa de reinmunización con tres dosis de toxoide tetánico la respuesta era del 100% dos años después (15). Un estudio aleatorizado (19) comparó la respuesta de una pauta de vacunación de 3 dosis a los 6, 8 y 14 meses con otra a los 18, 20 y 26 meses después del trasplante y no se mostraron diferencias significativas entre la respuesta de los dos grupos. Chan et al (20) compararon la respuesta a la vacuna entre los dos tipos de trasplante (alo-TPH y auto-TPH) y los niveles de anticuerpos eran significativamente más altos en los segundos. Estos resultados concuerdan con la más temprana recuperación de la inmunidad humoral de los trasplantes autólogos.

La conclusión es que el TPH conlleva pérdida de inmunidad contra el tétanos y que la respuesta a la vacunación con toxoide tetánico tras varias dosis es casi del 100% (15, 16, 19), incluso en pacientes con EICH crónica (19). Esta alta respuesta a la vacuna está en concordancia con los resultados de un estudio realizado por Adell et al (21) en pacientes históricos sometidos a TPH, cuya respuesta a la inmunización con pauta de varias dosis fue del 93,8%. Así, la recomendación general de ajustar el número de dosis a la edad (es decir, a los antecedentes de vacunación) (22) no es aplicable a los pacientes sometidos a TPH. Estos pacientes precisan la vacunación *de novo*.

Difteria

Parkkali et al (23) mostraron que sólo 6 de 11 pacientes (54%) todavía tenían inmunidad contra la difteria un año después del TPH alogénico, con niveles de antitoxina que eran apenas protectoras. Al menos un 50% de los pacientes pierden los anticuerpos al año del trasplante (24) y la respuesta inmune tras la pauta vacunal completa en el TPH según diversos estudios oscila entre el 67% (21) y el 86% (25). La inmunización contra la difteria en pacientes adultos se realiza con vacuna combinada Td.

Haemophilus influenzae tipo b

En el trasplante alogénico, *Haemophilus influenzae* es la principal causa de neumonía a partir del tercer mes postras-

plante (26), causando el 35% de los episodios de neumonía de etiología conocida y el 19% de todas las neumonías observadas tras esta fecha (27, 28). En los pacientes con trasplante autogénico, el riesgo de infección por este microorganismo está peor definido, aunque se han descrito infecciones graves.

Las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) han mostrado ser eficaces en los pacientes sometidos a trasplante, produciendo una respuesta del 56% tras una sola dosis y el 80% tras dos dosis de vacuna (12 y 24 meses) (29, 30). La respuesta no parece estar influida por la presencia de EICH crónica. La vacunación temprana a partir del sexto mes, con 2 dosis, ha demostrado ser eficaz (26).

La inmunización del donante antes de la obtención de la médula ósea, parece que consigue inducir altos títulos protectores en el postrasplante precoz y aumentar la respuesta vacunal del receptor (18). Similares resultados se han obtenido inmunizando al paciente antes de la obtención de la médula ósea en el trasplante autólogo (31).

Enfermedad neumocócica

Streptococcus pneumoniae es la principal causa de infección en pacientes supervivientes de más de 6 meses postrasplante, debido a los bajos niveles de anticuerpos antineumococo y deficiente actividad opsonizante del suero (32, 33). Además, la vacunación del donante no parece mejorar la respuesta de la vacunación postrasplante (34-36).

Streptococcus pneumoniae es uno de los patógenos más importantes en el post-TPH, en particular en el TPH alogénico (37) y tanto de forma temprana como tardía (38). Las altas resistencias, a escala mundial, a la penicilina de cepas de neumococos (39), hace todavía más necesaria la prevención de esta infección mediante la vacunación.

Con vacunas de polisacáridos, las empleadas hasta hace poco tiempo, la respuesta es muy pobre si se administran muy precozmente en el postrasplante. La administración tardía, mejora la respuesta, pero puede llegar tarde y muchos pacientes habrán ya sufrido infecciones por neumococo. La vacunación entre los 7 meses y los 2 años, periodo en el que existe mayor riesgo de infección por neumococo, ha sido el intervalo más empleado para conseguir, a la vez, adecuada respuesta y protección.

La escasa inmunogenicidad de los polisacáridos capsulares empleados en las vacunas antineumocócicas de primera generación (primero la 14-valente y luego la 23-valente) ha sido mejorada mediante la unión covalente a proteínas transportadoras. Así las vacunas antineumocócicas conjugadas, con 7, 10 y 13 serotipos, han abierto un nuevo horizonte en la prevención de las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* (40, 41). Las actuales recomendaciones incluyen el empleo de pautas de tres dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y una dosis posterior de vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente (6).

Neisseria meningitidis

El potencial mayor riesgo de infecciones por *N. meningitidis* en pacientes con trasplante hemopoyético, así como los posibles beneficios de la vacunación, no está suficientemente bien establecido. Algunos autores han recomendado diferentes esquemas de vacunación (42). Parece razonable que las recomendaciones de vacunación se basen en

las circunstancias epidemiológicas concretas del entorno. Sería el caso de contactos íntimos de casos de infección por meningococo C o viaje a países en los que las infecciones por serogrupos contenidos en las vacunas disponibles sean endémicas o epidémicas.

Varicela Zóster

La infección producida por el virus de la varicela zóster (VVZ) es muy frecuente tanto en el TPH autogénico como en el alogénico. El 52% de los pacientes desarrollan enfermedad por este virus durante los primeros 5 años post-TPH, aunque la mortalidad directamente atribuible es baja si se administra tratamiento adecuado (43).

Aunque la experiencia en el uso de vacunas en estos pacientes es limitada, varios estudios sugieren el interés de su empleo. Las infecciones usualmente ocurren dentro de los 18 meses después del trasplante, periodo durante el cual la vacuna no puede ser administrada. El intervalo idóneo entre trasplante e inmunización no está bien establecido. Sin embargo, se podría considerar la vacunación dos años después del trasplante en pacientes sin EICH o tratamiento inmunosupresor (44, 45) de modo análogo a las recomendaciones para la vacuna triple vírica.

Poliomielitis

Los avances en la erradicación de la poliomyelitis han sido destacados desde la resolución de la OMS de 1988 (46). Aunque las predicciones iniciales eran conseguir la erradicación para el año 2000, diversas razones han demorado el logro de este objetivo (47).

Las personas con inmunodeficiencias de células B tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones por poliovirus, con períodos de incubación más prolongados y mayor letalidad que en individuos sin estas carencias (48). Los pacientes sometidos a trasplante pierden el 30-70% de anticuerpos tras el trasplante (24, 25, 49), manteniendo mejores títulos protectores los pacientes con autotrasplante respecto a los alogénicos. Pauksen et al (49) encontraron que alrededor del 20% de los pacientes sometidos a autotrasplante perdían sus anticuerpos al menos a un tipo de poliovirus un año después del TPH autólogo. La disminución de anticuerpos es tiempo-dependiente y progresa en el segundo y tercer año. Una alta proporción (83%) de los pacientes seronegativos respondieron a la reinmunización con tres dosis de vacuna inactivada (49).

La vacuna del poliovirus inactiva (VPI) ha demostrado ser segura y eficaz en los receptores de trasplante, precisando dosis repetidas para obtener una respuesta óptima (24, 25, 49). Un estudio realizado con la finalidad de encontrar si la vacunación temprana era tan efectiva como la tardía, concluyó que una pauta de tres dosis de VPI era igualmente inmunogénica si se iniciaba a los 6 meses (6, 8 y 14 meses) que a los 18 meses (18, 20 y 26 meses) tras el trasplante alogénico (50). La EICH aguda acelera la pérdida de los niveles de anticuerpos a poliovirus antes de la vacunación, pero no interfiere la respuesta a la vacunación.

Sarampión, rubéola y parotiditis

Una proporción sustancial de receptores alo-TPH y también auto-TPH pierden la inmunidad después de un periodo de tiempo variable (51, 52). Las vacunas del sarampión, rubéola y

parotiditis son de virus atenuados y no deben usarse en inmunodeprimidos graves, ya que la replicación del virus vacunal puede verse potenciada. En inmunocomprometidos se han producido casos graves de sarampión, incluso mortales, aunque el número de casos documentados en TPH es bajo (53). No se han comunicado casos graves de infección por los virus de la rubéola y de la parotiditis.

En una serie de 64 pacientes receptores de TPH autólogo (51), la pérdida de anticuerpos protectores después del primer año postrasplante fue de 12% para el sarampión, 18% frente a la rubéola y 6% frente a la parotiditis, siendo los pacientes adultos que habían pasado la infección natural los que permanecían seropositivos. En otro estudio con 57 pacientes de TPH alogénico la pérdida de anticuerpos a los 2 años era del 49% en sarampión, 24% en rubéola y 58% en parotiditis (52). Al cabo de unos 5 años, tres cuartas partes de los pacientes previamente seropositivos pierden los anticuerpos, independientemente de la serología del donante (54). Diversos estudios concluyen que la pérdida de estos anticuerpos es significativamente mayor en los pacientes en los que el origen de los mismos es vacunal, respecto a los que habían sufrido la infección natural (54, 55).

En términos genéricos las vacunas vivas están contraindicadas en los pacientes inmunodeprimidos (56). Sin embargo, varios estudios han probado que su administración es segura en los receptores de un TPH alogénico si han transcurrido al menos 18 meses desde el trasplante y el paciente no padece EICH no recibe tratamiento inmunosupresor (51, 52, 57, 58). En el estudio antes mencionado de Adell et al (21), la respuesta a la vacunación en pacientes históricos fue del 71%, 70% y 100% para sarampión, rubéola y parotiditis, respectivamente.

Como ya ha sido indicado, la vacuna podría ser administrada a pacientes trasplantados (alogénico y autogénico) a los 24 meses del trasplante si no están recibiendo terapia inmunosupresora y no han presentado enfermedad injerto-contrahuésped (6, 56, 57, 59).

Hepatitis B

Los receptores de TPH tienen un mayor riesgo de infección y de complicaciones por VHB; aunque los riesgos relacionados con la hemoterapia que reciben ha disminuido de modo notable, no se han eliminado por completo (60-62). Se han descrito reactivaciones fatales de VHB tras el TPH alogénico y autólogo y casos de eliminación de infección por el VHB en receptores HBsAg positivo pretrasplante, después de ser sometidos a un TPH alogénico con un donante inmune frente al VHB (63, 64).

No se dispone de información sobre la eficacia de la inmunización pretrasplante de los receptores. La vacunación pretrasplante de hepatitis B a los donantes puede dar como resultado una transferencia (65) de inmunidad adoptiva del receptor que puede ser de gran utilidad en el postrasplante temprano (66). Wimperis et al (13) demostraron que la transferencia de inmunidad del donante al receptor sólo se producía cuando ambos habían sido inmunizados.

Los pacientes con inmunidad previa frente al VHB obtenida mediante vacunación se deben considerar no inmunes a medio plazo tras el trasplante. De modo análogo a lo que sucede con el sarampión, la pérdida de anticuerpos postrasplante es significativamente mayor cuando el origen

Tabla I. Vacunas recomendadas en adultos receptores de TPH, según evidencia de recomendación

2. Vacunas recomendadas en niños de edad ≥ 7 años, adolescentes y adultos receptores de TPH (según nivel de evidencia*)					
Vacuna	*Tipo de recomendación	Número de dosis	Tiempo post-TPH	Serología posvacunal+	Comentarios
Tétanos Difteria Tosferina (dTpa)	BII	3	6-12 meses	Sí	
Polio inactivada	BII	3	6-12 meses		
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	BII	3	6-12 meses	Sí	
Hepatitis B	BII	3	6-12 meses	Sí	–No respondedores, administrar 3 dosis dobles (0, 1,6 m.)
Meningococo C conjugada	BII	1	6-12 meses	Sí	
Neumocócica 13v Neumocócica 23v	BI BII	3 1	3-6 meses		Administrar la 23v a los 2 meses de la última dosis de la 13 v
Hepatitis A	CIII	2-3	6-12 meses	Sí	Si se utiliza combinada con VHB, la pauta será de 3 dosis
Influenza (gripe)	AII	1	4-6 meses		2 dosis en niños <9 años
Sarampión Rubéola Parotiditis	BII BIII CIII	2	≥24 meses	Sí	Contraindicada (EIII) si: <24 meses desde el TMO, EICH activa o inmunosupresión
Varicela	CIII	2	≥ 24 meses	Sí	Contraindicada (EIII) si: <24 meses desde el TMO, EICH activa o inmunosupresión

*AII: siempre recomendada. BI: muy recomendada. BII: generalmente recomendada. CIII: recomendación opcional. EII: contraindicada.
+ Las serologías post-vacunales se realizarán preferiblemente de 1 a 3 meses de finalizada la pauta vacunal.

de estos anticuerpos es vacunal (70%) respecto a los que tenían anticuerpos por haber sufrido la infección natural (14%) (67).

Adell et al (21) hallaron tasas de seroconversión del 75% tras la primovacunación con pautas estándar de vacunación de la hepatitis B. En un estudio similar realizado también en España, con inicio más precoz de la vacunación (6 meses postrasplante), se observaron porcentajes de seroprotección del 81%, con un 54,5% de pacientes que respondieron tras la primera pauta vacunal completa, y del 55,6% en los no respondedores que recibieron una segunda pauta (68). Nagler et al (69) demostraron en 48 receptores de autotrasplante que una dosis pretrasplante y dos postrasplante (1 y 6 meses) inducía seroconversión (título de anti-HBs >10 mU/ml) en el 69% de los pacientes dentro de los primeros 40 días tras el TPH. No obstante, los títulos obtenidos fueron bajos y el 37% de los enfermos perdieron los anticuerpos precozmente.

En los pacientes inmunocomprometidos se aconseja genéricamente administrar dosis más altas de vacuna de la hepatitis B (6). El empleo de dosis de 40 µg de HBsAg puede mejorar la respuesta en los pacientes con TPH.

Todos estos datos sugieren que la vacuna de la hepatitis B con dosis múltiples es necesaria. La vacunación del donante previamente al trasplante podría ser beneficiosa (70, 71) al permitir la transferencia de la inmunidad al receptor,

consiguiendo anticuerpos a títulos protectores durante el periodo temprano post-TPH. No obstante, al menos un 30% pierden los anticuerpos durante el seguimiento (2-68 semanas) (72), por lo que es necesario vacunar también al receptor para obtener una respuesta inmune mantenida a largo plazo.

Hepatitis A

La susceptibilidad al virus de la hepatitis A (VHA) es alta en los países desarrollados. El incremento paulatino de población adulta susceptible, en la que la enfermedad es más grave y se presentan más formas de hepatitis fulminante (73) aconseja de modo genérico la protección mediante vacunación. En España, la prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A va disminuyendo progresivamente en todos los grupos de edad (74, 75), al igual que ocurre en otros países de nuestro entorno (76).

Se dispone de poca información sobre las consecuencias de la enfermedad y la eficacia de la vacunación contra el VHA en los pacientes sometidos a trasplante hemopoyético. Probablemente la vacunación contra la hepatitis A (con vacunas monovalentes o combinadas hepatitis A+B) es una buena práctica clínica. Al tratarse de vacunas inactivadas, no deben esperarse problemas de seguridad.

Tabla II. Vacunas opcionales recomendadas en determinadas situaciones en pacientes receptores de TPH, según evidencia de recomendación

3. Vacunas opcionales recomendadas en determinadas situaciones en pacientes receptores de TPH (según nivel de evidencia*)				
Vacuna	*Tipo de recomendación	Tiempo post-TPH	Número de dosis	Comentarios
Virus papiloma humano	CIII	Desconocido	3	Se recomienda seguir las recomendaciones nacionales para la población general
Fiebre amarilla	CIII	> 24 meses	1	Valoración individual de riesgo-beneficio en pacientes que habitan o viajan a zonas endémicas. Contraindicada (EIII) si: < 24 meses desde el TPH, EICH activa o inmunosupresión.
Rabia	CIII	Profilaxis preexposición: 12-24 meses Profilaxis postexposición: en cualquier momento	3-5	En la profilaxis postexposición se administrarán 5 dosis si < 24 meses postTPH e inmunodepresión, 4 dosis en caso contrario
Encefalitis por garrapatas	CIII	Desconocido	2	Se recomienda seguir las recomendaciones nacionales para la población general.
Encefalitis japonesa	CIII	Desconocido	2	Se recomienda seguir las recomendaciones nacionales para la población general.

CIII: Recomendación opcional.

Tabla III. Vacunas recomendadas a familiares, convivientes y trabajadores sanitarios que atienden a pacientes receptores de TPH, según evidencia de recomendación

4. Vacunas recomendadas para familiares, convivientes y trabajadores sanitarios que atienden a pacientes receptores de TPH (según nivel de evidencia*)		
Vacuna	Recomendaciones	Tipo de recomendación
Tosferina	DTP en < 7 años dTpa en ≥ 7 años	BIII
Influenza (gripe)	<i>Familiares y contactos cercanos:</i> Se recomienda vacunación desde la temporada gripal previa al TPH y mientras el paciente esté inmunodeprimido. <i>Trabajadores sanitarios:</i> Se recomienda vacunación anual.	AI AII
Sarampión Rubéola Parotiditis	Recomendada en todas las personas ≥ 12 meses, no inmunes Contraindicadas en embarazadas y en inmunosuprimidos	AIII
Varicela	Recomendada en todas las personas ≥ 12 meses, no inmunes Contraindicada en embarazadas y en inmunodeprimidos	AIII
Hepatitis A	Recomendada en – niños ≥ 12 meses y en adultos con serología negativa	BIII

*AI/AII/AIII: Recomendada siempre. BII: Generalmente recomendada.

Tabla IV

	Meses Post-trasplante								Comentarios
	6	7	8	10	13	18	24	25	
Difteria		X	X		X				
Tétanos		X	X		X				
Tosferina (dTpa)		X dTpa	X d T		X dT				
Polio inactivada		X	X		X				
Neumocócica 13v y 23v	X 13 v	X 13 v	X 13 v	23v (intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de 13v)					
<i>H. influenzae</i> b	X	X			X				
Meningocócica Conjugada C	X								
Hepatitis B	X	X			X				Si se vacuna al donante puede iniciarse la vacunación al mes del TPH
Gripe	X								Se puede administrar a partir de los 4 meses del TPH
Hepatitis A	X				X				Si se emplea vacuna VHA+VHB, la pauta será de 3 dosis
Triple Vírica							X	X	Contraindicada en EICH activa o inmunosupresión
Vírica							X	X	Contraindicada en EICH activa o inmunosupresión

Gripe

Los receptores de trasplante pueden adquirir infecciones por virus gripales durante las epidemias estacionales comunitarias (77, 78) e infecciones bacterianas secundarias incluida la neumonía, las cuales pueden tener graves consecuencias (79). Se han descrito casos graves de gripe A en los enfermos sometidos a trasplante, algunos de ellos con neumonitis (78). Durante un brote comunitario de gripe se aisló el virus de la influenza A en el 29% de los pacientes hospitalizados que recibieron trasplante, desarrollando neumonía el 75% de los casos (77).

Engelhard et al (80) evaluaron la eficacia de la vacuna en el TPH alogénico y autogénico y aproximadamente un 25% de los pacientes desarrollaron anticuerpos protectores tras la vacunación con una dosis y un 35% tras dos dosis. Aunque la eficacia protectora de la vacunación dentro de los 6 primeros meses del trasplante probablemente es limitada, debe ponderarse el riesgo de infección gripal según contexto epidemiológico. Se recomienda la inmunización durante el primer año después del TPH (81, 82), independientemente del tiempo transcurrido desde el trasplante y en función de la estimación del riesgo de infección.

Es altamente recomendable la vacunación del personal sanitario y convivientes de pacientes en riesgo de sufrir complicaciones por la gripe (83). Se ha demostrado que esta estrategia reduce la mortalidad en los pacientes hospitalizados (84).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Recomendaciones de la SEMPSPH

Los pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos pierden, en grado variable, los anticuerpos protectores frente a enfermedades prevenibles por vacunas. Aunque el perfil de seguridad y la eficacia de la mayoría de vacunas es alto, éstas son infrutilizadas y los programas varían ampliamente dependiendo de los centros. La inmunización de pacientes trasplantados pretende corregir las deficiencias específicas surgidas como consecuencia del propio trasplante, así como conseguir un estatus vacunal correcto.

Se han publicado guías a nivel internacional específicas para la vacunación de estos pacientes. Estas recomendaciones no suelen distinguir entre el trasplante alogénico y el autólogo, a pesar de que los períodos de inmunosupresión son mayores en los pacientes sometidos a un trasplante alogénico. Los diferentes calendarios pretenden compaginar los objetivos de alcanzar una respuesta inmune óptima (difícil en los primeros meses del trasplante) con la necesidad de protección cuando el riesgo es mayor.

En 1998, la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene y Grupo Español de Trasplante Hematopoyético publicaron recomendaciones de vacunación en pacientes receptores de trasplantes de progenitores hemato-

poyéticos; entonces, como en el calendario europeo, se diferenciaba la vacunación según tipo de trasplante (allogénico y autólogo).

En 2005, la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene optó por recomendar un calendario “europeo” y simplificado, común a las diferentes modalidades, insistiendo en el examen de anticuerpos protectores, en aquellos casos en que el nivel protector esté bien establecido y sea posible su realización. Estas determinaciones de anticuerpos debieran hacerse al menos en dos momentos: al inicio del calendario de vacunación y al finalizar el mismo. De este modo, los potenciales defectos del “calendario europeo precoz” pueden verse compensados por la monitorización de la respuesta a los antígenos vacunales para poder actuar en consecuencia, por ejemplo, administrando dosis adicionales de vacunas.

En 2013, la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene ha revisado y actualizado las recomendaciones de vacunación en pacientes receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos, así como de sus convivientes y contactos.

En la Tabla I se muestran las vacunas recomendadas en adultos (en realidad, en niños de ≥ 7 años, adolescentes y adultos) receptores de TPH, según evidencia de recomendación.

En la Tabla II se muestran vacunas opcionales recomendadas en determinadas situaciones en pacientes receptores de TPH, según evidencia de recomendación.

En la Tabla III se muestran las vacunas recomendadas a familiares, convivientes y trabajadores sanitarios que atienden a pacientes receptores de TPH, según evidencia de recomendación.

Recomendaciones de otros organismos y sociedades

Las recomendaciones expuestas de la SEMPSPH están en consonancia con las emitidas por diversas entidades de Europa, EE.UU. y Canadá (6, 85).

Protocolo de Vacunación de pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. SEMPSPH 2014

La vacunación comienza generalmente con un lapso mínimo de 6 meses desde el trasplante, cuando el estado inmunitario del paciente lo permita (ausencia de enfermedad de injerto-contra huésped). La vacunación antigripal puede realizarse dentro de un periodo más corto, en función de la estimación del riesgo de infección.

Recomendaciones devacunación para pacientes adultos trasplantados de progenitores hematopoyéticos (autólogo y alogénico) (Tabla IV)

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ljungman P.** Immunization of transplant recipients [editorial; comment] *Comment on: Bone Marrow Transplant* 1999;23:637-46. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:635-6.
2. **De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E.** Inmunización postransplante de progenitores hematopoyéticos: revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)* 1998;110:146-55.
3. **Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J** et al. Immunizations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:455-60.

4. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR*. 2000;49 (No. RR-10):1-128.
5. **Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, Ribaud P, Ward K, Cordonnier C.** Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:737-746.
6. **Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J** et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.
7. **Ross DW.** The immune system following bone marrow transplantation. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:885-6.
8. **Somani J, Larson RA.** Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1995;98:389-98.
9. **Labadie J, van Tol MJ, Dijkstra NH, Zwaan FE, Vossen JM.** Transfer of specific immunity from donor to recipient of an allogeneic bone marrow graft: evidence for donor origin of the antibody producing cells. *Br J Haematol*. 1992;82:437-44.
10. **Wahren B, Gahrton G, Linde A, Ljungman P, Lönnqvist B, Ringden O** et al. Transfer and persistence of viral antibody-producing cells in bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1984;150:358-65.
11. **Lum LG, Munn NA, Schanfield MS, Storb R.** The detection of specific antibody formation to recall antigens after human marrow transplantation. *Blood*. 1986;67:582-7.
12. **Saxon A, Mitsuyaso R, Stevens R, Champlin R, Kimata H, Gale R.** Transfer of specific immune responses after bone marrow transplantation. *J Clin Invest*. 1986;78:959-67.
13. **Wimperis J, Brenner M, Prentice H, Reittie J, Karayiannis P, Griffiths P** et al. Transfer of a functioning humoral immune system in transplantation of T-lymphocyte-depleted bone marrow. *Lancet*. 1986;1:339-43.
14. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España, año 2011.* Boletín epidemiológico semanal, Vol 20, No 14 (2012). Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/750/846> (Acceso 27 de diciembre de 2013)
15. **Ljungman P, Wiklund Hammarsten M, Duraj V, Hammarström L, Lönnqvist B** et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1990;162:496-500.
16. **Gerritsen EJ, Van Tol MJ, Van't Veer MB, Wels JM, Khouw IM, Touw CR** et al. Clonal dysregulation of the antibody response to tetanus-toxoid after bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;84:4374-82.
17. **Lum LG, Noges JE, Beatty P, Martin PJ, Deeg J, Doney KC** et al. Transfer of specific immunity in marrow recipients given HLA-mismatched, T cell-depleted, or HLA-identical marrow grafts. *Bone Marrow Transplant*. 1998;3:399-406.
18. **Molrine D, Guinan E, Antin J, Parsons SK, Weinstein HJ, Wheeler C.** Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87:3012-8.
19. **Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J** et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:933-8.
20. **Chan CY, Molrine DC, Antin JH, Wheeler C.** Antibody responses to tetanus toxoid and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines following autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:33-8.
21. **Adell C, Bayas JM, Vilella A, Perales M, Vidal J, Bertran MJ** et al. Vacunación de pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:405-9.
22. **Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, 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.
23. **Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, Kuronen T, Käyhty H, Hovi T** et al. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and *Haemophilus influenzae* type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS*. 1996;104:383-8.

24. **Ljungman P, Duraj V, Magnius L.** Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:89-93.
25. **Li Volti S, Mauro L, Di-Gregorio F, Romeo MA, Lupo L, Pizzarelli G et al.** Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic marrow transplanted thalassemic patients. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:225-7.
26. **Barra A, Cordonnier C, Preziosi M, Infrator L, Hessel L, Fritzell B et al.** Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis.* 1992;166:1012-128.
27. **Cordonnier C, Bernaudin J, Bierling P, Huet Y, Vernant J.** Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation: a study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer.* 1986;58:1047-54.
28. **Cordonnier C.** Haemophilus influenzae infections after bone marrow grafting: from observation to prevention. *Rev Pneumol Clin.* 1995;51:263-7.
29. **Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE et al.** Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation.* 1994;57:677-84.
30. **Guinan E, Molrine D, Antin J, Wheeler C, Parsons Weithstein H.** Haemophilus influenzae type b (HIB) conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:1149-55.
31. **Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Wheeler C, Parsons SK, Weinstein HJ, et al.** Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:1149-55.
32. **Winston DJ, Schiffman G, Wang DC, Feig SA, Lin CH, Marso EL et al.** Pneumococcal infections after human bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1979;91:835-41.
33. **Winston DJ, Ho WG, Schiffman G, Champlin RE, Feig SA, Gale RP.** Pneumococcal vaccination of recipients of bone marrow transplants. *Arch Intern Med.* 1983;143:1735-7.
34. **Lortan JE, Vellodi J, 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.
35. **Hammarström V, Pauksen K, Azinge J, Öberg G, Ljungman P.** Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer.* 1993;1:195-9.
36. **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.
37. **Schwella N, Schwerdtfeger R, Schmidt-Wolf I, Schmid H, Siegert W.** Pneumococcal arthritis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12:165-6.
38. **Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkkali T, Guenther C, Martino R et al.** Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol.* 2002;117:444-50.
39. **Baquero F.** Epidemiology and management of penicillin-resistant pneumococci. *Curr Opin Infect Dis.* 1996;9:299-300.
40. **Meisel R, Kuypers L, Dirksen U et al.** Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2007;109:2322-2326.
41. **Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H.** Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ.* 2008;86:373-80.
42. **Ambrosino D, Molrine D.** Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7:1027-50.
43. **Kussmaul SC, Horn BN, Dvorak CC, Abramovitz L, Cowan MJ, Weintrub PS.** Safety of the live, attenuated varicella vaccine in pediatric recipients of hematopoietic SCTs. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1602-6.
44. **Chou JF, Kernan NA, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, et al.** Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell-depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1708-13.
45. **Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P.** Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20:381-3.
46. **OMS.** Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA41-28. Geneva: WHO. 1988.
47. **John TJ.** The final stages of the global eradication of polio. *N Engl J Med.* 2000;343:806-7.
48. **Wyatt HV.** Poliomyelitis in hipogammaglobulinemics. *J Infect Dis.* 1973;128:802-6.
49. **Pauksen K, Hammarstrom V, Ljungman P, Sjölin J, Öberg G, Lönerholm G et al.** Immunity to poliovirus and immunization with inactivated poliovirus vaccine after autologous bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 1994;18:547-52.
50. **Parkkali T, Stenvik M, Ruutu T, Hovi T, Volin L, Ruutu P.** Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20:663-8.
51. **Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, Sjölin J, Öberg G, Lönerholm G et al.** Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:427-32.
52. **Ljungman P, Fridell E, Lonnqvist B, Bolme P, Böttiger M, Gahrton G et al.** Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps and rubella. *J Infect Dis.* 1989;159:610-5.
53. **Nakano T, Shimono Y, Sugiyama K.** Clinical features of measles in immunocompromised children. *Acta Paediatr.* 1996;38:212-7.
54. **Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V, Aschan J, Brandt L, Bolme P et al.** Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1994;84:657-63.
55. **Pauksen K, Linda A, Ljungman P, Bolme P, Lönerholm G, Öberg G et al.** Specific T and B cell immunity to measles after allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1995;16:807-13.
56. **Centers for Disease Control and Prevention.** General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-15):1-48.
57. **Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT.** Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007;44:625-34.
58. **Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T et al.** Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009 ;44:521-6.
59. **Machado C, Sumita L, da Rocha I, Pannuti C, de Souza V.** Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Int J Infect Dis.* 2002;6 (suppl. 2):S38.
60. **Chen PM, Chiou TJ, Fan FS, Liu JM, Hsieh RK, Yen CC, Wang WS, Liu JH.** Fulminant hepatitis is significantly increased in hepatitis B carriers after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1999;67:1425-33.
61. **Locasciulli A, Alberti A, de Bock R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D et al.** Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group-Infectious Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:833-7.
62. **Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ.** The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med.* 1996;334:1685-90.
63. **Pariante EA, Goudeau A, Dubois F, Degott C, Gluckman E, Devergie A et al.** Fulminant hepatitis due to reactivation of chronic hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Dig Dis Sci.* 1988;33:1185-91.
64. **Webster A, Brenner M, Pretice H, Griffiths P.** Fatal hepatitis reactivation after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1989;4:207-8.
65. **Brugger SA, Oesterreicher C, Hofmann H, Kalhs P, Greinix HT, Muller C.** Hepatitis B virus clearance by transplantation of bone marrow from hepatitis B immunised donor. *Lancet.* 1997;349:996-7.
66. **Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C et al.** Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation.* 1998;66:616-9.

67. **Li Volti S, Di Gregorio F, Romeo MA, Cannella A, Pizzarelli G, Sciacca A.** *Immune status and the immune response to hepatitis B virus vaccine in thalassemic patients after allogeneic bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant. 1997;19:157-60.
68. **Méndez L, Campins M, Ramos P, Ferrer E.** *Vacunación frente a la hepatitis B y trasplante de progenitores hematopoyéticos.* Med Clin (Barc). 2003;121:37-8.
69. **Nagler A, Ilan Y, Adler R, Or R, Naparstek E, Shouval D.** *Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination.* Bone Marrow Transplant. 1995;15:475-8.
70. **Sigal S, Mehta J.** *Reimmunisation after transplantation.* In: Barret AJ, Treleaven J (eds). *The Clinical Practice of Stem Cell Transplantation.* Isis Medical Media: Oxford, UK 1998: p. 745-56.
71. **Lau GK, Lok AS, Liang RH, Lai CL, Chiu EK, Lau YL, Lam SK.** *Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer.* Hepatology. 1997;25:1497-50.
72. **Shouval D, Ilan Y.** *Immunization against hepatitis B through adoptive transfer of immunity.* Intervirology. 1995;38:41-6.
73. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Immunization of Adolescents: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association.* Pediatrics. 1997;99:479-88.
74. **Domínguez A, Bruguera M, Plans M, Espuñes J, Costa J, Plasencia A, Salleras L.** *Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia Spain: A population-based study.* BMC Infectious Diseases. 2007; 7:73.
75. **Cilla G, Pérez-Trallero E, Artieda J, Serrano-Bengoechea E, Montes M, Vicente D.** *Marked decrease in the incidence and prevalence of hepatitis A in the Basque Country, Spain, 1986-2004.* Epidemiol Infect. 2007;135:402-8.
76. **Jacobsen KH, Wiersma ST.** *Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005.* Vaccine. 2010;28:6653-7.
77. **Whimbey E, Elting LS, Couch R, Lo W, Williams L, Champlin R.** *Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients.* Bone Marrow Transplant. 1994;13:437-40.
78. **Ljungman P, Andersson J, Aschan J, Barkholt L, Ehrnst A, Johansson M et al.** *Influenza A in immunocompromised patients.* Clin Infect Dis. 1993;17:244-7.
79. **Zambon M, Bull T, Sadler CJ, Goldman JM, Ward KN.** *Molecular epidemiology of two consecutive outbreaks of parainfluenza 3 in a bone marrow transplant unit.* J Clin Microbiol. 1998;36:2289-93.
80. **Engelhard D, Nagler A, Hardan I, Morag A, Aker M, Baciú H et al.** *Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients.* Bone Marrow Transplant. 1993;11:1-5.
81. **Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, Ljungman P.** *Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation.* Transplantation. 2008;86:257-63.
82. **Ljungman P, Avetisyan G.** *Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients.* Bone Marrow Transplant. 2008;42:637-41.
83. CDC. *Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2011;60(No. RR-7):1-46.
84. **Potter J, Scott D, Roberts M, Elder A, O'Donnell B, Knight P.** *Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduce the mortality of elderly patients.* J Infect Dis. 1997;175:1-6.
85. **Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al.** *Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD.* Vaccine. 2011;29:2825-33.



Capítulo 18

VACUNACIONES PARA ADULTOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y EN PROGRAMAS DE HEMODIÁLISIS

JM. Bayas¹, M. Campins², S. Uriona²

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona.

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

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

Los pacientes con una función renal limitada pueden tener un riesgo mayor de padecer determinadas, procesos infecciosos y complicaciones mayores. Algunos de estos procesos son prevenibles mediante vacunación. Idealmente, la vacunación debiera realizarse en los inicios del declive de la función renal y, por supuesto, antes del comienzo del tratamiento con diálisis (1). El principal motivo de la vacunación precoz es adelantarse a la aparición de posibles complicaciones, así como lograr una mejor respuesta por parte de un sistema inmune mejor conservado (2).

El riesgo de presentar enfermedades prevenibles mediante vacunación varía ampliamente en función del grado de insuficiencia renal. Por un lado, porque la insuficiencia avanzada comporta un mayor grado de deficiencia inmunológica y, por el otro, porque la mayor instrumentación médica (p. ej., la asociada a hemodiálisis) puede favorecer la exposición a determinadas infecciones (hepatitis B, etc.).

Hepatitis B

La introducción de la hemodiálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica se acompañó de brotes de ictericia en pacientes y en personal sanitario (3). Aunque la mayoría de estas infecciones no eran graves, una buena proporción de ellas evolucionaba hacia la cronicidad. Pronto se pudo establecer que el virus de la hepatitis B (VHB), a menudo adquirido a través de transfusiones, se propagaba con facilidad en las unidades de hemodiálisis a otros pacientes y a los sanitarios.

La mayoría de los brotes de hepatitis B en unidades de diálisis se relacionaban con diversas formas de contaminación cruzada a través de superficies de trabajo, instrumental o equipo contaminado, viales multidosis de medicación, medicamentos inyectables preparados en áreas de manipulación de muestras de sangre o personal sanitario que atendía simultáneamente a pacientes infectados y susceptibles (4-7).

Diversas recomendaciones (de los *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC] y de otros organismos) (8), consiguieron ya en la era prevacunacional una drástica reducción del VHB. Las recomendaciones referidas incluían, entre otras, vigilancia serológica de pacientes y sanitarios, aislamiento de los pacientes con antígeno de superficie del virus de la

hepatitis B (HBsAg) positivo en unidades específicas, equipos específicos para pacientes infectados, así como aspectos relacionados con la limpieza, la desinfección y la esterilización (material, superficies, equipos, etc.) o el uso de guantes. En un estudio de seguimiento ya clásico, de Alter et al (9), realizado en Estados Unidos, se halló una disminución en la prevalencia de HBsAg en pacientes en hemodiálisis desde 3% en 1977 hasta 0,5% en 1982. El mismo estudio encontró que la proporción de portadores de HBsAg en el personal sanitario se redujo durante el mismo periodo de 2,6% a 0,5%. Otros estudios mostraron también una notable disminución en la incidencia de infección por VHB entre los pacientes en hemodiálisis (10).

Actualmente, el riesgo de infección por VHB en las unidades de hemodiálisis es bajo. Las causas fundamentales son las menores oportunidades de exposición a sangre contaminada gracias al empleo de eritropoyetina recombinante, la aplicación consecuente de las precauciones estándar (11) y la vacunación de sanitarios y pacientes. Todos estos factores han contribuido a la existencia de una prevalencia menor de infectados y, por tanto, a una probabilidad menor de contacto con las fuentes de infección. No obstante, hay un riesgo residual, vinculado a transgresiones de las precauciones estándar o a otras causas, por lo que resulta recomendable iniciar la vacunación antes de que la indicación de hemodiálisis se haya establecido.

Gripe

Las personas con enfermedades crónicas que requieren cuidados médicos continuados, como la insuficiencia renal en sus diversos grados, pueden tener un riesgo mayor de complicaciones cuando presentan procesos de tipo infeccioso (12). La infección por virus de la gripe puede exacerbar estas enfermedades (13). Como ya fue comentado en el capítulo sobre "Vacunaciones para adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas", la infección gripal favorece, además, el desarrollo de neumonías bacterianas, fundamentalmente por microorganismos capsulados (*Streptococcus pneumoniae* y otros).

Enfermedad neumocócica

Los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en estadios más avanzados, presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades neumocócicas, presentar formas más graves y

sufrir complicaciones mayores. *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente de neumonía en pacientes con insuficiencia renal y la vacunación antineumocócica es un factor protector frente a la mortalidad por esta causa (14).

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Hepatitis B. Eficacia y efectividad de la vacunación

La inmunogenicidad de la vacuna de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis es menor que en adultos inmunocompetentes. Con 3 dosis de vacuna, la tasa de seroprotección (anti-HBsAg \geq 10 mUI/ml) es de aproximadamente un 64% (rango, 34-88%) (15-17). Con pautas de cuatro dosis se alcanza un 86% (rango, 40-98%) (15, 18, 19). La infección concurrente por virus de la hepatitis C (VHC) no interfiere demasiado en la respuesta a la vacunación, si bien algunos estudios han hallado títulos de anti-HBs menores en paciente VHC positivo (20, 21).

La respuesta a la vacunación antihepatítica B es mejor cuando la función renal está más conservada, es decir, cuando todavía no se ha iniciado la hemodiálisis (1, 22).

En ensayos clínicos controlados en pacientes en hemodiálisis se ha hallado una eficacia protectora situada entre 53 y 78% (23, 24). No se han comunicado casos de infección por VHB en pacientes vacunados que mantienen títulos de anti-HBs por encima de 10 UI/ml, lo cual ha sido fehacientemente demostrado en el curso de brotes en unidades de hemodiálisis (4). En un estudio de casos y controles se demostró una reducción del riesgo de infección por VHB del 70% en pacientes en hemodiálisis a los que se había vacunado (25).

En la Tabla I se muestran las pautas de vacunación recomendadas en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica.

En personas con un estado inmunitario normal que han respondido a la serie vacunal primaria, la protección contra la hepatitis B persiste incluso cuando el título de anti-HBs se hace indetectable (26). En los pacientes en hemodiálisis que responden a la primovacuna, la pérdida de anti-HBs puede permitir un retorno a la susceptibilidad (27). Por este motivo, se recomienda vigilar periódicamente (p. ej., anualmente) la presencia de anti-HBs y administrar una dosis *booster* cuando el título caiga por debajo de 10 mUI/ml (15).

Tabla I. Dosis y pautas de vacunación contra la hepatitis B en pacientes con insuficiencia renal crónica (ver texto)

Vacuna	Prediálisis	Hemodiálisis
Engerix-B® (GSK)	20 mg de HBsAg 1 mL 0, 1 y 6 meses	40 mg de HBsAg 2 dosis de 1 mL 0, 1, 2 y 6 meses
Fendrix® (GSK)	20 mg de HBsAg 1 mL 0, 1, 2 y 6 meses	
HBvaxpro® (SP-MSD)	10 mg de HBsAg 1 mL 0, 1 y 6 meses	40 mg de HBsAg 1 mL 0, 1 y 6 meses
GSK: Glaxo SmithKline. SP-MSD: Sanofi Pasteur - Merck Sharp & Dohme.		

Un porcentaje pequeño de personas con un estado inmunitario normal no responden a la serie vacunal primaria. Una segunda tanda permite obtener respuesta en aproximadamente el 50-75% de los casos (28). En pacientes en hemodiálisis, la proporción de no respondedores es mayor y proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad renal. Una segunda tanda, con pauta de 3 ó 4 dosis, origina respuesta protectora en alrededor de un 50% de los vacunados (15). La administración de más dosis en los no respondedores a esta segunda tanda vacunal no parece deparar ningún beneficio adicional y no se recomienda de modo sistemático.

Desde hace unos años se dispone de una nueva vacuna antihepatítica B adyuvada con AS04C (Fendrix®). Se trata de un novedoso sistema adyuvante que combina el clásico hidróxido de aluminio con un lipopolisacárido detoxificado de la pared bacteriana de la *Salmonella minnesota*: el monofosforil lípido A (MPL). La singularidad de este sistema adyuvante es que tiene un efecto inmunomodulador inducido mediante la activación de receptores celulares de la inmunidad innata, tipo-Toll 4 (TLR4) (29). Este sistema adyuvante se emplea también en la vacuna Cervarix® frente al virus del papiloma humano, donde ha mostrado alta inmunogenicidad y protección cruzada contra genotipos virales no incluidos en la vacuna (30).

Esta vacuna adyuvada con AS04C favorece la respuesta inmune y el mantenimiento de la protección en pacientes con insuficiencia renal (31, 32). Actualmente, está autorizada para pacientes en prediálisis y en hemodiálisis de edad \geq 15 años, con pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses).

Gripe. Eficacia y efectividad de la vacunación

Se dispone de escasa información sobre la efectividad de la vacunación antigripal en personas no ancianas con insuficiencia renal. Un estudio publicado en 2005, realizado en Holanda en pacientes menores de 65 años afectados de diversas enfermedades asociadas a mayor riesgo de infección gripal o sus consecuencias, halló una reducción en el número de ingresos hospitalarios del 87% (IC 95%= 39-97%), y del 78% (IC 95%= 39-92%) en la mortalidad por cualquier causa (33). Se estima que la efectividad de la vacunación antigripal en pacientes con insuficiencia renal y otras enfermedades crónicas es similar a la observada en personas de la misma edad pero sin comorbilidad (34). Sin embargo, la respuesta vacunal podría ser menor en pacientes en diálisis (35).

Enfermedad Neumocócica. Eficacia y efectividad de la vacunación

En el capítulo sobre “Vacunaciones para adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas” y en la Tabla I de ese capítulo, se recogen diversos estudios observacionales referentes a la eficacia y efectividad de la vacuna antineumocócica de polisacáridos capsulares 23-valente (VNP-23), realizados en pacientes adultos con afecciones diversas. La mayor parte de ellos han hallado protección frente a la enfermedad invasora en pacientes inmunocompetentes. Los pacientes con insuficiencia renal pueden responder adecuadamente a las vacunas de polisacáridos en los estadios iniciales de la enfermedad. Aunque los enfermos en hemodiálisis pueden presentar una menor respuesta vacunal, la vacunación antineumocócica con VNP-23 se ha asociado a una reducción de la mortalidad en estos pacientes (36).

Actualmente también está disponible la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC-13), cuyo uso está autorizado ya en España para niños y adultos de cualquier edad (37). Se dispone de poca evidencia sobre la eficacia de esta vacuna en adultos con patología renal, sin embargo, los estudios sobre la inmunogenicidad de esta vacuna en adultos muestran que induce una mayor respuesta inmune que VNP-23 para la mayoría de los serotipos compartidos y que la administración de dosis subsiguientes incrementa la respuesta inmune. Este efecto *booster* no se observa con la vacuna polisacárida no conjugada (38).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Hepatitis B. Recomendaciones

Hay acuerdo generalizado entre diversos y numerosos organismos oficiales y sociedades científicas en recomendar la vacunación antihepatítica B a los pacientes en hemodiálisis y a los candidatos a ella. Entre muchas otras entidades, los *Centers for Disease Control and Prevention* (15) de Estados Unidos, el *Department of Health* del Reino Unido (39) o el *Viral Hepatitis Prevention Board* en Europa (40) han recomendado la vacunación.

Con el fin de favorecer una respuesta mejor y prevenir de forma temprana el riesgo de infección, la vacunación debe iniciarse en la fase temprana de la enfermedad renal. Tras la primovacuna debe comprobarse la respuesta (título de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml). En los respondedores, debe realizarse un examen serológico de forma periódica y administrar una dosis *booster* si el título desciende por debajo del nivel señalado. Los pacientes en programa de trasplante y los ya trasplantados deben ser asimismo vacunados si no lo han sido con anterioridad.

Gripe. Recomendaciones

Numerosos organismos, servicios de salud pública y sociedades científicas de diferentes países recomiendan la vacunación antigripal a niños y adultos afectados de patología renal crónica (41). En Europa, en el estudio Venice –realizado en colaboración con el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) en 2009 (42)– se encontró que la vacunación antigripal en los pacientes con insuficiencia renal es recomendada en 27 de los 29 países analizados.

Enfermedad Neumocócica. Recomendaciones

Numerosos organismos, servicios de salud pública y sociedades científicas de diferentes países (37, 43, 44) recomiendan la vacunación antineumocócica a los pacientes con enfermedad renal crónica.

Se recomienda la administración de una dosis de VNC-13, seguida de una dosis de VNP-23, con un intervalo mínimo de 8 semanas. Si el paciente ya ha recibido alguna dosis de VNP-23, se recomienda la administración de una dosis de VNC-13, con un intervalo mínimo de 12 meses entre ambas. También debe administrarse una segunda dosis de VNP-23 a los 5 años de la primera.

A partir de los 65 años, está indicada la administración de una dosis adicional de VNP-23, independientemente del número de dosis recibidas hasta entonces, pero respetando un intervalo mínimo de 5 años desde la última dosis.

CONCLUSIONES

La vacunación contra la hepatitis B en sujetos susceptibles debe realizarse tan pronto se inicia el deterioro de la función renal y antes del inicio de la hemodiálisis. La aplicación sistemática de esta estrategia hace virtualmente imposible la infección por VHB en estos pacientes. Al beneficio individual hay que añadir el colectivo, al prevenirse así brotes en las unidades de diálisis por la existencia de la inmunidad de grupo.

La vacunación antineumocócica con las vacunas actualmente disponibles, debe realizarse, asimismo, precozmente por los potenciales beneficios que depara.

La vacunación antigripal debe realizarse anualmente con las vacunas recomendadas por la OMS.

Como con cualquier persona, sana o enferma, deben evaluarse otras posibles necesidades de vacunación (tétanos-difteria, sarampión-rubéola-parotiditis, varicela, etc.) en caso de susceptibilidad.

Correspondencia:

José María Bayas Rodríguez
Mandri, 62, ático 2.^a. 08022 Barcelona (España)
Correo electrónico: jmbayas@clinic.ub.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bayas JM, Campins M. Vacunaciones para adultos con insuficiencia renal crónica y en programas de hemodiálisis. *Vacunas* 2010; 11 (Supl 2): 133-7.
2. Soni R, Horowitz B. Immunization in end-stage renal disease: opportunity to improve outcomes. *Semin Dial.* 2013;26(4):416-26.
3. Eastwood JB, Curtis JR, Wing AJ, de Wardener HE. Hepatitis in a maintenance haemodialysis unit. *Ann Intern Med* 1968;69:59-66.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients-California, Nebraska, and Texas, 1994. *MMWR* 1996;45:285-9.
5. Lanini S, Puro V, Lauria FN, Fusco FM, Nisii C, Ippolito G. Patient to patient transmission of hepatitis B virus: a systematic review of reports on outbreaks between 1992 and 2007. *BMC Med.* 2009;7:15.
6. Alter MJ, Ahtone J, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission associated with a multipledose vial in a hemodialysis unit. *Ann Intern Med* 1983;99:330-3.
7. Niu MT, Penberthy LT, Alter MJ, Armstrong CW, Miller GB, Hadler SC. Hemodialysis-associated hepatitis B: report of an outbreak. *Dialysis & Transplantation* 1989;18:542-6.
8. CDC. Hepatitis: control measures for hepatitis B in dialysis centers. Atlanta, GA: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Services, CDC, 1977. HEW publication no. (CDC) 78-8358 (Viral Hepatitis Investigations and Control Series).
9. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986;153:1149-51.
10. Najem GR, Louria DB, Thind IS, et al. Control of hepatitis B infection: the role of surveillance and an isolation hemodialysis center. *JAMA* 1981;245:153-7.
11. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
12. Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial.* 2012;16(3):226-31.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54 (No. RR-8).
14. Viasus D, Garcia C, Cruzado JM, Adamuz J, Verdaguier R, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;26:2899-906.

15. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients*. MMWR 2001;50(RR-5):1-46.
16. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes W, and the Dialysis Vaccine Trial Study Group. *Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy*. N Engl J Med 1984;311:496-501.
17. De Graeff PA, Dankert J, de Zeeuw D, Gips CH, van der Hem GK. *Immune response to two different hepatitis B vaccines in haemodialysis patients: a 2-year follow-up*. Nephron 1985;40:155-60. Carletti P, Bibiano L, Boggi R, et al. *HBV infection in hemodialysis patients: monitoring and prevention*. Nephron 1992;61:269-70.
18. Bruguera M, Cremades M, Mayor A, Sánchez Tapias JM, Rodés J. *Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients*. Postgrad Med J 1987;63(Supp 2):155-8.
19. Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. *Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients*. Vaccine 1990;8(Suppl):S47-9.
20. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuño J. *Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection*. Am J Nephrol 1996;16:95-7.
21. Cheng C-H, Huang C-C, Leu M-L, Chiang C-YF, Wu M-S, Lai P-C. *Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection*. Vaccine 1997;15:1353-7.
22. Fraser GM, Ochana N, Fenyves D, et al. *Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients*. J Hepatol 1994;21:450-4.
23. Crosnier J, Jungers P, Couroucé A-M, et al. *Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: II, haemodialysis patients*. Lancet 1981;1:797-800.
24. Desmyter J, Colaert J, De Groote G, et al. *Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff: double-blind placebo-controlled trial*. Lancet 1983;2:1323-8.
25. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. *Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis 1999;33:356-60.
26. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, Coleman P, Alter MJ. *Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States*. Arch Intern Med 1997; 157:2601-5.
27. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes W, and the Dialysis Vaccine Trial Study Group. *Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy*. N Engl J Med 1984;311:496-501.
28. Averbhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. *Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection*. Am J Prev Med 1998;15:1-8.
29. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F et al. *Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only*. Vaccine 2006; 24:5937-49.
30. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. Lancet 2009;374:301-14.
31. Boland G, Beran J, Lievens M, Sasadeusz J, Denticio P, Nothdurft H, Zuckerman JN, Genton B, Steffen R, Loutan L, Van Hattum J, Stoffel M. *Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04*. Vaccine 2004;23:316-20.
32. Kong NC, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM et al. *A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients*. Kidney Int 2008;73:856-62.
33. Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA et al. *Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study*. Arch Intern 2005;165:274-280.
34. Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB, Levandowski RA. *Influenza Vaccine-Inactivated*. In: Plotkin S, Orenstein WA, editors. Vaccines. Philadelphia, PA: Saunders, 2004; p. 339-70.
35. Krairitichai U, Chittaganpitch M. *Efficacy of the trivalent influenza vaccination in Thai patients with hemodialysis or kidney transplant compared with healthy volunteers*. J Med Assoc Thai. 2013 Mar;96 Suppl 3:S1-7.
36. Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, Collins AJ. *The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant. 2011 Sep;26(9):2934-9. doi: 10.1093/ndt/gfq853. Epub 2011 Feb 11.
37. Vilca LM, Rodrigo JA, Campins M, Bayas JM. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Protocolo de vacunación de adultos con insuficiencia renal crónica y en programas de diálisis renal*. 2012. Disponible en: <http://www.sempsph.com/es/documentos-sempsph/medicina-clinica-preventiva>
38. Domínguez V, Arrazola P, Campins M, Chamorro J, de Diego J, Fenoll A, Gil A, Mollar J, Quintas C, Torres Lana A. *Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica*. Medicina Preventiva 2012; 18(3):29-44.
39. Disponible en: <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/-Pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx>
40. Viral Hepatitis Prevention Board. *Hepatitis B vaccination: How to reach risk groups*. Viral Hepatitis Prevention Board meeting, Ghent, Belgium, March 15-16, 2001. Viral Hepatitis 2001; 10.1.
41. CDC. *Guidelines for Vaccinating Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), December 2012*. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf>
42. Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Lopalco PL, Weber JT, Johansen K, Dematte L, Salmaso S, Stefanoff P, Greco D, Dorleans F, Polkowska A, O'Flanagan D. *VENICE project gatekeepers group. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009*. Euro Surveill. 2010;15(44). pii: 19700.
43. 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 (40): 816-9*.
44. *Publicly funded Immunization Programs in Canada - High Risk Groups (as of March 2013)*. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-2-eng.php>

Capítulo 19

VACUNACIONES PARA ADULTOS ASPLÉNICOS

M. Campins¹, JM. Bayas², X. Martínez¹, J. Caro¹

¹Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

²Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona.

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

El bazo es un órgano del sistema reticuloendotelial, que contiene aproximadamente el 25% de la masa linfoidea total y gran número de macrófagos. Desempeña un papel importante en la defensa del huésped frente a la infección, al actuar como filtro de bacterias circulantes y de parásitos intracelulares, y facilitar la fagocitosis de bacterias capsuladas mediante su opsonización. En la Tabla I se indican las principales causas o enfermedades asociadas con asplenia.

Las personas con asplenia anatómica o funcional son más susceptibles a padecer infecciones bacterianas graves, de letalidad elevada (1). Un subgrupo especial lo constituyen los enfermos con drepanocitosis, cuya predisposición a las infecciones es elevada y se debe a varios factores (2):

1. Aumento del *turnover* de la médula ósea, a consecuencia de la anemia hemolítica crónica: riesgo de infecciones por parvovirus.
2. Disfunción y baja perfusión esplénica, con disminución de la capacidad de opsonización de bacterias capsuladas y parásitos intracelulares. Aunque en ausencia de bazo el hígado puede realizar esta función, se requieren concentraciones elevadas de anticuerpos específicos circulantes y un sistema del complemento intacto.
3. Escasa perfusión ósea con predisposición a la isquemia y a los infartos óseos que dan lugar a un mayor riesgo de osteomielitis.

4. Necesidad de transfusiones frecuentes de sangre, lo que aumenta el riesgo de infecciones víricas de transmisión sérica, como la hepatitis B o la hepatitis C.

5. Sobrecarga de hierro debido a las transfusiones, que aumenta la susceptibilidad a las infecciones por *Yersinia enterocolitica*.

S. pneumoniae sigue siendo el agente causal más frecuente de sepsis y de meningitis en los pacientes con asplenia anatómica o funcional, a pesar de la disponibilidad de vacunas efectivas para la prevención de las formas invasoras de esta infección y de la profilaxis antibiótica sistemática (3). Los serotipos más frecuentes son el 6, 14, 18, 19 y 23, que son los responsables del 74% de las bacteriemias en estos enfermos en los EE.UU. (4). Entre el 50-90% de los episodios de sepsis fulminante (*overwhelming postsplenectomy infection*) están ocasionados por este microorganismo y su letalidad es superior al 50% (4, 5). Por el contrario, el riesgo de sepsis y meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b (6-8% del total) ha disminuido considerablemente en muchos países gracias a la inmunización sistemática y a la reducción secundaria de la circulación de este microorganismo en la población. La frecuencia de infección por *Neisseria meningitidis* no supera el 3-4% (5).

La frecuencia real de sepsis en estos enfermos no se conoce con exactitud debido a la ausencia de estudios de seguimiento adecuados. Sin embargo, el riesgo de infección probablemente persiste durante toda la vida, y se estima en una frecuencia alrededor del 5% (6). La mayoría de infecciones ocurren en los dos primeros años después de la esplenectomía y hasta un tercio se manifiestan en los 5 años siguientes, aunque se han descrito casos de sepsis fulminante hasta 20 años después (4). Este riesgo es superior en los pacientes con enfermedades de base hematológicas o inmunológicas que en los traumáticos, con cifras de incidencia según diferentes estudios de 0,7 a 4 casos por 1.000 pacientes-año en los primeros y de 0,3 a 2,7 por 1.000 en los últimos (7-9). En los pacientes afectados de drepanocitosis el riesgo es superior y de aparición muy precoz (a partir de los 3 meses de vida); la incidencia de sepsis oscila entre 1,6 y 9,7 por 100 personas-año, dependiendo de la edad (5,8-8 en niños menores de 5 años, 1,1 en los de 5 a 9 años y 0,6 en los mayores de 10 años) (10).

En los últimos años, diversas publicaciones han llamado la atención sobre la relevancia de las complicaciones infecciosas en estos enfermos y la importancia de las medidas preventivas, que incluyen la profilaxis antibiótica, la inmunización y la educación sanitaria de los pacientes. Sin embargo, y a pesar de que muchas de estas infecciones pueden prevenirse de forma

Tabla I. Causas de asplenia

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Congénita: síndrome de Ivemark 2. Posquirúrgica: traumatismos, tumores, enfermedades hematológicas 3. Funcional (hipoesplenismo funcional): <ul style="list-style-type: none"> • Drepanocitosis • Talasemia mayor • Esferocitosis • Púrpura trombocitopénica idiopática • Anemia hemolítica autoinmune • Enfermedades linfoproliferativas: linfomas, leucemias crónicas... • Lipidosis • Hipertensión portal • Trasplante progenitores hematopoyéticos • Miscelánea: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis herpetiforme |
|--|

eficaz mediante la vacunación, y de que esta estrategia preventiva es aceptada de forma unánime por los comités internacionales de expertos (11-15), las coberturas vacunales siguen siendo bajas, como muestran datos de diferentes estudios publicados (Tabla II).

En España, Galán y Oliva han realizado una revisión de la profilaxis antiinfecciosa en pacientes esplenectomizados de Menorca en el periodo de 1978 a 2000 y han observado que sólo el 62,7% han recibido la vacuna antineumocócica, el 32,8% la anti-Hib y el 7,5% la antimeningocócica (16). Estudios similares realizados en diversas regiones de Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia detectan resultados similares, con porcentajes que oscilan entre el 32 y el 74%, con tendencia a incrementarse en los últimos años, aunque la mayoría de pacientes recibieron las vacunas después de la esplenectomía y sólo en el 15% de los casos constaba esta información en las historias clínicas (17-22). Waghorn ha analizado el cumplimiento de las medidas preventivas en una serie de 77 pacientes con asplenia que padecieron una sepsis fulminante, con una mortalidad del 50%, y observa que sólo el 31% había recibido la vacuna antineumocócica (4). Según datos de los pacientes esplenectomizados entre 1995 y 2002 en un hospital de tercer nivel de Barcelona, la cobertura para la vacuna antineumocócica fue del 63,6% y las de Hib y antimeningocócica de sólo el 19,6% y el 11,3%, respectivamente (Campins, comunicación personal).

Es necesario, por tanto, poner en marcha programas vacunales específicos para estos pacientes que incluyan registros informatizados de las vacunas administradas, listas de comprobación (*checklist*) y sistemas de alerta, tanto para el profesional como para el propio paciente, para conseguir incrementar las coberturas actuales.

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Aunque existen pocos estudios controlados que demuestren la eficacia de las vacunas indicadas en estos enfermos, la capacidad de un paciente asplénico de desarrollar una adecuada respuesta de anticuerpos tras la administración de una vacuna se relaciona más con la edad en el momento de la esplenectomía y con la presencia de enfermedades inmunosupresoras, que con la asplenia por sí misma. En los pacientes esplenectomizados a causa de un traumatismo, la inmunoge-

nicidad vacunal es similar a la observada en controles sanos (23). Sin embargo, Molrine y colaboradores sugieren que los pacientes con asplenia, presentan una respuesta posvacunal de tipo IgM inferior a la de los controles sanos, hecho observado tanto con la vacuna antineumocócica como con la anti-Hib (24). Además, las concentraciones de anticuerpos con capacidad opsonizante son inferiores en los vacunados en los 7 primeros días postesplenectomía que en los inmunizados 14 días después (23).

Dos estudios realizados en Dinamarca, uno que incluye 280 niños y otro 200 adultos, sugieren porcentajes elevados de efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente con ausencia de casos de sepsis fulminante; los 4 casos de sepsis neumocócica que se produjeron en un periodo de seguimiento de 13 años fueron debidos a serotipos no incluidos en la vacuna (25, 26). Un estudio más reciente, realizado también en Dinamarca, en una cohorte de 561 pacientes esplenectomizados entre 1984 y 1993, muestra también una reducción significativa del riesgo de bacteriemia de cualquier etiología en los vacunados (efectividad: 75%; IC95%: 37-90) (27). Butler y colaboradores han sugerido que la efectividad de esta vacuna es superior en los enfermos con asplenia (efectividad: 77%; IC95%: 14-95) que en los afectados de otras enfermedades crónicas en las que está recomendada la inmunización (28). En la Tabla III se resumen los estudios de efectividad de la vacunación antineumocócica 23-valente publicados hasta estos momentos.

La disponibilidad de las vacunas conjugadas, de mayor inmunogenicidad y eficacia, puede representar un paso notable en la prevención de estas infecciones en los enfermos con asplenia. En un trabajo que ha evaluado la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente y de la revacunación con vacuna 23-valente en niños con drepanocitosis comparadas con las observadas en niños sanos, no ha detectado diferencias significativas en la respuesta entre ambas cohortes de niños, con un incremento importante y significativo de las concentraciones de anticuerpos frente a los serotipos incluidos en la vacuna 7-valente después de la revacunación con 23-valente (29). Vernacchio et al observan resultados similares en un grupo de pacientes de entre 4 y 30 años, con concentraciones superiores de anticuerpos en los primovacunados con 7-valente y revacunados con 23-valente que en aquellos que sólo habían recibido vacuna no conjugada (30). Según un ensayo

Tabla II. Principales estudios sobre coberturas vacunales en esplenectomizados

Autor	País	Año	Cobertura vacunal (%)		
			Neumocócica	Anti-Hib	Meningocócica
Galán	España	1978-00	62,7	32,8	7,5
Kyaw	Escocia	1988-98	88	70	1
Kind	EE. UU.	1988-91	73,3	-	-
Brigden	Canadá	2000	68	-	-
Siddins	Australia	1990	60	-	-
Ejstrud	Dinamarca	1984-93	62	-	-
Kinnersley	Inglaterra	1975-90 1986-90	16 35,5	- -	- -
Campins	España	1995-02	63,6	19,6	11,3

Tabla III. Estudios de efectividad de la vacunación antineumocócica en pacientes con asplenia

Autor (país, año)	Tipo de estudio	Población (N)	Vacuna	Efectividad % (IC 95%)
Konradsen et al (Dinamarca, 1991)	Cohortes	Niños <15 a. (280)	23-v	No calculada
Butler et al (EE. UU., 1993)	Caso-control	Adultos	23-v	77% (14-95)
Abilgaard et al (Dinamarca, 1994)	Cohortes	Adultos (200)	23-v	No calculada
Ejstrud et al (Dinamarca, 2000)	Cohortes	Todas las edades (561)	23-v	75% (37-90)

clínico, la revacunación con vacuna conjugada heptavalente después de un intervalo mínimo de 3 años tras la primovacuna con vacuna polisacarídica 23-valente, induce una respuesta significativamente superior (31). El estudio que incluye un mayor número de pacientes adultos con asplenia inmunizados con vacuna conjugada es el realizado por Stanford et al (32) con una buena inmunogenicidad y seguridad. Se requieren, sin embargo, estudios que evalúen la respuesta y seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en pacientes naïve y en los primovacunados con 23-valente.

En relación a las vacunas antineumocócicas, se dispone de pocos estudios de inmunogenicidad de la vacuna C conjugada en pacientes con asplenia, aunque los resultados sugieren diferencias en la respuesta según el tipo de asplenia, lo que condiciona la necesidad de aumentar el número de dosis en pacientes con asplenia de causa médica o inmunodeprimidos (33-35).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Se han publicado guías de consenso internacionales y nacionales para la inmunización de estos pacientes (11, 12, 13, 36, 37, 38).

- Guía para la prevención de las infecciones en pacientes con asplenia anatómica o funcional y grado de evidencia de las recomendaciones (*Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force*) (11, 12, 36).
- Protocolo de inmunizaciones y profilaxis antineumocócica en las personas con drepanocitosis (*American Academy of Pediatrics*) (13).

En general, la asplenia *per se* no contraindica la administración de ninguna vacuna, ni inactivada ni atenuada. La reactividad vacunal es comparable a la observada en personas sanas.

Las recomendaciones vacunales son las siguientes:

PRINCIPIOS GENERALES

1. Valorar momento de la vacunación.
2. Pauta vacunal con intervalos mínimos de vacunación y control de la respuesta vacunal.

Momento de la vacunación:

- *Esplenectomía programada*: se recomienda vacunar como mínimo 2 semanas antes de la cirugía. Si no se dispone de este plazo, se procederá a vacunar en cualquier momento antes de la cirugía.
- *Esplenectomía urgente*: se recomienda vacunar preferiblemente a los 14 días post-intervención y siempre antes del alta hospitalaria.
- *Esplenectomía o asplenia funcional en enfermos inmunodeprimidos*: siempre que sea posible, vacunar antes del inicio

del tratamiento inmunosupresor. Si la vacunación se realiza durante el periodo en que el paciente está con tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o radioterapia, deberá revacunarse a partir de 3 meses de finalizar dicho tratamiento.

Vacuna antineumocócica: se recomienda a todos los pacientes con asplenia (nivel evidencia A).

Pauta vacunal:

- *Niños de 2-6 meses de edad*: 3 dosis de vacuna antineumocócica conjugada, seguidas de una dosis de refuerzo a partir de los 12 meses de vida (2, 4, 6, 12 meses) y vacunación secuencial con vacuna no conjugada 23v a partir de los 2 años de vida.
- *Niños de 7-11 meses de edad*: 2 dosis de vacuna antineumocócica conjugada, seguidas de una dosis en el segundo año de vida y vacunación secuencial con vacuna no conjugada 23v a partir de los 2 años de vida.
- *Niños de 12-23 meses de edad*: 2 dosis de vacuna conjugada y vacunación secuencial con vacuna no conjugada 23v a partir de los 2 años de vida.
- *Niños mayores de 24 meses*: 1 dosis de vacuna conjugada y vacunación secuencial con vacuna no conjugada 23v a los 2 meses de la anterior.
- *Adultos*: 1 dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13v. Revacunación con 1 dosis de vacuna no conjugada 23v a los 2 meses de la anterior.

El intervalo mínimo entre dosis sucesivas de vacuna antineumocócica conjugada es de 1 mes. El intervalo mínimo entre una dosis de vacuna antineumocócica conjugada y una de no conjugada es de 2 meses. En las personas primovacunadas con vacuna antineumocócica no conjugada 23v, debe esperarse un intervalo de 12 meses hasta la administración de la vacuna conjugada 13v.

Revacunación: se debe administrar una dosis de recuerdo de vacuna no conjugada 23v a los 3 años de la anterior en niños menores de 9 años. A partir de esta edad, la dosis de recuerdo se administrará a los 5 años de la anterior.

Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib): se recomienda a todos los pacientes con asplenia (nivel evidencia A).

Pauta vacunal:

- *Niños de 2-6 meses de edad*: 3 dosis con un intervalo mínimo de 1 mes.
- *Niños de 7-11 meses de edad*: 2 dosis con un intervalo mínimo de 1 mes.
- *Niños ≥ 12 meses*: 1 dosis.
- *Adultos*: 1 dosis.

No es necesario revacunar.

En pacientes con asplenia y que se encuentren inmunodeprimidos se recomienda realizar un control serológico posvacunal a los 30 días de la vacunación. Se consideran niveles protectores de anticuerpos, cifras $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$.

Vacuna antimeningocócica conjugada: en España, la vacuna antimeningocócica C conjugada (MCC) es sistemática en la infancia. Las personas con asplenia no vacunadas, independientemente de su edad, deberán recibir esta vacuna (nivel evidencia B).

Pauta vacunal:

- **Niños de 2-12 meses de edad:** 2 dosis de vacuna MCC con un intervalo mínimo de 2 meses y una tercera a los 15 meses de edad.

- **Personas > 12 meses de edad:** 1 dosis de vacuna MCC.

Consideraciones especiales según tipo de asplenia (adecuar dosis según edad):

- **Asplenia traumática:** 1 dosis de vacuna antimeningocócica C conjugada.

- **Asplenia médica (β -talasemia, drepanocitosis, inmunosupresión):** 2 dosis de vacuna antimeningocócica C conjugada con un intervalo mínimo de 2 meses.

- **Pacientes con asplenia anatómica o funcional, que viajen o sean autóctonos de países de elevada endemicidad o circulación de *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, Y, W135:** 1 dosis de vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada.

Vacuna antigripal: se recomienda a todos los pacientes con asplenia (nivel evidencia B).

Pauta vacunal:

- **Niños de 6-35 meses de edad:** 2 dosis con un intervalo de 1 mes (mitad de dosis: 0,25 ml).

- **Niños de 3-9 años de edad:** 2 dosis con un intervalo de 1 mes (dosis de 0,5 ml).

- **Personas > 9 años de edad:** 1 dosis.

Revacunación anual con una única dosis.

CONCLUSIONES

Las personas con asplenia anatómica o funcional tienen un riesgo elevado de padecer infecciones por bacterias capsuladas, de elevada letalidad.

Las medidas de control más importantes para la prevención de las infecciones en estos pacientes son la vacunación, la profilaxis antibiótica y la educación sanitaria.

La evidencia científica y los comités de consenso nacionales e internacionales recomiendan la vacunación antineumocócica, anti-Hib y antimeningocócica en los pacientes con asplenia. La vacunación antigripal anual es también una medida adicional indicada.

Se requieren programas vacunales específicos y estrategias de inmunización para lograr incrementar las coberturas actuales en estos enfermos.

Correspondencia:

M. Campins Martí

Doctor Roux, 103 ático. 08017 Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001;43:182-6.
2. Wing-Yen Wong. Prevention and management of infection in children with sickle cell anemia. *Pediatr Drugs.* 2001;3:793-801.
3. Jenks PJ, Jones E. Infections in asplenic patients. *Clin Microbiol Infect.* 1996; 1:266-272.
4. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol.* 2001;54:214-8.

5. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg.* 1991;78:1031-8.

6. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:693-707.

7. Styrt BA. Risk of infection and protective strategies for the asplenic patient. *Infect Dis Clin Pract.* 1996;5:94-100.

8. Aavistland P, Froholm LO, Hoiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet.* 1994;344:1504.

9. Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg.* 1991;78:716-21.

10. Overturf GD. Infections and immunizations of children with sickle cell disease. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1999;14:191-218.

11. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ.* 1996;312:430-4.

12. Davies JM, Barnes R, Milligan D. British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med.* 2002;2:440-3.

13. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2002;109:526-35.

14. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:657-60.

15. Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:697-710.

16. Galán P, Oliva E. Revisión de la profilaxis infecciosa en pacientes esplenectomizados en la isla de Menorca. *Med Clin (Barc).* 2001;117:771-2.

17. Ejstrud P, Hansen JB, Andreasen DA. Prophylaxis against pneumococcal infection after splenectomy: a challenge for hospitals and primary care. *Eur J Surg.* 1997;163:733-8.

18. Kind EA, Craft C, Fowles JB et al. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: missed opportunities. *Am J Infect Control.* 1998;26:418-22.

19. Siddins M, Downie J, Wise K, O'Reilly M. Prophylaxis against postsplenectomy pneumococcal infection. *Austr N Z Surg.* 1990;60:183-7.

20. Brigden ML, Pattullo A, Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol.* 2000;65:25-9.

21. Kyaw MH, Holmes EM, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. A survey of vaccine coverage and antibiotic prophylaxis in splenectomised patients in Scotland. *J Clin Pathol.* 2002;55:472-4.

22. Kinnnersley P, Wilkinson CE, Srinivasan J. Pneumococcal vaccination after splenectomy: survey of hospital and primary care records. *BMJ.* 1993;307:1398-9.

23. Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-postoperatively. *J Trauma.* 2002;53:1037-42.

24. Molrine DC, Siber GR, Samra Y, et al. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis.* 1999;179:513-7.

25. Konradsen HB, Henrichsen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:423-7.

26. Abilgaard N, Nielsen JL. Pneumococcal septicemia and meningitis in vaccinated splenectomised adult patients. *Scand J Infect Dis.* 1994;26:615-7.

27. Ejstrud P, Kristensen B, Bach Hansen J, Meldgaard K, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:521-5.

28. 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.

29. O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 among infants with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2000;106:965-72.

30. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1998;133:275-8.

31. Smets F, Bourgois A, Vermeylen C, Brichard B, Slamuylders P, Leyman S et al. *Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine*. *Vaccine*. 2007;25:5278-82.
32. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrenhewet S, Phin N et al. *Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals*. *Hum Vacc*. 2009;5:85-91.
33. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C. *Immune response to meningococcal serogroup C vaccine in asplenic individuals*. *Infect Immun*. 2004;72:332-7.
34. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, de Voer RM, Berbers GA, van Velzen-Blad H, Vlamincx BJ, Biesma DH, Rijkers GT. *Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:611-8.
35. Spolou V, Tzanakaki G, Lekka S, Chouliaras G. *Natural and vaccine-induced immunity to Neisseria meningitidis serogroup C in asplenic patients with B-talasemia*. *Vaccine*. 2011;29:4435-8.
36. Davies JM, Lewis M, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs P. *Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force*. *Br J Haematol*. 2011;155:308-317.
37. Kim HS, Kriegel G, Aronson MD. *Improving the preventive care of asplenic patients*. *Am J Med*. 2012;125:454-6.
38. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML, grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2012;75: 413.e1-413.e22.



Capítulo 20

VACUNACIONES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

MC. Sáenz, A. Gil, P. Carrasco

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

A finales del año 2011, el número estimado de personas que vivían con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo era de 34,2 millones.

Durante ese periodo hubo 2,7 millones de nuevos casos y un total de 1,8 millones de personas fallecieron a causa del sida, en su mayoría por un acceso deficiente a servicios de prevención y tratamiento. La pandemia de VIH sigue siendo la más grave de las enfermedades infecciosas a las que se enfrenta la salud pública (1).

La infección por VIH sigue siendo un problema de salud pública relevante en nuestro país. Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 80.827 casos de sida. Tras alcanzar su nivel más alto a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados de sida ha experimentado un progresivo declive. En el año 2010 se notificaron 1.162 casos diagnosticados. Las tasas de nuevos diagnósticos de VIH son similares a las de otros países de Europa occidental, aunque superiores a la media del conjunto de la Unión Europea (2).

En el año 2010 se produjeron en España un total de 382.047 fallecimientos, de los cuales 1.020 (2,7 por 1.000) fueron por VIH/sida. De éstos, 813 (79,7%) se produjeron en hombres y 207 (20,3%) en mujeres. La tasa de mortalidad global por VIH/sida fue de 2,21 por 100.000 habitantes (3).

A pesar de todo esto, en España actualmente los niveles de transmisión del VIH son mucho menores que en épocas pasadas, aunque la transmisión sexual sigue siendo elevada, ha habido un descenso importante de la incidencia y mortalidad por SIDA y una estabilización del número de personas vivas infectadas y además las infecciones por VIH no diagnosticadas impiden una mayor efectividad de la terapia actual.

A la vista de estos datos, la lucha contra el VIH tiene que estar permanentemente activa y en ella la vigilancia epidemiológica va a ser clave, teniendo una función vital en el apoyo a las actividades de lucha contra el VIH/SIDA como son las intervenciones de prevención y la planificación de recursos asistenciales y sociales, lo que permite priorizar estrategias de actuación de acuerdo a la realidad y necesidades de cada lugar, conducir de forma eficiente los recursos limitados existentes y evaluar los resultados obtenidos con las intervenciones. Una de estas medidas va a ser la vacunación, que va a jugar un papel esencial para evitar la aparición de enfermedades, la progresión de otras y el mantenimiento de un estado de salud lo más saludable posible en estos pacientes.

En este contexto conviene destacar que el hecho de ser portador del VIH no supone una contraindicación para la vacunación, si bien hay que tener en cuenta ciertas consideraciones.

Estos pacientes, debido al deterioro de su función inmune, tienen baja respuesta inmunológica tras la administración de los preparados vacunales, por ello una vacunación temprana adquiere gran relevancia en estos enfermos, sobre todo teniendo en cuenta que una de las complicaciones más comunes de los pacientes VIH⁺ son los procesos infecciosos.

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Las vacunas atenuadas están generalmente contraindicadas, a excepción de la vacuna triple vírica, ya que el riesgo de sufrir complicaciones debidas al sarampión es superior al de la inmunización (4-7). Según las últimas recomendaciones del *CDC's Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), sólo se administraría 1 ó 2 dosis de la vacuna a personas infectadas con un número de linfocitos CD4 \geq 200 cel/ μ L.

En lo relativo a la vacuna frente a varicela, actualmente estará contraindicada solamente en aquellos pacientes con un número de linfocitos CD4 $<$ 200 cel/ μ L (6).

Aunque la tuberculosis sea una enfermedad frecuente en estas personas, no está indicada en ningún caso la vacuna BCG. En general, el resto de las vacunas vivas (fiebre tifoidea, fiebre amarilla, polio...) están contraindicadas (6, 7).

Conviene destacar para la vacunación frente a polio, que todos los adultos que están sin vacunar o cuyo estado de vacunación no está documentado, incluidas las personas con el VIH, deben recibir una serie primaria de vacunación con IPV, sobre todo aquellas personas que convivan con pacientes VIH⁺ deberán ser vacunadas con la vacuna de polio inactivada (VPI) (4, 6, 8).

En cuanto a la administración de vacunas inactivadas podemos señalar que son generalmente seguras y beneficiosas para este tipo de pacientes (6, 7).

Por las propias características de la vacuna tétanos, difteria y tos ferina acelular (Td/Tdap), al ser inactivada y seguramente inocua, podría recomendarse su administración tanto en VIH sintomáticos como asintomáticos (6, 9). Los adultos que no puedan comprobar que han recibido la serie completa de la vacunación primaria con toxoides diftérico y tetánico o que no la han completado, deben comenzar a recibir la serie primaria o completarla. La serie primaria para adultos abarca 3 dosis de vacunas (0,1 y 6-12 meses), la primera dosis

preferiblemente con Tdap. Sustituya con una dosis única de Tdap la vacuna de refuerzo de Td; después administre refuerzos con la Td cada 10 años.

La gripe puede causar graves complicaciones en los individuos infectados por el VIH, incrementándose el número de hospitalizaciones y la mortalidad. Diversos estudios señalan que la vacuna antigripal, aunque no induce cambios significativos en la respuesta inmunológica, es bien tolerada y puede ser beneficiosa para muchos pacientes afectados por la enfermedad, recomendando su vacunación (10, 11). Se recomienda una dosis anual (6).

La elevada incidencia de infecciones ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae* entre los VIH+ y los riesgos asociados a las mismas hacen recomendable la protección frente a la neumonía en estos pacientes (12). Recientes investigaciones sobre la experiencia clínica y la efectividad de la vacuna antineumocócica polisacarídica 23-valente en individuos VIH+ realizadas en distintas poblaciones y bajo la administración de terapia antirretroviral intensa, recomiendan la vacunación con dicha vacuna para reducir el riesgo de infección (13-15). De hecho, las indicaciones del ACIP recomiendan vacunar tan pronto como sea posible después de un diagnóstico de VIH (6, 7).

Los pacientes con VIH presentan un elevado riesgo frente a la enfermedad meningocócica. No existen muchos datos publicados sobre la seguridad y efectividad de las vacunas antimeningocócicas en adultos infectados con VIH. La vacuna antimeningo C o la meningocócica cuativalente ACYW-135 forman parte de los calendarios vacunales en los países desarrollados. En los adultos jóvenes (<18-25 años) que no han sido previamente vacunados, estaría recomendada la vacunación, incluidos los individuos infectados por VIH (6, 16).

Es frecuente la infección producida por el VHB entre los afectados por el VIH debido a que comparten vías de transmisión común. En estos pacientes la replicación del virus es mayor y la tendencia a la cronificación de la hepatitis B es más elevada. Hay que indicar también que los pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4 presentan baja respuesta tras la administración de la vacuna frente a hepatitis B (6, 17). Se recomienda la vacunación rutinaria con pautas 0,1 y 6 meses. Considerar un "booster" cuando la concentración de anti-HBs sea < 10 mIU/ml (4).

Sin embargo, la respuesta inmunológica tras la administración de la vacuna frente a hepatitis A es buena, apareciendo títulos de anticuerpos protectores en un porcentaje elevado en pacientes VIH+ (18). Se administrará con pauta de 2 dosis. Su eficacia protectora posiblemente es para toda la vida, aunque se considera la revacunación cuando los CD4 sean >500 células/mm³ (4, 6).

Se recomienda la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano o VPH a todas las mujeres entre los 11 y 26 años de edad (se puede aplicar desde los 9 años) que no hayan recibido toda la serie de vacunas. La serie completa comprende 3 dosis. La segunda dosis debe administrarse 2 meses después de la primera dosis; la tercera dosis debe administrarse 6 meses después de la primera dosis (4, 6).

En la Tabla I se muestran las pautas vacunales de las vacunas recomendadas en los pacientes adultos VIH+. No podemos olvidar que el grado de inmunocompromiso de cada paciente individual determinará en gran medida la respuesta a la vacunación. Pero siempre hay que tener en cuenta en estos pacientes una serie de riesgos que comienzan en la propia vacunación y acaban en las complicaciones derivadas de las enfermedades (4).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Las recomendaciones para la vacunación en personas infectadas por el VIH se basan en las características especiales que condicionan su respuesta a las vacunas.

Desde organismos como el *CDC's Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) (7) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad no se recomienda la administración de vacunas vivas en estos pacientes (19, 20). En el caso de la vacuna triple vírica, debido a la baja incidencia de la enfermedad y el nivel de anticuerpos protectores en la población adulta, la persona VIH asintomática y sin evidencias de inmunosupersión grave, puede ser vacunada. La vacuna frente a varicela estaría contraindicada solamente en aquellos pacientes con un número de linfocitos CD4 <200 cel/μL (4, 7).

Se recomiendan las principales vacunas inactivadas mostradas en la Tabla I.

Tabla I. Pauta vacunal para las vacunas inactivadas recomendadas en los adultos con infección por VIH

VACUNAS INACTIVADAS	PAUTA VACUNAL	
	Número de linfocitos T CD4+	
	<200 células/μL	≥ 200 células/μL
Tétanos, difteria, tosferina (Td/Tdap)	Sustituya con una dosis única de Tdap la vacuna de refuerzo de Td; después administre refuerzos con la Td cada 10 años.	
Vacuna antigripal	1 dosis TIV anualmente	
Vacuna antineumocócica polisacarídica	1 dosis anualmente (revacunar a los 5 años)	
Vacuna antimeningo C o cuativalente ACYW-135	1 única dosis	
Hepatitis B	3 dosis (0,1 y 6 meses)	
Hepatitis A	2 dosis (0 y 6 meses)	
Virus del papiloma humano (HPV)	3 dosis a mujeres entre 11 y 26 años de edad	

CONCLUSIONES

Destacamos que el hecho de ser portador del VIH no supone una contraindicación para la vacunación aunque debemos considerar que el grado de inmunocompromiso de cada paciente determinará su respuesta a la vacuna.

Las vacunas vivas, a excepción de la triple vírica, están contraindicadas, pero las vacunas inactivadas son generalmente seguras y beneficiosas para este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAID. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Situación de la epidemia de Sida Informe anual del ONUSIDA 2011*. Disponible en <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo/>
2. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Salud Carlos III. *Vigilancia Epidemiológica del VIH/Sida en España. Situación a 30 de junio de 2011*. Disponible http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio_2011.pdf
3. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad Instituto de Salud Carlos III. *Mortalidad por VIH/SIDA en España. Año 2010. Evolución 1981-2010*. Disponible http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/mortalidadXVIH81_10.pdf
4. Rivas P, Herrero MD, Puente S, Ramírez-Olivencia G, Soriano. *Immunizations in HIV-Infected Adults*. *AIDS Rew* 2007;9:173-87.
5. Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, Clark BM, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Ferguson TM, Macalino GE, Landrum ML. *Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults*. *Vaccine* 2011;29:2874-80.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Recommended Adult Immunization Schedule United States, 2012*. *MMWR* 2012;61:1-7.
7. National Center for Immunization and Respiratory Diseases General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 28;60:1-6.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Polyomyelitis prevention in the United States. Updates Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR* 2000;49(RR05):1-22.
9. de Juanes JR, Arrazola MP. *Vacunaciones en pacientes inmunodeprimidos*. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 877-87.
10. Amendola A, Pariani E, Viganò A, Erba P, Zappa A, Giacomet V, Tanzi E, Zuccotti GV, Zanetti A. *Influenza surveillance in a cohort of HIV-infected children and adolescents immunized against seasonal influenza*. *Vaccine*. 2010r 24;28:2700-4.
11. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NS. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008*. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-7):1-60.
12. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. *Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease*. *Lancet Infect Dis* 2004;4:445-55.
13. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. *Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study*. *Vaccine* 2004;22:2006-12.
14. Subramaniam KS, Segal R, Lyles RH, Rodriguez-Barradas MC, Pirofski LA. *Qualitative change in antibody responses of human immunodeficiency virus-infected individuals to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination associated with highly active antiretroviral therapy*. *J Infect Dis* 2003;187:758-68.
15. Gray DM, Zar HJ. *Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective*. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:208-16.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) to Vaccinate all Persons Aged 11-18 years with Meningococcal Conjugate Vaccine*. *MMWR* 2007; 56:794-5.
17. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, Wendling MJ, Vetter D, Nicolle M, Kempf-Durepaire G, Lang JM. *Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load*. *Vaccine* 2000;18:1161-5.
18. Costa-Mattioli M, Allavena C, Poirier AS, Billaudel S, Raffi F, Ferre V. *Prolonged hepatitis A infection in an HIV-1 seropositive patient*. *J Med Virol* 2002;68:7-11.
19. Dirección General de Salud Pública. *Enfermedades Vacunables. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Disponible en <http://www.msc.es/enfermedadesLesiones/enfTrasmisi/enfVacunables/pdf/recoVacunasAdultos.pdf>
20. Dirección General de Salud Pública. *Enfermedades Vacunables. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Actualización Capítulo 2.1. Vacuna de Tétanos y Difteria. Año 2009*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf

