



MEDICINA PREVENTIVA

ESPECIALIDAD DE CONSENSO



Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene



PRIMER PARTE

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

Consenso

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

J. Salleras (Coordinador), M. Campins, J. Castrodeza, J. Domínguez, J. Domínguez, J. Fernández-Crehuet, J. Fernández, R. de Chaves, J. Pastor, M.C. Saenz

Incluida en las bases de datos M.E., Índice Médico Español, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, BECS, Elsevier Bibliographic Databases, Medex, Latindex, Scopus



Empresa Editorial

EDIMSA

Editores Médicos, S.A.
C/ Alsasua, 16
Teléfono: 91 - 376 81 40
Fax: 91 - 373 99 07
E-mail: edimsa@edimsa.es
28023 Madrid
Rafael de Casanovas, 1
Teléfono: 93 - 473 99 88
Fax: 93 - 473 95 05
E-mail: edimcat@edimsa.es
08950 Esplugues de Llobregat
(Barcelona)

Director General:

Carlos Giménez Antolín

Director Publicaciones:

Adolfo Berzosa Blanco

Directora Comercial:

Raquel Morán Borjabad

© 2009 Editores Médicos, S.A.
Reservados todos los derechos
de textos e iconografía.

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

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

SV 13-R-CM

Fotocomposición:

S.G.I., S.L.

Imprime: Sprint, S.L.

Depósito Legal: M-18903-1995

ISSN: 1135-2841

Director:

V. Pastor y Aldeguer (H. U. La Princesa-Madrid)

Comité Redacción:

Dra. C. Bischofberger Valdés (N. H. S. Londres)
Dr. S. Fernández Redondo (H. U. La Princesa-Madrid)
Dra. A. Figuerola Tejerina (H. U. La Princesa-Madrid)
Dra. C. Sanz Sebastián (H. U. La Princesa-Madrid) (Directora adjunta)
Dr. J. R. Villagrasa Ferrer (H. U. La Princesa-Madrid) (Director adjunto)

Comité Editorial:

Dr. J. L. Arribas Llorente (H. U. Miguel Servet-Zaragoza)
Dr. A. Chicharro Papiri (Edimsa-Madrid)
Dr. V. Domínguez Hernández (H. U. Juan Canalejo-A Coruña)
Dr. J. Fernández-Crehuet (H. U. Virgen de la Victoria-Málaga)
Dr. V. Pastor y Aldeguer (H. U. La Princesa-Madrid)
Dr. J. Rosselló Urgell (H. U. Marqués de Valdecilla-Santander)
Dr. J. Vaqué Rafart (H. U. Vall d'Hebrón-Barcelona)

Comité Científico:

D^a. I. Albero Andrés
(H. U. Vall d'Hebrón-Barcelona)
Dr. J. M. Arévalo Alonso
(H. de Tagorritxu-Vitoria)
Dr. J. L. Arribas Llorente
(H. U. Miguel Servet-Zaragoza)
Dr. A. Asensio
(H. U. Puerta de Hierro Majadahonda-Madrid)
Dr. J. R. Banegas
(Facultad de Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dr. J. M. Bayas Rodríguez
(H. Clínic i Provincial-Barcelona)
Dr. P. Blasco Huelva
(Sevilla)
Dr. F. Bolumar Montrull
(Facultad de Medicina-Alcalá de Henares)
Dr. F. Calbo Torrecillas
(H. Regional U. Carlos Haya-Málaga)
Dr. A. Cerrillo Cruz
(H. de Mérida-Badajoz)
Dr. M. Conde Herrera
(H. U. Virgen del Rocío-Sevilla)
Dr. A. Cueto Espinar
(Facultad de Medicina-Oviedo)
Dr. M. Delgado Rodríguez
(Facultad de Medicina-Jaén)
Dr. V. Domínguez Hernández
(H. U. Juan Canalejo-A Coruña)
Dr. V. Domínguez Rojas
(Universidad Complutense-Madrid)
Dr. J. Fereres Castiel
(H. Clínic San Carlos-Madrid)
Dr. J. Fernández-Crehuet Navajas
(H. U. Virgen de la Victoria-Málaga)
Dr. R. Fernández-Crehuet Navajas
(H. U. Reina Sofía-Córdoba)
Dr. R. Gálvez Vargas
(Granada)
Dr. J. García Caballero
(H. U. La Paz-Madrid)
Dr. J. J. Gestal Otero
(H. Clínic Universitario-S. Compostela)
Dr. A. Gil Miguel
(Universidad Rey Juan Carlos-Madrid)
Dr. J. I. Gómez López
(Zaragoza)

Dr. R. Herruzo
(H. U. La Paz-Madrid)
Dr. J. R. de Juanes Pardo
(H. U. 12 de Octubre-Madrid)
Dr. J. de la Lama López-Areal
(Valladolid)
Dr. P. López Encinar
(Hospital Clínico-Valladolid)
Dr. F. J. López Fernández
(H. U. Puerta del Mar-Cádiz)
Dr. J. M. Martín Moreno
(Facultad de Medicina-Valencia)
Dr. V. Monge Jodra
(H. U. Ramón y Cajal-Madrid)
Dr. J. Mozota Ortiz
(H. U. Marqués de Valdecilla-Santander)
Dr. V. Pastor y Aldeguer
(H. U. La Princesa-Madrid)
Dr. J. del Rey Calero (Madrid)
Dr. F. Rodríguez Artalejo
(Fac. Medicina U. Autónoma-Madrid)
Dr. J. R. Sáenz Domínguez (San Sebastián)
Dra. M^a C. Sáenz González
(Fac. Medicina U. Salamanca)
Dra. M. Sáinz Martín
(H. Clínic San Carlos-Madrid)
Dr. L. Salleras Sanmartí
(Facultad de Medicina-Barcelona)
Dr. J. Sánchez Payá
(H. General Universitario-Alicante)
Dr. Ll. Serra Majem
(H. U. de Las Palmas de Gran Canaria)
Dr. A. Sierra López
(H. U. de Canarias-Santa Cruz de Tenerife)
Dr. J. Vaqué Rafart
(H. U. Vall d'Hebrón-Barcelona)
Dr. J. L. Vaquero Puerta
(H. U. Río Hortega-Valladolid)
Dr. A. Vicente
(H. de Móstoles-Madrid)
Dr. J. J. Viñes Rueda (Pamplona)
Dr. J. Yuste Grijalba (Madrid)
Dr. J. Zafra Mezcuca
(H. U. Puerta del Mar-Cádiz)
Dr. V. Zanón Viguer
(H. U. Doctor Peset-Valencia)

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

EDITORIAL

Mañana será otro día o no, pero en el día de hoy...

Henri BERGSON

Pasa un día y todo cambia. El mundo que nos rodea se transforma constantemente. Cada día es una nueva oportunidad, una nueva página en el libro de la vida. La medicina preventiva es la ciencia que nos ayuda a comprender y actuar ante estos cambios, a prevenir enfermedades y promover la salud.

La medicina preventiva es una disciplina que ha experimentado un crecimiento constante en los últimos años. Gracias a los avances en la investigación científica y a la concienciación de la población, cada vez más personas están adoptando hábitos saludables y utilizando servicios preventivos. Esto nos permite detectar enfermedades en etapas tempranas, cuando el tratamiento es más efectivo y menos costoso.

Máxime en el mundo actual, donde el ritmo de vida es tan acelerado y las demandas laborales y familiares tan altas, cuidar de nuestra salud se ha convertido en una prioridad. La medicina preventiva nos ofrece herramientas y recursos para lograrlo, desde la realización de chequeos regulares hasta la adopción de estilos de vida saludables.

Como resultado de estos esfuerzos, se han logrado importantes avances en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades prevenibles. Sin embargo, aún queda mucho por hacer. Debemos seguir trabajando para mejorar el acceso a los servicios preventivos, especialmente en poblaciones vulnerables, y para promover una cultura de autocuidado y responsabilidad colectiva.

La medicina preventiva es una ciencia en constante evolución. Debemos estar atentos a los nuevos descubrimientos científicos y a las necesidades de la sociedad para adaptar nuestros enfoques y estrategias. Solo así podremos garantizar un futuro más saludable y próspero para todos.

Aguardamos con interés los comentarios y sugerencias de nuestros lectores.

Atentamente,

Dr. Vicente Pastor
Científico

INDICE DE ARTÍCULOS Y AUTORES

1. Vacunación antidiftérica (<i>L. Salleras</i>)	7-12
2. Vacunación antitetánica (<i>V. Domínguez, I. Castro</i>)	13-26
3. Vacunación frente a la tos ferina (<i>L. Salleras, M. Campins</i>)	27-35
4. Vacunación frente a la hepatitis B (<i>L. Salleras, A. Domínguez</i>)	36-40
5. Vacunación frente a la hepatitis A en la adolescencia y edad adulta joven (<i>L. Salleras, A. Domínguez</i>)	41-46
6. Vacunación antigripal. Gripe epidémica (<i>L. Salleras, M. C. Saéñz, J. Castrodeza, J. R. De Juanes, M. P. Arrazola</i>)	48-56

Capítulo 1

CONOCIMIENTO

□ Salleras^{□□□}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic Barcelona.

MAGNITUD DE PROBLEMA

Antecedentes históricos

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

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

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

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

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

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

En 1943 se introdujo con carácter obligatorio la vacuna antidiftérica para todos los niños españoles, produciéndose en los años siguientes un descenso significativo de la morbilidad (4.741 casos declarados en 1950 y 1.841 en 1960) (5, 6). En 1964 el Ministerio de Sanidad inició las campañas anuales de vacunación masiva con vacuna DTP y antipoliomielítica,

consiguiéndose un descenso continuado en los años siguientes (sólo 74 casos declarados en 1970, 23 en 1975, 7 en 1980, 2 en 1986 y ninguno a partir de 1987) (7, 8).

Hoy en día puede afirmarse que la difteria ha sido eliminada de España.

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

Susceptibilidad a la difteria en la población adulta de España

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

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

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

Existe una buena correlación entre los niveles de antitoxina circulante, sea cual fuere su origen, y la protección clínica. En general se considera que cuando se utilizan pruebas de neutralización en animales o en cultivos celulares, concentraciones inferiores a 0,01 UI/ml no proporcionan protección clínica y son indicativas de susceptibilidad. Entre 0,01 y 0,09 UI/ml hay cierta protección básica. Por encima de 0,1 UI/ml la protección es completa (10). Estas cifras son aceptadas internacionalmente y se utilizan en los estudios seroepidemiológicos, pero algunos autores consideran que no existe un nivel definido de antitoxina que asegure la protección completa (12). Como señala Galazka, debe aceptarse cierto grado de variación entre personas. Un mismo nivel de antitoxina puede que sea protector para una persona y que no lo sea para otra (10). Hay también otros factores que pueden influir en la vulnerabilidad a la difteria como, por ejemplo, la dosis y la virulencia de los bacilos diftéricos y el estado inmunitario general de la persona infectada (13). En la epidemia de Suecia

de 1984, los 7 pacientes que murieron o presentaron complicaciones neurológicas tenían niveles de antitoxina diftérica por debajo de 0,01 UI/ml mientras que el 92% de los portadores libres de síntomas mostraban niveles de antitoxina por encima de 0,16 UI/ml (14).

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

En aquella época, la mayoría de los recién nacidos nacían protegidos con anticuerpos pasivos transmitidos de la madre. Estudios efectuados en Viena en 1914 (18) y en Nueva York en 1923 (19) demostraron que el 80% de los recién nacidos mostraban inmunidad antidiftérica determinada mediante la prueba de Schick. Esta inmunidad se iba perdiendo gradualmente con el paso de los meses y era reemplazada de forma progresiva por la inmunidad adquirida activamente como consecuencia de la exposición natural al bacilo diftérico, de forma que a los 5 años el 40% de los niños de estas ciudades eran inmunes y a los 15 esta proporción era ya del 80% (16, 18, 19). Como es lógico, la tasa de adquisición de la inmunidad variaba de unos países a otros y de unas zonas a otras de un mismo país, en función de la frecuencia de los contactos con el bacilo diftérico durante la edad infantil (16).

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

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

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

En Alemania (20) y Japón (21) los niveles más bajos de inmunidad se dan en el grupo de edad de 20 a 40 años, mientras que en Inglaterra (22-24), Polonia (25) y Australia

(26) lo son entre los 20 y los 50 años. En Italia (27-30) y Francia (31), las tasas más bajas se registran entre los 30 y los 60 años. En cambio, en Dinamarca (32), Finlandia (33), Suecia (13) y Estados Unidos (34) los niveles más bajos se dan en las personas de más de 50 años (prevalencia de concentraciones de antitoxina diftérica de $\geq 0,1$ UI/ml del 91 por 100 en el grupo de edad de 6 a 11 años y descenso progresivo hasta el 30 por 100 en el grupo de edad de 60 a 69 años entre 1988-1994), probablemente porque la incidencia de la enfermedad y la circulación del bacilo descendieron antes que en los países mencionados previamente.

En España, las tasas de seroprotección completa ($\geq 0,1$ UI/ml) encontradas en muestras no representativas de adultos jóvenes con el método de ELISA han sido del 15% y del 30,9% en Madrid (35, 36) y del 22,8% en Bilbao (36).

Una encuesta seroepidemiológica efectuada en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña ha dado tasas aún más bajas en los adultos jóvenes (menos del 10% de protección completa [$\geq 0,1$] en los grupos de edad de 25 a 54 años) (37). De acuerdo con los resultados de esta encuesta, la población adulta de Cataluña sería una de las más desprotegidas de Europa. Sólo en Austria se observan niveles de protección absoluta frente a la difteria más bajos que en Cataluña (Tabla I) (38).

Este conjunto de adultos susceptibles representa un peligro potencial de resurgimiento de la difteria, como se ha demostrado en la epidemia iniciada en 1990 en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética.

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

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

Por último, hay que destacar que la inmunidad frente al bacilo diftérico disminuye más rápidamente que la antitetánica en la población adulta en ausencia de revacunación (17, 34). La mejor prueba de ello es que en los países, como Estados Unidos, donde desde hace más de 30 años se revacuna con la vacuna Td, la prevalencia de anticuerpos antidiftéricos es mucho más baja que la de antitetánicos en un mismo grupo de edad (17, 34).

INMUNOGENICIDAD E EFECTIVIDAD DE PROTECCIÓN DE LOS ANTICUERPOS EFECTIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS

Vacunaciones disponibles para uso en adolescentes y adultos

El descubrimiento de un método efectivo para destoxificar la toxina diftérica, conseguido en 1924 por Ramon en Francia (39) y por Glenny y Hopkins en Inglaterra (40), fue el eslabón definitivo en la fabricación de una vacuna efectiva frente a esta enfermedad.

Al tratar la toxina diftérica con formaldehído o con calor, ésta pierde su actividad enzimática y su capacidad de adherirse a las células, pero conserva su inmunogenicidad.

Tabla I. Prevalencia de anticuerpos antidifteria en España

Autor	Año	Método de laboratorio	Grupo de edad	Prevalencia de antitoxina diftérica por ml	
				≥ 0,0001/ml	≥ 0,0007/ml
Dalre et al (36)	1993	ELISA	Muestra de embarazadas (30 ± 4 años)		22,8
Salleras et al (37)	1994	Neutralización <i>in vitro</i> en células Vero	Muestra representativa de la población general de Cataluña	30,0	19,7
			15-24	19,2	8,9
			25-34	16,8	8,2
			35-44	22,2	10,9
			45-54	34,1	15,7
			55-64	34,3	35,8
García-Corbeira et al (35)	1998	ELISA	Muestra no representativa de la población general de España		15,5
			20-29	36,2	14,2
			30-39	33,8	20,3
			40-49	41,2	34,9
			50-59	56,8	

Ramon denominó a este producto «anatoxina», sustituyéndose posteriormente por el término «toxoides» (41). Los problemas de la estandarización antigénica, la determinación de la dosis óptima y su frecuencia de administración retrasaron el uso masivo de la inmunización con toxoide diftérico.

En 1926, Glenny et al (42) observaron un aumento en la inmunogenicidad del toxoide al añadir a la preparación un precipitado de aluminio. Finalmente, los trabajos de Mueller y Miller en 1940 permitieron establecer las condiciones óptimas para el crecimiento máximo de la bacteria y la producción de toxina en grandes cantidades (43). Actualmente es posible obtener de forma sistemática cantidades de hasta 0,5 g de toxina por litro de medio cultivo (44). Otros componentes usados para la destoxificación de la toxina son la β -propiolactona, el 1,4-dinitrofluorobenceno y, más recientemente, el glutaraldehído (45, 46).

Para la producción de vacuna antidiftérica convencional se utiliza la cepa de *C. diphtheriae* PW8. Esta cepa, aislada por Park y Williams en 1896, es altamente toxigénica en comparación con otras aisladas en casos típicos de difteria, incluso aquellas aisladas en el curso de epidemias de elevada mortalidad (47).

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

Para los adultos se dispone de la vacuna tetanos difteria tipo adulto (Td) que contiene aproximadamente la misma cantidad de toxoide tetánico que la DTP y la DT, pero la cantidad de toxoide diftérico no supera las 2 Lf por dosis, con la finalidad

de minimizar su reactogenicidad en personas previamente sensibilizadas.

Por último, recientemente se ha comercializado la vacuna Tpa para adolescentes y adultos. Esta vacuna contiene 2,5 Lf de toxoide diftérico, 5 Lf de toxoide tetánico, 8 mcg de toxoide pertúsico (TP), 8 mcg de hemaglutinina filamentosa (HAF) y 2,5 mcg de pertactina (PER) (48).

Inmunogenicidad

Tras la inmunización primaria con tres dosis de DTP se alcanzan títulos de anticuerpos séricos muy superiores al nivel mínimo protector (44).

La respuesta a la vacunación parece depender de factores como la edad, la dosis de antígeno, la presencia y/o el tipo de adyuvante y la presencia de anticuerpos maternos (49-51). Björkholm et al han demostrado que el efecto supresivo de los anticuerpos maternos sobre la respuesta de los niños puede producirse hasta la segunda dosis de vacuna, igualándose el nivel de antitoxina alcanzado a partir de la tercera (51).

La duración de la inmunidad conferida por la serie primaria de vacunación infantil ha sido bien estudiada en Dinamarca, país donde no se han administrado sistemáticamente dosis de recuerdo, con excepción de una dosis de DT a los varones durante el servicio militar. Las concentraciones séricas de antitoxina muestran un declive gradual relacionado con el tiempo, inmediatamente después de la vacunación, seguido de una caída exponencial (52).

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

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

Un estudio reciente efectuado en Barcelona por Bayas et al (53) ha demostrado que en la población adulta menor de 45 años, presumiblemente vacunada durante la edad infantil (las

vacunaciones sistemáticas con DTP se iniciaron en España el año 1964), una sola dosis de vacuna eleva la prevalencia de anticuerpos protectores ($\geq 0,1$ UI/ml) hasta el 85% (Tabla II), por lo que sería suficiente en situación de normalidad. En situaciones especiales como, por ejemplo, viajes a países endémicos o riesgo inminente de una epidemia, probablemente deberían administrarse dosis adicionales con carácter individualizado. En cambio, en las personas >45 años, que probablemente no recibieron la pauta vacunal completa durante sus primeros años de vida y en los de cualquier edad que nunca hayan sido vacunados, el estudio de Bayas et al (53) ha demostrado que es necesario administrar 3 dosis la primera vez que reciban la vacuna, ya sea en la adolescencia o en la edad adulta.

Eficacia protectora de la vacuna

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

Efectividad e impacto de la vacunación

Las observaciones epidemiológicas de la epidemia de Halifax, que afectó casi al 1% de la población, mostraron que la incidencia mensual de difteria entre los vacunados se redujo a 24,5 casos por 100.000 habitantes, mientras que en los no inmunizados ésta fue de 168,3 por 100.000 (54). El estudio de casos y controles del brote ocurrido en Yemen mostró una efectividad de la vacunación del 87% (55). En cambio, la efectividad estimada a partir del estudio efectuado entre los contactos familiares de la epidemia ocurrida en Texas en 1970 fue sólo del 54% (56). Esta aparente baja efectividad podría explicarse por problemas metodológicos del estudio, al no conocerse con precisión el número de personas expuestas.

La introducción de la vacuna ha comportado no sólo un declive acentuado en la incidencia de la enfermedad (57), sino también una reducción muy importante de la circulación de cepas toxigénicas de *C. diphtheriae* (41).

Tabla II. Prevalencia ($\times 100$) de anticuerpos antidifteria ($\geq 0,1$ UI/ml) antes de la vacunación antidiftérica y después de ésta según la edad

Grupo de edad <15 años Prevalencia		Grupo de edad ≥ 15 años Prevalencia			
Pre	Post	Pre	Post	Post	Post
38,3	85,8	19,0	65,7	65,5	90,2

Pre V: prevacunación; post V, 1, 6, 7 meses después de la vacunación
Fuente: Bayas et al (53)53

Una de las experiencias más ilustrativas acerca de la efectividad de los programas de vacunación frente a la difteria es la iniciada en Rumanía en 1958 (41). De forma coordinada con un programa intensivo de vacunación se puso en marcha un sistema nacional de vigilancia que permitió conocer la prevalencia y las características de las cepas de *C. diphtheriae* de la población durante un período de 14 años. Entre 1958 y 1972 se administraron 30 millones de dosis de toxoide diftérico, lo que condujo a una caída de la cifra anual de casos desde 600 a menos de 1 por cada 100.000 habitantes. Al inicio del programa casi el 90% de las cepas de *C. diphtheriae* eran toxigénicas; en cambio, en 1972 el 95% de las cepas fueron no toxigénicas (41).

El control del brote ocurrido en los países del este de Europa es otro buen ejemplo de la efectividad de la vacunación antidiftérica. Durante dicho brote se efectuaron varios estudios de casos y controles en niños y adultos que demostraron buenos niveles de efectividad de la vacunación, del orden de 97,0 y 98,2 en niños que habían recibido 3 dosis (58, 59) y del 90% en los adultos en función del número de dosis recibidas previamente y del tiempo transcurrido desde su administración (60). Otro estudio de casos y controles efectuado en adultos de 40 a 49 años con muy pocas probabilidades de haber estado expuestos anteriormente a la infección natural o a la vacunación durante la infancia, demostró que para la protección frente a la difteria durante la edad adulta son necesarias tres dosis (61).

En España, las campañas de vacunación masiva con DTP se iniciaron en 1964, no habiéndose comunicado ningún caso de difteria desde 1987 (62).

PROGRAMAS DE VACUNACIONES RECOMENDADOS RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

La epidemia de difteria ocurrida en los años 90 del pasado siglo en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética y el importante vacío de inmunidad existente en la población adulta de la mayoría de países de Europa causó gran preocupación a las autoridades sanitarias de los países occidentales de Europa y a los responsables de la Oficina Regional Europea de la OMS (63, 64). Se temía que los posibles casos importados procedentes de la zona epidémica fueran seguidos de brotes explosivos de difteria en los adultos no inmunizados de los países receptores del caso importado. La experiencia acumulada parece indicar que un vacío importante de inmunidad en la población adulta no es suficiente para que se produzcan epidemias de consideración (63, 64). Sería la conjunción de un vacío de inmunidad en la población adulta y de elevados porcentajes de niños y adolescentes susceptibles el principal factor que facilitaría la eclosión de una epidemia masiva. Otros factores como los movimientos masivos de población civil o militar y las deficientes condiciones socioeconómicas facilitarían la introducción y difusión masiva de cepas toxigénicas de bacilos diftéricos en las poblaciones afectadas por este movimiento. Todas estas condiciones se han dado en los años noventa en los nuevos Estados independientes de la antigua Unión Soviética y no es previsible que se den en los países occidentales de Europa, por lo menos a corto y medio plazo (63, 64).

A pesar de ello, todos los expertos están de acuerdo en la necesidad de corregir los vacíos de inmunidad existentes en la población adulta de estos países y en mejorar las coberturas

vacunales de la población infantil y adolescente para prevenir posibles riesgos para el futuro (63).

Muchos expertos opinan que la elevada incidencia de casos de difteria ocurridos en la población adulta rusa en la epidemia de los años 90 del pasado siglo, fue debida en gran parte a la caída de la inmunidad por ausencia de revacunaciones periódicas en la edad adulta (4, 17, 64). La mayoría de la población adulta había recibido la inmunización primaria durante la edad infantil y aunque los anticuerpos habían desaparecido la administración de una sola dosis booster devolvió la inmunidad antidiftérica a niveles protectores. De hecho, la administración de una sola dosis booster a todos los grupos de edad condujo al control rápido de la epidemia (4, 17, 64).

La experiencia adquirida con esta epidemia sugiere la necesidad de la administración de dosis booster decenales durante toda la vida adulta para mantener la inmunidad y evitar la introducción y difusión de bacilos diftéricos toxipénicos en la población.

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

Las recomendaciones de los organismos oficiales (OMS, CDC) (64, 65) van en esta línea: revacunación decenal en la edad adulta para mantener la inmunidad antidiftérica. El ACIP (65) de los CDC recomienda que los adultos que hayan recibido las dosis recomendadas durante la edad infantil reciban revacunación periódica decenal durante la adolescencia y toda la vida adulta.

Para mantener la inmunidad antitosferina en los adolescentes y adultos (< 65 años) el Comité recomienda sustituir la primera dosis decenal a administrar de vacuna Td por la vacuna dTpa.

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

CONCLUSIONES

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

Para mantener la inmunidad antitosferina durante la vida adulta se recomienda sustituir la primera dosis decenal a administrar a los adultos menores de 65 años por la vacuna dTpa. La vacuna dTpa se ha elegido para dar respuesta con vacunas combinadas a la estrategia de vacunación frente a la tos ferina y tétanos, además de la difteria.

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

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

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

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Salleras L, Campins M, Martín D, Mora C. Vacuna antidiftérica. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas, 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 107-23.
2. Gross R, Rappuoli R. Diphtheria. En: Cryz SR Jr, ed. *Vaccines and immunotherapy*. New York: McGraw-Hill, 1991; 1-11.
3. Gala C, Robertson SE, Oblapen GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995;11:95-105.
4. Cite CR. Diphtheria. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;304:71-94.
5. Clavero A. Análisis de la situación sanitaria española. Madrid: Dirección General de Sanidad, 1977.
6. García Gil C, Bardo C, Bolmar J, Lara E. Evolución epidemiológica de la difteria y la poliomielitis ante los programas de inmunización 1975-1980. *Rev Sanid Hig Publica* 1984;58:1087-97.
7. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. Dirección General de Salud Pública. Boletín epidemiológico semanal. Madrid 1980;1436:177-9.
8. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín epidemiológico semanal. Epidemiología de la difteria en Europa 1996;3: 233-40.
9. Be N, Balra. Diphtheria: are we ready for it? *Arch Dis Child* 1995;73:568-72.
10. Gala C. Diphtheria: The immunological basis for immunization. *Genève: World Health Organization*. Document WHO (EPI/GEN/93) 12.
11. McGreer RR. *Corynebacterium diphtheriae*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 5ª ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000; p. 2190-8.
12. Pisen. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol* 1946;54:325-47.
13. Christenson B, Bottiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986;18:227-33.
14. Bohlholm B. Antitoxin antibody levels and the outcome of disease during an outbreak of diphtheria among schoolchildren. *Scand Infect Dis J* 1986;18:235-9.
15. Ehrle P. Diphtheria. En: Evans RS, Brachman PS, eds. *Bacterial infections of humans epidemiology and control*, 2ª ed. New York: Plenum, 1991; p. 227-37.
16. Gala C, Robertson SR. Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol* 1995;11:107-17.
17. Cite CR, Harton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2008. p. 139-56.
18. Groer. Assowit. Studien über die normale Diphtherie: Immunität des Menschen. *Z Immun Forsch Exp Teil Orig* 1915;23:108-26.
19. Incher. The Shick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx). *Am J Dis Child* 1923;25:392-405.
20. Naumann P, Hagedorn H, Paat R. Diphtherie Immunität und ihre epidemiologische Bedeutung. *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108:1090-6.
21. Mamura, Nishio S, Murata R, Ono R. Micro cell cultura method for determination of diphtheria toxin and antitoxin using Vero cells, I: Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *J Biol Stand* 1974;2:189-201.
22. Dadswell, Rowlands D, Sheffield. Susceptibility to diphtheria. *Lancet* 1978;1:428-30.
23. Miller E, Rush M, Moran Capner P, Hutchinson D, Hindle. Immunity to diphtheria in adults in England (letter). *Br Med J* 1994;308:598.

24. **Maple P**, **Jones CS**, **all EC**, **Se**, **Edmunds**, **Andrews N** et al. Immunity to diphtheria and tetanus in England and Wales. *Vaccine* 2001;19:167-73.
25. **Gala**, **ard**, **owic**. Immunity against diphtheria in adults in Poland. *Epidemiol Infect* 1989;17:29-34.
26. **orsell P**. Diphtheria immunity in Victoria. *Med J Aust* 1972;1:1023-6.
27. **ir**, **M**, **Puccinelli M**, **Mele C**, **Gentili G**. Immunity to diphtheria in the 4-70 year age group in Italy. *Vaccine* 1995;13:771-3.
28. **Cellesi C**, **anchi**, **Michelan**, **li C**, **Giovannoni**, **Sansón**, **Ros solini GM**. Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989;7:417-20.
29. **Rappuoli R**, **Podda A**, **Giovannoni F**, **Vencioni L**, **Perigallo M**, **Francolin P**. Absence of protective immunity against diphtheria in a large proportion of young adults. *Vaccine* 1993;11:576-7.
30. **Comodo N**, **Bonnani P**, **onnostro**, **iscione E**, **Mannelli**, **omei** et al. Low prevalence of diphtheria immunity in the population of Florence. *Eur J Epidemiol* 1996;12:251-5.
31. **incent**, **Ballereau**, **Schrive**, **isch**, **aurichesse H**, **Romas**, **Baron D** et al. Immunité antidiphtherique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull Epidemiol Hebdomadaire* 1995;15:65-7.
32. **aldsen**, **Simonsen O**, **Heron** et al. Immunity against diphtheria and tetanus in the age group 30-70 years. *Scand J Infect Dis* 1998;20:177-85.
33. **ertula**, **Nors**, **uronen**, **urpeinen** et al. Immunity to diphtheria in Helsinki in 1975. *Scand J Infect Dis* 1980;12:37-39.
34. **McQuillan GM**, **ruson**, **Moran D**, **Deforest**, **Chu S**, **harton M**. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* 2002;136:660-6.
35. **García**, **Corbeira**, **Dal**, **Ré**, **García**, **de**, **omas**, **hilar** et al. Low prevalence of diphtheria immunity in the Spanish population: results of a cross sectional study. *Vaccine* 1999;17:1978-82.
36. **Dalre R**, **riste**, **ni**, **Gil**, **Gon**, **le** et al. Inmunidad frente a la difteria en adultos jóvenes en España. *Med Clin (Barc)* 1995;104:676-7.
37. **Salleras**, **idal**, **Plans**, **Campins M**, **Domín**, **he**, **Ba**, **Cas M**. Bajos niveles de protección inmunitaria frente a la difteria en la población adulta de Cataluña (España). *Med Clin (Barc)* 1998;111:692-5.
38. **Marlovits S**, **Sto**, **er**, **R**, **Efstration**, **Brou**, **hton**, **aid**, **ec** et al. Seroprevalence of diphtheria immunity among injured adults in Austria. *Vaccine* 2001;19:1061-7.
39. **Ramon G**. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques. *Ann Inst Pasteur* 1924;38:1-106.
40. **Glenn**, **Hop**, **ins BE**. Diphtheria toxoid as an immunizing agent. *Br J Exp Pathol* 1923;4:283-8.
41. **Pappenheimer M**, **Gil**. Diphtheria. En: *Germanier R, ed. Bacterial vaccines*. Orlando: Academia Press, 1984; p. 1-32.
42. **Glenn**, **Pope CG**, **addin**, **don H**, **allace** et al. Immunological notes. XIII. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. *J Pathol Bacteriol* 1926;29:38-9.
43. **Mueller H**, **Miller P**. Production of diphtheria toxin. *J Immunol* 1941;40:21-32.
44. **Edwards DC**. The growth and toxin production of *Corynebacterium diphtheriae* in submerged cultura. *J Gen Microbiol* 1960;22:698-704.
45. **Blass** et al. Etat actuel de nos connaissances sur le mecanismo de la detoxification par le formol. *Biol Med* 1964;53:202-34.
46. **Rel**, **feld**, **EH**, **Ben**, **efraim S**. Preparation of vaccines by the action of glutaraldehyde on toxins, bacteria, viruses, allergens and cells. En: *Langone JJ, Vunakis HV, eds. Methods in enzymology*. New York: Academia Press, 1983;93:24-60.
47. **Par**, **H**, **illiams** et al. The production of diphtheria toxin. *J Exp Med* 1896;1:164-85.
48. **Giden**, **C**, **Sandora**, **Lee GM**. Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination of adults in the USA. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:621-34.
49. **M**, **ers**, **MG**, **Bec**, **man C**, **bsdin**, **R**, **Han**, **ins** et al. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoid. Reaction rates and immunogenicity in older children and adults. *JAMA* 1982;248:2478-80.
50. **Barr M**, **Glenn**, **Randall** et al. Diphtheria immunization in young babies. A study of some factors involved. *Lancet* 1950;1:6-10.
51. **B**, **H**, **holm**, **B**, **Granstrom**, **M**, **aran**, **er**, **ahl**, **M**, **Ha**, **ber** et al. Influence of high titers of maternal antibody on the serologic response of infants to diphtheria vaccination at three, five and twelve months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:846-50.
52. **Simonsen O**. Vaccination against tetanus and diphtheria. Evaluation of immunity in Danish population, guidelines for revaccination, and the methods for control of vaccination programs. *Dan Med Bull* 1989;36:24-47.
53. **Ba**, **Cas**, **M**, **Giella**, **Bertran**, **M**, **idal**, **Batalla**, **ensen**, **M** et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect* 2001;127:451-60.
54. **heeler SM**, **Morton R**. Epidemiological observations in the Halifax epidemic. *Am J Public Health* 1942;32:947-56.
55. **ones EE**, **im**, **arle**, **R**, **inaid**, **Parve**, **M**, **Ballad**, **Hi**, **Ch tower** et al. Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic. *Bull WHO* 1985;63:287-93.
56. **Marcase E**, **Grand MG**. Epidemiology of diphtheria in San Antonio, Texas, 1970. *JAMA* 1973;224:305-10.
57. **Chen R**, **Broome C**, **einstein R**. Diphtheria in the United States, 1971-81. *Am J Public Health* 1985;75:1393-7.
58. **Chen R**, **Hard**, **R**, **B**, **Rhodes**, **PH**, **Shehen**, **D**, **Moiseeva**, **Marievs** et al. Ukraine 1992: first assessment of diphtheria vaccine effectiveness during the recent resurgence of diphtheria in the former Soviet Union. *J Infect Dis* 2000;181 (Suppl 1):S178-83.
59. **Bis**, **ard**, **M**, **Rhodes**, **P**, **Hard**, **R**, **B**, **it**, **ona**, **latov**, **NN**, **Moni sov** et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: a case control-study in Russia. *J Infect Dis* 2000;181 (Suppl 1):S184-7.
60. **su**, **chen**, **D**. Case-control evaluation of an adult diphtheria immunization program in Ukraine. *J Infect Dis* 2000;181 (Suppl 1):S188-93.
61. **Brennan M**, **itec**, **C**, **Strebel**, **P**, **atti**, **he**, **Bis**, **ard**, **Bris**, **lov S** et al. How many doses of diphtheria toxoid are required for protection in adults. Results of a case-control study among 40 to 49 years-old adults in the Russian Federation. *J Infect Dis* 2000;181 (Suppl 1):S193-6.
62. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de la difteria. *Bol Epidemiol Sem* 1991;1891:113-5.
63. **Gala**, **M**, **Robertson SE**. Immunization against diphtheria with especial emphasis on immunization of adults. *Eur J Epidemiol* 1996;14:845-57. WHO. Diphtheria vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:24-32.
64. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR* 2006;55 (RR-17):1-37.

Capítulo □



□ Domínguez □ Castro □

¹Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

²Facultativo responsable de Salud Laboral de la Unidad de Prevención de Riesgos Laborales, Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

MAGNITUD DE PROBLEMA

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

Los intentos de confirmación del diagnóstico por medio de estudios de laboratorio son poco útiles. Rara vez se aísla el microorganismo en el sitio de la infección y, por lo regular, no se advierte una respuesta detectable de anticuerpos (2).

El bacilo tetánico es un germen saprofito que se encuentra en el tracto intestinal de diversos animales herbívoros, omnívoros y del hombre. Se eliminan al exterior por las excretas. Según diversos estudios, la prevalencia de portadores fecales del *C.tetani* en caballos es del 10-20%; en perros, del 25-30%; y en el hombre, del 0-40% (3).

Las esporas tetánicas están diseminadas ampliamente por el entorno y pueden contaminar heridas de todos los tipos.

Las esporas se introducen en el organismo, normalmente a través de una herida punzante contaminada con tierra, polvo de la calle o heces de animales o humanas.

El contagio directo o indirecto con suelo constituye la principal forma de adquisición de la enfermedad (2). En una revisión realizada en Barcelona en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Cataluña durante 1970 a 1983 el 46,8% de los casos eran heridas localizadas en cabeza y extremidades, el 21,8% eran provocados por inyecciones contaminadas intramusculares, y un 15,3%, por procedimientos obstétricos (5).

El empleo parenteral de drogas por parte de los adictos, especialmente por vía intramuscular o subcutánea, puede originar casos individuales y brotes ocasionales delimitados (2). Recientemente se han comunicado ocho casos de tétanos, incluyendo una muerte en el Reino Unido (2003), entre usuarios de drogas por vía parenteral, cinco mujeres y tres hombres entre 20 y 47 años (4, 6). En los EEUU, entre el 15% y 18% de los casos de tétanos declarados entre 1995-2000 pertenecen a este grupo de adicción (6).

La susceptibilidad es general. Su padecimiento no significa la aparición de inmunidad efectiva, con lo que la enfermedad puede sufrirse más de una vez, por lo que después del restablecimiento conviene practicar la inmunización primaria (2, 3).

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

La incidencia del tétanos es muy variable según los países estudiados; en los desarrollados, muy bajas, y en los países en vías de desarrollo, muy elevadas.

Los factores que condicionan estas marcadas diferencias en las zonas de subdesarrollo son de índole sociocultural, de asistencia médica, de hábitos e infraestructuras poco o no

higiénicas, y donde se desarrolla la vida en lugares con mayor posibilidad de contacto con excretas de animales y en los que el nivel de inmunización es inadecuado o nulo (2).

El tétanos es más frecuente en áreas con climas cálidos y húmedos. Sobre todo en tierras de cultivo, por eso se da en la mayoría de países de África, Asia y América Central y del Sur. También aparece especialmente en zonas rurales y tropicales, donde es común el tétanos neonatal (2, 7).

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

En ambos tipos de países el tétanos es más frecuente en varones que en mujeres, tanto en adultos como en recién nacidos, hecho sin explicación conocida (3).

En el grupo de población avanzada se invierte esta situación, y las tasas de incidencia son más altas en mujeres que en varones, probablemente porque éstos fueron vacunados en el servicio militar o a causa de accidentes laborales (2, 7, 8).

En 1992 la OMS estimó el número de muertes por tétanos en 1.000.000 por año, de éstas, 580.000 correspondían a tétanos neonatal, con 210.000 en el suroeste asiático y 152.000 en África (1).

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

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

En los últimos años, la incidencia de tétanos se ha estabilizado en nuestro país. Durante el año 2003 se notificaron 24 casos (incidencia acumulada de 0,06 casos por 100.000 habitantes) (10).

Han notificado casos 9 CCAA: Galicia (5 casos), Cataluña, C. Valenciana y País Vasco (4 casos cada una), Andalucía y Canarias (2 casos cada una) y Aragón, Cantabria y Navarra, con un caso cada una. Desde el año 1997, año en que se independizó la rúbrica de tétanos neonatal, no se ha declarado ningún caso de esta forma clínica de la enfermedad (10).

En Europa se aprecia un marcado descenso de los casos declarados. Desde 1930 la mayor parte de los casos en el Reino Unido han ocurrido en la población más envejecida, principalmente mujeres que nunca han sido vacunadas (11).

La incidencia de tétanos declarada en Italia ha disminuido de 0,5/100.000 habitantes en los años setenta a 0,2/100.000 en los años noventa.

En este período de tiempo, la tasa de mortalidad disminuyó de 68% a 39%. Italia tiene el mayor número de casos declarados de tétanos en los países europeos. Las mujeres mayores son las más afectadas: la proporción de mujeres mayores de 64 años entre los casos declarados ha aumentado del 60% en los años setenta al 76% en los noventa (12).

La incidencia estimada de tétanos en los EEUU y la región europea de la OMS en los noventa fue del 0,15 y 0,8 por millón de habitantes, respectivamente (12).

En los EEUU el número de casos de tétanos declarados ha descendido de 600 casos en 1940 a 22 en 2002; el 70% de los casos tenían más de 40 años, con una tasa de 0,15 casos por millón de habitantes (13, 14).

INMUNOGENICIDAD Y EFECTOS PROTECTORES DE LA VACUNA ANTITÉTANICA

Inmunidad de la vacuna antitetánica

Características del toxoide tetánico

La vacuna antitetánica se prepara a partir de la anatoxina o toxoide tetánico que se obtiene después de la inactivación de la toxina por el formol y se fija a sales de aluminio (en la mayoría de los países se utiliza adsorbida con hidróxido de aluminio), con el fin de aumentar su antigenicidad. Es estable y no pierde su potencial inmunógeno después de varios meses a temperatura ambiente o varias semanas a 37 grados (15).

El toxoide tetánico es un potente inmunógeno que tras su administración proporciona una buena respuesta inmunitaria en los primeros meses de vida (3).

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

La infección no confiere inmunidad, siendo la prevención a través de la vacuna (1). La segunda dosis confiere inmunidad y con la tercera se prolonga su duración, según refiere Simonsen en 1989. Se da un refuerzo antes de los 5 años de edad. Ocurren respuestas similares en niños mayores y en adultos (16).

En EE.UU. y Rusia estudios serológicos han demostrado una elevada proporción de pacientes con inmunidad inadecuada a medida que aumenta la edad: del 49% al 66% > de 60 años tienen niveles inferiores a los niveles protectores (17, 18, 19). Algunos, nunca han sido vacunados, mientras otros han perdido su inmunidad.

Sólo la vacunación permite inducir la inmunidad hacia la toxina tetánica, ya que la cantidad de tetanoplasmina que da lugar a la enfermedad tetánica es insuficiente para provocar una respuesta inmunitaria, por tanto, padecer la enfermedad no confiere inmunidad (20).

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

Se ha detectado antitoxina tetánica en suero de personas no vacunadas o que referían no haberse vacunado.

La inmunidad natural se induciría por una dosis subletal o por fragmentos de toxina tetánica producidos por bacilos tetánicos presentes en el tubo digestivo a raíz de la ingestión de esporas de *Cl. tetani* (21, 22, 23, 24).

Respecto a esta inmunidad natural son muchas las cuestiones que no tienen una clara respuesta. Los bacilos tetánicos se hallan ampliamente difundidos en la naturaleza y en aquellos países en vías de desarrollo, donde la población se haya ampliamente expuesta a esporas de bacilos tetánicos, se vio que los individuos que residen en dichos países, eran portadores del bacilo tetánico en el tubo digestivo. Sin embargo, según diferentes estudios, estos portadores digestivos y el estado de portador sano no protegen, ya que no implican la aparición de anatoxina tetánica en suero (25).

La respuesta que se obtiene en los niños tras una primovacunación es una respuesta protectora en prácticamente todos los vacunados (2). En los adultos, la respuesta es de menor intensidad que en los niños, pero si se administra la pauta vacunal correcta, el nivel de anticuerpos conseguido es, en la mayoría de los casos, protector (26).

Si la inmunidad natural tuviese un significado epidemiológico, en los países en desarrollo la prevalencia de individuos seropositivos tendría que aumentar con la edad a consecuencia de exposiciones acumuladas, pero éste no es el caso (27, 28).

Según Veronesi (24), las personas que adquieren la "inmunidad natural" después de una sensibilización de contacto con la toxina tetánica responderán a una inyección parenteral de anatoxina como personas vacunadas. Según Dastur (21), el estado de tolerancia a la anatoxina tetánica es debida a la presencia crónica del *Cl. Tetani* en el intestino. Ningún estudio experimental avala esta hipótesis.

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

La respuesta inmune al toxoide tetánico puede ser menor conforme aumenta la edad, particularmente en adultos con enfermedades crónicas (29). Carson realizó un estudio donde se compararon "in vivo" e "in vitro" variables de la función inmune en 29 individuos sanos con edad avanzada [media de edad 80 años (rango 70-103)] y 21 jóvenes grupo control [media edad 29 (rango 25-35 años)] en el *Veterans Affaire Medical Center*. Los resultados fueron: en ambos grupos la serie blanca (total, monocitos, linfocitos y linfocitos CD4 y CD8 linfocitos T CD20 eran similares al igual que los niveles de IgG e IgM en suero. Sólo niveles de IgA estaban más altos en los sujetos ancianos. Ambos grupos mostraron respuestas vigorosas a proteínas (toxoides tetánico y diftérico) y vacuna de polisacárido (neumocócica de 23 polisacáridos). *In vitro*, respuestas proliferativas de células mononucleares de la sangre a linfocitos T y células B mitógenas y lipopolisacáridos inductores de producción de factor de necrosis tumoral fueron comparables en viejos y jóvenes. Las conclusiones de dicho estudio son que un envejecimiento satisfactorio, definido por alcance de edad avanzada con estado de salud intacto, puede ser asociado a una función inmunitaria conservada y respuestas adecuadas a vacunas.

Asimismo, Simonsen reflejó que en personas de edad avanzada la respuesta puede ser menos satisfactoria pero con una aplicación sistemática de dosis de recuerdo se consigue, generalmente, un nivel de inmunidad suficiente (30).

Vacunas disponibles

T: vacuna monovalente frente al tétanos. *Composición:* un mínimo de 40 UI de toxoide tetánico. Excipientes: fosfato de aluminio (expresado en Al+++), 0.4425, tiomersal 0.05 mg, cloruro sódico 4.5 mg, agua para inyección csp 0.5 ml.

Td: vacuna combinada del tétanos y de la difteria en dosis del adulto (de 7 años en adelante). *Composición:* un mínimo de 20 UI de toxoide tetánico y un mínimo de 2 UI de toxoide diftérico. Excipientes: adyuvante: fosfato o hidróxido de aluminio (expresado en Al+++), en cantidad variable dependiendo de los diferentes laboratorios farmacéuticos, Conservante: algunas vacunas contienen tiomersal 0.05 mg., cloruro sódico 4.5 mg. agua para inyección csp 0.5 ml.

Tdpa: vacuna combinada frente al tétanos, la difteria y la tos ferina acelular en dosis de adultos. *Composición:* un mínimo de 20 UI de toxoide tetánico, un mínimo de 2UI de toxoide diftérico y antígeno de *pertussis* (8 microgramos de toxoide pertúsico; 8 microgramos de hemaglutinina filamentosa y 2,5 microgramos de pertactina). Excipientes: adyuvante: fosfato de aluminio (expresado en Al+++), 0.2mg e hidróxido de aluminio (expresado en Al+++), 0,3 mg, Cloruro sódico 4.5 mg, formaldehído, 2-fenoxietanol, polisorbato 80, glicina, agua para inyección csp 0.5 ml. Conservación: entre 2º y 8º C.

Pautas de vacunación

- Para T y Td: (0,1, 6-12):
 - 1ª dosis: en la fecha elegida
 - 2ª dosis un mes después de la primera
 - 3ª dosis de 6 meses a un año tras la segunda
 - Recuerdo cada 10 años.
- Pauta de vacunación para Tdpa: indicada como dosis de recuerdo en personas vacunadas del tétanos, difteria y tos ferina cada 10 años.

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

Pautas de actuación en caso de heridas (Tabla 1)

Pautas de vacunación en caso de vacunación incompleta frente al tétanos

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

Vacuna antitetánica (Td) (Tabla II).

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

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

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

Tabla I. Pautas de actuación en caso de heridas

Situación de inmunización antitetánica	Herida de bajo riesgo	Herida de alto riesgo
	– Con menos de 6 horas de evolución – No penetrante (<1 cm) – Sin tejidos desvitalizados – Sin contaminantes: suciedad, saliva, cuerpos extraños... – De configuración lineal (no tiene forma estrellada ni presenta erosiones) – No fue producida por proyectil, mordedura, quemadura ni congelación	Las no incluidas en el apartado de heridas de bajo riesgo
No vacunado o vacunación incompleta o dosis situación incierta o desconocida	1 dosis de Td Completar, en su momento, la serie 1ª de vacunación	1 dosis de Td Completar, en su momento, la serie 1ª de vacunación + Gamma-Globulina Antitetánica (3)
Vacunación completa de adulto > 16 años	1 dosis de Td Indicar dosis de recuerdo a los 10 años	1 dosis de Td Indicar dosis de recuerdo a los 10 años
Vacunación completa < 16 años	Nada	1 dosis de Td Indicar dosis de recuerdo a los 10 años
Vacunación completa < 16 años	Nada	Nada

Tabla II. Vacuna antitetánica (Td)

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

Nombres comerciales y presentaciones de las vacunas antitetánicas comercializadas en España.

- Anatoxal TE Berna (Berna):
 – Adsor 10Lf 1 amp. 0,5 ml.
 – Adsor 10 Lf 1 amp. 0,5 ml E.C.
 Toxoide Tetánico Leti (Leti):
 – Adsor 10Lf 1 amp. 0,5 ml.
 – Adsor 10Lf 50 amp. 0,5 ml E.C.

Nombres comerciales y presentaciones de vacunas combinadas comercializadas en España

- Td: En Jeringas precargadas.
 – Anatoxal Tedi® (Berna).
 – Diftavax® (Aventis Pasteur Msd).
 – Ditanrix® (GSK).
 – Td Adultos® (Leti).
 dTpa: En jeringa precargada.
 – Boostrix® (GSK).

Tasas protectoras de anticuerpos antitetánicos

No se conoce con certeza la cantidad de antitoxinas circulantes necesarias para una inmunidad total frente al tétanos. La determinación de un título fijo de la antitoxina tetánica no toma en consideración las diferentes condiciones de la producción y de la adsorción de la toxina tetánica en las zonas anaerobias de una herida o de una necrosis umbilical. En caso de presencia de una cantidad importante de toxina, un título en suero puede no ser protector. No hay, así, un título protector absoluto. Se observa una protección cuando hay suficientes anticuerpos neutralizantes de toxina, en relación a la cantidad de toxina (Passen et al 1986 (31).

En la evaluación de las consecuencias de una infección por esporas de *Cl. tetani*, la memoria inmunológica y la rapidez de la respuesta inmunitaria, pueden ser tan significativas como los títulos de anticuerpos circulantes (32).

La concentración de anatoxina tetánica se expresa en unidades internacionales (UI). Se considera que el nivel mínimo de antitoxina tetánica necesario para asegurar la protección frente al tétanos está generalmente aceptado que es de 0,01 UI/ml medida por ensayo de neutralización in vivo (33). Estos niveles se basaron en estudios con animales, en donde se observa una correlación entre las concentraciones de antitoxina, con la inmunización activa y pasiva y los síntomas clínicos del tétanos o la muerte.

Así, en un estudio realizado en los cobayas (34), se observó que aquellos que tenían niveles de antitoxina igual o superior a 0,01 UI/ml no sucumben al cambio con la inoculación de dosis

letal fija de esporas de *Cl. tetani*. Ninguno falleció, 13% desarrollaron un tétanos medio, no fatal, 7% con niveles inferiores a 0,01 UI/ml estaban protegidos, es decir, no enfermaron tras la exposición.

Un número de artículos describen casos de tétanos en neonatos y adultos con niveles de antitoxina de 0,01 UI/ml o mayores, modificando la asunción de que el nivel de antitoxina de 0,01 es siempre protector (31, 35, 36, 37). El término “títulos protectores” está a menudo mal empleado, ya que los títulos de 0,01 UI/ml determinados por técnicas “in vitro” (hemaglutinación, ELISA o RIA) son considerados idénticos a los obtenidos por pruebas de neutralización “in vivo”. Esto no siempre es verdadero, porque los métodos “in vitro” tradicionalmente tienden a sobreestimar los títulos, considerándose entonces como protectores. Los estudios que miden los niveles de antitoxina puede ser que varíen el método de valoración de dichos niveles, así, los niveles serían diferentes en función de si se obtienen por método ELISA o ensayos de neutralización. Hay pocos datos experimentales en los humanos y es raro observar directamente índices protectores del anticuerpo.

Un estudio (38) realizado en dos individuos con una concentración sérica de anticuerpos post-vacunales de 0,004 UI/ml y 0,005 UI/ml respectivamente, se inyectaron a sí mismos una cantidad de toxina tetánica equivalente a dos o tres dosis humanas (calculadas en función de sus pesos y según los experimentos realizadas en cobayas). Se observó que no enfermaron del tétanos. Al no saber cuál es la “dosis humana” de toxina tetánica necesaria para la aparición de un tétanos, es difícil de interpretar dicho experimento.

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

Se observó, al menos en tres ocasiones, un tétanos clínico en personas que tenían títulos de la antitoxina por encima de 0,01 UI/ml. Goulon et al (39) han estudiado los títulos en suero de anticuerpos neutralizantes de 64 pacientes enfermos de tétanos, antes de la sueroterapia. Para 54 pacientes (84%), el título era más bajo de 0,01 UI/ml, pero 9 pacientes tenían un título entre 0,01 y 0,1 UI/ml, y uno de los pacientes tenía un título entre 0,1 y 1 UI/ml. La gravedad de la enfermedad era inversamente proporcional a las tasas de anticuerpos. En efecto, la forma más grave y las 5 muertes han sido observadas en el grupo de pacientes donde la tasa de antitoxina era igual o inferior a 0,002 UI/ml.

Berguer et al (1978) (40) han publicado un título de antitoxina de 0,04 UI/ml en un paciente, al comienzo de la enfermedad. Passen eTal (31) (1986) describieron un caso del tétanos serio y generalizaron en una persona que había recibido una vacunación completa durante su niñez y dos dosis de recuerdo ocho y cuatro años antes de la enfermedad. El título de la antitoxina era 0.16 UI/ml al principio de la enfermedad. Considerando la duración corta de la incubación, de la progresión rápida de los síntomas hacia espasmos generalizados y de la gravedad del estado del paciente a su ingreso, sus posibilidades de la curación parecían débiles. Su supervivencia y su curación rápida eran quizás el resultado de preexistencia de anticuerpos neutralizantes asegurando una protección parcial, de la buena respuesta inmunitaria a las inyecciones de anatoxina durante la fase aguda de la enfermedad, la juventud y el buen estado general del paciente.

En un trabajo de Crone en 1992 (35) se describe que un tétanos severo (grado III) ocurrió en tres pacientes inmunizados, los cuales tenían altos niveles de anticuerpos antitetánicos en suero. Esta enfermedad fue fatal en sólo un paciente. Un paciente había sido hiperinmunizado para producir inmunoglobulina tetánica comercial. Dos pacientes habían recibido inmunización un año antes de la presentación. Los niveles de anticuerpos antitetánicos al ingreso fueron de 25UI/ml a 0.15UI/mL por ensayos de hemaglutinación y ELISA, mayores que 0.01 UI/mL considerados como protectores. Se pensó que un paciente tenía aparentemente títulos por medición *in vitro* (0,20 UI), *in vivo* (bioensayo de protección en ratón) mostraron un título más bajo que 0,01 UI/ml, implica que ello pudo ser debido a un agujero en el repertorio inmune para el neurotoxina tetánica, pero no para el toxoide.

Respuesta inmunitaria después de la vacunación

La respuesta inmunitaria tras una primovacuna (tres dosis de toxoide tetánico) presenta una duración larga en la mayoría de los vacunados. En personas de edad avanzada la respuesta puede ser menos satisfactoria y en los receptores adultos la respuesta es menos intensa que en los niños, pero la administración de dosis de recuerdo produce en la gran mayoría de los casos un nivel protector de antitoxina (26, 41).

La protección obtenida con solamente una dosis de anatoxina es débil o inexistente. El nivel y la duración de la inmunidad aumentan con el número de inyecciones de anatoxina. Dos a cuatro semanas después de la segunda inyección, el índice medio de los anticuerpos antitetánicos excede la "tasa protectora" mínima con 0.01 UI/ml, aunque el porcentaje de la gente levemente inmunizada ("débiles respondedores") sigue siendo el 10%.

Dos a cuatro semanas después de la segunda inyección, el índice medio de los anticuerpos antitetánicos excede de la tarifa protectora mínima con 0.01 UI/ml, aunque el porcentaje de la gente levemente inmunizada ("respondedores débiles") sigue siendo el 10%. La inmunidad disminuye con el tiempo. Un año después el porcentaje de individuos pobremente inmunizados puede alcanzar el 20% y el título medio de anticuerpo decrece hacia un umbral (32).

Si observamos el siguiente cuadro (Figura 1), se aprecia cómo se va incrementando la respuesta inmunitaria del adulto en función de las dosis de recuerdo recibidas tras la primovacuna.

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

Después de esta tercera cantidad, cada inyección adicional, espaciada al menos un año, aumenta el índice de la antitoxina y prolonga la duración de la inmunidad, anticuerpos de la respuesta a la anatoxina tetánica (EN). La inmunidad durará 10 años después de la cuarta inyección, y por lo menos veinte años después de la quinta. En los niños, las primeras tres cantidades de la vacuna DTP, inducen un título de un anticuerpo superior al mínimo protector con un título medio superior al 0.2 UI/ml (42, 43, 44, 45).

Duración de la inmunidad y necesidad de dosis de refuerzo

La vacunación de los niños con 3 inyecciones de DTP (DTC en la figura) asegura una protección contra tétanos de un año en tres años (Figura 2). Se considera generalmente que estas tres dosis administradas con el niño corresponden a dos cantidades en el adulto. Una cuarta dosis de recuerdo entre la edad de 15 y 24 meses refuerza la inmunidad del niño contra tétanos y la prolonga por cinco nuevos años, es decir, hasta la edad de 6 ó 7 años. En el momento de la escolarización, una quinta dosis de recuerdo (bajo la forma de TD o Td) asegura diez nuevos años de protección, es decir, hasta 17 ó 18 años. Una inyección adicional en la salida de la escuela o durante el servicio militar, prolongará esta inmunidad durante las dos próximas décadas o más (46, 47, 48).

A pesar de que la respuesta inmune es inferior en individuos ancianos, dosis de refuerzo cada 10 años se consideran suficientes para mantener la inmunidad (41). La protección a largo plazo ha sido estudiada por Simonsen (49).

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

Simonsen, para la población danesa (48), propone un refuerzo a la edad escolar después de la primera inmunización y, después, dosis de recuerdo al menos cada 20 años. En dicho estudio, 196 personas aleatoriamente seleccionadas que tenían documentado la serie primaria de vacunación antitetánica 12-30 años antes, fue estudiada la concentración de antitoxina en suero. En el grupo de no revacunados se observó un decremento exponencial de concentración de anatoxina en suero, con el tiempo desde la vacunación primaria y se vio que el 23% tras 25-30 años de la vacunación, no estaban protegidos (niveles inferiores a 0,01 UI/ml). En el grupo que recibió la revacunación se vio una caída exponencial de la concentración de antitoxina similar, pero todos los vacunados antes de los 23 años todavía estaban protegidos. 82 personas que no fueron revacunadas antes, fueron revacunadas. Todos los revacunados por debajo de los 20 años después de la vacunación primaria tenían concentraciones de antitoxina altas (alrededor de 6 UI/ml) correspondiendo a una duración de la inmunidad de al menos 20 años, lo cual sugiere que un programa de inmunización con una serie primaria en la infancia y después cada 20 años es suficiente para mantener la inmunidad.

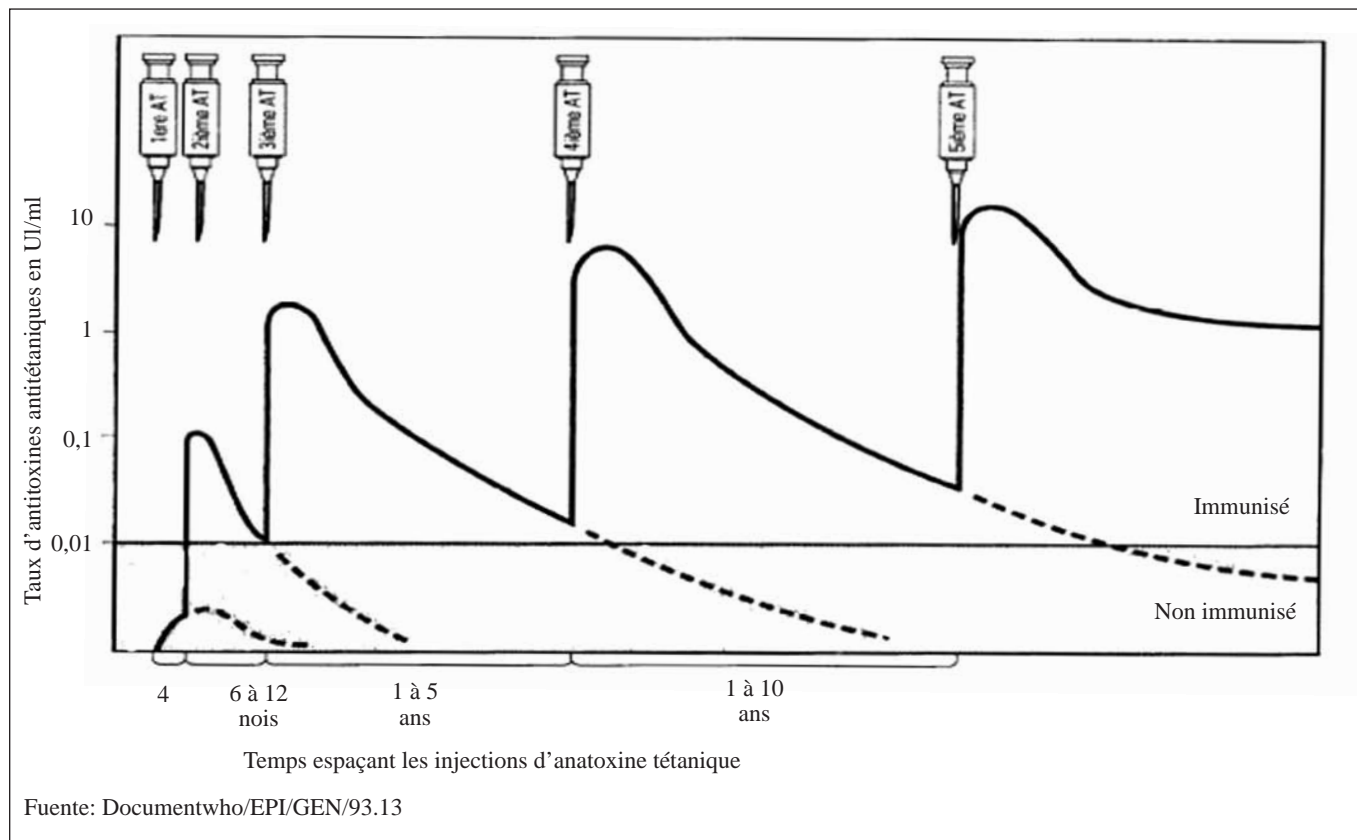


Figura 1. Respuesta de anticuerpos a la anatoxina tetánica.

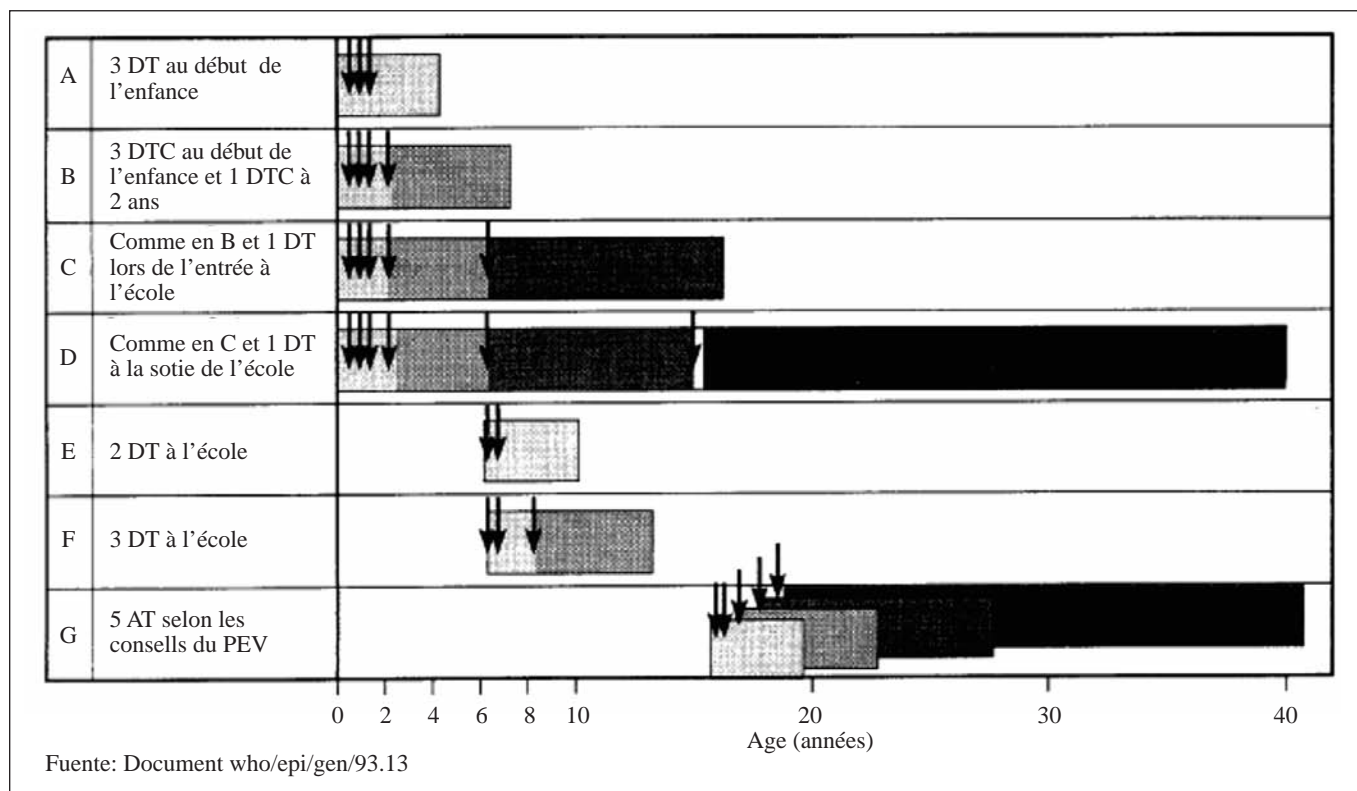


Figura 2. Influencia de los diferentes calendarios de vacunación sobre la duración de la inmunidad antitetánica.

Otro estudio en Dinamarca demostró que a los 14 años de la vacunación, el 96% de los inmunizados presentaba anticuerpos protectores y en un 72% el nivel de protección persistía durante 25 años o más (50). Éste es un estudio randomizado en un grupo de daneses entre 25 y 30 años. Las dosis de recuerdo en Dinamarca no están sistematizadas salvo que exista una herida y cuando hay ciertos riesgos ocupacionales. El 11% de 418 pacientes totales del grupo tenía niveles inferiores de antitoxina por debajo de los requeridos para la protección ($< 0,01$ UI/ml). En aquellos que han recibido sólo vacunación primaria fue vista una caída en la inmunidad y 25 a 30 años después de la vacunación primaria el 28% tenían concentraciones de antitoxina en suero por debajo del nivel de protección. Por encima de 30 años después de la vacunación primaria una dosis de recuerdo del toxoide tetánico adsorbido con hidróxido de aluminio fue suficiente para inducir niveles suficientes de anticuerpos protectores. No hubo serios efectos secundarios y se concluyó que la dosis de refuerzo del toxoide tetánico debe ser dada antes de los 20 años de edad en Dinamarca y otros países donde la vacunación primaria es dada en los primeros años de vida.

Estudio:

De los 418 casos, 196 tenían carnet de vacunación.

A los que no habían recibido vacunación en los últimos 10 años se les administró una dosis y se observó cuatro semanas después la respuesta inmunológica de niveles de antitoxina en suero (Tabla III).

Significativamente, más mujeres que hombres no estaban protegidas. 49% de las mujeres y 79% de varones han sido revacunados en edad avanzada. En aquellos que no han sido revacunados, la diferencia de concentraciones de antitoxina entre mujeres y hombre no fue significativa.

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

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

61 de los casos que tenían documentada una vacunación primaria completa, fueron revacunados con una única dosis 22,5 años después.

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

Tabla IV

Cantidad de antitoxina en suero (UI/ml)	Niveles después de la vacunación			
	0-10	10-100	100-1000	>1000
< 100	2	4	8	10
100-10	0	2	11	15
<10	0	1	8	21
Media UI/mL	>100	>100	15-0	11-5

Tabla V

Cantidad de antitoxina en suero (UI/ml)	Niveles desde revacunación		
	<0,01	≥0,01	Total
<=10	6	0	6
9,9-1	21	17	38
0,9-0,1	9	7	1
0,09-0,01	0	1	1
<0,01	0	0	0

En Suecia, las mujeres de menos de veinte años reciben generalmente 4 inyecciones de vacuna DT. En este mismo país, los hombres reciben a la edad de los 18 años, a la hora del servicio militar, una dosis de recuerdo adicional observándose el efecto protector sobre varias décadas (cuadro 5). Según el Programa Ampliado de Vacunación todas las mujeres en la edad de procrear, deben haber recibido cinco inyecciones de anatoxina tetánica. Esta recomendación se basa en los datos obtenidos durante un experimento del ejército americano con la anatoxina tetánica, durante la segunda guerra mundial. Los resultados son impresionantes, de hecho solamente 12 casos de tétanos fueron declarados entre los 2.5 millones heridos la infantería y de marina americana. Una inmunidad de base era inducida por 3 dosis de anatoxina líquida (no adsorbida) en la infantería, o por 2 dosis de anatoxina precipitadas sobre aluminio, seguidas por un recuerdo un año después, en la marina. Estos recuerdos fueron entonces practicados antes de la salida al combate (infantería), o cada cuatro años (marina).

Tabla III

Cantidad de antitoxina en suero (UI/ml)	Mujeres		Hombres	
	Revacunación	No revacunación	Revacunación	No revacunación
< 0,01	9	28	5	4
0,01-0,1	11	36	4	9
>0,1	94	55	138	25

Tabla VI. Casos de tétanos notificados en España distribuidos por comunidades autónomas 1997-2003

Comunidad Autónoma	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Cumulados
Andalucía	9	1	9	8	5	3	2	37
Aragón	0	2	0	3	0	0	1	6
Asturias	0	1	2	0	1	0	0	4
Baleares	1	3	0	0	0	1	0	5
Canarias	0	1	0	1	0	1	2	5
Cantabria	1	1	0	1	0	0	1	4
Castilla-La Mancha	4	2	3	1	0	2	0	12
Castilla-León	4	1	3	1	0	1	0	10
Cataluña	11	3	1	5	6	2	4	32
C. Valenciana	3	4	8	1	2	2	4	24
Extremadura	0	1	0	0	0	0	0	1
Galicia	6	5	6	3	6	4	5	35
Madrid	1	1	0	1	0	1	0	4
Murcia	1	0	2	0	1	2	0	6
Navarra	0	1	1	0	0	0	1	3
País Vasco	3	5	2	3	1	2	4	20
La Rioja	0	0	0	0	1	0	0	1
Ceuta	1	0	0	0	0	0	0	1
Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0
Total España	45	32	37	28	23	21	24	210
Tasas/100.000		0,08	0,09	0,07	0,06	0,05	0,06	

En estos dos cuerpos de ejército, se administró un recuerdo de urgencia cuanto antes en caso de las heridas posiblemente tetanígenas. En 1949, la infantería, la marina y la armada del aire americana adoptaron el esquema de vacunación siguiente: dos inyecciones de anatoxina tetánica fijadas por adsorción separado por un mes, un tercer recuerdo aproximadamente un año después seguidas de dosis de recuerdo cada cuatro años y en caso de una herida (51).

Varios estudios en los años 1960, evaluaron la inmunidad antitetánica de los veteranos del ejército americano. La mayoría de ellos había preservado su inmunidad y podía también responder a un recuerdo antitetánico. Hay pocos datos referentes a la inmunidad adquirida con el principio de la infancia con tres dosis de la vacuna DTP. Según las observaciones recientes de Scheibel a Dinamarca, tres dosis de la vacuna DT permiten obtener una inmunidad de duración larga (Tabla VII). Otros estudios daneses demostraron que tres inyecciones de vacuna DT-poliomielitis en la edad de 5, 6 y 15 meses inducen índices protectores del anticuerpo con una duración a partir del 14 a 18 años para el 90% de la gente, a partir 20 a 25 años para el 85% de los individuos y a partir 26 a 30 años para el 72% de gente (52, 53).

Una nueva vacunación 30 años después de la primovacunación implica una fuerte respuesta de anticuerpos de duración larga. Sin embargo, estas observaciones no pueden ser generalizadas porque se utilizan unas vacunas y unos calendarios de vacunación diferentes.

A veces se ha observado una respuesta de anticuerpos insuficiente cuando el recuerdo es administrado 15 años después de la primera serie de vacunación (54) (collar et al. 1979). Esta respuesta varía de unos individuos a otros y uno puede contar con una gran dispersión de los títulos del anticuerpo según el tiempo que sigue la primovacunación y que precede el recuerdo.

La encuesta de seroprevalencia que se realizó en España en 1996 dio los siguientes resultados (Tabla VIII) (55).

La encuesta realizada en el año 1996 comprendía toda la población excepto Cataluña.

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

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

Pays	Primo-vaccination	Sujets	Nb d'années depuis la dernière dose	Titre d'anticorps avant rappel		Durée après le rappel	Titre d'anticorps avant rappel		Référence
				MGT* UI/ml	% >0,01 UI/ml		MGT* UI/ml	% de sérum avec des titres	
Etats Unis	Pendant le service militaire	Vétérans	15		87,5	4 jours 7 jours 14 jours		86 > 0,01 94 > 0,01 100 > 0,1	McCarroll et al. 1962
Etats Unis	Pendant le service militaire	Vétérans	14 à 18	0,08	87	7 jours 14 jours 21 jours	1,2 12,0 15,7	92 > 0,1 96 > 1,0 100 > 0,1	Goldsmith et al. 1962
Etats Unis	Pendant le service militaire	Vétérans	14 à 21	0,11	100	14 jours	Environ 30**	99 > 1,0	Gottlieb et al. 1964
Danemark	3 DT	Enfants	4 à 8	0,38	93,7				Scheibel et al. 1962
Danemark	3 DT	Enfants	10 à 14	0,35	95,8				Scheibel et al. 1962
Danemark	3 DT pendant l'enfance	Adultes adultes	14 à 18 26 à 30		89 72	20 ans		100 > 0,01	Simonsen et al. 1986a
Danemark	4 DT pendant l'enfance	Recrues militaires	19	0,09					Simonsen et al. 1987a
Danemark	3 DT pendant l'enfance	Adultes	25	0,08		9 ans	2,5		Simonsen et al. 1987a

Fuente: WHO/EPI/GEN/93

Tabla VIII. Cobertura vacunal

Dosis	□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□
3 d	96%	96%	90%
4 d	88%	93%	88%
5 d		75%	80%

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

En el grupo de 2-5 años se vieron alta cobertura con tres dosis sin embargo desciende a un descenso a un 88%. Puede ser debido a un descenso real de la cobertura vacunal a partir de las tres primeras dosis o lo que parece más razonable a un defecto en el registro de la cartilla vacunal (Tabla IX).

Tabla IX. Prevalencia anticuerpos tétanos y grupo de edad

Edad	2-5 años	6-9 años	10-14 años	15-19 años	02-24 años	25-29 años	30-30 años
□étanos	97,8%	97,7%	99,3%	94,8%	92,4%	82,5%	54,6%

A partir de los 15 años la inmunidad de tétanos descendió y fue más evidente a partir de los 30 años con prevalencias del 54% reflejando no solo la disminución de la cobertura vacunal sino también la pérdida de inmunidad conferida por la vacunación, característica de los toxoides.

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

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

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

Prior et al (36) describe un caso de tétanos severo generalizado en un hombre de 29 años el cual había recibido la serie primaria de vacunación de niño así como dos booster. El suero obtenido antes de la administración de gammaglobulina, mostró títulos de Anticuerpos antitetánicos mayores que 100 veces los niveles considerados protectores. Mucha conjeturas pero muy pocas evidencias para explicar como ocurre el tétanos en personas con altos niveles de anticuerpos. Crone et al sugieren que puede ser debido a una variabilidad antigénica entre toxina y toxoide. Los títulos de nuestro paciente, fueron medidos usando ensayo de neutralización en ratón. En dicho ensayo, el suero del paciente se añadió a la toxina nativa y se mezcló y se inyectó a un ratón. Solo anticuerpos con actividad biológica directa capaces de bloquear las manifestaciones de tétanos en el ratón fueron medidos. Quizás en éste, la herida profunda y necrótica de este paciente permitió la entrada de una importante cantidad de toxina que accedió a las motoneuronas alfa directamente en el lugar de la herida bapaseando al sistema inmune. Además el alto niveles de títulos detectados en nuestro paciente en el momento de la presentación puede no reflejar el nivel que presentaba 8 días antes.

En resumen en individuos previamente vacunados, grandes dosis de toxina tetánica pueden conducir a una respuesta amnésica y que cuando se miden los títulos de anticuerpos no reflejen los niveles reales del paciente previo a la exposición sino que sean consecuencia de una reacción amnésica que provoca la aparición de anticuerpos, y esta no es detectada porque los niveles de anticuerpos se miden posteriormente a la exposición, antes de que la realización del test de anticuerpos fuera llevado a cabo. Sin embargo estos casos sugieren que la protección de niveles de 0,01 no son absolutos aunque son indicativos de protección en la mayoría de las situaciones (33).

Por tanto, el utilizar el término de títulos protectores debe usarse con cierta precaución. Durante el uso de pruebas in vitro, es entonces más juicioso utilizar una tasa de anticuerpo equivalente a 0.01 UI/ml determinado por el método in vivo. Esta tasa varía según la prueba usada (prueba competitiva de ELISA o de ToBI). En general 0,1 UI/ml constituye una estimación segura (32).

Eficacia protectora de la vacuna

La vacuna antitetánica continua siendo una de las vacunas disponible más seguras y efectivas.

Son muchos los estudios que han demostrado la eficacia de la anatoxina tetánica, sobre todo en la prevención del tétanos neonatal. Según Newell et al, en un ensayo clínico controlado realizado en una zona rural de Colombia, se ha puesto de manifiesto que la administración del toxoide tetánico en las mujeres en edad de procrear aseguró una buena inmunidad para el tétanos neonatal (56). La tasa de mortalidad por tétanos en los niños que pertenecían al grupo control fue 78 por 1000 nacimientos, mientras que en el grupo de las madres que recibían dos o tres dosis de anatoxina, no se presentó ningún caso de tétanos neonatal. La puesta en marcha de programas de vacunación para las mujeres en la edad de procrear y en particular para las mujeres embarazadas, ha conseguido disminuir la mortalidad por tétanos neonatal en muchos países. En la mayoría de los estudios esta eficacia se extiende entre 80 y 100% (Tabla X) (32).

La efectividad de la vacuna también fue observada en estudios realizados en adultos. Así, en la Segunda Guerra Mundial en el personal del ejército americano de 2.730.000 heridos hubo sólo 12 casos de tétanos (0,44 por 100.000 heridos) en comparación con los 70 casos en 520.000 heridos (13,4 por 100.000 heridos), observados durante la Primera Guerra Mundial (57).

ESCRIBAMOS RECOMENDACIONES RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

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

La necesidad de administrar dosis de recuerdo cada 10 años ha sido cuestionada por diversos autores al considerar que una vacunación correcta determina una vacunación suficiente,

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

Pays	Nb de naissances	Taux de mortalité liée au tétanos néonatal pour 1000 naissances			Efficacité de l'AT2 (%)	Référence
		Taux global	Taux de tétanos néonatal nés de mères			
			Vaccinées	Non vaccinées		
Birmanie	6 000	6,8	1,5	11,1	86	Stroh et al. 1986
Egypte	12 000	4,8	0,8	6,0	88	EPI 1987
Ethiopie	2 010	4,5	0	5,8	100	Maru et al. 1988
Inde	4 344	3,5	1,3	6,1	79	Kumar et al. 1986
Indonésie	4 971	10,7	1,4	12,5	89	Arnold et al. 1986
Iran	2 655	6,0	0	9,2	100	Sadeghi-Hasanbadi 1987

Fuente: Galazka. Les bases immunologiques de la vaccination. Module 3: Le tétanos. WHO. Genève 1993.

aunque esto no se manifieste siempre por la presencia de anticuerpos detectables (3). Esta afirmación se basa en el hecho de que es excepcional la aparición de tétanos en individuos vacunados, independientemente de que hayan recibido o no dosis de recuerdo. En estos casos la reacción amnésica desencadenada por la infección tetánica sería suficiente para evitar la enfermedad (59, 60).

Según Mathias (59), las recomendaciones de administrar en los adultos dosis de recuerdo (toxóide Td) cada 10 años, ha estado basada en descubrimientos serológicos que han mostrado niveles bajos de anticuerpos en poblaciones mayores. La propuesta de un programa de inmunización es, sin embargo, la prevención de la enfermedad y no meramente la producción de anticuerpos. En Canadá, aunque el programa de inmunización frente a la difteria está operativo desde hace cerca de 60 años, las tasas de morbilidad y mortalidad específica por edad de difteria, no mostró incrementos con la edad. De forma similar, las tasas de mortalidad específicas por edad del tétanos, no mostró ningún incremento con datos de la investigación de Canadá, no hay evidencia que sugiera que (2) la gente abandone el pool de inmunidad y se incorpore al pool de susceptibilidad. Los programas de inmunización no necesitan incluir dosis de recuerdo de toxóide tetánico y diftérico de rutina porque los beneficios del procedimiento no justifican los riesgos y costes. Un seguimiento continuo de los casos, si aumenta la incidencia, justificará la necesidad de un programa para adultos.

Según Gardner (61), el ACIP (62) y la ACP (63) refieren que los 50 años de edad deberían ser utilizados como una fecha especial para revisar el estado de inmunización aplicando las vacunas apropiadas, incluyendo unas series primarias de Td o los refuerzos sí están indicados. Debido a que la edad más apropiada para iniciar la inmunización frente a la influenza se ha reducido a los 50 años parece ser este un momento oportuno para mejorar los niveles de cobertura de este tipo de vacunas.

Una vez completada la primera serie de inmunización frente al tétanos, la política de refuerzo cada 10 años ofrece una protección adicional marginal y no está avalada por los estudios coste beneficio, que indican un excesivo coste comparado con otras medidas preventivas (64, 65).

Balestra y Littemberg (64), compararon tres estrategias de vacunación para la prevención del tétanos de adultos. Cada estrategia incluía la vacunación primaria en la niñez y la profilaxis de la herida y uno de los siguientes:

1. *booster* cada 10 años
2. *booster* solo a los 65 años
3. ninguna intervención después de la edad de 6 años excepto profilaxis de herida.

Los resultados reflejan que las tres estrategias tienen efectos muy similares sobre la esperanza de vida, (la de *booster* cada 10 años supervivencia mayor de dos minutos/persona) pero gastos diferentes siendo la vacunación cada 10 años la menos rentable (143,138 \$ por año de vida salvado comparada con 4, 527 \$ para la estrategia de una sola dosis de recuerdo). El análisis de sensibilidad muestra que la estrategia de *booster* cada 10 años es más eficaz, pero más costosa... Conclusiones: la actual política de recomendar vacunación con dosis de recuerdo cada 10 años es eficaz pero mucho más costosa que una política de más fácil implantación, que también proporciona la protección considerable frente al tétanos. Los autores recomiendan abandonar dosis de recuerdo cada 10 años a favor de una sola dosis de recuerdo a los 65 años con otras maniobras de mantenimiento de la salud recomendadas para esa edad.

ACP (63) y *American Academy Family Practics* señalan como una alternativa prudente asegurar el completar las series primarias (incluyendo refuerzo en la adolescencia), seguida de una dosis en la mitad de la vida en la edad de 50 a 65 años. Esto supondría:

- Mejora aceptación de las recomendaciones que están basadas en estudios costes beneficio más que en la tradición
- Reducción de efectos adversos debidas a la sobreinmunización
- Mejorar los niveles de cobertura con medidas más simples.

En base a todos estos argumentos en 1996 las autoridades de Reino Unido recomendaron que los que habían recibido más de 5 dosis en infancia o edad adulta no se le administrasen más dosis, salvo casos de heridas tetanígenas (66). Este criterio, no ha sido seguido por las autoridades sanitarias de otros países que siguen recomendando dosis de recuerdo cada 10 años para la población adulta.

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

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

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

Ensayos clínicos realizados desde finales de los años 70 con la vacuna Td, indican que la tasa de seroprotección están alrededor del 98%-100% para el tétanos y para la difteria entre el 92-100%.

Ante la situación de desabastecimiento de vacuna Td ocurrido en España los últimos años, la Comisión de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud ha efectuado recientemente unas nuevas recomendaciones de vacunación frente a la difteria y tétanos en el adulto y de profilaxis antitetánica. Las citadas recomendaciones están incluidas en el documento sobre vacunaciones en adultos (actualización 2009), aprobada por la Comisión de Salud Pública con fecha 18-2-2009 (68).

Las novedades más relevantes contempladas en el documento son las siguientes:

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

La vacuna ha demostrado su capacidad inmunógena y seguridad en varios estudios. En nuestro país, un ensayo clínico (69) demostró que con la administración de una dosis de recuerdo con Td en adultos con antecedentes de inmunización previa con DTP en l infancia, se obtenían títulos de seroprotección (definidos como > de 0,1UI/ml) del 100 y 90 % frente al tétanos y difteria respectivamente. Asimismo se estudio en dicho ensayo la administración concomitante de Td con Inmunoglobulina antitetánica encontrándose tasa de seroprotección elevadas (al mes de la administración de 95% para tétanos y 90 para difteria y a los cuatro meses de la administración 95% para el tétanos y 88% para la difteria). Esto confirma que la administración de la vacuna Td como dosis de recuerdo a adultos, bien sola o administrada simultáneamente con la inmunoglobulina antitetánica confiere una adecuada respuesta inmunitaria.

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

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

CONCLUSIONES

La susceptibilidad es general. Su padecimiento no significa la aparición de inmunidad efectiva, con lo que la enfermedad puede sufrirse más de una vez. En esta enfermedad no existe ni inmunidad natural individual ni inmunidad de grupo, ni transmisión humana, lo que condiciona las estrategias de vacunación.

La incidencia del tétanos es muy variable según los países estudiados, en los desarrollados muy bajas y en los países en vías de desarrollo muy elevadas. Los factores que condicionan estas marcadas diferencias en las zonas de subdesarrollo son de índole sociocultural, de asistencia médica, de hábitos e infraestructuras poco o nada higiénicas, y donde se desarrolla la vida en lugares con mayor posibilidad de contacto con excretas de animales y en los que el nivel de inmunización es inadecuado o nulo (2). En los países industrializados las tasas mas elevadas de incidencia de tétanos, corresponden a la población mayor de edad (superior a 50 años. En ambos tipos de países el tétanos es mas frecuente en varones que en mujeres tanto en adultos como en recién nacidos, hecho sin explicación conocida (3). En el grupo de población avanzada se invierte esta situación, y las tasas de incidencia son más altas en mujeres que en varones probablemente porque estos fueron vacunados en el servicio militar o a causa de accidentes laborales (2, 7, 8).

El tétanos es más frecuente en áreas con climas cálidos y húmedos y tierras de cultivo, por eso ocurre en la mayoría de países de África, Asia y América Central y del Sur. En la incidencia de enfermedad se detecta, desde 1983, un descenso lento y progresivo, si bien, al ser una enfermedad que requiere ingreso hospitalario, se considera que está infranotificada. En 1997 la incidencia anual fue de 0,11 por 100.000 (45 casos) y en 1998 de 0,09 (34 casos) lo que indica un descenso del 24,5% con respecto al año anterior. Durante 2003 se notificaron 24

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

PAPPS	Td: todos los adultos no inmunizados. Recuerdo cada 10 años
Consellería de Sanidade e Servicios Sociais (Xunta de Galicia):	
CDC (69)	
ICSI	
AAFP	
SEMPSP	Dosis de recuerdo de Td a los 50 años para aquellos que habían completado las primeras series (las pediátricas incluyendo las vacunaciones de refuerzo de la adolescencia o cuando eran adultos jóvenes) y esto sería equivalente a dosis de recuerdos cada 10 años
ACP (70)	

PAPPS: Programas De actividades preventivas y de Promoción de la salud de la SEMFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria). www.semfyc.es

CDC: Center for Diseases Control de Atlanta (EEUU): www.cdc.gov/mmwr

ACIP: Advisory Comité on Immunization Practices: www.inmuniza.org

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement: www.icsi.org

SEMPSP: Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública.

CTF: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: www.ctfphe.org

AAFP: American Academy of Family Physicians.

ACP: The American College of Physicians Task Force.

Esta es la primera publicación de tétanos grado III con niveles protectores de anticuerpo en US. El diagnóstico de tétanos no debe descartarse solamente en base a presentar títulos de Ac antitetánicos protectores.

casos, con una incidencia acumulada de 0,06 casos por 100.000 habitantes. En Europa se aprecia un marcado descenso de los casos declarados, la mayor parte en población envejecida. Italia tiene el mayor número de casos declarados de tétanos en los países europeos. La incidencia estimada de tétanos en los EEUU y la región europea de la OMS en los noventa fue del 0,15 y 0.8 por millón de habitantes respectivamente (12).

La concentración de anatoxina tetánica se expresa en unidades internacionales (UI). Se considera que el nivel mínimo de antitoxina tetánica necesario para asegurar la protección frente al tétanos está generalmente aceptado que es de 0,01 UI/ml medida por ensayo de neutralización in vivo (33).

Hay numerosos artículos que describen casos de tétanos en neonatos y adultos con niveles de antitoxina de 0,01UI/mL o mayores, modificando la asunción de que el nivel de antitoxina de 0,01 es siempre protector (31, 35, 36, 37). El término "títulos protectores" está a menudo mal empleado ya que los títulos de 0,01 UI/ml determinados por técnicas "in vitro" (Hemaglutinación, ELISA o RIA) son considerados idénticos a los obtenidos por pruebas de neutralización "in vivo". Esto no siempre es verdadero porque los métodos "in vitro" tradicionalmente tienden a sobreestimar los títulos, considerándose

entonces como protectores. Los estudios que miden los niveles de antitoxina puede ser que varíen el método de valoración de dichos niveles, así los niveles serían diferentes en función de si se obtienen por método ELISA o ensayos de neutralización (1).

Hay pocos datos experimentales en los humanos y es raro observar directamente índices protectores del anticuerpo.

La respuesta inmunitaria tras una primovacuna (tres dosis de toxoide tetánico) presenta una duración larga en la mayoría de los vacunados. En personas de edad avanzada la respuesta puede ser menos satisfactoria y en los receptores adultos la respuesta es menos intensa que en los niños pero la administración de dosis de recuerdo produce en la gran mayoría de los casos un nivel protector de antitoxina (26, 41)

La protección obtenida con solamente una dosis de anatoxina es débil o inexistente. El nivel y la duración de la inmunidad aumentan con el número de inyecciones de anatoxina. Dos a cuatro semanas después de la segunda inyección, el índice medio de los anticuerpos antitetánicos excede la "tasa protectora" mínima con 0.01 UI/ml, aunque el porcentaje de la gente levemente inmunizada ("débiles respondedores") sigue siendo el 10%.

Dos a cuatro semanas después de la segunda inyección, el índice medio de los anticuerpos antitetánicos excede la tarifa protectora mínima con 0.01 UI/ml, aunque el porcentaje de la gente levemente inmunizada ("respondedores débiles") sigue siendo el 10%. La inmunidad disminuye con el tiempo. Un año después de, el porcentaje de individuos pobremente inmunizados puede alcanzar el 20% y el título medio de anticuerpo decrece hacia un umbral (32)

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

La inmunidad durará 10 años después de la cuarta inyección, y por lo menos veinte años después de la quinta.

A pesar de que la respuesta inmune es inferior en individuos ancianos, dosis de refuerzo cada 10 años se consideran suficientes para mantener la inmunidad (41).

En base a todos los estudios las autoridades sanitarias de diversos países recomiendan que la dosis de recuerdo tetánico para el mantenimiento de la profilaxis no se aplique con intervalos inferiores a 10 años.

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

Ensayos clínicos realizados desde finales de los años 70 con la vacuna Td, indican que las tasas de seroprotección están alrededor del 98%-100% para el tétanos y entre el 92-100% para la difteria.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Coombs RW, Protheroe R, Handel M. *Tetanus: a review of the literature*. Br J Anesth 2001;87:477-87.
2. OPS El control de las enfermedades transmisibles Ed. XXVII P. 599-604.
3. Vidal S, Salleras J. *Vacuna antitetánica*. En: *Vacunaciones preventivas*. 2ª ed. Masson, Barcelona 2003.
4. Eurosurveillance 2002-vol. 6 p.18.
5. Clin Esp. julio de 1991; 189(3):101-5.
6. Eurosurveillance 2003.vol 7 p.49.
7. Pica G, et al. *Guía Práctica de Vacunaciones 2002*. p. 221-227.
8. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Vacunaciones en el Adulto-Decisiones en la Práctica 2ª ed.* Madrid p.21-64 2004.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo, Boletín Epidemiológico Semanal 1998/vol.6/nº31/300-301.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo, Boletín Epidemiológico Semanal 2004/vol.12/nº10/105.
11. Eurosurveillance 2002.,vol 7 p.49,nº 3-59.
12. Eurosurveillance 2002.,vol 7 p.103-110.
13. MMWR June 20,2003/vol.52/No.ssc-3, Tetanus surveillance-unites States, 1998-2000.
14. <http://WWW.cdc.gov.-Tetanus>
15. Gala S, et al. *Stability of vaccines*. Document WHO/EPI/GEN/89.8. Geneva: World Health Organization, 1989.
16. Mers NG, Becman C, Casdin R, et al. *Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoid: reaction rates and immunogenicity in olders children and adults*. JAMA 1982; 248: 2478-80.
17. Reid PM, Brown DC, Coni N et al. *Tetanus immunization in the elderly population*. J Acc Emerg Med 1996; 13: 184-5.
18. Ruben N, Nadel I, Fireman P. *Antitoxin responses in the elderly to tetanus diphtheria (TD) immunization*. Am J Epidemiol 1978; 108: 145-9.
19. Reis B, Strasbur M, Belet C. *Tetanus and Diphtheria immunity in an elderly population in the Angels Country*. Am J Pub Health 1983; 73: 802-4.
20. Spenne G, Lamb R, Cobbs CG. *Recurrent Tetanus*. South Med 1971; 64: 859-862.
21. Dastur W, Watramani D, Di G. *Response to single dose of tetanus vaccine in subjects with naturally acquired tetanus antitoxin*. Lancet 1981;2:219-221.
22. Matin H, Rev S. *Naturally acquired immunity to tetanus toxin in an isolated community*. Infect Immunity 1985;48:267-268.
23. Cronesi R, et al. *Naturally acquired tetanus immunity: further evidence in human and animals*. Proc IV Intern Confer Tetanus, Dakar, Senegal, 6-12 April 1975. Lyon: Fondation Merieux; 1975:613-626.
24. Cronesi R, et al. *Naturally acquired tetanus immunity: further evidence in humans and animals from the Galapagos Islands*. Proc VI Intern Confer Tetanus, Lyon, France 3-5 December 1981. Lyon: Fondation Merieux, 1981:243-249.
25. Coleman GE. *Intestinal carriers of Cl. tetani and immunity*. Tetanus IX. Amer J Hyg 1931;14:515-525.
26. Gottlieb S, McQuah C, Devine et al. *Long Term Immunity to tetanus. Statistical evaluation and its clinical implications*. Am J Public health 1964; 54:961-971.
27. Misra SR, Rao RS. *Serological survey of tetanus antibodies in the Pondicherry region*. Indian J Med Res 1988; 87:161-165.
28. Ray SN et al. *Sero-survey of diphtheria and tetanus antitoxin*. Indian J Med Res 1978; 68:901-904.
29. Carson P, y colaboradores. *Immune Function and vaccine responses in Healthy Advanced elderly patients*. Arch Intern Med 2000; 160:2017-24.
30. Simonsen O, et al. *Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination*. Lancet 1984; 2: 1240-1242.
31. Passen E, et al. *Clinical level despite a "protective" level of toxin-neutralizing antibody*. JAMA 1986; 255:1171-1173.
32. Gala S, et al. *Las bases Inmunologicas de la vaccination*. Le tetanos. Document WHO/EPI/GEN/93.13. Geneva: World Health Organization, 1993.
33. Cassila S, Goreshtein S, Sutter R. *Tetanus toxoid*. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia, PA:WB Saunders 1999;441-74.
34. Sneath P, et al. *Tetanus immunity: resitance of Guinea pigs to lethal spore doses induced by active and passive immunization*. Am J Hyg 1937; 25:464-476.

35. **Crone NE**, **Reder** **□□**. Severe tetanus in immunized patients with high antitetanus titers. *Neurology* 1992; 42: 761-764.
36. **Prör** **□□**, **Onarec** **Er** **□□**, **Coni** **□ione** **□**. Elevated antitoxin titers in a man with generalized tetanus. *J Fam Practice* 1997; 44: 299-303.
37. **Brahmanian** **□□**, **Pollac** **□□**, **□□□□** **□□**, **ecchio** **□□** et al. Fatal tetanus in a drug abusers with "protective" antitetanus antibodies. *J Emerg Med* 2000; 18: 189-193.
38. **lber** **□□**, **lsson** **□□** et al. Active immunization against tetanus in man. II. Combined active and passive prophylaxis with human tetanus immune globulin. *Zeit Immun-Forsh* 1976; 151:191-201.
39. **Goulon M** **□□** et al. Les anticorps antitenaniques. Tirage avant seroanatoxionio therapie chez 64 tetaniques. *Nouv Presse Med* 1972; 1:3049-3050.
40. **Ber** **□□**, **S** **□□** et al. Tetanus despite preexisting antitetanus antibody. *JAMA* 1978; 240:769-770.
41. **Simonsen O** **□□**, **Bloch** **□□□□**, **lar** **□□** et al: Immunity against tetanus and response to vaccination in surgical patients more 50 years of age. *Surg Gynecolo Obstet* 1987;164:329-334.
42. **Anderson E** **□□**, **Belshe RB** **□□**, **Bartram** **□**. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis* 1988;157:731-737.
43. **Bar** **□□**, **R** **□□**, **Samuelson** **□□**, **Gotlin** **□□**. DTP reactions and serologic response with reduced dose schedule. *J Pediatr* 1984;105:189-194.
44. **imura M** **□□** et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids. Outcome in 3- to 8-month-old infants, 9- to 23-month-old infants and children, and 24- to 30- month-old children. *Am J Dis Child* 1991;145:734-740.
45. **Pichichero ME** **□□**, **Bar** **□□**, **R** **□□**, **Samuelson** **□□**. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-adsorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoid vaccine primary series. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:428-430.
46. **Bi** **□□**, **ini** **□□** et al. Etude de l'immunité antitetanique d'une population d'ouvriers des usines Renault. *Ann Microbiol* 1978;129B:437-440.
47. **Christenson B** **□□**, **Botti** **□□**, **er** **□□**. Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1987;19:429-435.
48. **Simonsen O** **□□** et al. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1986a;94:77-82.
49. **Simonsen O**. Vaccination against tetanus and diphtheria. *Danish Med Bull* 1989; 36: 24-47.
50. **Simonsen O** **□□**, **□□**, **lson** **□□**, **Heron** **□□**. Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination. *Lancet* 1984; 2: 1240-1242.
51. **□□** **□□**, **□□** **□□** et al. Persistence of antitoxin levels after tetanus toxoid inoculation in adults, and effect of a booster dose after various intervals. *New Engl J Med* 1956;254:6-12.
52. **Simonsen O** **□□** et al. Evaluation of vaccination requirements to secure continuous antitoxin immunity to tetanus. *Vaccine* 1987a;5:115-121.
53. **Simonsen O**. Vaccination against tetanus and diphtheria: evaluation of immunity in the Danish population, guidelines for revaccination, and methods for control of vaccination programs. *Dan Med Bull* 1989;36:24-47.
54. **Collier** **□□**, **H** **□□**, **Pola** **□□**, **ff** **□□**, **S** **□□**, **Mortimer** **□□**. Reactions and antibody responses to reinforcing doses of adsorbed and plain tetanus toxoid. *Lancet* 1979;1:1364-1367.
55. Estudio seroepidemiológico. Situación de las enfermedades vacunables en España. Ministerio de Sanidad y Consume. ISC III. Centro Nacional de Epidemiología. España 2000.
56. **Newell** et al. The use of tetanus toxoid for the prevention of neonatal tetanus in developing countries for the prevention of tetanus neonatorum. *Bull WHO* 1966; 35: 863-871.
57. **□□** **□□**, **Sartwell PE**. Tetanus in the U.S. Army in World War II. *Bull US Army Med Dept* 1947; 7:371-385.
58. **Edsall G**. Specific prophylaxis of tetanus. *JAMA* 1959;17:417-427.
59. **Mathias RG** **□□**, **Schechter M** **□□**. Booster immunization for diphtheria and tetanus no evidence for need in adults. *Lancet* 1985; 1: 1089-1091.
60. **Bowie C**. Tetanus toxoid for adults-too much of a good thing. *Lancet* 1996; 348: 1185-1186.
61. **Gardner P**. Issues related to the decennial tetanus diphtheria toxoid booster recommendatiosn in adults. In: Infectious disease clinics of North America. Vaccines recommendatiosn: Challenges and Controversies. Vol 15; number 1; march 2001.
62. CDC and Prevention: Assessing adult vaccination status at age 50 years. *MMWR morb mortal wklly Rep* 1995; 44: 561-563.
63. American College of Physicians Task Force on adult immunization, infectious diseases soicity of America: Guide for adult Inminization, ed 3. Philadelphia, American Colleague of Physicians, 1994.
64. **Balestra D** **□□**, **ttember** **□□**. Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination ata ge 65? A cost-effectiveness analisis. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 405-12).
65. **□□** **□□**, **orce** **□□**. Routine tetanus immunization for adults: once is enauh. *J Gen Intern Med* 1993;8: 459-460.
66. UK Health Departments Immunisation against infectious disease. London HM Stationery Office.1996.
67. Comité asesor de Vacunas. Vacunaciones sitemáticas, En: Manual de vacunas. Sociedad Española de Pediatría Ed 2001.
68. Vacunación en adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad Política Social http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
69. *MMWR* 1991;40(RR10):1-21.
70. Guide for Adult Immunization. 3ª ed ACP 1994;20.
71. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. [Internet] Sixth edition- Atlanta, GA: US Departament of Health and Human Services, CDC, January 2000. [18 de febrero de 2002]. Disponible en: <http://www.phppo.cdc.gov/phtn/fact-sheets/epv2000.asp>
72. **□□** **□□**, **R** **□□**, **Francis B** **□□**. Adult Immunization. American College of Preventive Medicine. Practice Policy Statement. 1998. [Internet]. [18-2-2002]. Disponible en: http://www.guideline.gov/VIEWS/summary.asp?guideline=000556&summary_type=brief_summary&view=brief_summary&sSearch_string=Adult+immunizations
73. *MMWR*. CDC Immunization Practices Advisory Committee. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures-recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). 1991; 40 (RR-10): 418-427. [Texto completo].
74. **Pare** **□□**, **Be** **□□**, **ares** **□□**, **vare** **□□**, **Pas** **□□**, **ín** **□□**, **M** **□□**, **Batalla** **□□**, **Martíne** **□□**, **□□**, **Comín** **□□**, **Bertr** **□□**, **h** **□□**, **Góme** **□□**, **Marco** **□□**, **Ma** **□□**, **er** **□□**, **Pu** **□□**, **adas** **□□** et al. Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Grupos de Expertos del PAPPs. Prevención de las enfermedades infecciosas. Aten Primaria 2001; 28 Supp 2: 72-95. Grupo de Trabajo de Enfermedades Transmisibles del PAPPs.

Capítulo 3

EL BACILO DE LA TOS FERINA

J. Salleras¹ y M. Campins²

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic Barcelona.

³Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón.

INTRODUCCIÓN

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

En los países desarrollados se han observado incrementos importantes en la incidencia de la enfermedad en los últimos 20 años, básicamente por el aumento del número de casos en lactantes antes de que sean protegidos por la vacunación y en adolescentes y adultos no revacunados desde la edad escolar (3).

La revacunación de los adolescentes y adultos con la vacuna dTpa es la estrategia propuesta por los expertos y organismos oficiales para hacer frente a ambos problemas (1).

ORGANISMO DE LA ENFERMEDAD

Antecedentes históricos

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

En la época prevacunación, la tos ferina constituía un importante problema de salud pública en los países actualmente desarrollados, con elevados niveles de morbilidad y mortalidad, que afectaban principalmente a la población infantil y, en especial, a los lactantes y niños preescolares (4). Como consecuencia de la puesta en marcha de los programas de vacunación universal se produjo una importante disminución de la incidencia de la enfermedad y en los años 80 del pasado siglo se alcanzaron, en la mayoría de estos países, los niveles más bajos de la historia (4). Durante los últimos 15-20 años la incidencia de la enfermedad ha vuelto a aumentar, observándose en la mayoría de ellos una tendencia al desplazamiento de la morbilidad desde la infancia a la adolescencia y edad adulta (6).

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

En España, la tos ferina no fue de declaración obligatoria hasta 1982, por lo que no se dispone de datos sobre la morbilidad en la época prevacunación (8, 9). Si se dispone de

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

En los años 20 del pasado siglo la mortalidad había disminuido ya de forma importante, probablemente como consecuencia de la mejora de las condiciones socioeconómicas y del estado nutricional de la población infantil, pero las tasas todavía se mantenían alrededor de 10 por 100.000 habitantes (9).

En los años 40 del pasado siglo la introducción de las vacunas de células enteras redujo la incidencia de la enfermedad y la aparición de los antibióticos permitió tratar a los enfermos y reducir la letalidad. El impacto fue especialmente importante en los años 60, cuando se iniciaron las campañas masivas de vacunación y se dispuso de un amplio arsenal de antibióticos para tratar a los enfermos así como de hospitales infantiles donde ingresarlos, reduciéndose las tasas de mortalidad por debajo de 0,1 por 100.000 habitantes (9). En los años 80 y 90 del pasado siglo se alcanzaron en España elevadas coberturas vacunales con la vacuna DTP, del orden del 95%, en la mayoría de comunidades autónomas (9). Ello dio lugar a un descenso muy importante de la incidencia de la enfermedad, que en la segunda mitad de la década de 1990 alcanzó los niveles más bajos de su historia (9). En el conjunto de España la morbilidad descendió desde unos 50.000 casos declarados en 1982 hasta menos de 1.000 a finales de los 90 (Figura 1) (9).

Epidemiología actual de la tos ferina en los países desarrollados

La epidemiología actual de la tos ferina en los países desarrollados con elevados niveles de cobertura vacunal viene condicionada por la duración de la inmunidad adquirida a través de la vacunación, la cual es inferior (unos 6-8 años) que la adquirida por contacto natural con el agente infeccioso de la tos ferina (unos 15 años), tal como se observa en la Tabla I (10-16).

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

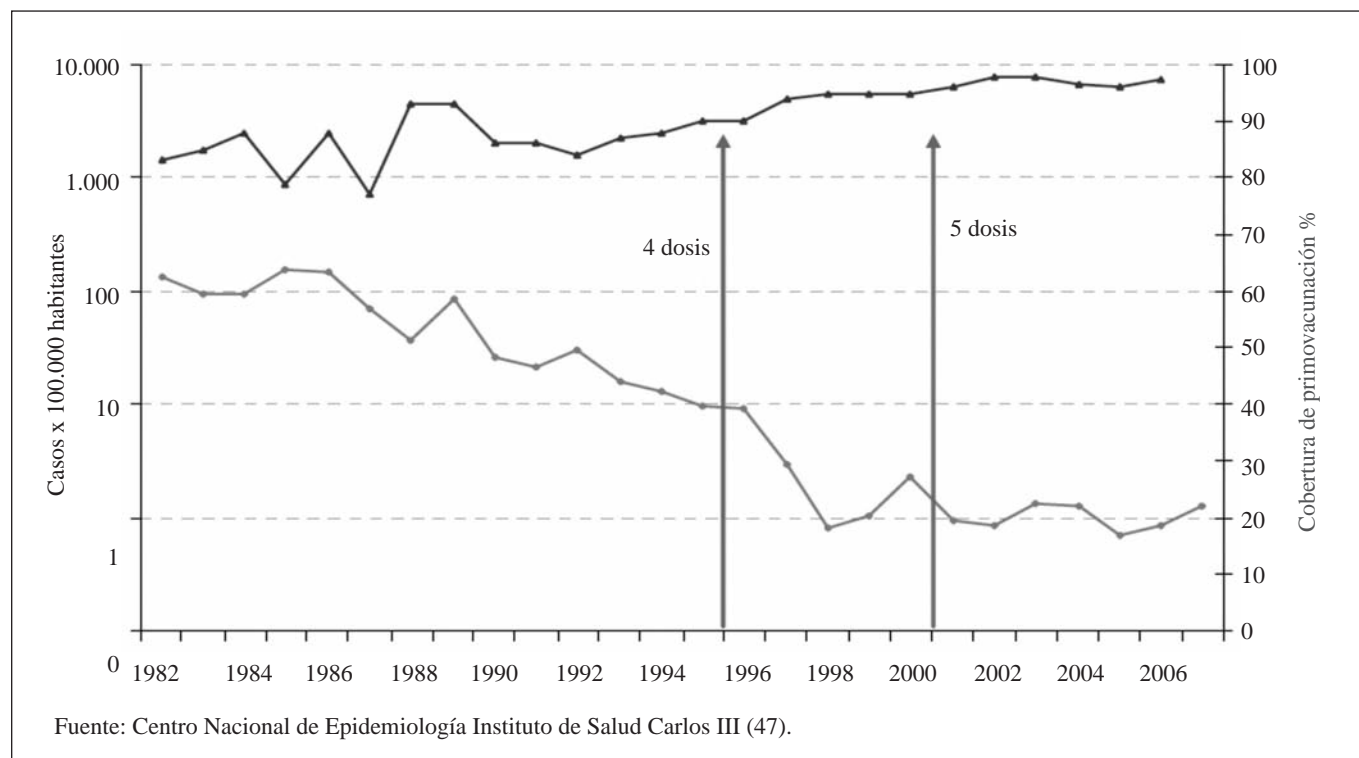


Figura 1. Incidencia declarada de tos ferina en España y cobertura vacunal (1982-2007)

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

	DURACIÓN DE PROTECCIÓN INMUNOLÓGICA	REFERENCIA
Infección natural	15 años	Wirsing von König et al, 1995
Vacuna de células enteras		
Inglaterra y Gales	6 años	Jerkinson et al, 1998
Finlandia	6 años	ME et al, 1994
Alemania	> 6 años	Luganer et al, 2002
Francia	8 años	Grimpel et al, 1996
Vacuna acelular		
Italia	6 años	Salmaso et al, 2001
Alemania	> 6 años	Luganer et al, 2002
Francia	> 4 años	Guiso et al, 2000

Fuente: Wirsing von König CM et al. Lancet Infect Dis 2002; 2: 744-50 (46).

edad adulta joven son infrecuentes. Como consecuencia de ello, el patrón epidemiológico de la enfermedad sufre un cambio importante y afecta predominantemente a los adolescentes y adultos (Figura 2) (4, 6).

Un ejemplo típico de este fenómeno es el ocurrido en Estados Unidos (17-20). En este país la incidencia de la enfermedad sufrió un importante descenso en los años 40 del pasado siglo después de la introducción de la vacunación, descendiendo el número de casos declarados desde algo más de 200.000 al año en los años 30 y 40 del pasado siglo a 50.000

al año en los años 50 y menos de 5.000 en los años 70. En los años 90 la incidencia de la enfermedad volvió a incrementarse progresivamente, alcanzando los 25.000 casos al año en la actualidad (Figura 3). Paralelamente se ha producido un incremento de la proporción de casos ocurridos en adolescentes y adultos, los cuales superan ampliamente a los ocurridos en la edad infantil (Figuras 3 y 4). En la actualidad más del 30% de casos declarados en este país se dan en adultos de 19 o más años (3). En Canadá se ha producido un fenómeno similar (21).

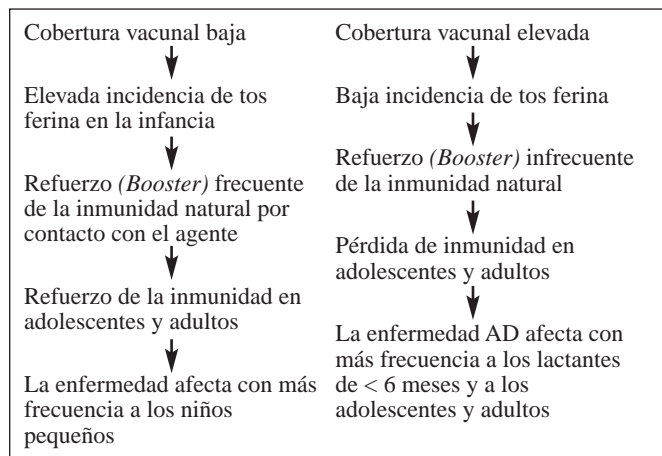


Figura 2. Efectos de la cobertura vacunal con la vacuna de la tos ferina en la epidemiología de la enfermedad.

Estos datos aportados por los sistemas de notificación obligatoria han sido corroborados por estudios epidemiológicos específicamente diseñados para investigar la incidencia de la enfermedad (22-25). Estos estudios han demostrado que en la actualidad en los países con coberturas vacunales elevadas la incidencia de la enfermedad en los adultos es importante. Estudios efectuados en Estados Unidos (26-28), Inglaterra (29) y Francia (30) han encontrado incidencias anuales entre 78 y 508 por 100.000 habitantes y año, mucho más elevadas que las de morbilidad declarada obtenidas a través del sistema de notificación obligatoria (Tabla II). En estos países entre el 12 y el 26% de los casos de tos prolongada en el adulto son causados por el bacilo de la tos ferina (Tabla III) (27, 28, 31-39).

Por lo demás, en los adultos la presentación de la enfermedad es a menudo atípica, en forma de tos prolongada

(22-25). Muchas veces pasa desapercibida, de tal forma que los adultos enfermos son fuente de infección para los niños de su entorno, en especial de los lactantes menores de 4 meses que todavía no han sido protegidos por la vacunación (40). El estudio efectuado por Gimprel, en dos áreas de Francia con diferentes niveles de cobertura vacunal, baja en Marsella y elevada en París, ha sido demostrativo (41). En el área de París, con una cobertura vacunal de DTP (4 dosis) del 91%, la edad media de los casos primarios (fuente de infección) en los casos de tos ferina detectados fue de 23,3 años. En cambio, en Marsella, con sólo un 61% de cobertura vacunal, la edad media fue mucho más baja, de 7,4 años. Bisgard KM et al han encontrado resultados semejantes en Estados Unidos (42). Estos estudios han puesto de manifiesto con claridad que los adultos son la principal fuente de infección de tos ferina en las áreas que han alcanzado elevados niveles de cobertura vacunal. Además, muchas veces la enfermedad es asintomática en los adultos convirtiéndose en fuente de infección oculta para los niños del entorno (43-45). El ciclo de transmisión de la tos ferina de los adultos a los niños que se acaba de mencionar queda explicitado en la Figura 5 (46).

Epidemiología actual de la tos ferina en España

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

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

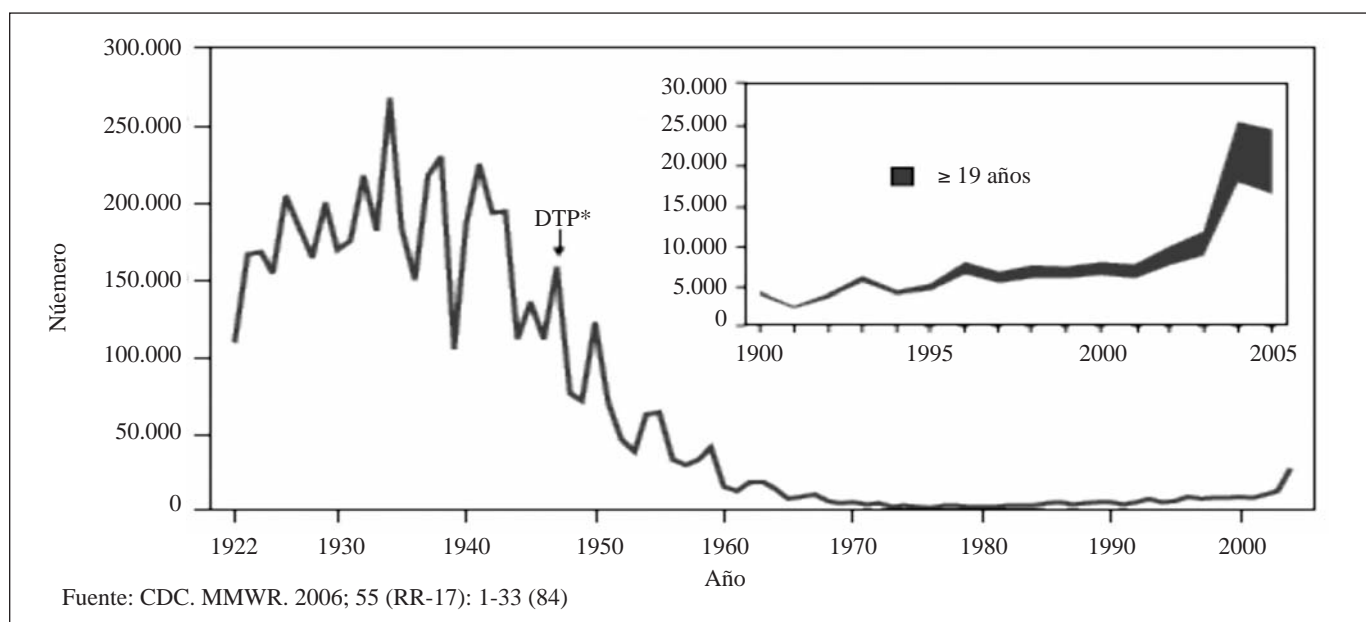


Figura 3. Casos declarados de tos ferina en Estados Unidos, 1922-2005.

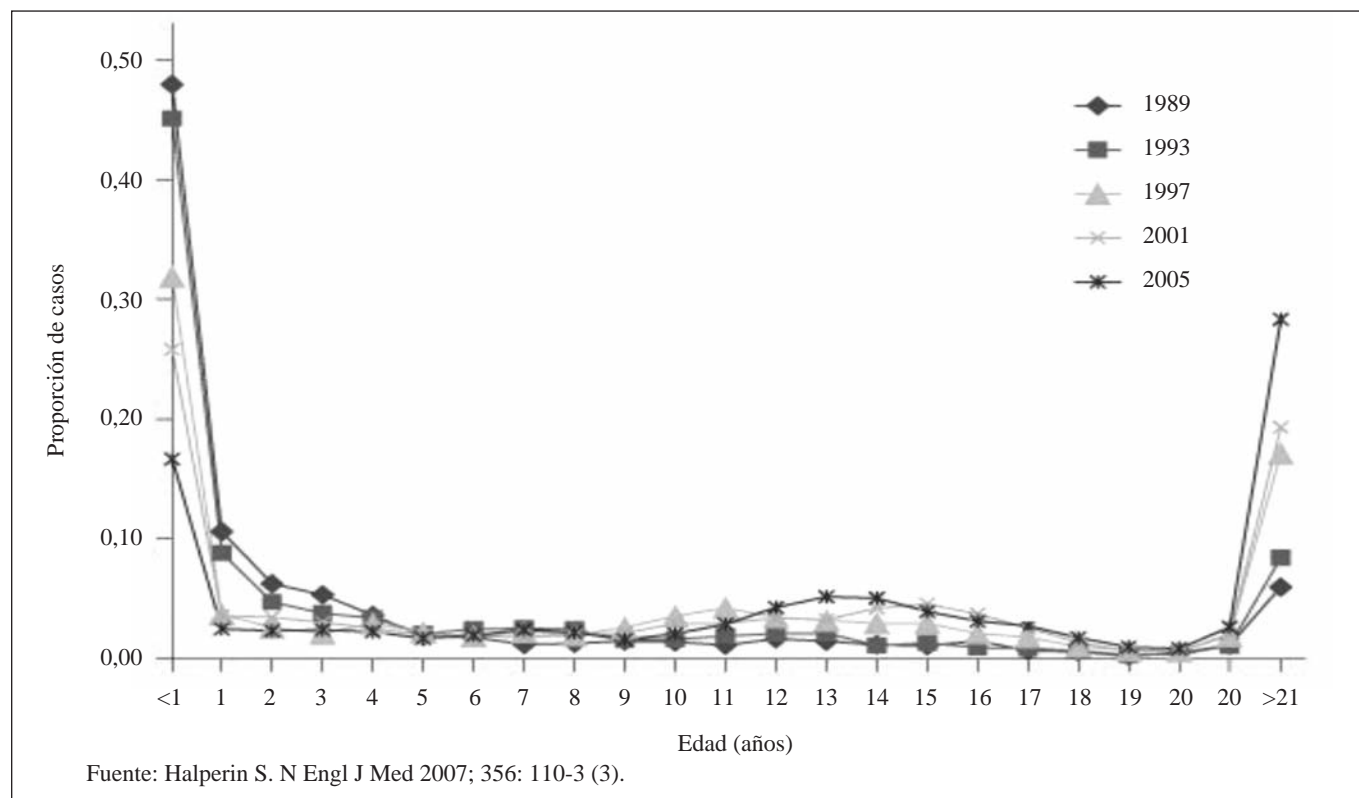


Figura 4. Distribución según la edad de los casos de tos ferina declarados en adolescentes y adultos. Estados Unidos. 1989, 1993, 1997, 2001 y 2005.

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

País	Población	Morbilidad declarada Casas por □□□□□habitantes	Incidencia estimada Casas por □□□□□habitantes	Referencia
USA	Adolescentes	4,0	71	Yih et al (26), 2000
USA	Adultos	0,8	507	Strebel et al (27), 2001
USA	Adultos	0,9	176	Nenning et al (28), 1996
Inglaterra y Gales	Adultos	4,0	330	Miller et al (29), 1990
Francia	Adultos	0	508	Gilberg et al (30), 2002

Fuente: Wirsing von Konig CM et al. Lancet 2002; 2: 744-50 (46).

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

En la Figura 1, que presenta la morbilidad declarada por tos ferina en España durante el período 1982-2005, se observa un importante descenso de los casos declarados durante los primeros 15 años del período (unos 40.000 casos declarados en la primera mitad de los años 80 y menos de 1.000 en 1998, año con la cifra más baja de declaración) (9, 47). A partir de 1999, la tendencia es al incremento del número total de casos declarados (9, 47).

Aunque los médicos de atención primaria todavía no están muy sensibilizados por el tema y es probable que haya un importante grado de infradiagnóstico e infradeclaración, lo cierto es que los estudios epidemiológicos descriptivos

muestran un incremento de casos en la edad adulta. En Cataluña, por ejemplo, el 33,55% de los casos de tos ferina declarados durante el período 2001-2003 fueron en adolescentes y adultos. Aproximadamente la mitad de estos casos corresponde a adolescentes y el resto a adultos jóvenes (Tabla IV). En el trienio inmediatamente anterior (1999-2000) esta proporción era sólo de 20,70%⁹. En el conjunto de España se observa una evolución parecida (Figura 6).

Un estudio efectuado por Romero et al (48) en Cataluña, ha confirmado la importancia del infradiagnóstico y de la infradeclaración de la tos ferina en la edad adulta. Durante el período Mayo 2003-Junio 2004 la Subdirección General de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Salud de la Generalitat

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

publicación	Autor	País	Pacientes en estudio	Criterios de inclusión	de casos de pertusis
1987	Robertson PW (31)	Australia	Adultos de una clínica de enfermedades respiratorias	Tos persistente	25,9%
1995	Wright SW (32)	USA	Adultos visitados en un servicio de urgencias	Tos de 14 o más días de duración	21%
1995	Schmitt-Grohe S (33)	Alemania	Contactos familiares adultos de pacientes con pertusis	Tos de más de 7 días de duración	26%
1995	Rosenthal S (34)	USA	Pacientes de un centro de atención primaria (estudio poblacional)	Tos de más de 14 días de duración	26%
1996	Nennig ME (28)	USA	Adultos clientes de un HMO	Tos de más de 2 semanas	12,4%
1997	Jansen DL (35)	USA	Marinos de la armada de USA	Tos de más de 7 días de duración	17%
1998	Wright SW (36)	USA	Adultos visitados en una consulta de atención primaria durante un brote de tos ferina	Tos	26%
1999	Mink SM (37)	USA	Estudiantes universitarios	Tos de más de 6 días de duración	26%
1999	Birkebaek NH (38)	Dinamarca	Estudio prospectivo en adolescentes y adultos	Adolescentes y adultos con tos de más de 14 días	17%
2001	Senzilet LD (39)	Canadá	Pacientes de centros de atención primaria	Tos de más de 7 días de duración	19,9%
2001	Strebel P (27)	USA	Estudio prospectivo en adolescentes y adultos de una HMO	Adolescentes y adultos de 10-19 años con tos de 7 a 34 días de duración	13%

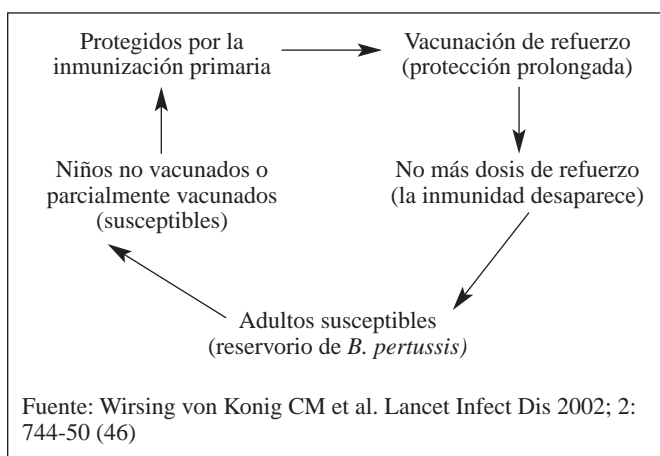


Figura 5. Ciclo de transmisión de la tos ferina de los adultos a los niños.

de Cataluña ofreció a todos los casos declarados de tos ferina la confirmación diagnóstica por el laboratorio (PCR o cultivo) y la búsqueda de posibles casos entre los contactos (mediante PCR o cultivo) que pudieran haber actuado como posible

fuente de infección. En total se confirmaron un total de 209 casos por el laboratorio entre los casos declarados y sus contactos. El 81,5% de los casos confirmados en niños menores de 15 años había sido declarado al sistema de notificación microbiológica de Cataluña. Por el contrario, sólo lo habían sido el 9,3% de los casos confirmados en personas de 15 o más años (48).

Estudios efectuados en nuestro país han confirmado, también, el importante papel de los contactos familiares adultos como fuente de infección de los niños enfermos (49, 50). Un estudio efectuado por García Sanmiguel et al (49) ha demostrado que en el 52% de los casos de tos ferina confirmados por el laboratorio en lactantes ingresados durante el período mayo 2002-diciembre 2004 en 4 hospitales pediátricos españoles, al menos uno de los familiares investigados padecía tos ferina confirmada por el laboratorio con tos de ≥ 21 días de duración que había comenzado ≥ 10 días antes del inicio de los síntomas en los niños, por lo que con toda probabilidad había sido fuente de infección para el niño. Los resultados de un estudio internacional prospectivo en el que han participado varios hospitales españoles, han dado resultados similares (50). El 38% de los contactos familiares de los lactantes ingresados con tos ferina confirmada por el laboratorio en los hospitales españoles participantes en el estudio fueron

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

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

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

positivos a tos ferina por PCR o cultivo (50). Estos estudios confirman el papel como fuente de infección de los casos de tos ferina en niños de los contactos familiares y, en especial, de los padres. Además, la gran mayoría ignoraba su papel, ya que desconocían que la tos prolongada, atípica en la mayoría de casos, era tos ferina y podía ser contagiada a sus hijos.

Es de destacar que la morbilidad hospitalaria por tos ferina en la adolescencia y edad adulta es muy baja en España. Sólo el 0,2% del total de pacientes ingresados en los hospitales españoles durante el período 1995-1998 tenían 11 o más años de edad (51).

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LAS VACUNAS ACELULARES DE LA TOS FERINA EN NIÑOS

La inmunogenicidad y eficacia protectora de las vacunas acelulares de la tos ferina en niños han sido evaluadas exhaustivamente en numerosos ensayos clínicos controlados (4, 5, 52).

En cuanto al primer punto, el estudio de Edwards et al (52) patrocinado por el *National Institute of Health* de Estados Unidos, encontró que, en general, las diferentes vacunas acelulares fabricadas por los diferentes laboratorios dan lugar a respuestas inmunitarias semejantes, que las de las correspondientes vacunas de células enteras fabricadas por el mismo laboratorio, aunque existen importantes diferencias en los niveles de anticuerpos postinmunización obtenidos con las diferentes vacunas acelulares. Por lo general, la respuesta frente a los antígenos pertactina y fimbria, y en menor medida frente a la hemaglutinina filamentosa, tienden a correlacionarse con la cantidad de antígeno contenido en la vacuna. En cambio, la respuesta frente a la toxina pertúsica no se correlaciona bien con la cantidad de antígeno contenido en la vacuna, lo que sugiere que la tecnología de cada fabricante es lo fundamental en la determinación de la inmunogenicidad de este antígeno (52).

En cuanto a la eficacia protectora, según Edwards et al (52), los niveles de eficacia de las vacunas acelulares (del 75 al 90% según la vacuna) prácticamente se superponen con las de las vacunas de células enteras (del 85 al 95% según la vacuna).

En lo que sí son mejores las vacunas acelulares es en la reactividad, que es mucho menor que en las vacunas de células enteras (4, 5, 52).

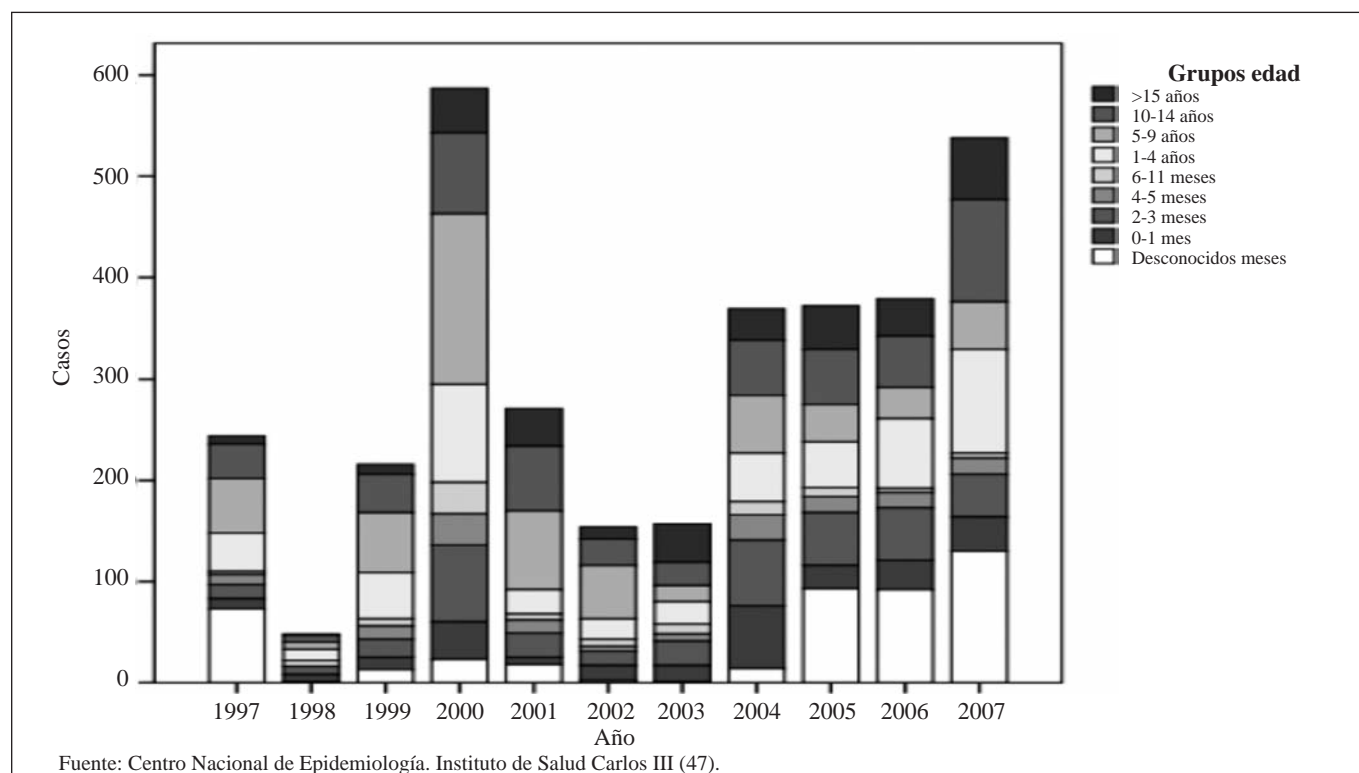


Figura 6. Distribución de los casos notificados de tos ferina por grupos de edad. España 1997-2007.

A principios del presente siglo se ha comercializado en nuestro país la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, pertusis), en dosificación para adolescentes y adultos (vacuna dTpa) (Tabla V). Esta vacuna contiene los antígenos Td clásicos más el nuevo preparado de vacuna pertusis para adultos (pa). Varios estudios controlados efectuados recientemente han demostrado que esta vacuna es inmunógena y segura en este colectivo de población (53-60). Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos para evaluar el valor protector de la vacuna antipertusis acelular en los adultos (una dosis) ha demostrado niveles de eficacia protectora muy elevados (92%, IC 95% 32-99%) (61), superiores incluso a los observados en la población infantil.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OCCIDENTALES Y COMUNITARIOS DE EUROPA

De todo lo mencionado anteriormente sobre los cambios en la epidemiología de la enfermedad se desprende la necesidad de reforzar la inmunidad vacunal frente a la tos ferina en los adolescentes y adultos en los países que han alcanzado coberturas vacunales elevadas (62-79). Este refuerzo no era posible con las vacunas clásicas de células enteras, por sus elevados niveles de reactogenicidad en los adolescentes y adultos (4). La disponibilidad desde mediados de los años 90 de nuevas vacunas acelulares, menos reactógenas y de eficacia protectora similar a la de células enteras, ha abierto el camino para la vacunación sistemática frente a la tos ferina de los adolescentes y adultos jóvenes (4, 79).

The Global Pertussis Initiative (80-82) un foro científico que incluye numerosos expertos en el tema, ha recomendado como primer paso para afrontar el problema del desplazamiento de los casos de tos ferina hacia la adolescencia y edad adulta en los países que han alcanzado elevadas coberturas vacunales en la edad infantil, la introducción en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la vacuna dTpa en la adolescencia sustituyendo a la dosis de refuerzo de vacuna Td. También ha recomendado la administración de dosis *booster* a adultos pertenecientes a subgrupos específicos de población con riesgo elevado de transmitir el

B. pertussis a los lactantes y niños (por ejemplo, padres u otros contactos de recién nacidos, personal sanitario, cuidadores de guarderías, etc.). Es la llamada “estrategia del nido” (79). En estos subgrupos de población, Halperin et al han demostrado que en caso necesario, la vacuna puede administrarse sin riesgo si han transcurrido 18 o más meses después de la última dosis de Td (83).

En Estados Unidos, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los *Centres for Disease Control* y la *American Academy of Pediatrics* han recomendado (marzo 2006) sustituir la dosis de Td de la adolescencia por una dosis de vacuna dTpa en la adolescencia de 11 a 18 años de edad, siempre que durante la edad infantil se haya completado la inmunización básica con vacuna DTP (5 dosis a los 2-4-6 meses, 15-18 meses y 4-6 años) antes de los 7 años) (84). En diciembre de 2006 han recomendado, también, la sustitución de la primera dosis de Td que corresponda administrar a los adultos de 19 a 64 años por una dosis de vacuna dTpa, siempre y cuando hayan recibido la última dosis de Td 10 o más años antes (85-87).

Los adultos que por motivos laborales o familiares tienen estrecho contacto con niños deben recibir una dosis de vacuna dTpa para reducir el riesgo de transmisión de la infección a sus contactos infantiles. Para ello han de haber transcurrido como mínimo 2 años desde la última dosis de Td recibida (85).

Otros países han adoptado, también, estrategias vacunales semejantes en base a las recomendaciones de sus Comités de expertos en vacunaciones. En la actualidad la vacuna dTpa se administra sistemáticamente a los adolescentes en Francia, Canadá, Australia, Alemania, Austria y Estados Unidos (Tabla VI). Estos dos últimos países recomiendan también la vacunación (1 única dosis) de la población adulta.

CONCLUSIONES

Los datos presentados hacen aconsejable la sustitución de la dosis de refuerzo de Td de los 10-14 años por la vacuna triple bacteriana, dTpa, con el fin de reforzar la inmunidad en los adolescentes y adultos jóvenes, prevenir casos de la enfermedad en estos grupos de edad y evitar que constituyan fuentes de infección para los lactantes y niños.

También se considera necesario vacunar con la vacuna dTpa al personal sanitario, a los cuidadores de guardería y a los padres y futuros padres para reducir el riesgo de transmisión de la infección a los niños a su cargo o a sus hijos si contraen la enfermedad.

Por último, se recomienda sustituir la primera dosis de Td a administrar en los adultos de 18 a 64 años por la vacuna dTpa.

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

Vacuna	Boostrix*	Adacel*
Fabricante	GSK*	Sanofi Pasteur**
Antígenos		
PT (µg)	8	2,5
FHA (µg)	8	5
PRN (µg)	2,5	3
FIM 2+3 (µg)	–	5
O (Lf)	2,5	2
T (Lf)	5	5

Fuente: Pichichero ME et al. JAMA 2005; 293: 3003-3011.

*En Estados Unidos está comercializada sólo para adolescentes.

**No comercializada hasta el presente en España.

Tabla VI. Estrategias de vacunación con dTpa en adolescentes y adultos

Estrategia	País en que se recomienda
• Vacunación universal del adolescente	Francia, Canadá, Alemania, Austria, Australia, USA
• Vacunación universal del adulto	Austria, USA
• Vacunación del personal sanitario	Alemania
• Vacunación de cuidadores de guardería	Alemania

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. **Brsh** **Q**. *Pertussis, still a formidable foe*. Clin Infect Dis 2007;45:1487-91.
2. **Crowcroft NS**, **Stein C**, **Duclos P**, **Birmingham M**. *How best to estimate the global burden of pertussis?* Lancet Infect Dis 2003;3:413-8.
3. **Halperin S**, **Chen** **Q**. *The control of pertussis*. N Engl J Med 2007;356:110-3.
4. **Edwards M**, **Decer MD**. *Pertussis vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Fourth edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004.
5. **Brown G**, **Greco D**, **Mastrantonio P**, **Salmaso S**, **Asila S**. *Pertussis Vaccine Trials*. Dev Biol Stand 1997;89:14-23.
6. **Guris D**, **Strebel P**, **Bardenheier B**, **Brennan M**, **Achsan R**, **Chen E** et al. *Changing epidemiology of pertussis in the United States: Increasing reported incidence among adolescents and adults 1990-1996*. Clin Infect Dis 1999;28:1230-7.
7. **Campins M**, **Mora C**. *Vacuna antipertussis*. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 139-62.
8. **Salleras L**. *Vacunaciones del adolescente*. En: Salleras L, editor. Barcelona: Masson 2003; p. 931-46.
9. **Salleras L**, **Domínguez**. *Políticas vacunales oficiales en España*. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, Offit PA. *Vacunas*. 1ª edición española. Madrid: Acindes, 2007; p. 1411-36.
10. **Irsin von** **Chi**, **Postels M**, **Multani S**, **Boc H**, **Schmitt H**. *Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure*. Lancet 1995;346:1326-9.
11. **Enson D**. *Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study*. BMJ 1988;296:612-4.
12. **Heilänen M**, **Niemi R**, **Sillanpää J**, **Chinen R**, **Mertsola J**. *Outcomes of Bordetella pertussis infection in different age groups of an immunized population*. J Infect Dis 1994;170:873-7.
13. **Quar** **S**, **Heinrich** **Cherr**, **Stehr** **Q**. *Long-term clinical effectiveness of an acellular component vaccine and a whole-cell pertussis component vaccine*. Eur J Pediatr 2002;161:142-6.
14. **Gimpel E**, **Beche P**, **Amato**, **Amato E**, **Tran**, **Lois P**, **Guiso N**. *Long-term human serum antibody responses after immunisation with whole cell pertussis vaccine in France*. Clin Diagn Lab Immunol 1996;3:93-7.
15. **Salmaso S**, **Mastrantonio P**, **Asila S** et al. *Sustained efficacy during the first six years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience*. Pediatrics 2001;108:E81.
16. **Guiso N**, **Beche P**, **Cohen R** et al. *Comparison of pertussis antibody levels in children up to 5 years of age primed at 2, 3, 4 months and boosted in a second year of life with either DTPa or DRPw based combination vaccines in France*. 40th ICAAC; Sept 17-20 2000; Toronto, Canada. Abstr 62.
17. **Cherr** **Q**. *Epidemiology of pertussis*. Pediatr Infect Dis J 2006;25:361-2.
18. **Heeler G**, **Simmons** **Q**. *Pertussis update*. Pediatr Infect Dis J 2005;24:829-30.
19. **Greenberg DP**. *Pertussis in adolescents: increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents*. Pediatr Infect Dis J 2005;24:721-8.
20. **Chen** **SH**, **Min** **Q**. *Shift in the Epidemiology of Pertussis Infection: An Indication for Pertussis Vaccine Boosters for Adults?* Drugs 2006;66:731-41.
21. **Galanis E**, **Lin**, **Saru**, **Chese P**, **Halperin S**. *Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis*. Can Med Assoc J 2006;174:451-2.
22. **Chen** **Q**, **Stehr** **SM**, **Chen** **Q**, **Garrison** **Q**, **Sipe P**, **Mar** **Chant CD**. *The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults*. J Infect Dis 2000;182:1409-16.
23. **Orenstein** **Q**. *Pertussis in adults: epidemiology, signs, symptoms and implications for vaccination*. Clin Infect Dis 1999;28(Suppl 2):S147-50.
24. **Herwaldt** **Q**. *Pertussis in adults. What adults need to know*. Arch Intern Med 1991;151:1510-2.
25. **Edwards M**. *Pertussis in older children and adults*. Advan Ped Infect Dis 1998;13:49-77.
26. **Keitel** **Q**, **Edwards M**. *Pertussis in adolescents and adults: Time to reimmunize*. Semin Resp Infect 1995;10:51-7.
27. **Strebel P**, **Nordin** **Q**, **Edwards** **Q**, **Int** **Q**, **Besser** **Q**, **Bruts S** et al. *Population based incidence of pertussis among adolescents and adults. Minnesota 1995-1996*. J Infect Dis 2001;183:1353-9.
28. **Nennin** **ME**, **Shinefield HR**, **Edwards M**, **Blac** **Q**, **S**, **Reman BH**. *Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population*. JAMA 1996;275:1672-4.
29. **Miller E**, **emin** **DM**, **shworth** **Q**, **Mabbett D**, **urdien** **Q**, **Elliott** **Q**. *Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham*. Común Dis Public Health 2000;3:132-4.
30. **Gilber** **S**, **Nam** **Q**, **epo** **E**, **Parent du Chatelet** **Q** et al. *Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage*. J Infect Dis 2002;186:415-8.
31. **Roberston P**, **Goldber** **H**, **arvie B**, **Smith D**, **hobin** **Q**. *Bordetella pertussis infection: a cause of persistent cough in adults*. Med J Aust 1987;146:522-5.
32. **Chert** **Q**, **Edwards M**, **Decer MD**, **eldin M**. *Pertussis infection in adults with persistent cough*. JAMA 1995;273:1044-6.
33. **Schmitt** **Q**, **rohe** **S**, **Cherr** **Q**, **Heinrich** **Q**, **berall M**, **Pineda E**, **Stehr** **Q**. *Pertussis in German adults*. Clin Infect Dis 1995;21:860-6.
34. **Rosenthal S**, **Strebel P**, **Cassida** **Q**, **Sanden G**, **Brusuelas** **Q**, **har** **Q**, **ton M**. *Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago*. J Infect Dis 1995;171:1650-2.
35. **Lansen D**, **Gra** **Q**, **Putnam S**, **hn** **Q**, **Meade BD**. *Evaluation of pertussis in US Marine Corps trainees*. Clin Infect Dis 1997;25:1099-107.
36. **Chert** **Q**. *Pertussis infection in adults*. South Med J 1998;91:702-8.
37. **Min** **Q**, **Cherr** **Q**, **Christenson P** et al. *A search of Bordetella pertussis infection in university students*. Clin Infect Dis 1992;14:464-71.
38. **Bir** **Q**, **NH**, **Christiansen M**, **seefeldt** **Q**. *Bordetella pertussis and chronic cough in adults*. Clin Infect Dis 1999;29:129-42.
39. **Sensilet** **Q**, **Halperin S**, **Spi** **Q**, **La** **Q**, **Cratnam M**, **Morris** **Q**, **Smith B** et al. *Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents*. Clin Infect Dis 2001;32:1691-7.
40. **Campins M**, **Mora C**. *La tos ferina en el adolescente y el adulto. Epidemiología e implicaciones para la vacunación*. Med Clin(Barc) 2000;114:661-4.
41. **Gimpel E**, **Baron S**, **ev** **Q**, **Bruhl D**, **Garnier M**, **Nam** **Q**, **epo** **Q**, **Guiso N** et al. *Influenza of vaccination coverage on pertussis transmission in France*. Lancet 1999;354:1599-700.
42. **Bis** **Q**, **Card** **Q**, **Pascual** **Q**, **Ehresmann** **Q**, **R**, **Miller C**, **Cianfrini** **CH**, **ennin** **Q** et al. *Infant pertussis: Who was the source?* Pediatr Infect Dis J 2004;23:985-9.
43. **Deville G**, **Cherr** **Q**, **Christenson P**, **Pineda E**, **each** **Q**, **Quhts** **Q**. *Frequency of unrecognized Bordetella Pertussis infection in adults*. Clin Infect Dis 1995;21:639-42.
44. **Urieta H**, **enion** **Q**, **Strebel P**, **Bau** **Q**, **hman** **Q**, **Shulman S**, **harton M**. *Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993*. Clin Infect Dis 1996;22:503-7.
45. **Blac** **Q**. *Epidemiology of pertussis*. Pediatr Infect Dis J 1997;16:S85-9.
46. **Irsin von** **Chi**, **Ch** **Q**, **Halperin S**, **Riffelmann M**, **Guiso N**. *Pertussis of adults and infants*. Lancet 2002;2:744-50.
47. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. "Situación de la tos ferina en España. 2009". Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/informetosferinajunio2009>
48. **Romero M**, **Domínguez** **Q**, **Carde** **Q**, **osa N**, **Carmona G**, **Codina G**, **Quentes M** and the Catalonia Pertussis Working Group. *Detection of cases of pertussis by a surveillance programme: revaccination concerns*. Fifth World Congress on Vaccines, Immunization and Immunotherapy (WCVII 2006 CANADA). Montreal, 6-9 november 2006, poster P-1.
49. **García M**, **Campins M**, **Roca** **Q**, **Mora C**, **Ba** **Q**, **Chero** **Q**, **Gené** **Q** et al. *Bordetella pertussis infection in infants and their household contacts*. 4th World Congress A of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Varsovia (Polonia), september 1-4, 2005 (abstract book, page 49).
50. **Dowal** **Q**, **Barbosa** **Q**, **Pern** **Q**, **de** **Q**, **R**, **Carvalho P**, **vila** **Q**, **ero M**, **Goh D** et al. *Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts*. Ped Infect Dis J 2007;26:238-42.

51. Gil **CC** **CC** **CC** **CC** **Carrasco PG** **Gon** **le** **CC**. Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998. *Vaccine* 2001;19:4791-4.
52. Edwards **CM** **Meade BD** **Decer MD** **Reed G** **Rennels MB** **Steinhoff MC** et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics* 1995;96:548-57.
53. **an der Aalen M** **An Damme P** **Dosens E** **ran** **ois G** **Meurice** **CC** et al. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. *Vaccine* 2000;18:2075-82.
54. **Bartels** **CC** **an** **ert** **CC** **auer S** **Stehr** **CC** **Heinin** **er** **CC**. Immunogenicity and reactogenicity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DtaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine* 2000;19:3137-45.
55. **Mc** **te** **re P** **CC** **urnbull** **CM** **CC** **an** **CC** **Bur** **ess M** **CC** **olter** **CM** **Schuerman** **CM**. High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2004;23:380-5.
56. **CC** **Cherr** **CC** **Chan** **SS** **onoll MD** **CC** **ee M** **Baren** **amp S** et al. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis* 2004;190:535-44.
57. **CC** **pp** **CC** **nuf M** **Habermehl P** **Mannhardt** **aa** **ann** **CC** **Howe** **B** **riedland** **CR**. Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *J Pediatr* 2006;149:603-10.
58. **Chan SH** **an** **P** **CC** **Han** **HH** **Boc** **CC** **H**. Immunogenicity and reactogenicity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J* 2006;47:286-90.
59. **Crowcroft NS** **Pebod** **RG**. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367:1926-36.
60. **ard** **CC** **Cherr** **CC** **Chan** **SS** **Partrid** **CC** **Seitel** **CC** **Edwards** **CC**. Bordetella Pertussis Infections in Vaccinated and Unvaccinated Adolescents and Adults, as Assessed in a National Prospective Randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006;43:151-7.
61. **ard** **CC** **Cherr** **CC** **Chan** **SS** **Partrid** **CC** **Se** **ee H** **reanor** **CC** et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
62. **Hewlett E** **Edwards** **CM**. Pertussis. Not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352:1215-22.
63. **De Serres G** **Duval B**. Pertussis vaccination beyond childhood. *Lancet* 2005;365:1015-6.
64. **Robbins JB**, **Schneerson R**, **Trollfors B**, **Sato H**, **Sato Y**, **Rappuoli R** et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *J Infect Dis* 2005;191:81-8.
65. **Seitel** **CC**. Cellular and acellular pertussis vaccines in adults. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 2):S118-23.
66. **Decer MD** **Edwards** **CM**. Acellular pertussis vaccines. *Ped Clin North America* 2000;47:309-35.
67. **Seitel** **CC** **Edwards** **CM**. Acellular pertussis vaccines in Adults. *Infect Dis Clin North America* 1999;13:83-94.
68. **Halperin S** **Smith B** **Rusell M** **Hasselbac** **CC** **Guasparini R** **CC** **wrons** **D** et al. An adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000;18:1312-9.
69. **Halperin S**. Pertussis – A disease and vaccine for all ages. *N Engl J Med* 2005;353:1615-7.
70. **irsin** **von Oni** **CH** **Campins** **Marti M** **nn** **CC** **Guiso N** **Mert** **sola** **CC** **ese** **CC**. Pertussis immunization in the global pertussis initiative European region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005;(Suppl 5):S87-92.
71. **Halperin S**. Prevention of pertussis across the age spectrum through the use of the combination vaccines Pentacel and Azacel. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:807-21.
72. **Broo** **D** **CC** **lover R**. Pertussis infection in the United States: role for vaccination of adolescents and adults. *J Am Board Fam Med* 2006;19:603-11.
73. **Halperin SA**. Recommendations ofr an adolescents dose of tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis vaccine: reassurance for the future. *J Pediatr* 2006;49:589-91.
74. **CC** **ee G** **M** **ebaron** **CC** **Murph** **CC** **CC** **ett S** **CC** **Schauer S** **CC** **ieu** **CC**. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics*. 2005;115:1675-84.
75. **Heiminger U**, **Cherry JD**. Pertussis immunisation in adolescents and adults-Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:685-97.
76. **Mu** **CC** **CC** **M**. Pertussis in infants, children and adolescents: diagnosis, treatment and prevention. *Semen Pediatr Infect Dis* 2006;17:14-9.
77. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. L. Salleras (Coordinador), JM. Bayas, F. Calbo, M. Campins, J. Castrodeza, A. Cerrillo, M. Conde, A. Domínguez, V. Domínguez, JA. Forcada, A. Gil, JR. de Juanes, MC Saenz. Puesta al día: "Vacunación antitosferina de los adolescentes y adultos". *Vacunas*. 2007;8:38-47.
78. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Vacunas* 2006;7(supl. 1):1-173.
79. **Campins M** **Mora** **CC**. Vacunación frente a la tos ferina en los adolescentes y adultos. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2008;26:12-9.
80. **Campins M** **Chen** **H** **CC** **brs** **Ch** **CC** **Guiso N** **CC** **Halperin S** **CC** **Huan** **CC** **M** et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunization: rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2001;20:641-6.
81. **brs** **Ch** **CC** **irsin** **von Oni** **CH** **CC** **an** **CC** **Caro** **CC** **Plot** **in S**. Prevention of pertussis. Recommendations derived from the second Global Pertussis initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007;25:2634-42.
82. **brs** **Ch** **CC** **Campins** **Marti M** **CC** **Caro** **CC** **Cherr** **CC** **Greenber** **CC** **Guiso N** et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative. *Clin Infect Dis* 2004;39:1802-9.
83. **Halperin S** **CC** **Sweet** **CC** **Ba** **CC** **endale D** **CC** **Neath** **CC** **CC** **ers** **CC** **Smith B** et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:195-200.
84. Centres for Disease Control. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2006;55(RR-3):1-44.
85. Centres for Disease Control. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel. *MMWR*. 2006;55(RR-17):1-33.
86. Centres for Disease Control. Recommended adult immunization schedule-United States, October 2006–September 2007. *MMWR* 2006;55:Q1-Q4.
87. Centres for Disease Control. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 to 18 Years-United States, 2007. *MMWR* 2007;55:Q1-Q4.

Capítulo 4

CONOCIMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS B

J. Salleras¹ y J. Domínguez²

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic Barcelona.

MAGNITUD DE PROBLEMA

En la época prevacunal, a principios de los años 80, las infecciones por el virus de la hepatitis B constituían un importante problema de salud pública en España que ocasionaba un elevado coste sanitario y socioeconómico (1-8).

Patrón de endemidad

Según Bruguera y Salleras, en aquel entonces la prevalencia de portadores crónicos en la población adulta era del 1%, la incidencia anual estimada de hepatitis B clínica estaba entre los 20 y los 30 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B en la población adulta era de alrededor del 20 por 100, conformando todo ello un patrón seroepidemiológico de tipo intermedio semejante al de los demás países del área mediterránea, como Grecia e Italia, pero acercándose al patrón de endemidad baja propio de los países desarrollados (1, 2, 9).

Morbilidad

Según Bruguera a principios de los años 80 se producían cada año en España un mínimo de 15.000 hepatitis agudas ictericas, 150 hepatitis agudas fulminantes, 4.500 hepatitis crónicas, 1.200 cirrosis hepáticas y 240 carcinomas hepatocelulares como consecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B (Tabla I) (1).

El coste socioeconómico en gastos sanitarios y pérdida de productividad como consecuencia de la enfermedad y sus complicaciones era también muy importante. Hay que tener

presente que el coste de tratar a un enfermo de hepatitis B aguda por aquellos años no bajaba de las 100.000 pesetas (Jönsson, 1987) (7).

En los últimos años se ha producido una importante reducción en la incidencia de la enfermedad como consecuencia de la puesta en marcha de medidas higiénicas preventivas como el screening de HbsAg en los bancos de sangre, y sobre todo como consecuencia de la vacunación sistemática de la población infantil y de los grupos de riesgo de la población adulta. A pesar de ello, la enfermedad constituye todavía un importante problema de salud pública (10).

Factores de riesgo

Los mecanismos de transmisión predominantes en cuatro estudios publicados antes de la introducción de la vacunación fueron el consumo de drogas por vía parenteral (alrededor del 45% de los casos), el contacto sexual (13%), la profesión sanitaria (12%) y las transfusiones (4%), siendo el resto desconocido (11-14).

Los estudios seroepidemiológicos efectuados por Salleras et al en Cataluña (2) (Figura 1) pusieron de manifiesto que el riesgo de contraer la infección y de padecer la enfermedad era elevado durante la adolescencia y edad adulta joven (lo cual se corresponde con los mecanismos de transmisión predominantes) y bajo en los lactantes y niños pequeños (bajo nivel de transmisión horizontal). Bruguera et al estimaron que en Cataluña, antes de la introducción de la vacuna, cada año el 0,2 por 100 de los recién nacidos se convertían en portadores crónicos de HbsAg por transmisión perinatal a partir de las madres infectadas, el 1% de las gestantes (15). Este bajo nivel de prevalencia de HbsAg se mantenía estable durante toda la edad infantil, como consecuencia de los bajos niveles de transmisión horizontal y sólo se incrementaba en la adolescencia y edad adulta joven, en las que eran prevalentes los mecanismos de transmisión parenteral y sexual antes mencionados (2).

En cuanto a la morbilidad declarada, la máxima incidencia de casos se daba en el grupo de edad de 5 a 14 años (34,1%) seguido del de 25 a 34 años (24,7%). Todo ello permitía prever que la vacunación universal en la preadolescencia tendría un impacto importante a corto plazo sobre la incidencia de la enfermedad (2).

CONOCIMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS B

La disponibilidad de vacunas frente al virus de la hepatitis B de eficacia y efectividad probadas ha comportado que la vacunación haya pasado a ser la estrategia prioritaria para la prevención y control de esta enfermedad tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados (16).

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

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

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

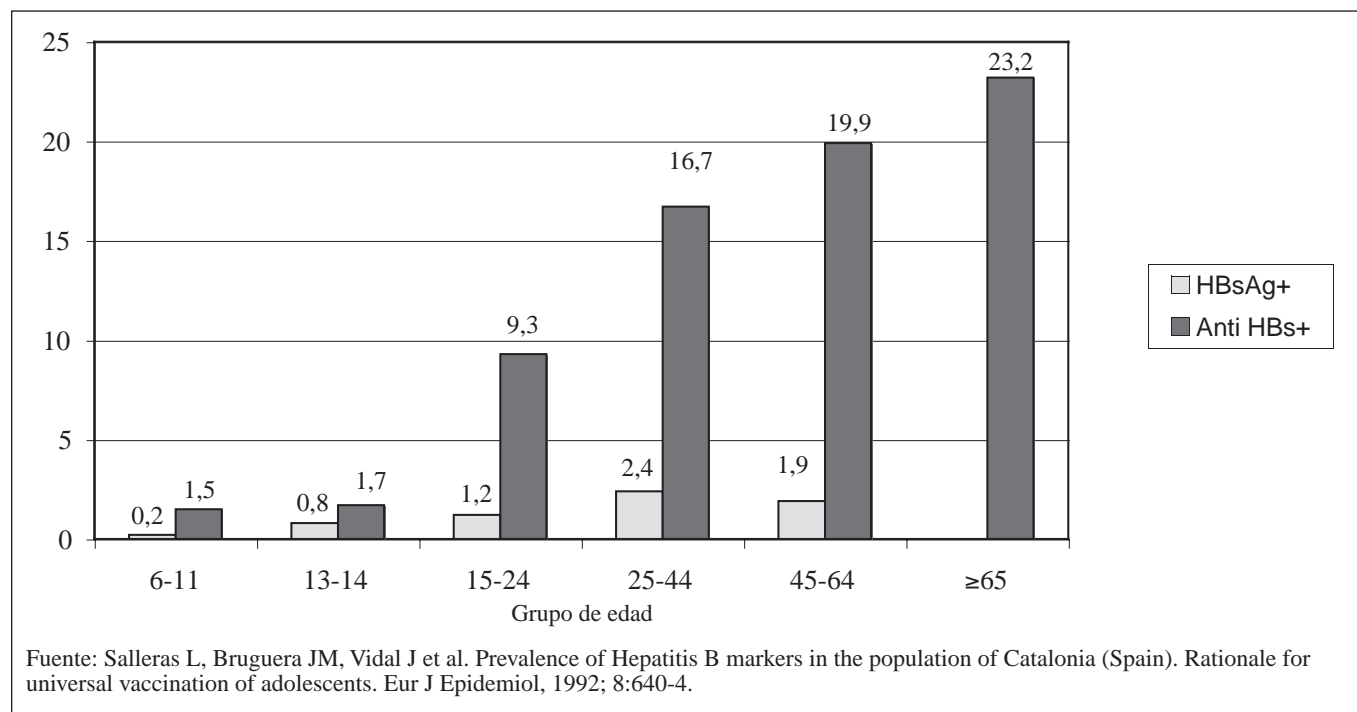


Figura 1. Prevalencia de marcadores de la infección por el virus de la hepatitis B en la población de cataluña, 1989.

La vacuna de la hepatitis B previene la infección y la enfermedad clínica aguda, y presenta la ventaja adicional de prevenir las complicaciones crónicas de la infección (hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular). De hecho, esta vacuna es la primera vacuna comercializada con potencial para la prevención de un cáncer (16, 17).

La vacuna antihepatitis B plasmática comercializada a principios de los años 80 fue sustituida a mediados de esta década en los países desarrollados por la vacuna obtenida por recombinación genética. En ambas vacunas el antígeno inmunizante es el HbsAg, obtenido de plasma humano en la primera vacuna y expresado en levaduras o células de mamíferos en la recombinante (18).

En la Tabla II se relacionan las características técnicas de las dos vacunas recombinantes comercializadas en España: Engerix B de GSK y HB Vaxpro de Aventis Pasteur MSD. De ambas vacunas existen formulaciones para niños y adolescentes (10 µg de HbsAg en la vacuna de GSK y 5 µg en la de Aventis Pasteur MSD) y para adultos (20 y 10 µg, respectivamente). De ambas vacunas se dispone, además, de una formulación con 40 µg por dosis indicada para adultos en hemodiálisis (19).

■ Inmunogenicidad de la vacuna

Ambas vacunas han demostrado ser muy inmunógenas en niños, adolescentes y adultos sanos. Se consideran protectores niveles de anticuerpos circulantes de antiHBs de 10 mIU/ml². Estos niveles se alcanzan en el 95% de los vacunados con tres dosis (0, 1-2, 4-6 meses) (18, 20). El intervalo entre la segunda y tercera dosis debe ser de 2 meses como mínimo (21).

En adolescentes y adultos jóvenes, 2 dosis administradas con un intervalo de 6 meses proporcionan niveles de

Tabla II. Vacunas antihepatitis B disponibles en España

	Engerix B	HB Vaxpro
Fabricante	GlaxoSmithKline	Aventis Pasteur MSD
Antígeno	10 µg (0,5 ml) 0-15 años 20 µg (1 ml) >15 años	5 µg (0,5 ml) 0-15 años 10 µg (1 ml) >15 años 40 µg (1 ml) adultos en hemodiálisis
Adyuvante	Hidróxido de aluminio	Sulfato de hidrofosfato de aluminio amorfo
Pauta vacunal	10 µg lactantes 0, 2, 6 2, 4, 6 10 µg adolescentes 0,1, 6 20 µg adultos 0, 1, 6	5 µg lactantes y adolescentes 0, 2, 6 2, 4, 6 10 µg adultos y >15 años 0,1, 6

anticuerpos similares a los de la pauta de 3 dosis (22, 23). Una de las vacunas recombinantes, recombivax HB (HB vaxpro en España) ha sido autorizada para su administración en dos dosis en adolescentes de 11-15 años en Estados Unidos en su formulación de 10 µg, debiéndose dar la segunda dosis de 4 a 6 meses después de la primera (23). La administración de una dosis booster a los 2 años de la segunda desencadena una buena respuesta anamnésica, lo que significa que la inmunización básica con este régimen da lugar a buenos niveles de memoria inmunológica (24-26).

La inmunogenicidad depende de la edad en el momento de la vacunación y la inmunocompetencia (16). Los adolescentes y adultos jóvenes son los que mejor responden a la vacuna (16, 18). Las personas de más de 40 años, los inmunodeprimidos tales como los trasplantados o los infectados por el VIH, así como los pacientes en hemodiálisis, pueden no responder bien a la vacunación (1). El padecimiento del síndrome de Down, el consumo de tabaco, la obesidad y las enfermedades crónicas cardíacas y pulmonares también parecen comprometer la respuesta inmunitaria al HbsAg (16, 18). En algunos sujetos la no respuesta parece estar determinada genéticamente, estando varios genes involucrados (16).

La edad ideal para la vacunación antihepatitis B es, pues, la adolescencia y edad adulta joven, edades en las que la respuesta inmunitaria es mejor y todavía no se han desarrollado los hábitos insanos o condiciones mórbidas que puedan comprometer la inmunogenicidad de la vacuna (16).

Eficacia protectora de la vacuna

La eficacia protectora de la vacuna antihepatitis B administrada antes de la exposición a la infección ha sido demostrada en varios ensayos clínicos controlados efectuados en homosexuales varones (20, 27, 28), personal sanitario (29) y pacientes en hemodiálisis (30). La eficacia protectora encontrada ha oscilado entre 80 y 100%. En estos estudios se ha observado que los individuos que habían desarrollado niveles de anticuerpos antiHBs superiores a los 10 mIU/ml quedaban completamente protegidos.

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

Aunque la vacuna deriva de un solo genotipo de virus de la hepatitis B, se cree que la eficacia protectora de la vacuna es idéntica en los demás genotipos (31).

No se conoce con precisión la duración de la protección conferida por la vacuna frente a la infección por el virus de la hepatitis B, pero la protección frente a la enfermedad clínica parece muy prolongada, de 15 o más años, y es probable que en los individuos vacunados durante la adolescencia y edad adulta joven dure toda la vida (28). Aunque los títulos de anticuerpos antiHBs pueden declinar con el tiempo o incluso desaparecer, la memoria inmunológica conferida por la vacuna hace que el contacto con el virus salvaje desencadene una respuesta inmunitaria anamnésica que yugule la infección o como máximo se produzca una infección inaparente. Como consecuencia de ello, en la actualidad no se recomiendan vacunaciones de recuerdo en los adolescentes y adultos jóvenes sanos (32-35). Estas dosis booster sólo se recomiendan para los sujetos inmunodeprimidos como los pacientes en hemodiálisis o niños afectados de síndrome de Down, cuando los niveles de anticuerpos descienden por debajo de 10 IU/ml (32).

Impacto de los programas de vacunación universal

En los países del sudeste asiático, en los que la transmisión perinatal era muy importante en la época prevacunacional, la puesta en marcha de programas masivos de vacunación de la población infantil se ha traducido en una reducción drástica en

la incidencia de la enfermedad, en la prevalencia de portadores crónicos y en la incidencia de las complicaciones crónicas de la infección (36-38).

En Taiwán, en la época prevacunacional, el 18% de las gestantes era HbsAg+ (el 50% de ellas HbeAg+) y el 6,5% de los recién nacidos se infectaban por vía perinatal, convirtiéndose la mayoría de ellos en portadores crónicos. En aquel entonces, la prevalencia de HbsAg+ en los menores de 15 años era del 9,8%, la mortalidad por hepatitis B aguda en los lactantes era de 5,31 por 100.000 habitantes y la incidencia de carcinoma hepatocelular en los niños de 6 a 14 años de 0,70 por 100.000 (39).

El año 1984 se inició la vacunación de todos los recién nacidos hijos de madres HbsAg+ y a partir de 1986 se pasó a inmunizar de forma sistemática a todos los recién nacidos (39).

El impacto de la intervención ha sido drástico: en 1999, 15 años después del inicio de la vacunación de los recién nacidos, la prevalencia de HbsAg+ en los menores de 15 años se había reducido al 0,7%, la mortalidad por hepatitis B fulminante en los lactantes al 1,71 por 100.000 y la incidencia de carcinoma hepatocelular en los niños de 6 a 14 años al 0,36 por 100.000 (39).

En Alaska, un programa de vacunación masiva de la población infantil indígena tuvo también resultados drásticos a medio plazo, consiguiendo la práctica eliminación de la transmisión de la infección en la cohorte vacunada (40).

En Estados Unidos, durante el período 1990-2002, la incidencia de hepatitis B clínica se redujo en el 89% en gran medida como consecuencia de la vacunación (41).

En 1991 el Departamento de Salud del Gobierno Autónomo de Cataluña puso en marcha un programa de vacunación universal frente a la hepatitis B de los preadolescentes (42).

El programa consiste en la administración de tres dosis de vacuna antihepatitis B (formulación para niños) a los niños de 12 años en las escuelas (0, 1, 6 meses). Las dos primeras dosis se administran durante el primer trimestre del curso escolar y la tercera durante el segundo o tercer trimestre (42).

Las coberturas vacunales alcanzadas han sido muy elevadas (94%), lo que se ha traducido en un impacto drástico en la incidencia de la infección y de la enfermedad en los adolescentes y adultos jóvenes de la cohorte vacunada. La prevalencia de antecedente de infección por el virus de la hepatitis B (antiHBc+) en el grupo de edad de 15 a 24 años se ha reducido en un 90%, habiendo pasado de 9,3 por 100 en 1986 al 0,9 por 100 en 2001) y la morbilidad declarada en el grupo de edad de 12 a 23 años se ha reducido en un 80% (42, 43). Es probable que la reducción real haya sido bastante mayor, ya que durante los últimos 15 años ha mejorado mucho el sistema de enfermedades de declaración obligatoria en Cataluña. Además, una parte importante (el 35%) de los casos declarados en los últimos años ha ocurrido en adolescentes y adultos jóvenes inmigrantes que no habían sido vacunados en sus países de origen y no se habían beneficiado del programa de vacunación de los preadolescentes de Cataluña (42, 43).

El impacto del programa es similar o incluso mejor del observado en otros países desarrollados que también han puesto en marcha programas masivos de vacunación de los preadolescentes (Italia y Canadá) (44-46).

ESCRIBIR LOS RECOMENDADOS

La primera vacuna antihepatitis B, la plasmática, disponible a principios de los años 80, se obtenía de plasma humano, lo que hacía que su precio fuera elevado y su disponibilidad

limitada. Por esta razón, los programas de vacunación antihepatitis B se centraron, en un primer momento, en los individuos de grupos de riesgo de la población adulta y en los recién nacidos de madres HbsAg+ (18, 47-49).

La disponibilidad en la segunda mitad de la década de los 80 de vacunas obtenidas por recombinación genética, más baratas y seguras que las obtenidas de plasma humano, abrió el camino a los programas de vacunación universal frente a la hepatitis B (18, 47-49).

En los países en desarrollo, de elevada endemicidad, en los que el mecanismo de transmisión predominante era la vía perinatal en los recién nacidos de madres portadoras de antígeno Australia y la horizontal durante la edad infantil, la estrategia elegida fue la vacunación de todos los recién nacidos (48, 49). Esta estrategia, al incorporar la vacuna antihepatitis B al calendario de vacunaciones sistemáticas, facilitaba claramente el cumplimiento de la vacunación con tres dosis de vacuna (48, 49).

En los países desarrollados, en los que la transmisión perinatal y horizontal durante la edad infantil no juega un papel importante en la epidemiología de la infección y en los que la mayoría de las infecciones ocurren en la adolescencia y edad adulta joven a través de la transmisión sexual, del uso de drogas por vía parenteral o como consecuencia de viajes a países exóticos, las estrategias posibles de vacunación universal a elegir eran tres: vacunación de los lactantes, vacunación de los preadolescentes y vacunación de ambos grupos de población (49-51). La primera estrategia garantizaba elevados niveles de cobertura vacunal con tres dosis vacunales, pero tenía la desventaja de que los beneficios de la vacunación no se obtendrían previsiblemente hasta 15 o 20 años más tarde (49). La vacunación de los preadolescentes obtendría beneficios mucho más pronto, pero buenos niveles de cobertura vacunal sólo podrían alcanzarse efectuando la vacunación en las escuelas. Por último, la tercera estrategia garantizaba la consecución de beneficios a corto y largo plazo, pero a un coste sustancialmente mayor (49).

En los países desarrollados con endemicidad intermedia (España, Italia, Francia, Canadá y algunas áreas de Estados Unidos), la estrategia elegida fue la vacunación de los preadolescentes con objeto de obtener resultados a corto plazo, aunque en la mayoría de ellos se decidió también, más pronto o más tarde, la vacunación de los lactantes (2, 52, 53).

Los programas de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas han logrado elevados niveles de cobertura vacunal y un impacto sustancial sobre la epidemiología de la enfermedad en los países en donde se han implementado (42, 43, 54). El cumplimiento de las tres dosis vacunales ha sido, por lo general, inferior al 100%, pero ello no parece haber afectado a la efectividad del programa (42, 43).

CONCLUSIONES

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

La vacunación de los grupos de riesgo sólo permitirá prevenir un pequeño porcentaje de esta morbilidad. Sólo la vacunación universal de la población infantil y, en especial, de los preadolescentes, puede conducir al control de esta enfermedad en nuestro país. Para ello se recomienda la

vacunación universal de los preadolescentes a los 12 años en las escuelas en tanto no alcance los 12 años de edad la cohorte de niños vacunados de forma rutinaria con la hepatitis B cuando eran lactantes. A partir de entonces deberá cesar la vacunación de los preadolescentes, ya que la inmunización básica antihepatitis B durante el primer año de edad habrá dejado protegido al niño frente a la hepatitis B para toda su vida.

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruñera M, Sánchez-Piñas M. *Epidemiología de la hepatitis B en España*. Med Clin (Barc) 1990; 95:470-5.
2. Salleras L, Bruñera M, Vidal J et al. *Prevalence of Hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents*. Eur J Epidemiol, 1992; 8:640-4.
3. Ara P, Bruñera M. *Hepatitis B in pregnant women and children*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26 (Suppl 7):66-70.
4. Sánchez-Cuervo J, Sissen E, García-Pesquera J et al. *Prevalencia de los marcadores serológicos de los virus A y B de la hepatitis en donantes voluntarios de Sevilla*. Gastroenterol Hepatol 1983; 6:62-6.
5. Esteban R, Esteban R, Seif G et al. *Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B en hijos de madre portadora del HbsAg*. An Med Intern (Madr) 1984; 4:112-5.
6. Carías P, Pedreira O, Esteban R, Hernández M, Piñeras G, Guardia J. *Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en población sana*. Med Clin (Barc) 1982; 75:265-7.
7. Ohsson B. *Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination*. Postgrad Med J 1987; 63 (suppl 2):S27-32.
8. Cavanch D. *Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention*. J Clin Virol 2005;34 (suppl 1):S1-3.
9. Domínguez P, Bruñera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. *Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996*. Vaccine 2000; 18:2345-50.
10. Bruñera M, Orrens J. *Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quien puede protegerse?* Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22:443-7.
11. Bruñera M, Sánchez-Piñas M, Caballería J, Rodés J. *Hepatitis vírica aguda. Características epidemiológicas de la hepatitis A, B y no A no B*. Gastroenterol Hepatol 1982; 5:237-42.
12. San Miguel G, Ortíz de Diez R, Casafont J, Carpintero E, Ucel J, Pons Romero J. *Epidemiología de la hepatitis A, B y no A no B en medio hospitalario*. Med Clin (Barc) 1984; 82:534-7.
13. Olmo J, Chirivella J, Serra M et al. *Hepatitis aguda por virus B: aspectos actuales de su epidemiología, diagnóstico y evolución*. An Med Intern (Madr) 1985; 9:423-7.
14. Buti M, Esteban R, Ardí R et al. *Epidemiología de la hepatitis aguda B*. Gastroenterol Hepatol 1988; 11:514-7.
15. Bruñera M, Sánchez-Piñas M, Salleras L. *Catalonian program to control of hepatitis B. Working group on the control of viral hepatitis*. Munich, 22-25 abril 1991.
16. Coff RS. *Hepatitis B and Combination Hepatitis Vaccines for Immunoprophylaxis*. An Update. Digest Dis Sciences 2002; 47:1183-94.
17. Chan MH. *Cancer prevention by vaccination against hepatitis B*. Recent Results Cancer Res 2009;181:85-94.
18. Mast E, Mahone J, Kane M, Marolis HS. *Hepatitis B vaccine*. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: 2004; p. 299-338.
19. Oundi M. *New hepatitis B vaccine formulated with an improved adjuvant system*. Expert Rev Vaccines 2007;6:133-40.

20. **Schnuness CE, Harle E, Chan E, Oles B, Rottman DC** et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;833-41.
21. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended childhood immunization schedule: United States, 2001. *MMWR* 2001; 50:7-10.
22. **Marsano S, Est D, Chan H, Hesle C, McCormack H, Worth C** et al. A two-dose hepatitis B vaccine regimen: Proof of priming and memory responses in young adults. *Vaccine* 1998; 16:624-9.
23. **Cassidy M, Atson B, O'Leary J, Williams B, Bird S, Est D** et al. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: Antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001; 107:626-31.
24. **Istrom M, Ohm C, Lundberg S, Settergren B, Arvinko J**. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1986; 17:2162-5.
25. **Milne M, Aldon J**. Recombinant DNA hepatitis B vaccination in teenagers: effect of a booster at 5 1/2 years. *J Infect Dis* 1992;166:942.
26. **Atson B, Est D, Chilcatows J, Pierce S, O'Leary J**. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2001; 19:3164-8.
27. **Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, MaChard E, Ostrow DG, Altman N** et al. Prevention of hepatitis B with vaccine: report from the Center for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982, 97:362-6.
28. **Hadler SC, Francis DP, MaChard E, Thompson SE, Hudson C, Echenber D** et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315:209-14.
29. **Schnuness CE, Stevens CE, Harle E, Chan E, Oster H, O'Leary J, PE** et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. Efficacy and subtype cross-protection. *N Engl J Med* 1982; 307:1481-6.
30. **Stevens CE, Oster H, O'Leary J, PE, Chan E, Harle E, Schnuness CE** et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving haemodialysis: immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311:496-501.
31. **StuVer G, De Gendt S, Chan G, Boulim J, Fried M, Schina R** et al. A new genotype of hepatitis B virus: Complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81:67-74.
32. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II. Immunization of adults. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus in United States. *MMWR* 2006;55 (RR 16):1-25.
33. **Shepard C, Simard E, O'neill J, Gore E, Bell BP**. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-25.
34. **Can Damme P, Mercier J**. A review of the long term protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis* 2007;79-84.
35. European Consensus Groups on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561-5.
36. **Hou H, Cui C, Huan H**. Vaccination against hepatitis B: the chinese experience. *Chin Med J* 2008;121:98-102.
37. **Chien C, Lan C, Hsiao H, Chen C**. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 2006;28:126-35.
38. **Cuerman N**. Vaccination against hepatitis A and B: developments, deployment and delusions. *Curr Opin Infect Dis* 2006;5:456-9.
39. **Chan C, Lee S, O'Leary J**. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:121-6.
40. **Harpa R, McMahon B, Marolis H, Shapiro C, Havron D, Carpenter G** et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000; 181:413-8.
41. CDC Incidence of acute hepatitis B. United States 1990-2002. *MMWR* 2004; 52:1252-4.
42. **Salleras B, BruChera M, Aberner J, Domínguez Batalla M, Buti M**. Efectividad del programa masivo de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (Supl 1):79-82.
43. **Salleras B, Domínguez Batalla M, Cardeosa N, Batalla M, Carmona G** et al. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after twelve years of a mass hepatitis B vaccination programme of preadolescents in the schools of Catalonia. *Vaccine* 2005 (in press).
44. **Giacchino R, Ancan A, LaGo P, Brucchi G, Resti M, Barbera C** et al. Hepatitis B virus infection in native versus immigrant or adopted children in Italy following the compulsory vaccination. *Infection* 2001; 29:188-91.
45. **Stroffolini M, Mele C, Casti M, Gallo G, Balocchini E, RaChi P** et al. The impact of the hepatitis B mass immunization campaign on the incidence and risk factors of hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000; 33:980-5.
46. **Patrici D, M'Cham M, G H, Hite R, Weed C, Swrons DM**. Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students. *Ped Infect Dis J* 2003; 22:874-7.
47. **BruChera M**. ¿Cómo y a quién vacunar contra la hepatitis B en España? *Med Clin (Barc)* 1984;82:546-8.
48. Immunization Practices Advisory Committee. Protection against viral hepatitis. *MMWR* 1985;34:329-35.
49. **Salleras B, BruChera M, Vidal B, Batalla M, Plans P**. Estrategias de vacunación antihepatitis B en Cataluña. *Gastroenterol Hepatol* 1993;16:140-6.
50. **Jane M, Oster M, Hadler S, Marolis H**. Hepatitis B infection in the United States: recent trends and future strategies for control. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 3A):11-3.
51. Immunization Practices Advisory Committee. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991;40 (N.RR-13):1-35.
52. **Bonanni P**. Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization. *Vaccine* 1998;16:S17-22.
53. **Salleras B**. Vacunaciones del alodescente. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2003; p. 931-46.
54. **Bonanni P, Colombai R, Gasparini R, Nostro C, Scione E, Mei C** et al. Impact of routine infant and adolescent hepatitis B vaccination in Tuscany, Central Italy. *Pediatr Infect Dis* 1999;18:677-82.

Capítulo 1

1.1. Evolución de la hepatitis A en la adolescencia y edad adulta en

J. Salleras¹, J. Domínguez²

¹Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic Barcelona

²Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona

1.1.1. Magnitud del problema

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

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

A la vista de todo ello puede afirmarse que en los adultos la hepatitis A no siempre es una enfermedad benigna (3). Además, afecta predominantemente a los jóvenes y adultos jóvenes, su incidencia es elevada, semejante a la suma de todas las demás hepatitis virales juntas, su coste sanitario y social es muy elevado y no se dispone de un tratamiento específico. Todo ello, junto a la disponibilidad de intervenciones preventivas efectivas, justifica su inclusión entre los problemas de salud pública prioritarios (2-4).

1.1.2. Patrón de endemidad

Las encuestas seroepidemiológicas efectuadas en los años 80 en muestras representativas de la población infantil y adulta de España han mostrado un patrón de endemidad intermedia, semejante al de los demás países del área mediterránea (5-10). La prevalencia de la infección es muy baja en la infancia (menos del 5% en los menores de 15 años) y aumenta rápidamente en los jóvenes y adultos jóvenes de tal forma que a partir de los 45 años la mayor parte de la población ya ha sido infectada (Figura 1) (5-10).

Las mismas encuestas seroepidemiológicas permiten observar una clara tendencia a la disminución de la prevalencia de la infección en los menores de 45 años (Figura 1) atribuible con toda seguridad a la mejoría de las condiciones generales de higiene y de saneamiento (5-10). Es de prever que esta tendencia continuará en el futuro igual que ha ocurrido en los países más desarrollados del centro y del norte de Europa,

Estados Unidos y Japón, acercándonos al patrón de baja endemidad (11-17). Este cambio epidemiológico comportará en el futuro un crecimiento de la proporción de jóvenes y adultos susceptibles con el consiguiente incremento de las infecciones clínicas y de la letalidad (11).

En Cataluña, la tendencia decreciente de la prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población infantil se ha detenido en los últimos años, probablemente como consecuencia de la llegada masiva de niños inmigrantes que habrían entrado en contacto con el virus en su país de origen (18).

Es de destacar que en los viajeros internacionales a áreas endémicas, grupo de población con riesgo elevado de contraer la infección, la prevalencia es mucho más baja que en la población general, probablemente por ser de mayor nivel socioeconómico y de instrucción (19). En cambio, en los manipuladores de alimentos, grupo de población con riesgo de transmitir la infección a través de los alimentos que manipulan si la contraen, la prevalencia es semejante a la de la población general (19).

1.1.3. Morbilidad

La hepatitis A es la más frecuente de las hepatitis víricas en España (20, 21). Antes de la introducción de la vacunación cerca de un 50% de los casos de hepatitis vírica notificados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria, declarados entre 1990 y 1997, eran producidos por el virus A (20).

La morbilidad declarada era de unos 5 casos cada 100.000 habitantes, aunque se estima que la morbilidad real era entre 5 y 10 veces mayor (unos 1.500-3.000 casos al año).

La distribución por edades de los casos declarados se correlaciona estrechamente con la seroepidemiología, siendo los jóvenes y adultos jóvenes los más afectados. Por ejemplo, en Cataluña la mayor proporción de casos se daba en los adultos jóvenes de 20 a 29 años (29,4%), seguida de los adolescentes y jóvenes de 10 a 19 años (24,3%) (19).

La morbilidad hospitalaria sigue una distribución parecida, correspondiendo el 64% de los casos al grupo de edad de 11 a 40 años (22).

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

1.1.4. Factores de riesgo

El contacto personal con un caso de la enfermedad es el principal factor de riesgo de contraer la hepatitis A en Cataluña (Figura 2) (20). Este antecedente se daba en el 31% de los casos declarados durante el período 1991-1993, antes de la introducción de la vacuna.

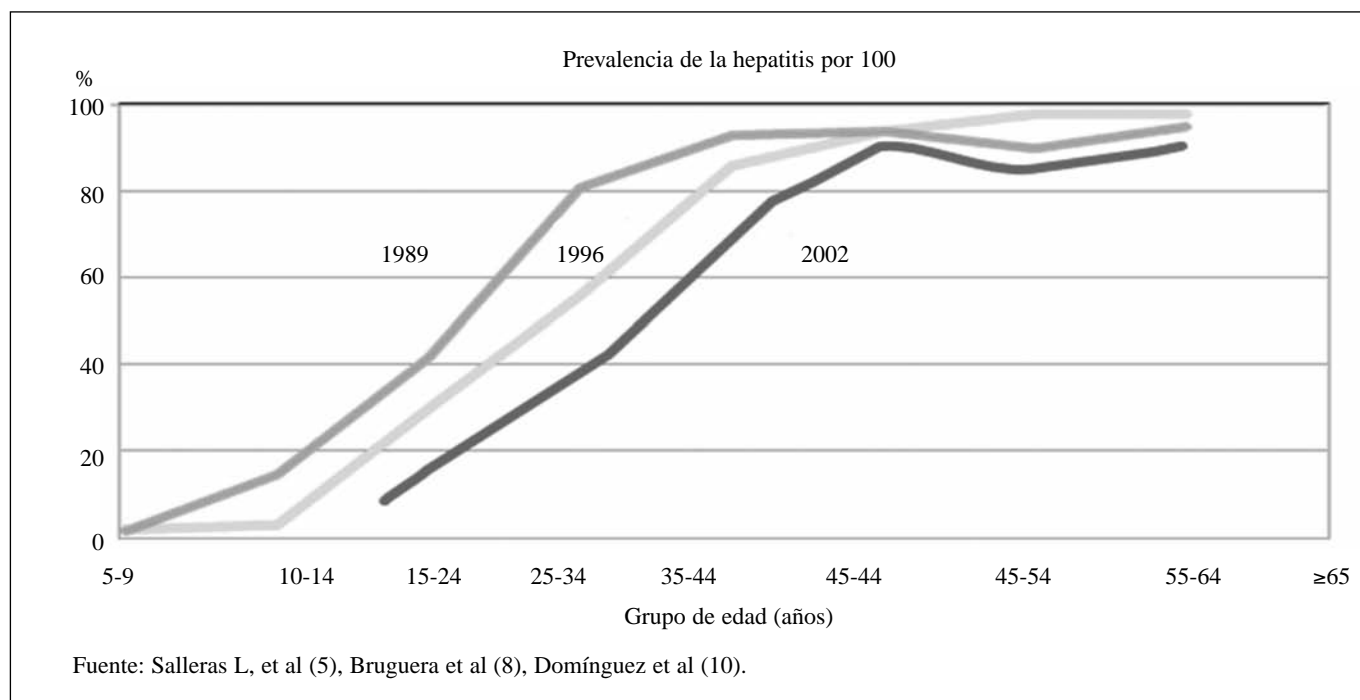


Figura 1. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis A, según la edad. Cataluña (España). 1989-2002.

La relación con una guardería infantil (8,7% de los casos), el consumo de pescado crudo o agua contaminada (4,5%), el viaje a una área endémica (4,3%) y la homosexualidad masculina (3,6%) por este orden son otros factores de riesgo conocidos de la hepatitis A en Cataluña. Es de destacar, no obstante, que en el 47,8% de los casos no se pudo encontrar ningún factor de riesgo (Figura 2) (20).

Este patrón de distribución de los factores de riesgo es semejante al encontrado en Estados Unidos, con la diferencia de que en Cataluña el uso de drogas por vía parenteral no aparece como factor de riesgo de esta enfermedad (20, 23).

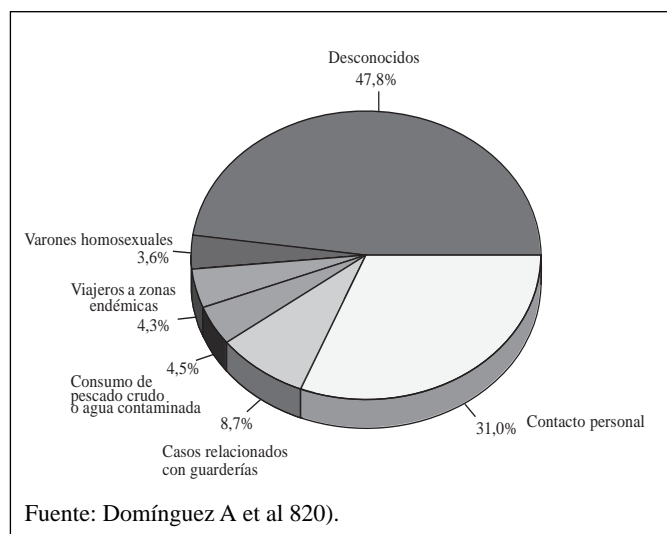


Figura 2. Factores de riesgo de la hepatitis A. Cataluña 1992-1993.

Genética y factores de riesgo de inmunogenicidad de las vacunas antihepatitis A

Vacunación antihepatitis A

Las primeras vacunas antihepatitis A inactivadas fueron comercializadas a mediados de los años 90 del siglo pasado. En la Tabla I se relacionan las características técnicas de las tres vacunas antihepatitis A comercializadas en España. La vacuna de Berna es de formulación única. Las de GlaxoSmithKline y Aventis Pasteur MSD tienen formulaciones para niños y adultos. Aunque existen pequeñas diferencias genéticas entre los virus de la hepatitis A circulantes en diferentes países, las similitudes son suficientes para que todas estas vacunas protejan frente a todas las cepas del virus (24, 25).

Inmunogenicidad

Aunque no se ha establecido de forma tan firme como en los anticuerpos antiHBs, se cree que concentraciones de anticuerpos antiHVA de entre 10 y 20 mIU/ml son neutralizantes del virus salvaje y protegen frente a la infección (25).

Después de la infección natural por el virus de la hepatitis A, los anticuerpos circulantes pueden alcanzar niveles de más de 1000 mIU/ml. Niveles semejantes se han observado tras la vacunación en el deltoides con dos dosis de vacuna separadas por 6-18 meses de intervalo (26-28). Se recomienda no utilizar la vía subcutánea, ya que la respuesta inmunitaria puede ser bastante menor (29).

La respuesta inmunitaria es menor, pero suficiente en las personas de más de 40 años (30), sujetos inmunodeprimidos (30), pacientes afectos de enfermedades crónicas (31, 32) y pacientes que han recibido inmunoglobulina (33). Los pacientes que padecen enfermedad hepática descompensada y

Tabla I. Vacunas antihepatitis A disponibles en España

	HOOROO	OOOOO	EPOOOO
Fabricante	GlaxoSmithKline	Aventis Pasteur MSD	Berna Biotech
Preservante	2-phenoxietanol	Boroto sódico	Formaldehido
Adyuvante	Aluminio	Aluminio	Virosomas
Contenido de antígeno VHA Formulación para adultos	≥19 años: ≥1.440 unidades ELISA	≥19 años: 50 unidades*	
Formulación para niños y preadolescentes	2-18 años: ≥720 unidades ELISA	2-18 años: 25 unidades	
Formulación única	2-18 años: ≥360 unidades ELISA		24 UI de virus inactivado de hepatitis A (cepa RG-SB)
Pauta vacunal Dos dosis Adultos (720 unidades ELISA) Niños (720 unidades ELISA) Tres dosis Niños (360 unidades ELISA)	0, 6-12 meses 0, 6-12 meses 0, 1, 6-12 meses	0, 6-12 meses 0, 6-12 meses	0, 6-12 meses

*1 unidad: 1 µg de antígeno VHA.

los que han recibido trasplante hepático responden peor que los sujetos con enfermedad hepática leve (34, 35). Además, en los pacientes trasplantados que han respondido bien a la vacunación los anticuerpos descienden rápidamente, alcanzando niveles por debajo del dintel de seroconversión en menos de 2 años (36).

Aunque poco después de la segunda dosis las concentraciones de anticuerpos declinan rápidamente, Van Herck y Van Damme (37) han estimado en base a modelos matemáticos que concentraciones superiores a 20 mIU/ml persistirán un mínimo de 20-25 años, asegurando una larga duración de la protección conferida por la vacuna. Además, se considera que no se necesitan dosis de refuerzo después de la inmunización primaria en los individuos sanos inmunocompetentes (38).

Eficacia protectora de la vacuna

En los ensayos clínicos aleatorizados efectuados antes de la comercialización de la vacuna en niños y adolescentes entre 2 y 16 años, la eficacia protectora ha oscilado entre el 94 y el 100% (39-41). En el estudio de Innis efectuado en 1.037 niños sanos seronegativos de 2 a 16 años de edad de una comunidad con elevada incidencia de hepatitis A y con brotes frecuentes de la enfermedad, no se observaron casos en el grupo vacunado desde los 17 días de completada la vacunación. En cambio, en el grupo placebo se produjeron 34 casos. La eficacia estimada fue del 100%, aunque el nivel inferior del intervalo de confianza se situó en el 87% (39). El estudio tailandés incluyó 40.000 niños de entre 1 y 16 años administrando 2 dosis con un mes de intervalo en el grupo vacunado. La eficacia protectora observada fue del 94% (IC 95% 79-97) (40). En el estudio de Pérez et al (41) efectuado en Nicaragua con la vacuna virosomal en 900 niños sanos, la eficacia protectora de la vacuna fue del 95% (IC 95% 64-49).

Efectividad de la vacunación

La experiencia de los países en los que se han puesto en marcha programas de vacunación masiva de los niños y adolescentes frente a la hepatitis A ha sido muy positiva. En las poblaciones nativas de Alaska, la incidencia de la enfermedad se ha reducido en un 97% (42) y en el *Butte County* de California, una comunidad con tasas especialmente elevadas y brotes frecuentes, tras la vacunación la incidencia de la enfermedad se redujo en un 94% entre 1995 y 2000 (43). En los Estados de EEUU, que adoptaron la vacunación universal, la reducción en la incidencia de la enfermedad entre 1900-1997 y 2003 fue del 88%, porcentaje bastante más elevado que el 55% observado en los Estados que no adoptaron la vacunación (44).

En Israel (45) y alguna región de Italia (Puglia) (46, 47) y España (Cataluña) (48, 49) la experiencia ha sido también altamente positiva. En Cataluña, el año 1998 se decidió poner en marcha un programa piloto de vacunación antihepatitis A de los preadolescentes de 12 años utilizando la logística del programa de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes iniciado el año 1991 (48). Para ello se sustituyó la vacunación antihepatitis B simple por la vacuna antihepatitis combinada A+B. La evaluación efectuada a los 3 años de inicio del programa mostró una efectividad del 97% en la prevención de la enfermedad clínica en las tres primeras cohortes vacunadas, en comparación con las tres cohortes anteriores no vacunadas (48). Igual que ha ocurrido en Israel y Estados Unidos, se ha observado también una importante reducción de la incidencia en otros grupos de edad, lo que sugiere la existencia de inmunidad de grupo (protección indirecta) en esta vacunación (50).

Rodríguez et al (51) han efectuado recientemente un análisis de la evolución epidemiológica de la hepatitis A en España durante el período 1996-2007, comparando la

evolución de la incidencia en las Comunidades Autónomas que han puesto en marcha la vacunación universal (Cataluña, Ceuta y Melilla) con el resto de Comunidades Autónomas que han seguido la estrategia de la vacunación selectiva. El resultado es claramente favorable a las primeras y confirma los resultados publicados anteriormente sobre la efectividad de la vacunación en Cataluña (48, 49).

Vacunación combinada antihepatitis A+B

En 1998 el laboratorio GlaxoSmithKline, comercializó la vacuna antihepatitis A+B en dos formulaciones, una para uso en niños (Twinrix pediátrico) y otra para administración en adultos (Twinrix adultos) (52-60). Ambas vacunas se aplican en tres dosis vacunales (0-1-6 meses), y han demostrado ser muy bien toleradas y seguras, siendo su inmunogenicidad semejante a la de las vacunas monovalentes que las componen tanto en adultos como en niños (52-60). En la Tabla II se resumen las características de estos dos preparados vacunales disponibles en el mercado farmacéutico de nuestro país.

Muy recientemente, el mismo laboratorio ha registrado una tercera formulación para uso en niños y adolescentes en una pauta vacunal de dos dosis (Ambirix) (61-63). El contenido antigénico es el mismo que la formulación para adultos. De momento, esta nueva vacuna no está disponible en España.

ESQUEMAS DE VACUNACIÓN RECOMENDADOS

La vacuna antihepatitis A inactivada está disponible desde el año 1995 (64-67). Esta vacuna se aplicó en un principio de forma selectiva a la población de los grupos de alto riesgo de padecer la enfermedad, de sufrir complicaciones en caso de padecerla o de transmitir la infección a otras personas (19, 68, 69).

Igual que ocurrió con la vacuna antihepatitis B, pronto se constató que esta estrategia tenía un potencial de prevención de casos muy limitado, llegándose al convencimiento de que para aprovechar al máximo el potencial de esta vacuna sería necesario recurrir a la vacunación universal de la población infantil (19, 66, 67).

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

	Twinrix adultos	Twinrix pediátrica	Ambirix
Edad en la que está indicada	≥16 años	1-15 años	6-15 años
Unidades ELISA de virus de la hepatitis A	720	360	720
µg de HbsAg	20	10	20
Volumen	1 ml	0,5 ml	1 ml
Pauta vacunal	0, 1, 6 meses	0, 1, 6 meses	0, 6-12 meses
*Disponible en 87 países. **Disponible en 61 países. ***Registrada en la UE y disponible en Holanda.			

El análisis de la seroepidemiología y de la epidemiología de la enfermedad demostró que en España como en los demás países del área mediterránea de endemicidad intermedia, la infección es relativamente infrecuente durante la edad infantil, siendo además, la mayoría de infecciones asintomáticas en este grupo de edad (19, 21, 70). En los adultos y personas mayores la incidencia de casos es baja, ya que la mayoría de personas han adquirido la infección en edades anteriores, y no son susceptibles a la enfermedad. En cambio, en la adolescencia y edad adulta joven, la mayoría de personas son susceptibles y la posibilidad de entrar en contacto con el virus como consecuencia de la ingesta de alimentos o agua contaminada (de forma especial al viajar a países endémicos) o de relaciones sexuales (en especial con personas del mismo sexo) es elevada (19, 21, 70).

Igual que ocurrió con la vacuna antihepatitis B, pronto se vio que el máximo potencial de prevención de casos de hepatitis A se obtendría con la vacunación universal de los preadolescentes (19). Además, la vacuna antihepatitis A está contraindicada durante el primer año de vida por la posible interferencia de los anticuerpos pasivos transferidos por la madre a través de la placenta. Por todo ello, a finales de los años 90 existió un amplio consenso entre los expertos en que para obtener beneficios a corto plazo la mejor estrategia de aplicación vacunal era la vacunación universal de los preadolescentes, a ser posible en las escuelas para obtener buenos niveles de cobertura vacunal (21, 66, 67, 71).

La estrategia de vacunación universal más eficiente sería la vacunación combinada A+B de los preadolescentes en las escuelas (72). De todas formas, la elevada incidencia de brotes en guarderías y escuelas ocurridos en diferentes regiones de España en los últimos años y la prevista interrupción de la vacunación antihepatitis B en los adolescentes cuando las cohortes vacunadas en el primer año de la vida alcancen los 12 años de edad, hace aconsejable considerar la vacunación en el segundo año de la vida con la vacuna antihepatitis A simple, aunque el coste de la intervención sea más elevado (25, 72-75). En Israel, la vacunación masiva de los preescolares ha terminado con los brotes que habitualmente se producían en las escuelas de este país (76).

No se recomienda la revacunación. Se considera que la memoria inmunológica generada por la vacunación protege a los expuestos al virus, aunque los anticuerpos hayan desaparecido (38).

CONCLUSIONES

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

Como en la hepatitis B, la vacunación de los grupos de riesgo (cuidadoras de guardería, viajeros internacionales, personas que practican sexo con personas de su mismo género, etc.), sólo permitiría prevenir un pequeño porcentaje de esta morbilidad en nuestro país.

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

Para las Comunidades Autónomas que tienen en marcha programas de vacunación universal frente a la hepatitis B en las escuelas, la estrategia más eficiente sería la sustitución de la vacuna antihepatitis B simple por la combinada A+B en el programa de vacunación de los preadolescentes en las escuelas, en tanto no alcance los 12 años de edad la cohorte de niños vacunados de forma rutinaria frente a la hepatitis B durante el primer año de vida. A partir de entonces el programa debería seguir con la vacuna antihepatitis A simple en el segundo año de vida, ya que la inmunización básica durante el primer año de vida habrá dejado protegido al niño frente a la hepatitis A para toda su vida.

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashman D. Update on viral hepatitis in children. *Pediatr Clin of North America* 1996;43:57-74.
2. Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis and prevention. *Clinical Chemistry* 1997;43:1491-9.
3. Gocke D. Hepatitis A revisited. *Ann Intern Med* 1986;105:960-1.
4. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection. *Changing Patterns in: Hollinger FB, Lemon SN, Margolis HS eds. Viral hepatitis and liver diseases. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991: p. 14-20.*
5. Salleras L, Bruñera M, Vidal J, Berner J, Plans P, Méndez de Celta M et al. Cambio en el patrón epidemiológico de la hepatitis A en Cataluña (España). *Med Clin (Barc)* 1992;99:87-9.
6. Bruñera S, Mateos M, Casa E, Chacón J, Bañero J. Estudios epidemiológicos de la hepatitis A en la Comunidad de Madrid durante el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:448-51.
7. Omela C, Pachón J, Bueno R, De Michel C, Martínez Navarro J. Trends in hepatitis A virus infection reference to the process of urbanization in the greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol* 1995;11:569-73.
8. Bruñera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez et al. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)* 1999;112:406-8.
9. Casas Buti M, Hernández Sánchez M, Gardi R, Portell E, Esteban R. Prevalencia de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en la población general. Estudio comparativo 1971-1985. *Med Clin (Barc)* 1987;88:144-6.
10. Domínguez Bruñera M, Plans P, Espués C, Costa P, Plasencia J et al. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Infect Dis* 2007;7:73.
11. Sunness D, Diensta P, Purcell RH, Stevens CE, Onofre DC, Ram H et al. The prevalence of antibody to hepatitis A. Antigen in various parts of the world: a pilot study. *Am J Epidemiol* 1977;106:392-8.
12. Diensta P, Sunness D, Stevens CE, Purcell RH. Hepatitis A virus infections: new insights on seroepidemiologic studies. *J Infect Dis* 1978;137:328-40.
13. Shapiro C, Coleman P, McQuilan G, Alter M, Marolis HS. Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine* 1992;10 (suppl 1):S59-62.
14. Off RS. Seroepidemiology of hepatitis A in the United States. *J Infect Dis* 1995;171 (suppl 1):S19-23.
15. Warson S, Lerner G, Lindholm N, Norraus G. The changing epidemiology of hepatitis A infection in Scandinavia. *Scand J Infect Dis* 1978;10:155-6.
16. Nozuchi H, Kashii N, Nishihama M, Matsui H, Hirata M, Ogasawara S. Decrease of hepatitis A and B virus infections in the population of Okinawa, Japan. *J Infect* 1991;23:255-62.
17. Banatvala B. Hepatitis A: changing prevalence and possible vaccines. *Br Med J* 1991;302:1552-3.

18. Domínguez Bruñera M, Plans P, Costa P, Salleras L. Prevalence of hepatitis A antibodies in schoolchildren in Catalonia (Spain) after the introduction of hepatitis A immunization. *J Med Virol* 2004;73:172-6.
19. Salleras L, Bruñera M, Buti M, Domínguez J, Vidal J, Navas E et al. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000;1:30-5.
20. Domínguez Vidal J, Bruñera M, Salleras L. *Epidemiología de las hepatitis virales. Enf Infecc Microbiol Clin* 1995;13:50-51.
21. Bruñera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:649-56.
22. Gil G, González San Martín M, Carrasco P. Hospitalizaciones por hepatitis A en España 1995-1998. *Vacunas* 2004;5:31-4.
23. Shapiro C, Shaw F, Mandell E, Hadler SC. Epidemiology of hepatitis A in the United States. In: Hollinger FB, Lemon SN, Margolis HS eds. *Viral hepatitis and liver diseases. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991: p. 71-6.*
24. Robertson B, Hansen R, Johanna B, Otsu Ch, Nainan O, Sie G et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992;73:1365-77.
25. Off RS. Hepatitis A, hepatitis B and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis: an update. *Dig Dis Sci* 2002;47:1183-94.
26. Ambrosch J, Iedermann G, Andre E et al. Comparison of HAV antibodies induced by vaccination, passive immunization, and natural infection. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease. FB Hollinger (ed). Philadelphia, Williams & Wilkins, 1991; p. 98-100.*
27. McMahon B, Williams B, Bulow S, Snowball M, Ainwright R, Conned M et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska native children and native and non-native adults. *J Infect Dis* 1995;171:676-9.
28. Holzer B, Hattinger C, Schmidt S, Sissola D, Gluc R, Thaus B, Eber M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus aluminum adsorbed hepatitis A vaccine: a randomized controlled trial. *Vaccine* 1996;10:982-6.
29. Inof An Hattum A, Kaplan M, Corrián Duval Jensen E et al. An open study of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA) in adults: Safety, tolerability, and immunogenicity. *Vaccine* 2001;19:3968-71.
30. Hess G, Clemens B, Bienle C, Schonfeld C, Schunc B, Boc H. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. *J Med Virol* 1995;46:40-2.
31. Dee S, Chan C, Chi M, Chan C, Chan C, Chan C et al. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol* 1997;52:215-8.
32. Ceeff E, Bwarson S, McMahon B, Indsa J, Off RS, Manns M et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:887-8.
33. Alter E, Hornick R, Poland G, Lucier R, Bland C, Clemons D et al. Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immune globulin in healthy adults. *Vaccine* 1999;17:1468-73.
34. Dumot B, Barnes D, Bunossi G, Gordon S, Mover D, Domen RE et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1601-4.
35. Qredas M, Johnson E, Eloubeidi M, Mallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34:28-31.
36. Gunther M, Starck Neuhaus R, Rein B, Schroder B, Bienle J. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:477-9.
37. Dan Herc J, Dan Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term of long term persistence. *J Med Virol* 2001;63:1-7.
38. Dan Damme P, Banatvala B, O'Warson S, McMahon B, Dan Herc J et al. International Consensus Group on Hepatitis A Virus Immunity. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003;362:1065-71.
39. Danis B, Snitbhan R, Unasol P, Chora Pon C, Poopatana B, O'G C et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;271:1328-34.
40. Qer Q, Mensch B, Outer B, Brown C, Lewis S, Sitrin R et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;327:453-7.
41. Pérez M, Herber C, Belme C, Mbaisi C, Crosner G, Pérez M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2003;188:671-7.

42. **Biale SR, Horouhman D, Hu D, Simard E, Chatin C, Chee C** et al. Hepatitis A incidence and hepatitis a vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990-2001. *Am J Public Health* 2004;94:996-1001.
43. **Overhoff S, Shapiro CN, Bell BP, Hams B, Burd C, Deladisma C** et al. Control of hepatitis A through routine vaccination of children. *JAMA* 2001;286:2968-73.
44. **Asle S, Samandari B, Bell BP**. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005;294:194-201.
45. **Dagan R, Erental O, Nis E, Slater P, Shur S, Shouval D**. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005;294:202-10.
46. **Opalco P, Salleras B, Barbuti S, Germinario C, Bruñera M, Buti M** et al. Hepatitis A and B in children and adolescents-what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine* 2000;19:470-4.
47. **Opalco P, Prato R, Chironna M, Germinario C, Quarto M**. Control of hepatitis A by universal vaccination of adolescents, Puglia, Italy. *Emerg Infect Dis* 2008;14:526-8.
48. **Domínguez S, Salleras B, Carmona G, Batalla J**. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in pre-adolescents. *Vaccine* 2003;21:698-701.
49. **Domínguez S, Oviedo M, Carmona G, Ans C, Borrás E, Salleras B** et al. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. *J Viral Hepat* 2008;15 (suppl. 2):51-6.
50. **Dan Damme P, An Mercat**. Effect of hepatitis A vaccination programs. *JAMA* 2005;294:246-8.
51. **Rodríguez C, Basile R, Ribicondo B, Borrás E, Batalla J**. Vacunación antihepatitis A ¿Selectiva o universal? *Vacunas* 2009;10:4-8.
52. **Hoelen S, Dan Damme P, Eentvaar M, Piers S, Erroux Roels G, Bruñera M, Frei PC** et al. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine* 1999;17:1657-62.
53. **Stafford B, Four O**. Combination of hepatitis A-hepatitis B vaccine. *Biodrugs* 1997;8:235-9.
54. **Salleras B**. Mass hepatitis vaccination of preadolescents with the combined hepatitis A+B vaccine: 2 or 3 doses. *Vacunas* 2004;5:43-6.
55. **Dan Damme P, An Hercat**. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:249-67.
56. **Dan Damme P, An der G, ielen M**. Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents. *Vaccine* 2001;19:2407-12.
57. **Díaz Mitoma C, Law B, Parsons C**. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:109-14.
58. **Dan Damme P, Erroux Roels G, Law B, Díaz Mitoma C, Desombere C, Collard C** et al. Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001;65:6-13.
59. **Chompson S, Norris M**. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A-hepatitis B vaccine in adolescents. *Int J Infect Dis* 1998;2:2193-6.
60. **Murdoch D, Goa P, Pitt DP**. Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs* 2003;63:625-49.
61. **Ar der G, ielen M, Dan Damme P, Collard C**. A two dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged one to eleven years. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:848-53.
62. **Evie C, Beran C, Collard C, Ní C**. Long term (24 months) follow-up of hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002;20:2579-84.
63. **Burress M, Rodar C, Aite S, Collard C**. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study. *Vaccine* 2001;19:4835-41.
64. **emon S, Thomas D**. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:196-204.
65. **Dre C, Dan Damme P, Safar C, Banatvala J**. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:9-23.
66. **Bell BP**. Hepatitis A vaccine. *Sem Ped Infect Dis* 2002;13:165-73.
67. **off RS**. Hepatitis A. *Lancet* 1998;351:1643-9.
68. CDC Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 1996;45 (RR15):1-30.
69. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Hepatitis A. Guidelines for use of Hepatitis A Vaccine and Immune Globulins. *Pediatrics* 1996;98:1207-15.
70. **Bruñera M, Buti M, Díaz M, García Benchecha M, Lara P, Peireira C** et al. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. "Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España". *Med Clin (Barc)* 1998;111:341-6.
71. **Dan Damme P, An Hercat**. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:249-67.
72. **Navas E, Salleras B, Gisbert R, Domínguez S, Bruñera M, Rodríguez G** et al. Efficiency of the incorporation of the hepatitis A vaccine as a combined A+B vaccine to the hepatitis B vaccination programme of preadolescents in schools. *Vaccine* 2005;23:2185-9.
73. **Salleras B**. Vacunación universal frente a la hepatitis A. *Vacunas* 2009;10:1-3.
74. **Chodick G, Heilmann D, Shena S, Oza E, Shalev C**. Long-term trends in hepatitis A incidence following the inclusion of Hepatitis A vaccine in the routine nationwide immunization program. *J Viral Hepat* 2008;15 (supl. 2):S62-5.
75. **MacIntyre C, Burress M, Hull B, McIntyre PB**. Hepatitis A vaccination options for Australia. *J Paediatr Child Health* 2003;39:83-7.
76. **Belmaier M, Duhan C, Bsef C, Erental O, Dagan R**. Elimination of hepatitis A infection outbreaks in day care and school settings in southern Israel after introduction of the national universal toddler hepatitis A immunization program. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:36-40.

Capítulo 6

CONOCIMIENTO EN GRUPO. GROPE

EPIDEMIOLOGÍA

□ Salleras □ M. C. Saén □ Castrode □ R. De □ anes □ M. P. □ rra □ la □

¹Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic Barcelona.

²Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

³Servicio de M. P., Hospital Clínic de Salamanca.

⁴Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Valladolid.

⁵Servicio de Medicina Preventiva. Hospital 12 de octubre de Madrid.

INTRODUCCIÓN

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

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

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

ORGANIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

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

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

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

precedentes. Las variaciones mayores que presentan los virus de tipo A son, en cambio, fenómenos poco frecuentes (cada 20 ó 30 años). La infección por un determinado subtipo o variedad confiere escasa o nula protección frente a otros subtipos o variedades del virus. Esto explica las características epidemiológicas de la enfermedad puesto que, al aparecer nuevas variedades de virus ante las que la población carece de anticuerpos, la infección puede propagarse con gran rapidez y alcanzar elevadas tasas de morbilidad (5, 6).

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

La gripe estacional cursa en forma de brotes epidémicos de intensidad variable que duran entre 5 y 7 semanas durante los meses fríos, entre diciembre y marzo en el hemisferio norte y entre abril y septiembre en el hemisferio sur. Estos brotes son debidos a cambios menores de los virus gripales.

Las variaciones mayores del virus A producen pandemias que pueden afectar incluso al 50% de la población. Durante el siglo XX han ocurrido tres grandes pandemias (1918-1919, 1957-1958 y 1968-1969).

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

Se estima que, como promedio, cada año la gripe afecta al 10-20% de la población (9), y que aproximadamente el 25% de los procesos febriles agudos que ocurren durante la temporada gripal podrían deberse al virus de la gripe (17).

De promedio, cada caso de gripe ocasiona 5-6 días de actividad limitada, 3-4 días de restricción de actividad en cama y alrededor de 3 días de absentismo escolar o laboral (los días de fiesta, un mínimo de 2 cada semana, no cuentan, por lo que son menos los días de absentismo que los de restricción de actividad) (10).

Los brotes epidémicos de gripe incrementan el riesgo de hospitalización por complicaciones de la enfermedad, especialmente en las personas de ≥ 65 años, los niños muy pequeños y las personas de cualquier edad con enfermedades de base que predisponen a padecer complicaciones (12-19).

En Estados Unidos las tasas de hospitalización (Tabla I) y mortalidad (Tabla II) asociadas con la gripe son máximas en el grupo de edad de ≥ 65 años, seguido por el de 50-64 años de edad y del de los niños de menos de 1 año (11, 18, 19).

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

Aunque la gripe es una enfermedad de padecimiento universal y afecta a todos los grupos de edad, el 90% de las defunciones y el 50% de los hospitalizados se concentran en las personas mayores de 64 años. Por este motivo, clásicamente, las recomendaciones de vacunación se han dirigido a las personas mayores de esta edad y a las que tienen factores de riesgo (enfermedades crónicas, inmunodeprimidos, etc.) (21). Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado que los niños pequeños, tanto los afectados de enfermedades de base como los sanos, tienen un riesgo de hospitalización, asociado con las complicaciones de la gripe, similar al observado en los mayores de 65 años (22).

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

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

Fuente: CDC (4).

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

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

Fuente: Thomson et al (19).

Además, no sólo las hospitalizaciones son más frecuentes en niños pequeños, sino que la tasa de contagio es más elevada en niños en edad preescolar y escolar (23, 24), que son precisamente los principales transmisores de la gripe a la comunidad.

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

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

INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES INACTIVADAS

INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES INACTIVADAS

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

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

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

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

En las personas mayores y en algunos grupos de riesgo las respuestas son variables, pero en general inferiores a la de los adultos sanos (34-36).

Con las vacunas de administración intradérmica se pueden conseguir los mismos resultados de inmunogenicidad, con menores dosis, lo cual puede tener interés en caso de dificultades en el suministro de la vacuna (37).

Las nuevas vacunas inactivadas de inmunogenicidad incrementada (p.ej., adyuvadas con MF 59, virosómicas, AFO3, etc.) contienen la misma cantidad de antígeno (15 µg de HA) que las inactivadas clásicas, pero son más inmunógenas (mayor porcentaje de seroconversión, mayores títulos de anticuerpos, persistencia de más tiempo de los anticuerpos) (38-45).

En la vacuna de subunidades adyuvada con MF59 (emulsión óleo-acuosa de escualeno), el adyuvante actúa interaccionando con las células presentadoras de antígeno en el lugar de la inyección y potencia su efecto sobre las células T. Su inmunogenicidad es superior y más prolongada que la de las vacunas clásicas y con la repetición de la inmunización anual mejora la respuesta (46, 47). Los virosomas, vesículas esféricas de estructura liposomal en cuya superficie se insertan la HA y la NA, permiten una simulación perfecta de la infección natural que estimula la inmunidad humoral y celular, alcanzándose mejores respuestas que con las vacunas de subunidades (40).

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

PROTECCIÓN DE PERSONAS EN GRUPOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD DE GRIPE

Una de las principales características de los virus de la gripe es su capacidad para escapar a la inmunidad del huésped, como consecuencia de cambios menores, lo que provoca brotes epidémicos anuales. Los cambios mayores pueden dar lugar a grandes pandemias. Todas las vacunas disponibles contienen dos cepas del virus A y una del B. Estas cepas, recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cada período gripal en relación con la vigilancia ya mencionada, se dan a conocer para el hemisferio norte en el

Tabla III. Vacunas frente a la gripe disponibles en España

	Tipo de vacuna	Nombre comercial	Laboratorio
Gripe	Virus fraccionados	Fluarix®	GSK
		Vacuna Antigripal Pasteur®	Sanofi Pasteur MSD
		Gripavac®	Sanofi Pasteur MSD
		Chiroflu®	Esteve
	Subunidades + Adyuvante / transportador	Chiromas®	Esteve
		Prodigrip®	Sanofi Pasteur MSD
		Inflexal V®	Berna

mes de febrero de cada año (brote octubre-abril), mientras que para el hemisferio sur las recomendaciones se realizan en septiembre (brote mayo-octubre) (4-6).

La eficacia (ensayos clínicos controlados) y la efectividad (estudios epidemiológicos observacionales) de la vacunación antigripal es difícil de evaluar, ya que varía considerablemente en función de la concordancia (*matching*) existente o no entre las cepas incluidas en la vacuna y las circulantes, así como de la especificidad del resultado final evaluado, de la intensidad de la actividad gripal durante la temporada en que se realiza el estudio, de la edad de los pacientes incluidos en el estudio, del número de dosis administradas y de la proporción de personas con factores de riesgo en la población en estudio (24, 48).

Los ensayos clínicos controlados realizados en adultos sanos han demostrado elevados niveles de protección frente a la gripe confirmada por el laboratorio en las temporadas epidémicas en las que hubo buena concordancia entre las cepas circulantes y las incluidas en la vacuna (49, 50). En los ensayos efectuados en reclutas de Estados Unidos la protección osciló entre el 70 y el 90% según los años (51).

En los ensayos efectuados en la población civil, la protección osciló entre el 50 y el 80% según el resultado final evaluado, los años en que coincidieron las cepas circulantes con las incluidas en la vacuna. Cuando no coincidieron, la eficacia fue mucho menor. Cuando el resultado final evaluado fue menos específico, la eficacia protectora fue bastante menor (Tabla IV) (50, 52-57).

En las personas de ≥ 65 años son pocos los ensayos clínicos controlados que han investigado la eficacia protectora de la vacuna antigripal inactivada en la prevención de los casos de gripe confirmada por el laboratorio. Un metaanálisis que ha incluido 5 ensayos clínicos controlados y 10 resultados finales evaluados ha encontrado una protección del 58% frente a las gripes confirmadas por el laboratorio, del 48% frente a las hospitalizaciones por influenza neumonía y del 41% frente al síndrome gripal (Tabla V)50. En este metaanálisis no se demostró protección frente a las muertes por todas las causas (50).

En los países en que la vacuna antigripal inactivada está registrada desde hace años y se recomienda su administración anual a todas las personas ≥ 65 años, no es ético efectuar ensayos clínicos controlados, lo que ha llevado a los investigadores interesados en el tema a efectuar estudios observacionales de casos y controles y de cohortes (58-75). La mayoría se han efectuado en ancianos que viven en la comunidad y unos pocos en personas mayores ingresadas en residencias de ancianos.

Analizados en su conjunto, estos estudios sugieren que la vacunación es efectiva en la reducción de la incidencia de la enfermedad, pero sobre todo en las hospitalizaciones a causa de las complicaciones que conlleva y de las muertes asociadas a la enfermedad (49).

Merecen especial mención los estudios de cohortes prospectivos efectuados por Nichol et al en organizaciones de mantenimiento de la salud de Estados Unidos (76-78). En la temporada epidémica 1999-2000, la efectividad fue del 29% en la reducción de las hospitalizaciones por influenza-neumonía, del 27% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congénita, del 23% en los ingresos hospitalarios por enfermedad cardiovascular y del 24% en las hospitalizaciones por todas las causas. La reducción en las muertes por todas las causas fue del 36% (Tabla VI) (78).

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

Resultado final evaluado	Casos	Número de la muestra	Eficacia protectora	
			IC 95%	IC 95%
GRIPE CONFIRMADA POR EL LABORATORIO – Temporadas con buena concordancia* – Temporadas con ausencia de concordancia o desconocida**	95 113	3.633 4.188	80% 80%	(56-91) (27-65)
SÍNDROME GRIPAL – Temporadas con buena concordancia+ – Temporadas con ausencia de concordancia o desconocida++	1.561 206	6.984 6.048	80% 12%	(17-41) (-8-28)

*7 estudios **5 estudios +10 estudios ++8 estudios
Fuente: Jefferson TO et al50

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

Resultado final evaluado	Casos	Número de la muestra	Eficacia vacunal	
			IC 95%	IC 95%
Gripe confirmada por el laboratorio	89	2.217	80%	(34-73)
Síndrome gripal	346	6.894	80%	(27-53)
Hospitalizaciones por influenza-neumonía	68	4.879	80%	(10-70)
Muertes por todas las causas	4	699	0,02%	(-8,72-0,89)

*5 ensayos clínicos controlados con un total de 10 resultados finales evaluados.
Fuente: Jefferson T et al (82).

Tabla VI. Efectividad ajustada de la vacuna antigripal inactivada en las personas ≥ 65 años*

	Efectividad vacunal IC 95%		Número de personas a vacunar para prevenir un caso
	IC 95%	IC 95%	
Hospitalización	29,0	(20-38)	431
Neumonía o influenza	27,0	(11-34)	463
Insuficiencia cardiaca congestiva	23,0	(11-34)	621
Enfermedad cerebrovascular	24,0	(18-29)	154
Todas las causas	50,0	(45-54)	118
Muerte	36,0	(32-39)	68

*Temporada epidémica 1999-2000.
** Ajustada por características demográficas, presencia de enfermedad de base en el momento de la vacunación y uso previo de servicios de asistencia sanitaria.
Fuente: Nichol KL et al (73).

Un metaanálisis realizado en 1995 por Gross et al (79) de 20 estudios de cohortes efectuados en poblaciones ancianas, 9 prospectivos y 11 históricos, confirmó la efectividad de la vacunación antigripal de los ancianos en la reducción de la incidencia de infecciones respiratorias agudas (el 56%; IC del 95%, 39-68), de casos de neumonía (el 53%; IC del 95%, 35-66), de hospitalizaciones (el 48%; IC del 95%, 28-65) y de las muertes por todas las causas (el 68%; IC del 95%, 56-76).

Otro metaanálisis realizado por Vu et al (80) ha evaluado la efectividad de la vacunación antigripal en las personas de ≥ 65 años que viven en la comunidad. De las 40 publicaciones analizadas sólo 15 reunían las condiciones establecidas por los investigadores. En la Figura 1 se observa que las efectividades más elevadas se dan en la reducción de la mortalidad y de la hospitalización.

Por último, un metaanálisis efectuado recientemente por Rivetti y Jefferson (81, 82) de los estudios de cohortes realizados para evaluar la efectividad de la vacuna antigripal inactivada en las personas de ≥ 65 años, que ha incluido un total de 18 estudios con un total de 26 resultados finales evaluados ha encontrado que la vacunación reduce en un 28% los ingresos hospitalarios por influenza-neumonía y en un 42% la mortalidad por todas las causas (Tabla VII).

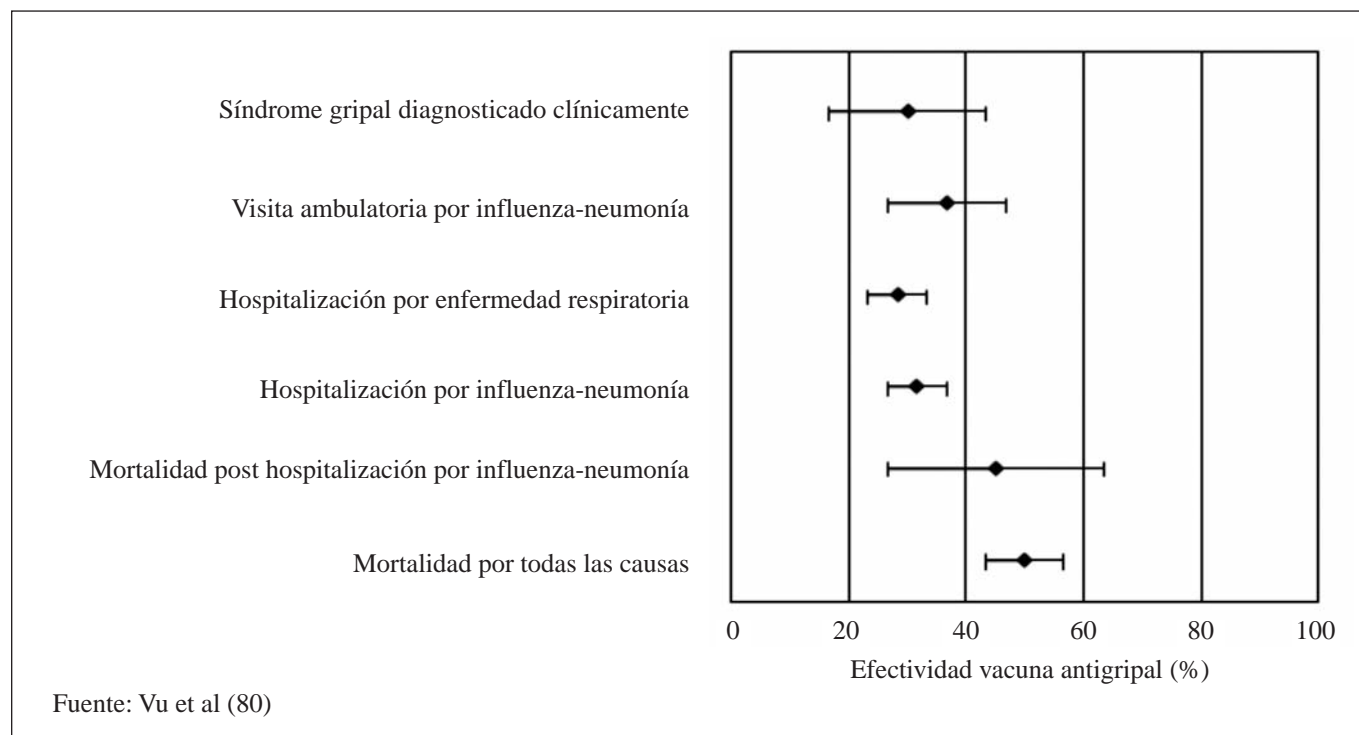


Figura 1. Estimación de la efectividad de la vacunación con vacuna antigripal inactivada de las personas ≥ 65 años que viven en la comunidad

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

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

*18 estudios con un total de 26 resultados finales evaluados.
Fuente: Jefferson T et al (82).

En la Figura 2 se comparan los resultados de estos metaanálisis, más los de otro efectuado en España por Puig Barbera (83). Se observa que los resultados coinciden en señalar una reducción importante de la mortalidad (alrededor del 50%) y una menor reducción en la hospitalización (alrededor del 40%) como consecuencia de la vacunación.

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

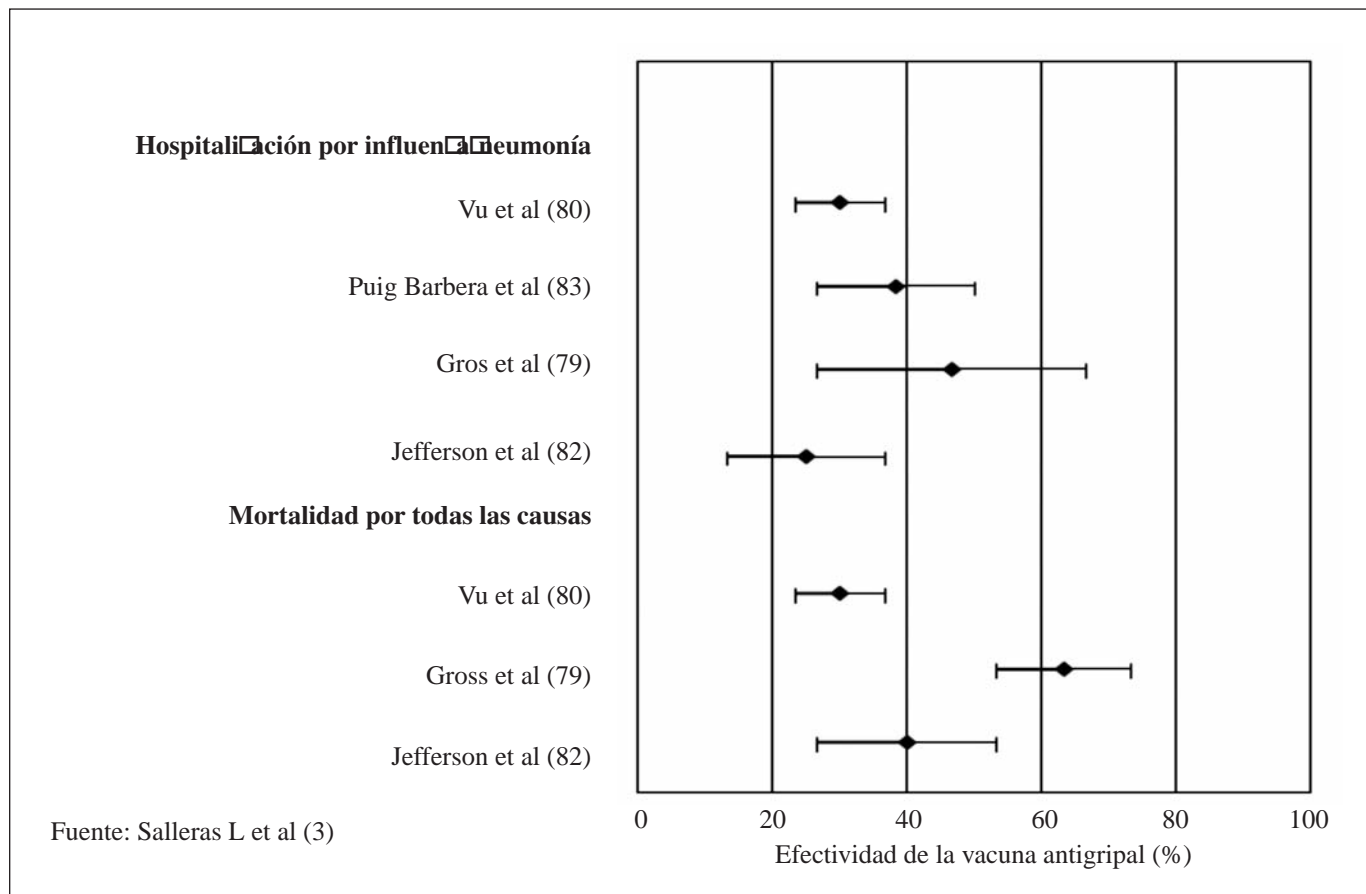


Figura 2. Comparación de los metaanálisis publicados en la literatura sobre la efectividad de la vacuna antigripal inactivada en personas de ≥ 65 años

Recientemente, Simonsen et al (84) han cuestionado que la vacunación antigripal reduzca la mortalidad en las personas mayores, en base a los resultados de estudios descriptivos efectuados en Estados Unidos que demuestran que la mortalidad ajustada según la edad en la población de ≥ 65 años se ha mantenido estable durante los últimos 15 años, a pesar de que las coberturas vacunales se han incrementado considerablemente en este grupo de edad. La hipótesis de estos autores es que en los estudios observacionales que han encontrado una reducción de la mortalidad en los vacunados, se han producido diferentes sesgos que han enmascarado los resultados. De hecho, algunos estudios han encontrado que la vacunación antigripal reduce la mortalidad no sólo durante la temporada gripal, sino también en los períodos anterior y posterior a la circulación del virus, lo cual es probable que sea debido a un sesgo de selección (se vacunan más los que están más sanos) (85). Los últimos estudios observacionales efectuados por Nichol et al han controlado todos los posibles sesgos y ajustado todas las posibles variables de confusión y continúan observando una reducción de la mortalidad (86). De todas formas, como bien dice este autor, aunque la vacunación antigripal no redujera la mortalidad, si sólo redujera las hospitalizaciones por influenza-neumonía representaría un beneficio sustancial que justificaría la estrategia vacunal seguida hasta el presente (87).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

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

En la Tabla VIII se recogen las recomendaciones actuales de vacunación antigripal efectuadas por los CDC de Atlanta (4).

Las personas con factores de riesgo que piensen viajar a zonas del trópico en cualquier época del año deben ser vacunadas antes de iniciar el viaje, si no han sido vacunadas en el invierno anterior.

Las personas con riesgo elevado que piensen viajar a zonas del hemisferio sur entre abril y septiembre deben ser vacunados antes del viaje y revacunados con la nueva vacuna recomendada por la OMS cuando comience en otoño la campaña vacunal anual.

Actualmente las personas que deseen viajar al sudeste asiático (donde han surgido brotes de gripe aviar) deben inmunizarse frente a la gripe para disminuir el riesgo de posibles recombinaciones virales.

Tabla VIII. Indicaciones de la vacuna antigripal inactivada

- | |
|--|
| <p>Personas con riesgo incrementado de sufrir complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 65 años. • Personas residentes en instituciones cerradas • Personas con enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas (incluido el asma). • Personas con enfermedades crónicas metabólicas (diabetes mellitus) disfunción renal, hemoglobinopáticas o inmunodepresión (incluidos los infectados por VIH). • Personas sometidas a tratamiento prolongado con aspirina. • Mujeres embarazadas (2º o 3º trimestre durante la temporada gripal). • Niños de 6 a 24 meses. <p>Personas que pueden transmitir el virus a las personas de alto riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicos, enfermeros y demás personal sanitario. • Empleados de instituciones cerradas en contacto con los residentes. • Personas que cuidan a los enfermos de alto riesgo en su domicilio. • Contactos familiares (niños incluidos) de los pacientes de alto riesgo. • Contactos familiares de niños de 0 a 23 meses. |
|--|

Fuente: CDC (4)

Estrategias futuras de vacunación

El mejor conocimiento de la epidemiología de la gripe y de la carga sanitaria y socioeconómica ocasionada por la enfermedad ha hecho que en la actualidad se planteen nuevas estrategias de vacunación basadas en la edad. En concreto, ya existen recomendaciones de organismos oficiales (Estados Unidos, Canadá) para extender la vacunación a la población infantil, empezando por el grupo de edad de 6-23 meses, y para adelantar la edad de vacunación en los adultos a partir de los 50 años de edad (4, 25).

Esta última estrategia se implantó en Estados Unidos en el año 2000, justificándola en la necesidad de alcanzar coberturas vacunales más elevadas en las personas de 50-64 años con factores de riesgo (25).

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud de los EEUU del año 2002, la cobertura vacunal en personas mayores de 64 años fue del 65,6%, con cifras de sólo el 43,6% en las personas de 50-64 años con factores de riesgo asociados (21). La prevalencia de enfermedades crónicas que son indicación de vacunación antigripal es del 24% en la población de 50-64 años, lo que representa entre 33 y 39 millones de personas (88). Los objetivos de los CDC para el año 2010 son aumentar las coberturas en las personas mayores de 64 años a más del 90% y en adultos jóvenes con enfermedades de base a más del 60% (4).

En España, las coberturas en personas mayores de 64 años son elevadas, con cifras que oscilan entre el 60 y el 80%, según las diferentes comunidades autónomas. Sin embargo, por debajo de esta franja de edad la situación es similar a la de Estados Unidos, con porcentajes de vacunación anual de sólo el 21,6% en las personas de 50-64

años, entre las que existe un 40% de población con uno o más factores de riesgo (89). Jiménez et al (90), a partir de una muestra de población de este grupo de edad, estiman en 1.288.732 el número global de personas con diabetes, asma, enfermedad cardíaca o respiratoria crónica en España, con una cobertura vacunal antigripal del 40,7%. Al aumentar las coberturas al 60%, cifra comparable a la de las personas mayores de 64 años, se conseguiría inmunizar a 252.591 personas más, por lo que los autores proponen reducir la edad de vacunación a los 50 años, al igual que en Estados Unidos.

Un estudio reciente de Aballea et al (91) ha estimado que en España la ampliación de la vacunación antigripal a las personas de 50-64 años evitaría cada año 70.638 casos de gripe, 2.908 hospitalizaciones y 209 muertes. Aunque la intervención no ahorraría dinero, las razones coste-efectividad serían muy razonables: 14.900 euros por año de calidad de vida ganado desde la perspectiva del proveedor y 4.100 desde la de la sociedad.

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

CONCLUSIONES

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. De Gans R. Influenza: key issues and immunisation. *Chemist* 2002;2:4-16.
2. Coombs Subbarao S. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
3. Salleras Domínguez J. Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada. *Vacunas* 2002;3 (supl. 1):38-46.
4. CDC. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009;58:1-52.
5. Betts R. Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett MD, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 1546-56.
6. Creanor R. Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 1823-49.
7. CDC Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR-8):1-40.
8. Gleason P. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982;4:25-44.
9. Couch RB, Deitel M, Cate R et al. Prevention of influenza virus infections by current inactivated influenza virus infections by current inactivated influenza virus vaccines. En: Brown LE, Hampson AW, Webster RB, editors. *Options for the Control of Influenza* Amsterdam: Elsevier Science, 1996; p. 97-106.
10. Barc R, Mullol P. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798-811.
11. Simonsen C, Clarke M, Williamson GD, Stroup D, Orden NH, Schonberger B. Impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.
12. Simonsen C, Hada S, Schonberger B, Co N. Impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831-7.
13. Gleason P, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:550-5.
14. Eichhoff C, Sherman S, Serflin R. Observations on excess mortality associated epidemic influenza. *JAMA* 1961;176:776-82.
15. Barc R, Mullol P. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
16. Qui Mendel P. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987;77:712-6.
17. Douglas RG. Prophylaxis and treatment of Influenza. *N Engl J Med* 1990;211:896-8.
18. Thompson S, Shalmon eintraub E, Brammer B, Bridges CB, Co N et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292:1333-40.
19. Thompson S, Shalmon eintraub E, Brammer C, Co N, Hadderson J et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
20. Lavet A. A perspective on the significance of pandemic influenza. *Am J Public Health* 1977;67:1063-70.
21. CDC. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;51 (RR-3):1-31.
22. Neu M, Mellen B, Richter P, Mitchell E, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
23. Poland G, Breese Hall C. Influenza immunization of schoolchildren: can we interrupt community epidemics? *Pediatrics* 1999;103:1280-2.
24. Bridges CB, Meevans R, Co N. Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines* 5th ed: Saunders-Elsevier, 2008.
25. CDC. Recommended Childhood and adolescent immunization schedule - United States, July-December 2004; *MMWR* 2004;53:Q1-Q3.
26. Quinnan G, Schoole R, Dolin R, Ennis G, Gross H, Gwaltne M. Serologic responses and systemic reactions in adults after vaccination with monovalent A/USSR/77 and trivalent A/USSR/77, A/Texas/77, B/Hong Kong/72 influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1983;5:748-57.
27. Benne C, Harmsen M, Le Bon C, Draaijveld C. Neutralization enzyme immunoassay for influenza virus. *J Clin Microbiol* 1994;32:987-90.
28. Ojimo A, Ana B, Baba M, Maeda S, unita N, Oeda S. Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system. *J Clin Microbiol* 1990;28:1308-13.
29. Ennis R, Roo H, Schild G, Rile D, Pratt R, Potter C. HLA restricted virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccines. *Lancet* 1981;2:887-81.
30. Powers DC. Influenza A virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity declines with advancing age. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1-5.
31. Dowdle R, Coleman M, Mostow S, A H, Schoenbaum SC. Inactivated influenza vaccines. 2. Laboratory indices of protection. *Postgrad Med J* 1973;49:159-63.
32. Hobson D, Curr R, Beare S, Gardiner G. The role of serum haemagglutinin inhibition antibody in protection against challenge infection with A2 and B viruses. *J Hyg* 1972;70:767-77.
33. Davies R, Grilli E. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989;102:325-33.
34. Becher E, Palache M, Balat M, Masurel N. Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: A review of the literature. *Vaccine* 1989;7:385-94.
35. Palache M, Becher E, Sprenger M, Masurel N, de la Card S, Card et al. Antibody response after influenza immunization with various vaccine doses: a double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-response study in elderly nursing-home residents and young volunteers. *Vaccine* 1993;11:3-9.
36. Rodríguez C, Castrode O, Ortíz C, Gra R. Vacuna antigripal. En: Salleras Sanmartí L, ed. *Vacunaciones preventivas*. 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 321-62.
37. Belshe R, Newman C, Cannon D, Duanne C, Creanor R, Han Hoec C et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004;351:2286-94.
38. Emble G, Greenberg H. Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine* 2003;21:1789-95.
39. Gluc R, Mischler R, Inel B, Que S, Scarpa B, Cr S. Immunogenicity of new virosome influenza vaccine in elderly people. *Lancet* 1994;344:160-3.
40. Huc Friede B, Bünener S, Steimann D, Daemen M, Medema P, Palache M et al. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005;23 (suppl.1):S26-S38.
41. De Bruijn N, Nauta C, Cramer C, Gere P, Palache M. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. *Vaccine* 2005;23 (Suppl. 1):S39-S49.
42. Moser C, Metcalfe C, Öret V. Virosomal adjuvanted antigen delivery systems. *Expert Rev Vaccines* 2003;2:189-96.
43. Doole M, Goa G. Adjuvanted influenza vaccine. *Biodrugs* 2000;14:61-9.
44. Banhoff N, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: Results from an immunogenicity metaanalysis. *Gerontology* 2003;49:177-84.
45. Baldo M, Mene A, Bonello C, Toreani S, Rivello R. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine* 2001;19:3472-85.
46. Scarione S, Biscia S, Biasio R, Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine* 2003;21:1268-74.
47. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19:2673-80.
48. Jefferson R, Rivetti D, Rivetti R, Rudin M, Di Pietrantonio D, Demicheli M. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165-74.
49. Nichol K. Efficacy/clinical effectiveness of inactivated influenza virus vaccines in adults. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AS, editors. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998; p. 358-72.
50. Jefferson R, Rivetti D, Di Pietrantonio D, Rivetti D, Demicheli M. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI:10.1002/14651858.CD001269.pub3.
51. Meidehn G. Viral respiratory disease at Lowry Air Force Base in Denver, 1952-1982. *J Infect Dis* 1983;148:775-84.
52. Edwards M, Dupont D, Estrich M, Plummer D, Palmer P, Richter P. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
53. Nichol K, Lind M, Marolis M, Murdoch M, Cadden R, Hau M et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;33:889-93.

54. **Wilde** **McMillam** **Serwint** **Butta** **Riordan** **Steinhoff** **MC**. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;282:908-13.
55. **Bridges** **Chompson** **Meltzer** **Reeve** **Grammonti** **Co** **N** et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.
56. **Grotto** **Mandel** **Green** **MS** **Carsano** **Gdalevich** **Mosh** **Et** et al. Influenza vaccine efficacy in young, healthy adults. *Clin Infect Dis* 1998;26:213-7.
57. **Sa** **n** **H** **irtanen** **M**. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Ped Infect Dis J* 1999;18:779-83.
58. **Sandrini** **MC** **Pre** **iasco** **Mensi** **Giardini** **G** **ucchi** **San** **tambro** **Lo** **D** et al. Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia sul campo (stagione 1994-1995) del vaccino antinfluenzale di anziani non istituzionalizzati. *Annali Di Igiene* 1997;9:373-9.
59. **Nichol** **KL**. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine* 1999;17:S47-S52.
60. **Mullool** **Bennett** **M** **Hornbroo** **M** **Bar** **er** **H** **illiams** **Co** **P** **atriarca** **P** et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organisation. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
61. **Lope** **Hernande** **B** **h** **ne** **ernande** **E** **Martine** **B** **Ro** **mero** **ribas** **E** et al. Efectividad de la vacunación antigripal en ancianos. *Atención Primaria* 1994;14:532-6.
62. **hmed** **E** **Nicholson** **G** **N** **en** **an** **am** **S**. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during the 1989-1990 epidemic. *Lancet* 1995;346:591-5.
63. **Edson** **DS** **a** **da** **Nicol** **P** **Hammond** **G** **aise** **D** **Roos** **KL**. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba (published erratum appears in *JAMA*, 1994; 271: 1578). *JAMA* 1993;2720:1956-61.
64. **Bar** **er** **Mullool** **KL**. Influenza vaccination of elderly persons. Reduction in pneumonia and in influenza hospitalization and deaths. *JAMA* 1980;244:2547-9.
65. **Bar** **er** **Raubertas** **R** **Mene** **is** **M** **O'Brien** **D** **freundlich** **C** **Betts** **R**. Case-control study of influenza vaccine effectiveness in preventing pneumonia hospitalization among older persons. En: *Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza II*. Monroe County, New York, 1989-1992, France: Courchevel, 1992.
66. **hster** **hlsma** **urumoto** **Dawson** **Ohmit** **SE** **Mar** **ilies** **R** **orden** **N** et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 1992;136:296-307.
67. **Ohmit** **E** **Monto** **S**. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol* 1995;24:1240-8.
68. **Pui** **Barbera** **Mar** **ie** **Calderon** **S** **Masoliver** **Bres** **o** **ria** **Paes** **Orte** **icha** **Gil** **Martin** **M** et al. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalized elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:526-30.
69. **Stri** **as** **R** **Coo** **P** **uller** **albott** **E** **Plouffe** **ile** **et** al. Case-control study in Ohio and Pennsylvania on prevention of hospitalisation by influenza vaccination York. En: *Proceedings of the International Conference on Options for the Control of Influenza II*. France: Courchevel, 1992.
70. **emin** **DM** **atson** **Nicholas** **S** **Smith** **G** **Swan** **KL**. Study of the effectiveness of influenza vaccination in the elderly in the epidemic of 1989-1990 using a general practice database. *Epidemiol Infect* 1995;115:581-9.
71. **Monto** **S** **Hornbuc** **e** **Ohmit** **SE**. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: A cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154:155-60.
72. **Nordin** **Mullool** **Poblete** **Stri** **as** **R** **Petrucchi** **R** **ei** **et** al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years and older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001;184:665-70.
73. **Nichol** **Nordin** **Mullool** **as** **R** **illbrandt** **Swane** **M**. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
74. **Pui** **Barbera** **Die** **Domin** **P** **ere** **Ho** **os** **Belen** **er** **area** **Gon** **ale** **idal** **D**. Effectiveness of the MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admission for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine* 2004;23:283-9.
75. **ob** **Brianti** **G** **amparo** **E** **Gallo** **E**. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect* 2005;133:687-93.
76. **Nichol** **KL**. Clinical effectiveness of influenza vaccine in community-living seniors. En: *Brown LE, Hampson AW, Webster RG, editors. Options for the control of influenza*. Vol 3. Amsterdam: Elsevier, 1996; p. 119-122.
77. **Nichol** **KL**. Influenza vaccination in the elderly. Impact of hospitalization and mortality. *Drugs Aging* 2005;22:495-515.
78. **Nichol** **KL** **Mar** **olis** **uorenma** **bn** **Stenber** **KL**. The efficacy and cost-effectiveness of vaccination against influenza among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
79. **Gross** **Hermones** **Sac** **S** **au** **evandows** **KL**. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
80. **h** **arish** **S** **en** **ins** **M** **ell** **H**. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20:1831-6.
81. **Rivetti** **D** **fferson** **omas** **R** **Rudin** **M** **Rivetti** **Di** **Pietran** **ton** **et** al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004876.
82. **fferson** **Di** **Pietran** **CC**. Inactivated vaccines in the elderly – are you sure? *Lancet* 2007;370:1199-200.
83. **Pui** **Barbera** **Mar** **ie** **Calderon** **S**. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly: a critical review of the bibliography (Spanish). *Med Clin (Barc)* 1995;105:645-8.
84. **Simonsen** **h** **or** **R** **iboud** **C** **Miller** **M** **ac** **son** **KL**. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:658-66.
85. **rist** **Ort** **vist** **Granath** **Os** **in** **Hedlund** **KL**. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* 2007;30:414-22.
86. **Nichol** **KL**. Effectiveness of influenza vaccine in the Community-Dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.
87. **Nichol** **KL**. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 2008;26 (suppl D):D17-22.
88. **Sin** **eton** **Greb** **SM** **ooten** **G** **alter** **Stri** **as** **R**. Influenza, pneumococcal, and tetanus toxoid vaccination of adults – United States, 1993-1997. *MMWR* 2000;49 (Suppl 9):39-56.
89. **oméne** **R** **arrauri** **Carrasco** **P** **Esteban** **G** **óme** **Ópe** **Gil** **KL**. Influenza coverages in Spain and vaccination-related factors in the subgroup aged 50-64 years. *Vaccine* 2003;21:3550-5.
90. **oméne** **R** **Ma** **E** **Hern** **de** **Sierra** **M** **Pachón** **Carrasco** **P** et al. Evolution of anti-influenza vaccination coverage in Spain from 1993 to 2001. *Vaccine* 2005;23:2844-50.
91. **ballea** **S** **Chancellor** **Martin** **M** **ut** **er** **P** **Carrat** **G** **Gaspari** **ni** **R** et al. Lowering the age threshold for routine influenza vaccination: an economic evaluation for four European countries. *2nd European Conference of Influenza*. Malta 4-6 settembre 2005.