

MEDICINA PREVENTIVA

VOL. XV Nº4 2009
ESPECIAL CALENDARIO DE VACUNAS



Sociedad Española
de Medicina Preventiva,
Salud Pública e Higiene

SEGUNDA PARTE

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

Consenso 2009

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

**L. Salleras (Coordinador), M. Campins, J. Castrodeza, A. Domínguez, V. Domínguez,
A. Fernández-Crehuet, S. Fernández, J. R. de Juanes, V. Pastor, MC. Saenz**

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

Empresa Editorial**EDIMSA**

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

INDICE DE ARTÍCULOS Y AUTORES

7. Vacunación antivariçela para adolescentes y adultos (<i>L. Salleras</i>)	5
8. Vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente (<i>L. Salleras, A. Domínguez</i>)	14
9. Vacunación frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis (<i>A. Domínguez, L. Salleras</i>) . .	22
10. Vacunas frente al VPH (<i>Castellsagué, L. Bruni, F. Bosch</i>)	34
11. Vacunación para adultos inmunocompetentes que padecen afecciones crónicas: enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y hepatopatías (<i>J. M. Bayas, M. Campins</i>)	48
12. Vacunación en pacientes con inmunodeficiencias graves (<i>M. Campins, J. M. Bayas</i>)	54
13. Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos (<i>M. Campins, J. M. Bayas</i>) . . .	59

Capítulo 7

VACUNACIÓN ANTIVARICELA PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS

L. Salleras^{1,2}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

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

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

El herpes zóster, la infección secundaria por el VVZ, afecta principalmente a los adultos, sobre todo a los ancianos, y a los pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad, incluidos los enfermos de SIDA (1). Se caracteriza por una erupción vesicular unilateral dolorosa, localizada en el dermatoma inervado por las raíces sensoriales de los ganglios dorsales o craneales inflamados como consecuencia de la reactivación del virus, que ha permanecido latente en estos ganglios desde la infección primaria (1, 2). El herpes zóster, por tanto, está causado por la reactivación de la infección latente del VVZ que sigue al padecimiento de la varicela (1, 2). Esta reactivación se produce, por lo general, al disminuir la inmunidad celular frente al virus por diferentes causas mientras se mantiene la inmunidad humoral (6). La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo el 15% desarrolla el herpes zóster en algún momento de su vida (6).

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Morbilidad

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

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

No se dispone de datos sobre la incidencia específica por edades de la varicela en España, pero según los resultados de las encuestas seroepidemiológicas, la infección por el virus de la varicela sería de adquisición precoz afectando predominantemente a los niños de edad preescolar y escolar (9-11).

En un estudio efectuado por Salleras et al (10) en 1996, en muestras representativas de la población infantil y adulta de Cataluña (Tabla I), el 85% de los niños de 5 a 9 años de edad ya había padecido la enfermedad (10). En este mismo estudio se puso de manifiesto la existencia de un vacío de inmunidad de alrededor del 5% en el grupo de edad de 15 a 34 años, que desaparece a partir de los 35 años, lo que es indicativo de que un pequeño, aunque significativo, porcentaje de casos de la enfermedad ocurren en la edad adulta, período en el que son más frecuentes las complicaciones (10). Un estudio efectuado más recientemente, en el año 2002, proporcionó resultados similares (11).

Tradicionalmente se ha considerado que la varicela era una enfermedad infecciosa transmisible propia de la infancia, de carácter universal y muy benigna, con poca o nula trascendencia sanitaria (2, 3). Cuando se han analizado las complicaciones y muertes relacionadas con la enfermedad, se ha visto que las cosas no son tan simples (7, 8, 12, 13).

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

Edad	Prevalencia (%)	IC 95%	n
6-9	85,1	75,6-94,6	261
10-14	91,8	89,6-94,0	622
15-24	94,0	89,7-98,3	117
25-34	93,5	90,3-96,8	216
35-44	99,5	98,6-100	221
45-54	99,1	97,9-100	220
55-64	99,6	98,8-100	224
≥ 65	100,0	-	265
TOTAL	96,5	95,7-97,3	2.136

Fuente: Salleras L et al (10)

La mayoría de los casos se dan en niños sanos y curan espontáneamente sin complicaciones. No obstante, aunque con poca frecuencia, algunos casos se complican y dan lugar a una cierta morbilidad hospitalaria y mortalidad. Las complicaciones más frecuentes son las sobreinfecciones bacterianas (estreptococos y estafilococos sobre todo) de la piel, los pulmones (neumonías) y los huesos, la deshidratación, el síndrome de Reye (a menudo asociado con la administración de aspirina), la encefalitis, la ataxia cerebelosa, la hepatitis, la glomerulonefritis y la artritis (4, 5, 14).

En los adultos las complicaciones son mucho más frecuentes (15). De hecho, una varicela padecida en la edad adulta es 25 veces más probable que presente un curso grave que una varicela padecida en la edad infantil (8). En un brote de varicela que afectó a 28 inmigrantes mejicanos que trabajaban en un matadero de pollos en una población de la frontera entre Estados Unidos y Méjico, el 28% de los afectados padecieron formas graves de la enfermedad y tuvieron que ser hospitalizados (16, 17). Los adultos inmigrantes procedentes de países tropicales tienen especial riesgo de contraer la enfermedad, tal como queda demostrado en este brote. En una encuesta epidemiológica efectuada en los inmigrantes compañeros de trabajo o de residencia de los afectados, se encontró que el 20% eran susceptibles a la enfermedad, tasa mucho más elevada que la observada en los trabajadores nacidos en Estados Unidos (3%) (16, 17).

En un estudio reciente efectuado en Arabia Saudita entre los trabajadores sanitarios extranjeros que eran contratados por primera vez en el país, se encontró que el 23% de los trabajadores asiáticos, el 16% de los sudafricanos y el 13% de los procedentes de Oriente Medio eran susceptibles a la varicela. En cambio, sólo el 9% de los procedentes de países occidentales era seronegativo (18).

En los individuos inmunodeprimidos (por ejemplo, en los leucémicos que contraen la enfermedad mientras están sometidos a radioterapia o quimioterapia y en los pacientes que tienen deprimida la inmunidad celular) la varicela suele ser muy grave y adoptar la forma generalizada. Antes de la introducción de la quimioterapia antivírica específica, la letalidad en estos casos oscilaba entre el 7 y el 28% (19, 20).

Por último, hoy en día se sabe que la infección contraída durante el primero o segundo trimestre del embarazo puede provocar el síndrome de la varicela congénita (lesiones cicatrizales de la piel, anomalías oculares, deformaciones del paladar, retraso mental y muerte precoz en el período neonatal) (21). Este síndrome es muy poco frecuente (se han publicado relativamente pocos casos en la bibliografía) y puede producirse también por el padecimiento del zóster durante el embarazo (un 7% de los casos publicados). El análisis de los resultados de 5 grandes estudios prospectivos publicados en la bibliografía permite estimar que el 2% de los fetos de las gestantes susceptibles infectadas durante el primero o segundo trimestre del embarazo desarrollaron el síndrome de la varicela congénita (21). En Estados Unidos se estiman en unas 2.000 las gestantes infectadas anualmente, lo cual permite predecir una incidencia de 40 niños afectados por el síndrome cada año, aunque muchos de ellos no son diagnosticados correctamente (21). También reviste especial gravedad la varicela perinatal cuando la madre contrae la enfermedad en los últimos días de la gestación y la contagia al feto, que carece de inmunidad pasiva transplacentaria (21).

Hospitalizaciones

En la población sana, las tasas más elevadas de hospitalizaciones y de muertes se registran en los adultos y en los lactantes (2, 5, 22).

En un artículo reciente, Davis et al (23) han analizado las altas hospitalarias por varicela registradas en la "Nationwide Inpatient Sample" de los años 1993 al 2001. La extrapolación de los datos de esta muestra al conjunto de la población de Estados Unidos ha permitido estimar las cifras anuales de hospitalizaciones por varicela en la época prevacunal, las cuales han resultado ser sensiblemente más elevadas (unas 15.000 al año) que las publicadas anteriormente (unas 11.000 al niño) (4, 24). Cerca del 30% ocurrían en adultos de 20 o más años, colectivo en el que se producía menos del 5% del total de casos. El coste total anual de estas hospitalizaciones era de unos 161 millones de dólares al año, la tercera parte de los cuales correspondían a la hospitalización de adultos (25).

Una investigación reciente efectuada por Gil et al (25) en base a los datos del CMBD ha estimado que de promedio se producen unas 1.500 hospitalizaciones al año por varicela en España, el 41% de las cuales corresponden a adolescentes y adultos (Tabla II).

En otro artículo anterior (26) los mismos autores estimaron que la varicela es responsable de unos 6.350 días de hospitalización al año en España, de los cuales 3.333 corresponden a adolescentes y adultos. El coste anual es de 1,7 millones de euros, de los cuales 500.000 corresponden a las personas de ≥ 10 años.

Mortalidad

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

En la Figura 1, que recoge la incidencia y letalidad por varicela en Estados Unidos, antes de la incorporación de la vacuna de la varicela al calendario de vacunaciones sistemáticas, durante el período 1980-1990, se observa que las tasas más elevadas de letalidad se daban en los adultos (17 por 100.000 casos) y en los lactantes (7 por 100.000 casos) (27).

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

Grupo de edad	Cifras absolutas (Promedio anual)	Porcentajes (%)
<1 año	225	14,59%
1-2 años	149	9,66%
3-5 años	359	23,28%
6-10 años	171	11,09%
11-20 años	76	4,93%
21-30 años	159	10,31%
31-50 años	316	20,49%
>50 años	89	5,77%
TOTAL	1.542	100,00%

Fuente: Gil A et al (26)

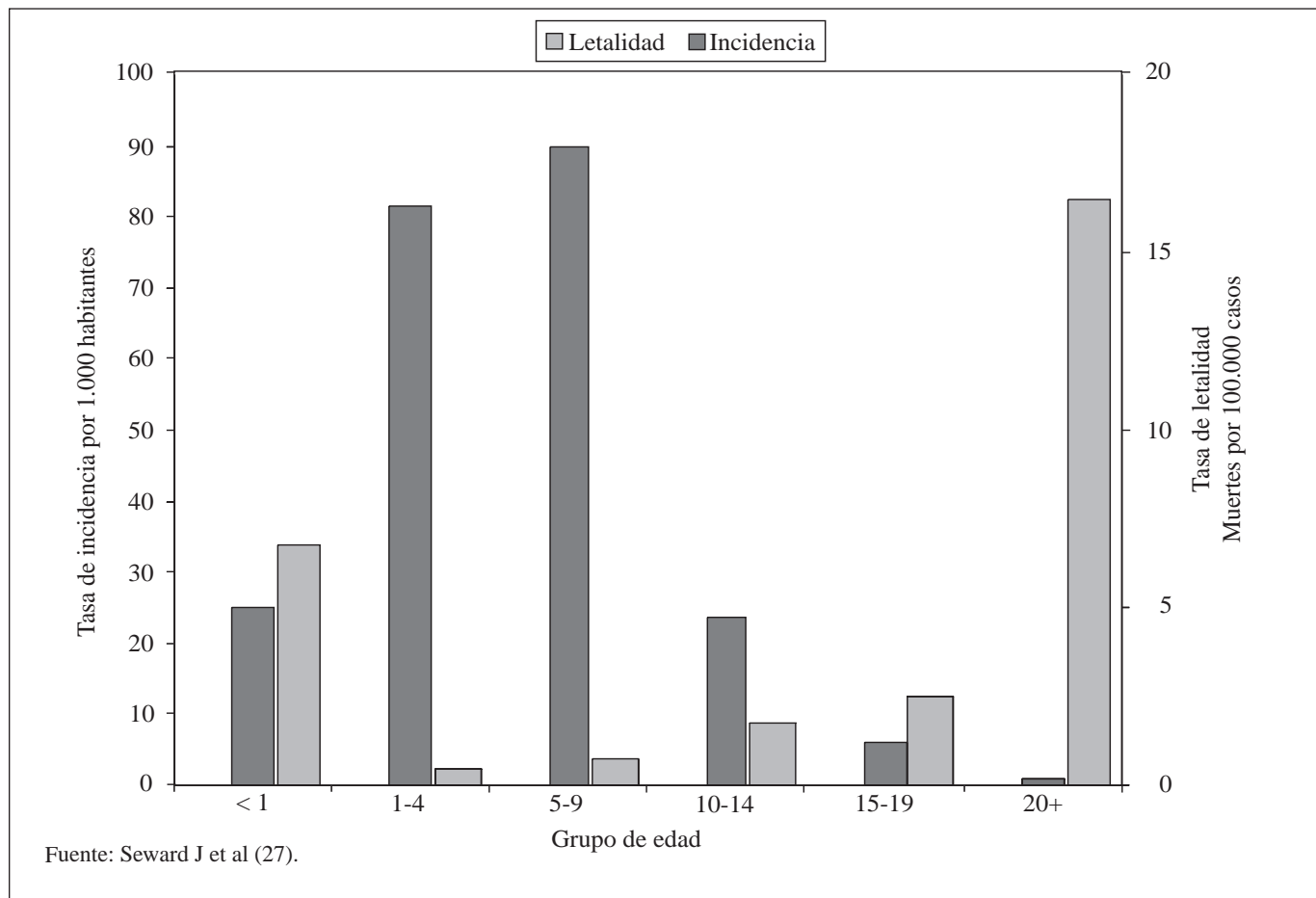


Figura 1. Incidencia y letalidad por varicela según la edad en Estados Unidos. 1980-1990

En las edades escolar y preescolar, en las que se dan la mayor parte de los casos de la enfermedad, la letalidad era muy baja. En los años 80 del pasado siglo en Estados Unidos los lactantes y los adultos tenían 10 y 24 veces más probabilidades de morir como consecuencia de las complicaciones de la varicela si la contraían que los niños en edad preescolar de 1 a 4 años (27).

Un reciente trabajo efectuado por Nguyen et al (28) ha encontrado que en Estados Unidos, en la época prevacunada, ocurrían un promedio de 145 muertes al año (tasa de 0,56 por millón de habitantes). La varicela figuraba como causa básica en 105 de ellos y como causa contribuyente en los cuarenta restantes. El 33,61% de estas muertes ocurrían en niños de menos de 10 años, el 8,71% en adolescentes y jóvenes de 10 a 19 años, el 48,64% en adultos de 20 a 49 años y el 24,76% en adultos de 50 o más años (Tabla III). Los casos en la edad adulta eran pocos, pero como las complicaciones eran relativamente frecuentes, las muertes por varicela en adultos suponían los 2/3 del total de muertes.

En España, durante el período 1999-2000, se han registrado un promedio de 15 muertes por varicela al año (Tabla IV), el 1% de los casos ingresados en el hospital (Gil et al) (26). El 90,3% ocurrió en personas de 10 o más años. Tomando el promedio de 15,5 muertes al año, la tasa anual de mortalidad por varicela sería de 0,37 por millón de habitantes. Es probable que esta tasa infraestime la mortalidad real a la vista de los

datos de Estados Unidos que se acaban de mencionar. Aplicando la tasa de Estados Unidos a la población española, el número de muertes por varicela al año en España sería de 23, el 73,4% de los cuales ocurrirían en adultos.

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

La primera vacuna de virus vivos atenuados para prevenir la varicela (cepa OKA) fue desarrollada por Takahashi en 1974 (29). Esta vacuna fue registrada, en Japón, en 1987 para uso exclusivo en pacientes inmunodeprimidos, y comercializada por el laboratorio japonés Biken. En 1988 fue autorizada para uso en niños sanos en Japón y Corea del Sur (29, 30).

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

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

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

Grupo de edad	Número promedio de muertes por varicela durante el período 1990-1994	%
<1 año	11,8	8,16%
1-4 años	18,4	12,45%
5-9 años	18,8	13,0%
10-19 años	12,6	8,71%
20-49 años	47,2	48,64%
≥50 años	35,8	24,76%
TOTAL	145*	100,00%*

*Las cifras son promedios anuales. Algunas han estado redondeadas, lo que explica que no coinciden exactamente con el total.
Fuente: Nguyen HQ et al (28).

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

Inmunogenicidad

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

Ambas respuestas están íntimamente relacionadas, en especial cuando los anticuerpos se miden con la prueba gp-ELISA (31). Por este motivo, por lo general, sólo se investiga la respuesta humoral (32).

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

Los resultados de los diferentes estudios realizados en niños en Europa y Asia (cepa OKA/SK-Bio) (33-38) y Estados Unidos (cepa OKA/Merck) (39-43) han sido bastante similares. De todas formas, como se han utilizado técnicas diferentes para la medición de anticuerpos, los resultados no son del todo comparables.

En estudios efectuados en adultos suizos y enfermeras inglesas con la cepa OKA/SK-Bio de primera formulación con una sola dosis se obtuvieron tasas de seroconversión del 90% (35) y del 94% (44) respectivamente.

En los adolescentes de 12 a 17 años las tasas de seroconversión con la vacuna de GSK reformulada fueron del 92,1% con una sola dosis y del 100% con dos dosis en un estudio efectuado en Checoslovaquia (45), y del 94,3% con una dosis y del 100% con dos dosis en un estudio efectuado en el sudeste asiático (46). En otro estudio efectuado en este mismo ámbito geográfico en jóvenes de 13 a 29 años, las tasas de seroconversión fueron del 94,9% con una dosis y del 100% con dos dosis (47).

En los adolescentes ≥ 13 años y en los adultos sanos vacunados en Estados Unidos con las diferentes formulaciones de la cepa OKA/Merck la tasa de seroconversión global, medida con el test de FAMA, fue del 78% después de la administración de una dosis, y del 99% tras la administración de 2 dosis a intervalos de 4 a 8 semanas (48). No se observaron diferencias en las tasas de seroconversión según la edad (48, 49). Un año después, el 97% de los adolescentes y adultos vacunados con 2 dosis mantenían títulos de seropositividad $0,3 \geq U$ (42).

Eficacia protectora de la vacuna

Sólo se han efectuado dos estudios experimentales para la evaluación de la eficacia protectora de la vacuna de la varicela, ambos en niños sanos (50, 51).

En el ensayo clínico controlado efectuado en los EE.UU. por Weibel et al (50), en niños sanos con la cepa OKA-Merck con lotes que contenían dosis elevadas de inmunógeno (8.700 UFP por dosis) la eficacia protectora frente a cualquier forma de enfermedad clínica fue del 100% durante el primer año, y descendió al 97% el segundo año y al 95% al quinto (50, 52-54).

En el estudio de Varis et al (51), efectuado en 1992 en niños sanos de Finlandia con la cepa OKA/SK-Bio, la eficacia a los 30 meses de los lotes con títulos elevados de inmunógeno (de 10.000 a 15.850 UFP por dosis) fue del 88%, aunque los casos registrados en los niños vacunados fueron muy leves, con exantema papular o muy pocas vesículas y sin fiebre.

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

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

Fuente: Gil A (26).

Sólo en uno de estos casos, el niño presentó fiebre y 30 vesículas. En los vacunados con los lotes de bajas concentraciones de inmunógeno (de 630 a 1.260 UFP.), la eficacia protectora sobre cualquier forma de enfermedad clínica fue mucho menor (55%) (51). En este grupo los casos en vacunados fueron también leves, si bien un 30% presentó fiebre.

Efectividad de la vacunación

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

Los estudios observacionales de evaluación de la efectividad después de la comercialización de la vacuna de la varicela en los EEUU (cepa OKA/Merck) han ofrecido resultados muy prometedores, y han demostrado que esta vacuna es muy efectiva, sobre todo en la prevención de la varicela de intensidad normal o grave (55).

En todos los estudios efectuados (Tabla V) se ha calculado la protección frente a todas las formas de varicela, incluidas las leves (<50 lesiones) y frente a las formas moderadas o graves de la enfermedad. La efectividad ha oscilado entre el 83 y el 95% en la prevención de todas las formas de la enfermedad y entre el 97% y 100% en la prevención de las formas moderadas o graves de la varicela (56-61).

No obstante, como señalan algunos autores (62, 64) es probable que estos resultados puedan estar sesgados como consecuencia de la exposición de los vacunados al virus salvaje con el consiguiente efecto booster, ya que en los EEUU los primeros años después de la introducción de la vacunación las coberturas vacunales fueron relativamente bajas (12% en 1996, 25% en 1997 y 43% en 1998) y el virus salvaje todavía circuló intensamente durante el período 1996-2000.

Los niveles de efectividad demostrada por la vacuna antivariela cepa OKA/GSK en Israel, país donde esta vacuna fue registrada para uso general en la población infantil el año 1999, aunque todavía no ha sido incluida en el calendario de vacunaciones sistemáticas, han sido semejantes a los encontrados en estudios observacionales efectuados en Estados Unidos. La efectividad en la prevención de todas las formas clínicas de varicela ha sido del 92% en el estudio de cohortes histórico de Paswell et al (64) y del 88% en el de casos y controles de Sheffer et al (65) (Tabla V). En este último estudio la efectividad en la prevención de las formas graves de varicela (≥ 50 lesiones) fue del 100%.

Impacto de la vacunación

La mejor indicación de la efectividad de la vacunación de la varicela la proporciona el descenso espectacular en la incidencia de la enfermedad observado en Estados Unidos después de la introducción de la vacunación universal el año 1995 (63, 66-69).

Los CDC de Atlanta han establecido un sistema de vigilancia activa mediante médicos centinela en tres condados de Texas, California y Pensilvania (70). En estos condados, las coberturas vacunales alcanzadas el año 2000 oscilaron entre el 73,6% y el 83% en los niños de 19 a 35 meses de edad y la incidencia de varicela se redujo entre el 73,6% y el 83,8%. El descenso de la incidencia se produjo no sólo en las cohortes de niños vacunados, sino también en las cohortes no vacunadas y en los adultos, indicando que se ha producido inmunidad de grupo como consecuencia de la vacunación.

También se ha producido un importante descenso en los ingresos hospitalarios por complicaciones de la varicela. En el estudio de Davis (25) antes citado, las tasas de incidencia estimada de hospitalización para todas las edades descendieron de 0,5 por 10.000 en 1993 a 0,1 por 10.000 en el año 2001 (Figura 2).

Tabla V. Efectividad de la vacuna de la varicela en Estados Unidos después de su comercialización

Autor/año publicación	Vacuna	País	Diseño del estudio	En la prevención de todas las formas de varicela		En la prevención de la varicela moderada o grave (> 50 lesiones)	
				%	IC 95%	%	IC 95%
Izurieta HS (52) et al 1997	OKA/Merck	USA	Cohortes histórico	86	73-92	100	96-100
Clements (53) A et al 1999	OKA/Merck	USA	Cohortes prospectivo	83	69-91	100	–
Watson B (54) et al 2000	OKA/Merck	USA	Estudio prospectivo postexposición	95	81,6-98,8	100	–
Vázquez M (55) et al 2001	OKA/Merck	USA	Casos y controles	85	78-90	97	93-99
Galil K (56) et al 2001	OKA/Merck	USA	Estudio prospectivo postexposición	79	66-8	95	84-98
Tugwell (57) et al 2004	OKA/Merck	USA	Estudio prospectivo postexposición	72	3-87	–	–
Paswell JH (58) et al 2004	OKA/GSK	Israel	Cohortes histórico	92	91-93	–	–
Sheffer R et al (59) et al 2005	OKA/GSK	Israel	Casos y controles	88	77-99	100	–

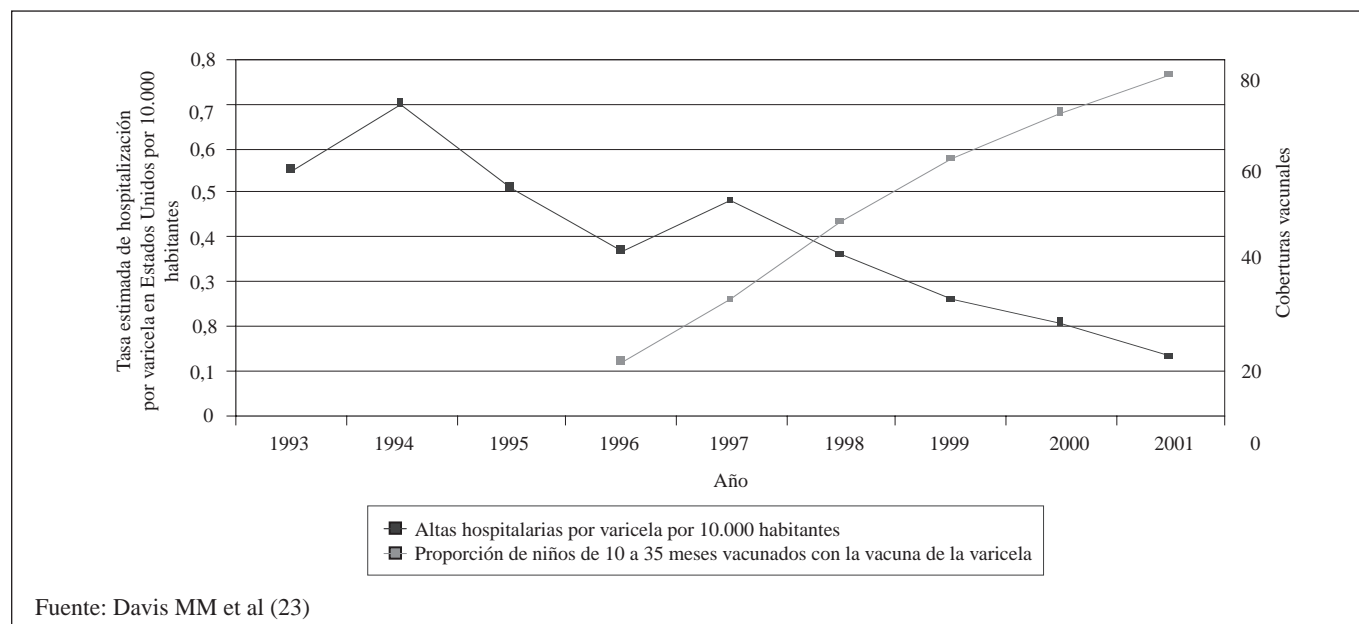


Figura 2. Incidencia estimada de hospitalizaciones por varicela y coberturas vacunales en Estados Unidos. 1993-2001

El descenso fue mayor en las cohortes vacunadas, pero también se observó en las cohortes no vacunadas y en los adultos, aunque en menor proporción (Tabla 6).

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

Se debe reconocer que como consecuencia de la vacunación universal de la población infantil, las tasas actuales de mortalidad a causa de la varicela en Estados Unidos son sensiblemente más bajas que las de los países que no han adoptado la estrategia de vacunación universal (71-76).

En Uruguay, la vacunación universal frente a la varicela (cepa OKA/GSK) se introdujo el año 1999, habiéndose conseguido un impacto semejante al logrado en Estados Unidos (77, 78).

Cuatro años después del inicio de la vacunación masiva, la incidencia de visitas ambulatorias por varicela ha disminuido de forma espectacular en la ciudad de Montevideo, del orden del 82% en la población infantil de menos de 15 años. El descenso mayor se ha observado en los niños de 1 a 4 años (95%), seguido de los de menos de 1 año (88%), de los de 5 a 9 años (71%) y de los de 10 a 14 años (63%) (77, 78). También se ha observado un importante descenso del orden del 73% en los ingresos hospitalarios por varicela durante el período 1997-2003 y en la incidencia de complicaciones neurológicas de esta enfermedad (79).

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

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

Fuente: Davis MM et al (23)

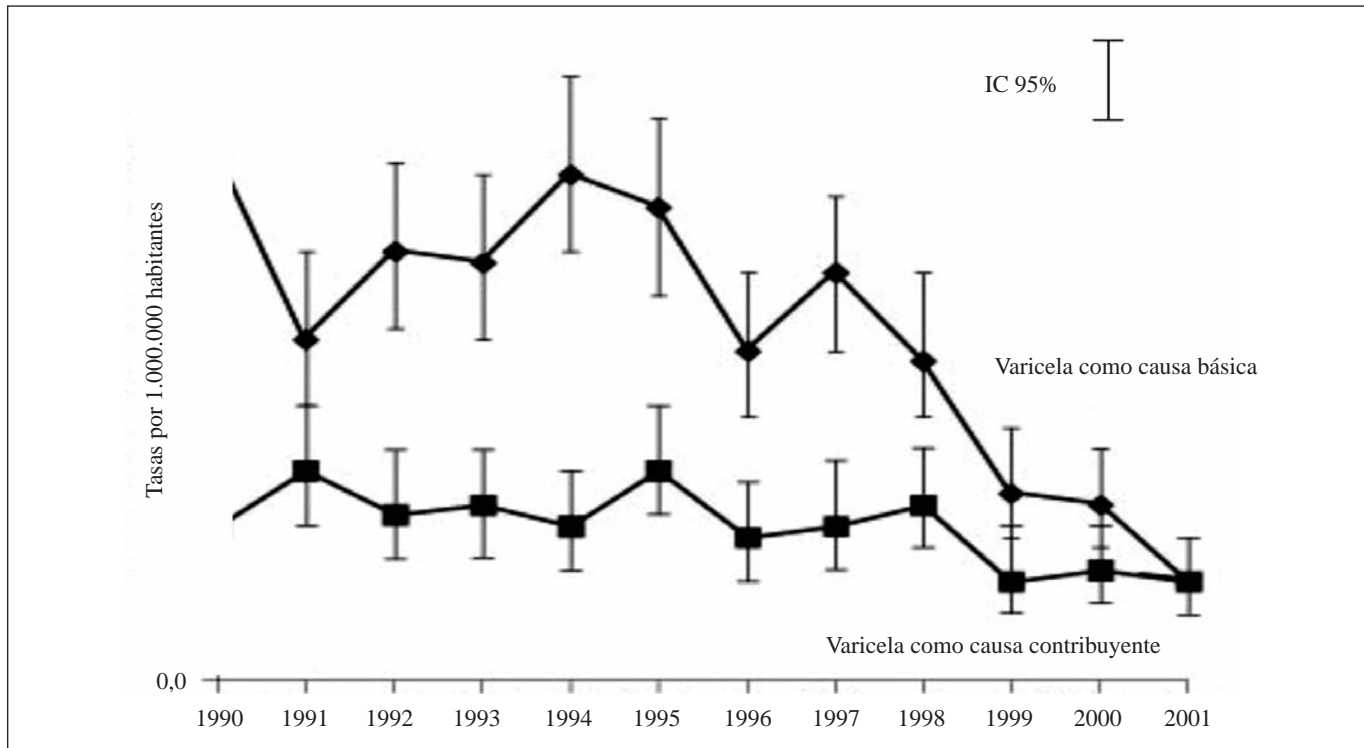


Figura 3. Mortalidad por varicela en Estados Unidos. 1990-2001.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

En Estados Unidos los CDC y la *American Academy of Pediatrics* han recomendado la vacunación universal de todos los niños sanos entre los 12 meses y los 13 años de edad y la vacunación selectiva de los adolescentes y adultos susceptibles (12, 13).

1. *Vacunación de los adolescentes después de los 13 años de edad.* Estos organismos recomiendan la vacunación de los adolescentes de 13 o más años que no hayan sufrido la enfermedad y que no hayan recibido la vacuna con anterioridad.

2. *Vacunación de adultos susceptibles.* Tal como se ha mencionado antes la varicela suele ser más grave en los adultos que en los niños. Los CDC de EEUU recomiendan vacunar a los adultos susceptibles, para evitar complicaciones y muertes si contraen la enfermedad. De especial importancia es la vacunación de los adultos susceptibles, que si contraen la enfermedad pueden transmitirla con facilidad a pacientes inmunodeprimidos (personal sanitario, contactos familiares de estos pacientes) o a colectivos de niños susceptibles, con el consiguiente riesgo de ocasionar brotes epidémicos (maestros, personal de guarderías).

El grupo de expertos en vacunación de adultos del *American College of Physicians* recomienda la vacunación de los adolescentes y adultos de los siguientes colectivos, clasificados por el siguiente orden de prioridad (80):

1. Personal sanitario
2. Contactos familiares susceptibles de pacientes inmunodeprimidos.

3. Personas que viven o trabajan en ámbitos donde existe gran facilidad de transmisión del VVZ (guarderías, escuelas).
4. Adultos jóvenes de poblaciones cerradas o semicerradas (estudiantes, reclutas).
5. Mujeres no embarazadas en edad de procrear (ello reduciría el riesgo de varicela congénita o perinatal).
6. Viajeros internacionales que han de estar en contacto estrecho con las poblaciones locales.
7. Otros adolescentes y adultos susceptibles (por ejemplo, inmigrantes procedentes de países tropicales).

CONCLUSIONES

En España, por el momento, no se ha introducido la vacunación universal frente a la varicela de la población infantil, y se ha adoptado la estrategia de vacunación selectiva de los adolescentes susceptibles (81). En este grupo de edad y en los adultos son aconsejables 2 dosis de vacuna separadas por un intervalo de 1-2 meses, si no han presentado la enfermedad durante la edad infantil (82-84).

Se recomienda llevar a cabo la vacunación de los adolescentes en las escuelas y de los adultos en los centros de atención primaria y en su lugar de trabajo, con el fin de conseguir coberturas vacunales elevadas. Las mujeres en edad fértil no embarazadas deben someterse a un cribado serológico y, en su caso, a la vacunación en los centros de planificación familiar, al realizar visitas periódicas al ginecólogo (85). En los adolescentes no se recomienda el cribado serológico previo a la vacunación. Se aconseja vacunar a los niños cuyos antecedentes sean negativos o desconocidos (historia clínica y/o recuerdo de los padres) (82, 86).

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. **Weller TH.** *Varicella-Herpes Zoster Virus.* En: Evans AS, ed. *Viral infections of humans.* 3 ed. New York: Plenum, 1989; p. 659-83.
2. **Gershon AA.** *Varicella-Zoster Virus: Prospects for Control.* *Advances in Pediatric Infectious Diseases.* Mosby Year Book 1995;10:93-124.
3. **Salleras L, Pujals JM, Salleras M.** *Vacuna antivariçela-zoster.* En: Salleras L editor. *Vacunaciones preventivas.* 2ª edición. Barcelona: Masson 2003; p. 311-30.
4. **Wharton M.** *The epidemiology of varicella-zoster virus infection.* *Infect Dis Clin. North America* 1996;10:571-81.
5. **Gershon AA, Takahashi M, Seward J.** *Varicella vaccine.* In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines. Fourth edition.* Philadelphia: WB Saunders, 2004; p. 783-824.
6. **Weller TH.** *Varicella and Herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control and importance of a not so benign virus.* *N Engl J Med* 1983;309:1434-40.
7. **Salleras L, Salleras M, Domínguez A, Prat A, Navas E.** *Varicela en el adolescente y adulto: carga de la enfermedad y estrategias de prevención mediante la vacunación.* *Vacunas* 2005;3:92-100.
8. **Hambleton S, Gershon AA.** *Preventing varicella-zoster disease.* *Clinical Microbiology Reviews* 2005;18:70-80.
9. **Cilla G, Pérez-Trallero E, García J.** *Seroepidemiology of Varicella in Children from Spain.* *J Infect Dis* 1987;156:851.
10. **Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL.** *Seroepidemiology of Varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes.* *Vaccine* 2001;19:183-8.
11. **Salleras L, Domínguez A, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, Torner N, Plasencia A.** *Seroprevalence of varicella zoster virus infection in child and adult population of Catalonia (Spain).* *Med Microbiol Immunol.* 2008;199:329-33.
12. **Committee of Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics.** *Recommendations for the Use of Live Attenuated Varicella Vaccine.* *Pediatrics* 1995;95:791-6.
13. **CDC.** *Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* *MMWR* 1996;45 (RR11):1-36.
14. **La Russa P.** *Clinical manifestations of varicella.* In: Arvin AM, Gershon AA editors. *Varicella-zoster virus.* Cambridge University Press 2000; p. 206-19.
15. **Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, Watson BM, Zhang JX et al.** *Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005.* *J Infect Dis* 2008;197 (Suppl 2):S94-S100.
16. **Danovaro Holliday MC, Gordon ER, Jumaan AO, Woernle C, Judy RH, Scott Schmid D, Seward JF.** *High Rate of Varicella Complications among Mexican-Born Adults Alabama.* *Clin Infect Dis* 2004;39:1633-9.
17. **Gershon AA, Hambleton S.** *Varicella vaccine for susceptible adults: do it today.* *Clin Infect Dis* 2004;39:1640-1.
18. **Almuneef M, Memish ZA, Abbas ME, Balkhy HH.** *Screening healthcare workers for varicella-zoster virus: can we trust the history?* *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:595-8.
19. **Feldman S, Hughes W, Daniel C.** *Varicella in children with cancer: 77 cases.* *Pediatrics* 1975;80:388-97.
20. **Watson BH, Foster JA, White CJ, Laufer D.** *Varicella in the normal and immunocompromised host.* *Bailliere's Clinical Infectious Diseases* 1996;3:425-38.
21. **Enders G, Miller E.** *Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn.* In: Arvin AM, Gershon AA editors. *Varicella-zoster virus.* Cambridge University Press 2000; p. 206-19.
22. **Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, Jumaan AO, Galil K, Maupin TJ et al.** *Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005.* *J Infect Dis* 2008;197 (Suppl 2):S120-6.
23. **Davis MM, Patel MS, Gebremariam A.** *Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States.* *Pediatrics* 2004;114:786-92.
24. **Coplan P, Black S, Rojas C, Shinefield H, Ray P, Lewis E et al.** *Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease.* *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:641-5.
25. **Gil A, Gonzalez A, Oyaguez I, San-Martín M, Carrasco P.** *The burden of severe varicella in Spain, 1995-2000 period.* *Eur J Epidemiol* 2004;19:699-702.
26. **Gil A, San-Martín M, Carrasco P, Gonzalez A.** *Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain.* *Vaccine* 2004;22:3947-51.
27. **Seward J, Galil K, Wharton M.** *Epidemiology of varicella.* In: Arvin AM, Gershon AA editors. *Varicella-zoster virus.* Cambridge University Press 2000; p. 206-19.
28. **Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF.** *Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States.* *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
29. **Takahashi M.** *Vaccine development.* *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:469-88.
30. **Asano Y.** *Varicella vaccine: The Japanese Experience.* *J Infect Dis* 1996;174 (suppl 3):S310-3.
31. **Wasmuth EH, Miller WJ.** *Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for antibody to varicella-zoster virus using purified VZV glycoprotein antigen.* *J Med Virol* 1990;32:189-93.
32. **Gershon AA.** *Human Immune Responses to Live Attenuated Varicella Vaccine.* *Rev Infect Dis* 1991;13 (Suppl 11):S957-9.
33. **D'Hont E, Berge E, Colinet M, Duchene M, Peetermans J.** *Production and quality control of the OKA strain live varicella vaccine.* *Postgrad Med J* 1985;61 (Suppl 4):53-6.
34. **Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H.** *Immunogenicity and Safety of a Live Attenuated Varicella Vaccine (OKA/SB Bio) in Healthy Children.* *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):S324-9.
35. **Just M, Berger R, Luescher D.** *Live varicella vaccine in healthy individuals.* *Postgrad Med J* 1985;61 (Suppl 4):129-32.
36. **André FE.** *Summary of clinical studies with the OKA live varicella vaccine produced by Smith Kline-RIT.* *Biken Journal* 1984;27:89-98.
37. **Tan AYS, Connett CJ, Connett GJ, Quek SC, Yap HK.** *Use of reformulated OKA Strain varicella vaccine (SKB/OKA) in healthy children.* *Eur J Pediatr* 1996;155:706-11.
38. **Ramkissoon A, Coovadia HM, Yugnundan P, Haffejer IE, Meurice F, Vandevoorde D.** *Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy Indian children aged 9-24 months.* *S. Afr. Med J* 1995;85:1295-8.
39. **Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA.** *Varicella vaccine studies in healthy children and adults.* *Pediatrics* 1986;78 (Suppl):748-56.
40. **White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ et al.** *Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents. Results from clinical trials, 1987 to 1989.* *Pediatrics* 1991;87:604-10.
41. **Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaleye D et al.** *Humoral and cell mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine.* *Clin Infect Dis* 1995;20:316-9.
42. **Ellis RW.** *Varicella vaccine.* *Vaccine* 1995;13:1387-8.
43. **Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, Steinberg S, Silverstein R.** *Varicella vaccine: the American experience.* *J Infect Dis* 1992;166 (Suppl):S63-8.
44. **Ndumbe PM, Craddock-Watson JR, Mac Queen S, Dunn H, Andre F, Davis EG, Dudgeon JA, Levinsky RJ.** *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine.* *J Infect Dis* 1992;165:852-8.
45. **Tlesnik V, Prikazsky V, Petvaldsk L.** *Protective effect of vaccination against chickenpox.* *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2000;49:143-7.
46. **Barzaga NC, Florece RH, Bock HL.** *Reactogenicity and immunogenicity of a varicella vaccine in Healthy seronegative and seropositive subjects.* *South East Asian J Trop Med Public Health* 2002;33:259-67.
47. **Kusowon P, Sutra S, Kosalaraska P.** *Advantage of a two-dose versus one dose varicella vaccine in healthy non-immune teenagers and young adults.* *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:697-701.
48. **Arbeter AM.** *Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults.* *Infect Dis Clin North America* 1996;10:609-15.
49. **Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L.** *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine.* *J Infect Dis* 1988;158:132-7.
50. **Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ et al.** *Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children.* *N Engl J Med* 1984;310:1409-15.
51. **Varis T, Vesikari T.** *Efficacy of High-Titer Attenuated Varicella Vaccine in Healthy Young Children.* *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3):S330-4.

52. **Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Mathews H, Morton DM, Neff BJ** et al. *Oka/Merk varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow up studies*. *Vaccine* 1991;9:643-7.
53. **Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger LA, Fitzgerald AJ, Connor KA** et al. *Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: further clinical and laboratory assessment*. *JAMA* 1985;254:2435-9.
54. **White CJ**. *Clinical trials of varicella vaccine in healthy children*. *Infect Dis Clin North America* 1996;10:595-607.
55. **Seward JF, Marin M, Vázquez M**. *Varicella vaccine effectiveness in the US program: a review*. *J Infect Dis* 2008;197 (Suppl 2);S82-9.
56. **Izurietta H.S, Strebel PM, Blake PA**. *Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center*. *JAMA* 1997;278:1495-9.
57. **Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB**. *Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day care setting*. *Pediatric Infect Dis J* 1999;18:1047-50.
58. **Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C** et al. *Postexposure effectiveness of varicella vaccine*. *Pediatrics* 2000;105:84-8.
59. **Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudingman K, Shapiro ED**. *The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice*. *N Engl J Med* 2001;344:955-60.
60. **Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J**. *Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure*. *J Infect Dis* 2002;186:102-5.
61. **TugweLL BD, Lee LE, Lorber K, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K** et al. *Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population*. *Pediatrics* 2004;113:455-9.
62. **Shapiro ED, LaRussa PS**. *Vaccination for varicella. Just do it!* *JAMA* 1997;278:1529-30.
63. **Seward KF-Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX** et al. *Varicella disease after the introduction of varicella vaccine in the United States 1995-2000*. *JAMA* 2002;287:606-11.
64. **Passwell JH, Hemo B, Levi Y, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva L**. *Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:221-6.
65. **Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Dalal I, Linhart Y, Stein M** et al. *Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel*. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:434-7.
66. **Mullooly JP, Maher JE, Drew L, Schuler R, Hu W**. *Evaluation of the impact of an HMO's varicella vaccination program on incidence of varicella*. *Vaccine* 2004;22:1480-5.
67. **Seward JF**. *Update on varicella*. *Ped Infect Dis J* 2001;20:619-21.
68. **Vazquez M**. *Varicella infections and varicella vaccine in the 21st century*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:871-2.
69. **Marin M, Meissner HC, Seward J**. *Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges*. *Pediatrics* 2008;122:e744-51.
70. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Decline in annual incidence of varicella--selected states, 1990-2001*. *MMWR* 2003;52:884-5.
71. **Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, Ferson MJ, Forrest JM, Baird LM** et al. *Varicella-zoster virus infection in Australia*. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22: 413-8. Erratum in: *Aust N Z J Public Health* 1998;22:630.
72. **Lam MS, Chew SK, Allen DM, Monterio EH**. *Fatal varicella infection in Singapore*. *Singapore Med J* 1993;34:213-5.
73. **Bramley JC, Jones IG**. *Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998*. *Commun Dis Public Health* 2000;3:282-7.
74. **Boelle PY, Hanslik T**. *Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates*. *Epidemiol Infect* 2002;129:599-606.
75. **Fairley CK, Miller E**. *Varicella-zoster virus epidemiology - a changing scene?* *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3):S314-9.
76. **Rawson H, Crampin A, Noah N**. *Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data*. *BMJ* 2001;323:1091-3.
77. **Quian J, Romero C, Dalorso P, Cerisola A, Rüttiman R**. *Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de la varicela en Montevideo, Uruguay*. *Arch Ped Urug* 2003;74:259-67.
78. **Quian J, Romero C, Cerisola A, Dalorso P, Rüttiman R, Verstraeten T**. *Epidemiology of varicella in Uruguay 4 years since the start of universal mass vaccination*. Abstract n° 110. *23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases*. ESPID Valencia (Spain). May 18-20, 2005.
79. **Quian J, Cerisola A, Romero C, Dalorso P, Delfino A, Rüttiman R, Verstraeten T**. *Neurologic complications in children hospitalized with varicella before and after the start of the universal mass vaccination of children at the age of 1 year*. Abstract n° 399. *23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases*. ESPID Valencia (Spain). May 18-20, 2005.
80. *Guide for Adult Immunization*. Third edition. American College of Physicians. Philadelphia, Pennsylvania, 1994.
81. **Salleras L, Salleras M, Prat A, Domínguez A, Garrido P**. *Vacunas frente al virus de la varicela zoster*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25 (Suppl 5):S25-47.
82. **Heininger U, Seward JF**. *Varicella*. *Lancet* 2006;368:1365-76.
83. **Gershon AA**. *Varicella-zoster virus infections*. *Pediatr Rev* 2008;29:5-11.
84. **Moraga R, Campins M**. *Vacuna de la varicela. Una inmunización del niño y del adulto*. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 2000;18:516-8.
85. **Plans P, Costa J, Espuñes J, Plasencia A, Salleras L**. *Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age*. *BJOG* 2007;114:1122-7.
86. **Díez-Domingo J, Gil A, San-Martín M, González A, Esteban J, Baldo JM** et al. *Seroprevalence of varicella among children and adolescents in Valencia, Spain. Reliability of the parent's reported history and the medical file for identification of potential candidates for vaccination*. *Human Vaccines* 2005;1:201-8.

Capítulo □

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

POLISACÁRIDA 23-VALENTE

L. Salleras^{1,2}, A. Domínguez¹

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic de Barcelona.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Las infecciones por *S. pneumoniae* constituyen un importante problema de salud pública en las personas mayores de los países desarrollados (1-3). A pesar del creciente aumento de las resistencias del germen a los antibióticos (4, 5), principalmente a la penicilina, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro todavía es efectivo en la mayoría de los casos (1). No obstante, la letalidad en los ancianos con enfermedad neumocócica invasora (neumonía neumocócica bacteriémica en la mayoría de los casos) todavía es elevada, entre el 20 y el 40%, y la mayor parte de las muertes se producen a pesar del tratamiento antibiótico adecuado (1).

Después de analizar los datos epidemiológicos disponibles, Fedson estima que la incidencia de enfermedad neumocócica invasora (meningitis neumocócica, neumonía neumocócica bacteriémica, bacteriemia sin foco y otras formas bacteriémicas) en las personas de ≥ 65 años de los países desarrollados es como mínimo de 50 por 100.000 personas/año (1, 6). En Cataluña, un estudio poblacional de base hospitalaria efectuado por Domínguez et al ha encontrado una incidencia de 30 por 100.000 (7). Es probable que la incidencia real sea bastante más elevada, pues en nuestro medio no todos los casos de neumonía en los ancianos son ingresados en el hospital y raramente se efectúa el hemocultivo en los enfermos de procesos respiratorios agudos, que son atendidos en sus domicilios o en las residencias de ancianos donde están internados (8).

Si bien las formas invasoras de enfermedad neumocócica son las más graves en los ancianos, las formas no invasoras, en especial las neumonías neumocócicas no bacteriémicas, son mucho más frecuentes que las invasoras (1, 6). De hecho, sólo el 10-20% de las neumonías neumocócicas adquiridas en la comunidad son bacteriémicas, lo que supone una incidencia de las neumonías neumocócicas no bacteriémicas entre 5 y 10 veces más elevada que la de las neumonías neumocócicas invasoras (tasa de 250 a 500 por 100.000 personas/año en los países desarrollados (1, 6). En la Tabla I se muestra la incidencia estimada de enfermedad neumocócica en España, distribuida en formas invasoras y no invasoras.

EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

La vacuna neumocócica polisacárida 23-valente está disponible desde hace más de 20 años en Estados Unidos y posteriormente ha sido comercializada en la mayoría de países desarrollados, recomendándose su administración a las personas de ≥ 65 años y a los grupos de alto riesgo de cualquier

Tabla I. Incidencia estimada de enfermedad neumocócica en España en las personas de ≥ 65 años

Forma clínica de la enfermedad neumocócica	Incidencia estimada Tasa por 100.000 personas/año
Formas invasoras	50 por 100.000
Formas no invasoras	200-500 por 100.000
Todas las formas clínicas	250-550 por 100.000
Fuente: Fedson DS et al (1, 6).	

edad (6, 8). A pesar de ello, las coberturas vacunales no han sido elevadas en la mayoría de países, probablemente por las dudas existentes sobre el valor protector de la vacuna (9).

En relación con este último punto hoy en día el consenso general en la comunidad científica es el siguiente: se considera probado el valor protector de la vacunación antineumocócica en la prevención de las formas invasoras de la enfermedad (10-13). En cambio, existen todavía importantes dudas sobre el valor protector de la vacuna neumocócica polisacárida frente a la neumonía neumocócica no invasora (10-13).

EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN FRENTE A LAS FORMAS INVASORAS

Eficacia protectora de la vacuna frente a las formas invasoras

Los resultados de los ensayos clínicos controlados efectuados durante los últimos 30 años (Tabla II) no han sido concluyentes (14-19), pero en todos ellos existían importantes problemas metodológicos (básicamente poblaciones en estudio no representativas de la población general y tamaño de la muestra insuficiente) (12, 20, 21). Los metaanálisis efectuados han aumentado el tamaño de la muestra, pero éste sigue siendo insuficiente para detectar un posible efecto protector de la vacuna frente a la enfermedad invasora (Tabla III), tal como han demostrado Fedson y Liss en una revisión crítica de los primeros cinco metaanálisis publicados (12, 22-26). Además, ciertos problemas éticos (la vacuna ya está comercializada) y logísticos (tamaños de la muestra necesarios difícilmente alcanzables) desaconsejaban la realización de nuevos estudios experimentales (12). De hecho, Clemens y

Tabla II. Eficacia protectora de la vacuna antineumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (todos los serotipos). Ensayos clínicos controlados realizados en países desarrollados

Autor	Año de publicación	Número de episodios observados/población total		Riesgo relativo no ajustado (IC 95%) ^c	Número medio aproximado de años-persona de seguimiento		Número aproximado de años-persona de observación		Cálculo retrospectivo del tamaño de la muestra necesario (años-persona de observación) para ambos grupos	
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	EV 50%	EV 70%
Gaillat et al (14)	1985	0/937	1/749	nd ^a	2,0	2,0	1.498	3.372	147.300	70.000
Simberkoff et al (15)	1986	2/1.145 ^d	1/1.150 ^d	2,01 (0,18-22,20)	2,9	2,9	3.335	6.656	340.000	157.300
Klustersky et al (16)	1986	1/26	1/21	0,80 (0,10-6,47)	1,0	1,0	21	47	5.300	1.900
Leech et al (17)	1986	1/92	0/97	nd ^a	1,6	1,6	155	302	nd ^b	nd ^b
Örtquist et al (18)	1998	1/339	5/352	0,21 (0,41-29,37)	2,3	2,5	880	1.666	17.200	8.200
Honkanen et al (19)	1999	2/13.980	5/12.945	0,37 (0,07-1,90)	2,4	2,4	31.068	64.000	638.000	285.000

^aNo determinado al no haber ocurrido ningún episodio de bacteriemia en uno de los dos grupos en estudio.
^bNo determinado al no haber ocurrido ningún episodio de bacteriemia en el grupo control.
^cLa eficacia vacunal se estima mediante la fórmula 1-RR.
^dLos sujetos incluidos en el grupo vacunado tenían un mayor número de episodios previos de infección neumocócica que los del grupo control (48 vs 30, respectivamente; p=0,035) y durante el ensayo tuvieron un mayor número de muertes (211 vs 171, respectivamente; p=0,025).
Fuente: Fedson DS et al (12).

Tabla III. Eficacia protectora de la vacuna antineumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora metaanálisis publicados en revistas en lengua inglesa con factor de impacto

Autor	Año de publicación	Número de episodios observados/ población total		Riesgo relativo no ajustado (IC 95%) ^a	Número aproximado de años-persona de observación		Cálculo retrospectivo de la muestra necesario (años-persona de observación) para ambos grupos	
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo vacunado	Grupo control	EV 50%	EV 70%
Fine et al (22)	1994	5/2.280	3/2.099	1,23 (0,27-5,50)	5.052	10.650	170.000	78.600
Hutchison et al (23)	1994	4/2.200	3/2.017	1,22 (0,27-5,48)	5.009	10.377	170.000	78.600
Moore et al (24)	2000	3/457	6/470	0,51 (0,13-2,05)	1.056	2.009	17.200	8.200
Cornu et al (25)	2001	3/2.477	8/2.301	0,35 (0,09-1,31)	5.734	11.741	72.800	32.100
Watson et al (26)	2002	6/15.424	12/14.217	0,46 (0,17-1,23)	20.820	43.697	176.000	79.400

^aLos riesgos relativos han sido recalculados por Fedson y Liss.
Fuente: Fedson DS et al (12).

Shapiro recomendaron ya hace más de 20 años la realización de estudios observacionales para evaluar la efectividad protectora de la vacuna en condiciones rutinarias de aplicación (27).

Efectividad de la vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasora

Durante los 20 últimos años se han realizado un total de 7 grandes estudios observacionales en población general en Estados Unidos, tres de casos y controles, uno de cohortes históricas, uno de cohortes indirectas y dos mixtos (de casos y

controles y de cohortes indirectas) (28-34). En Europa se han publicado dos estudios, uno de cohortes prospectivo (35) y otro de casos y controles (36). En todos estos estudios, excepto en uno (29), se ha observado que la vacuna antineumocócica 23-valente reduce de manera efectiva la incidencia de enfermedad invasora en las personas mayores inmunocompetentes, en las que la respuesta de anticuerpos es óptima (28, 30-36). En cambio, la protección que aporta la vacunación se reduce de manera importante en los sujetos inmunodeprimidos (Tabla IV) (28-40).

Conaty et al (13) han realizado recientemente una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios observacionales efectuados para la evaluación de la efectividad de la vacuna neumocócica polisacárida en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora. Estos autores estiman una efectividad combinada de los 6 estudios de casos y controles realizados en ancianos y grupos de riesgo en los

países desarrollados (28-31, 33) (incluido el estudio de Knox et al publicado sólo como abstract (40) del 55% (IC del 95% 48-62).

El estudio efectuado recientemente en Cataluña por Domínguez et al, ha corroborado el valor protector de esta vacuna frente a las formas invasoras de la enfermedad neumocócica en las personas de ≥ 65 años inmunocompetentes (Tabla V) (36).

Tabla IV. Efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora en personas mayores y adultos de alto riesgo

Autor y año de publicación	Población estudiada	Diseño del estudio	Tipo de infección neumocócica estudiada	Efectividad % (IC 95%)
Shapiro y Clemens (28), 1984	Pacientes ingresados en el Yale New Haven Hospital	Casos y controles	Enfermedad invasiva	67 (13-87)
Forrester et al (29), 1984	Pacientes ingresados en el Denver Veterans Administration Medical Center	Casos y controles	Bacteriemia	<0 (<0-35)
	Pacientes con bacteriemia neumocócica en el Denver Veterans Administration Medical Center	Cohortes indirecto	Bacteriemia	<0 (<0-55)
Sims et al (30), 1988	Pacientes ingresados en uno de los 5 hospitales participantes del este de Pensilvania	Casos y controles	Enfermedad invasiva	70 (37-86)
Shapiro et al (31), 1991	Pacientes ingresados en uno de los 11 hospitales participantes de Connecticut	Casos y controles	Enfermedad invasiva Todos los pacientes Inmunodeprimidos Inmunocompetentes Personas de 65-74 años	56 (42-67) 21 (<0-60) 61 (47-72) 80 (51-92)
	Pacientes con infección neumocócica invasiva ^b en los hospitales participantes de Connecticut	Cohortes indirectos	Enfermedad invasiva Todos los pacientes Inmunodeprimidos Inmunocompetentes	48 (3-72) <0 (<0-64) 62 (24-81)
Butler et al (32), 1993	Pacientes con meningitis neumocócica bacteriémica ingresados en instituciones participantes en el <i>National Pneumococcal Surveillance</i>	Cohortes indirecto	Bacteriemia y/o meningitis Todos los pacientes Inmunodeprimidos Inmunocompetentes Personas de 65-74 años	57 (45-66) 49 (22-67) 49 (23-65) 75 (57-85)
Farr et al (33), 1995	Pacientes ≥ 2 años con bacteriemia neumocócica y enfermedad crónica o ≥ 65 años de edad	Casos y controles	Bacteriemia	81 (34-94)
Jackson et al (33), 2003	Personas de ≥ 65 años de una HMO de Washington USA	Cohortes histórico	Bacteriemia neumocócica	0,56 (0,33-,93)**
Christenson et al (35), 2001	Personas de ≥ 65 años de Estocolmo (Suecia)	Cohortes prospectivo	Neumonía bacteriémica Enfermedad invasiva	36 (3-58) 52 (1-77)
Domínguez et al (36), 2005	Pacientes de ≥ 65 años declarados al Sistema de notificación microbiológica de Cataluña	Casos y controles	Enfermedad invasora (todos los serotipos) Inmunocompetentes Inmunodeprimidos	76 (51-88) 50 (44-82)

* No se han incluido los estudios de cohortes de Bentley (36) y Gable (37) con un número de años-persona de observación claramente insuficiente, ni los estudios de casos y controles de Benin (38) et al efectuado en indios navajos adultos ni el de Knox et al (39) efectuado en adultos ingleses y no publicados en revistas científicas con factor de impacto. Tampoco se han incluido los estudios efectuados en poblaciones muy específicas como el de pacientes VIH+.

** Riesgo relativo.

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

Tabla V. Efectividad de la vacunación antineumocócica polisacárida en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora en personas ≥ 65 años. Estudio de casos y controles

	OR	IC 95%	Efectividad vacunal	
			%	IC 95%
Todos los serotipos				
Pacientes inmunocompetentes	0,24	(0,12-0,49)	76	(51-88)
Pacientes inmunodeprimidos	0,50	(0,18-1,44)	50	(44-82)
Serotipos incluidos en la vacuna o relacionados				
Pacientes inmunocompetentes	0,22	(0,10-0,50)	78	(50-90)
Pacientes inmunodeprimidos	0,54	(0,19-1,53)	46	(54-81)
* Odds ratios ajustados. **Efectividad estimada fuera de la temporada gripal. Fuente: Domínguez et al (36).				

Tabla VI. Efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente frente la enfermedad neumocócica invasora según la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación. Estudio de casos y controles

Edad (años)	Tiempo transcurrido desde la vacunación					
	≤ 3 años		3-5 años		> 5 años	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
< 55	93	(82-97)	89	(74-96)	85	(62-94)
55-64	88	(70-95)	82	(57-93)	75	(38-90)
65-74	80	(51-92)	71	(30-88)	58	(-2-83)
75-84	67	(20-87)	53	(-15-81)	32	(-67-72)
≥ 85	46	(-31-78)	22	(-90-68)	-13	(-175-54)
Fuente: Shapiro et al (31).						

Igual que las demás vacunas de polisacáridos capsulares, la protección conferida por la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente es de duración limitada. Es de esperar que la vacuna polisacárida conjugada 13-valente de aplicación en el adulto, que, a diferencia de la no conjugada, despierta memoria inmunológica, proporcione efectividad protectora de larga duración. Esta vacuna está en fase avanzada de investigación.

EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN FRENTE A LAS NEUMONÍAS

Eficacia protectora de la vacuna frente a las neumonías

Dada la dificultad del diagnóstico de laboratorio de las formas no invasoras de la neumonía neumocócica, el resultado final en muchos de los ensayos clínicos controlados efectuados ha sido la eficacia protectora frente a todas las formas de neumonía (se estima que entre el 30 y el 50% de estas neumonías son producidas por el *S. pneumoniae*) (3, 6). Algunos ensayos son los mismos ya citados al hablar de la protección frente a las formas invasoras (la mayoría incluyeron los dos resultados finales “enfermedad invasora” y “neumonía por todas las causas”). Como en el caso de la enfermedad invasora, los resultados no han sido concluyentes (Tabla VII) (14, 15, 17-19, 41-43). Además de los problemas ya citados anteriormente (tamaño de la muestra insuficiente y poblaciones en estudio no representativas de la población general), hay que añadir los problemas derivados de la definición de caso de “todas las neumonías”, que no ha sido uniforme en todos los estudios. Como en el caso de la enfermedad invasora, es difícil y éticamente poco sostenible que se realicen en el futuro nuevos ensayos clínicos controlados para evaluar el valor protector de esta vacuna frente a la neumonía (12).

Los metaanálisis efectuados han aumentado el tamaño de la muestra, pero no lo suficiente como para detectar el efecto protector (Tabla VIII) (12, 22, 24-26), tal como han demostrado Fedson y Liss en una revisión crítica de los primeros cuatro metaanálisis publicados (22, 24-26). Un reciente metaanálisis realizado por Huss et al en Canadá ha llegado a conclusiones semejantes (44).

Los ensayos clínicos controlados de evaluación de la eficacia protectora de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente efectuados en California (45) y Sudáfrica (46) han demostrado una eficacia protectora frente a las neumonías por todas las causas del 22 y el 17% en los menores de 2 años. El tamaño de la muestra de estos estudios ha sido mucho mayor (36.000 y 40.000 niños respectivamente) que el de los ensayos clínicos controlados de evaluación de la eficacia protectora de la vacuna neumocócica 23-valente citados anteriormente. Estas muestras son claramente suficientes para detectar el posible valor protector de la vacuna y los resultados encontrados hacen plausible, por analogía de los antígenos, un efecto protector de la vacuna 23-valente frente a la neumonía en los ancianos. Dado que no es ético ni factible realizar nuevos ensayos clínicos en ancianos para probar esta hipótesis habrá que recurrir a efectuar estudios observacionales, básicamente de casos y controles.

Tabla VII. Eficacia protectora de la vacuna antineumocócica 23-valente en la prevención de las neumonías por todas las causas. Ensayos clínicos controlados realizados en países desarrollados

Autor	Año de publicación	Número de episodios observados/población total		Riesgo relativo no ajustado (IC 95%) ^c	Número medio aproximado de años/persona de seguimiento		Número aproximado de años/persona de observación		Cálculo retrospectivo del tamaño de la muestra necesario (años/persona de observación) para ambos grupos			
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo vacunado	Grupo control	Grupo vacunado	Grupo control	EV 15%	EV 25%	EV 35%	EV 45%
Austrian-1 et al (41)	1980	154/607	144/693	1,30 (1,13-1,48)	2,2	2,3	1.594	2.913	13.400	4.700	230	-
Austrian-2 et al (41)	1980	268/6.782	274/6.818	0,98 (0,55-1,75)	2,5	2,5	17.045	344.622	11.800	28.000	-	-
Gaillat et al (14)	1985	7/937	27/749	0,20 (0,09-0,46)	2,0	2,0	1.498	3.372	58.000	25.000	12.200	7.000
Simberkoff et al (15)	1986	56/1.145	41/1.150	1,39 (0,92-2,10)	2,9	2,9	3.335	6.656	87.400	37.600	18.400	10.600
Leech et al (17)	1986	9/921	5/97	2,00 (0,64-6,21)	1,6	1,6	155	302	36.800	13.800	7.000	4.000
Davis et al (42)	1987	3/50	7/53	0,42 (0,10-1,72)	2,6	2,7	143	273	28.400	9.300	4.400	2.550
Koivula et al (43)	1997	72/1.364	69/1.473	1,13 (0,81-1,59)	2,8	2,8	4.124	7.944	54.600	30.000	12.700	6.800
Örtquist et al (18)	1998	63/339	57/352	1,18 (0,80-1,75)	2,3	2,5	880	1.666	18.100	6.800	3.200	1.920
Honkanen et al (19)	1999	145/13.980	116/12.945	1,16 (0,91-1,48)	1,4	1,4	18.123	38.037	175.700	75.500	32.000	-

IC: intervalo de confianza; EV: eficacia vacunal.
Fuente: Fedson DS et al (12).

Tabla VIII. Eficacia protectora de la vacuna antineumocócica 23-valente en la prevención de la neumonía por todas las causas. Metaanálisis publicados en revistas en lengua inglesa con factor de impacto

Autor	Año de publicación	Número de episodios de neumonía observados/población total		Riesgo relativo no ajustado IC 95% ^a	Número aproximado de años/persona de observación	
		Grupo vacunado	Grupo control		Grupo control	Los dos grupos
Fine et al (21)		58/2.162	72/1.981	0,73 (0,52-1,03)	5.131	10.603
Moore et al (23)		273/3.914	268/3.923	1,01 (0,85-1,20)	8.568	16.841
Cornu et al (24)		305/4.596	302/4.596	1,02 (0,86-1,20)	11.729	23.826
Watson et al (25)		790/24.359	759/24.359	1,00 (0,90-1,11)	46.897	95.625

IC: intervalo de confianza.
Fuente: Fedson DS et al (12).
^aCalculado por Fedson y Liss a partir de los datos presentados por los anteriores estudios. En los trabajos originales se dan resultados diferentes.

Efectividad de la vacunación frente a las neumonías

Aunque pocas y todavía no concluyentes, existen ya algunas evidencias derivadas de estudios observacionales del efecto protector de la vacuna frente a las neumonías, cuando es aplicada a la población en condiciones rutinarias.

Este es el caso de los estudios de Nichol et al (47, 48) (cohortes históricas) y de Wagner et al (49) (casos y controles), que han demostrado un cierto papel protector de la vacuna neumocócica 23-valente frente a las neumonías (todas las causas) que requieren ingreso hospitalario (Tabla IX). La protección se ha observado tanto frente a los casos de enfermedad como frente a las muertes por todas las causas (47-49). La protección frente a las neumonías ha sido confirmada también por dos estudios observacionales, uno de cohortes prospectivo y otro de casos y controles, efectuados en Tarragona (España) por Vila-Córcoles et al (50, 51).

En cambio, Jackson et al (35) no han encontrado ninguna reducción de las hospitalizaciones por neumonía en su estudio de cohortes histórico efectuado en Estados Unidos. Los estudios de cohortes histórico de Ansaldi et al (52) y de casos y controles de Skull et al (53) tampoco han encontrado ninguna reducción de los ingresos hospitalarios por neumonía en los vacunados con la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

Un reciente estudio de casos y controles efectuado en tres comunidades autónomas de España, financiado por el FISS y en curso de publicación, ha encontrado una efectividad del 23,6% en las personas de ≥ 65 años vacunadas con la vacuna polisacárida (54). Este nivel de efectividad es similar al observado por Nichol et al (27%) (47, 48) y por Vila-Córcoles et al (26%) (50) en sus estudios de cohortes, e inferior a la observada en el estudio de casos y controles de Wagner et al (72,1%) (49) y de Vila-Córcoles et al (48%) (51).

Tabla 1. Efectividad de la vacunación con la vacuna antineumocócica 23-valente en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad (nac) y muertes por todas las causas en las personas de ≥ 65 años

Autor	Tipo de estudio	Efectividad	
		%	IC 95%
Nichol KL (47) Hospitalizaciones por NAC*	Cohortes históricas	43	16-62
Nichol KL (48) Hospitalizaciones por NAC* Muertes por todas las causas	Cohortes históricas	27	13-52
		34	6-54
Wagner et al (49) Hospitalizaciones por NAC* Muertes por todas las causas	Casos y controles	72,1 73,1	p<0,0001 p<0,0001
Vila-Córcoles et al (50) Hospitalizaciones por NAC* Muertes por todas las causas	Cohortes prospectivo	26 59	0,08-0,41 0,28-0,77
Domínguez et al (54) Hospitalizaciones por NAC*	Casos y controles	23,6	(0,9-41)
Jackson et al (35) Hospitalización por NAC*	Casos y controles	-14	(-0,28-0,02)
Ansaldi et al (52) Hospitalización por NAC*	Cohortes prospectivo	-12	(0,38-0,09)

IC: intervalo de confianza.
*NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

Si se tiene presente que entre el 30 y el 50% de las neumonías son causadas por el *S. pneumoniae* (1, 6), el nivel de efectividad frente a neumonías debidas a este germen será sensiblemente mayor que el observado para las neumonías por todas las causas, acercándose a la efectividad observada frente a las formas invasoras en los estudios observacionales.

Investigaciones efectuadas recientemente sugieren que la vacuna polisacárida 23-valente, además de reducir las hospitalizaciones por neumonías adquiridas en la comunidad, reduce los ingresos en las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad en los pacientes ingresados por neumonía (55-57). Éste sería un beneficio adicional proporcionado por la vacuna, que contribuiría a la mejora de las razones coste-efectividad de la vacunación.

Por último, Nichol et al han demostrado que la vacunación neumocócica polisacárida 23-valente proporciona beneficios adicionales en términos de reducción de hospitalizaciones por gripe y neumonía a los que proporciona la vacunación antigripal administrada aisladamente en los ancianos afectados de afecciones crónicas (Tabla X) (48).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES Y COMITÉS DE EXPERTOS

Los *Centers for Disease Control* consideran que la evidencia científica disponible de efectividad de la vacunación derivada de estudios de casos y controles, de cohortes indirectas y de cohortes históricas es suficiente para recomendar la aplicación de la vacuna a las personas que pertenecen a los grupos de población de riesgo elevado y, de manera especial, a los mayores de 65 años (58).

En la misma línea de razonamiento, la *US Preventive Services Task Force* recomienda la administración de la vacuna antineumocócica a las personas de 65 años o más y a las pertenecientes a los grupos de alto riesgo, como mínimo, una vez (59).

Tabla 2. Beneficios incrementales de las vacunas antigripal y antineumocócica en la prevención de las neumonías por todas las causas que ingresan en el hospital durante la temporada epidémica gripal en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio de cohortes históricas

Vacunas	Efectividad protectora de la vacunación	
	%	IC 95%
Antigripal sola		
Casos	52	18-72
Muertes	70	57-89
Antineumocócica sola		
Casos	27	13-52
Muertes	34	6-54
Antigripal y antineumocócica		
Casos	63	29-80
Muertes	81	68-88

IC: Intervalo de confianza.
Fuente: Nichol KL (48).

Por último, la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* recomienda de manera especial (grupo A, es decir, buena evidencia científica que avala la intervención) la vacunación de las personas de más de 55 años inmunocompetentes internadas en instituciones (60).

CONCLUSIONES

Se recomienda la vacunación sistemática con vacuna neumocócica 23-valente de todas las personas de 65 o más años, cualquiera que sea su estado de salud.

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

A diferencia de la protección frente a la enfermedad invasora, la evidencia científica disponible del papel protector de la vacuna neumocócica polisacárida frente a las neumonías es todavía insuficiente.

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

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

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Fedson DS, Scott JAG. *The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known*. Vaccine 1999;17:S11-S18.
2. Jackson LA, Neuzil KM. *Pneumococcal polysaccharide vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ed. *Vaccines*. Fifth edition. Saunders-Elsevier, 2008; p. 569-604.
3. Marrie TJ. *Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features*. Sem Respir Infect 1999;14:227-36.
4. Pallares R. *Treatment of pneumococcal pneumonia*. Sem Respir Infect 1999;14:276-84.
5. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996)*. J Clin Microbiol 1998;36:3447-54.
6. Fedson DS, Musher DM. *En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines*. 4ª ed. WB Saunders Company, Philadelphia PA, 2003; p. 529-588.
7. Domínguez A, Salleras L, Cardenaosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A et al. *The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study*. Vaccine 2002;20:1-6.
8. Salleras L, Sanchez F, Prats G, Garau X. *Vacuna antineumocócica 23-valente*. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2ª ed. Masson, Barcelona 2003; p. 363-398.
9. Fedson DS. *Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996*. Clin Infect Dis 1998;26:1117-23.
10. Fedson DS. *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review*. Vaccine 1999;17:S85-S90.
11. Salleras L, Domínguez A, Navas E, Prats G. *Eficacia y efectividad de la vacunación antineumocócica en las personas de 65 años o mayores*. Vacunas 2000;1:75-9.
12. Fedson DS, Liss C. *Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analysis of pneumococcal vaccine in elderly and high risk adults*. Vaccine 2004;22:927-46.
13. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. *The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials*. Vaccine 2004;22:2314-24.
14. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, Rouhan D, Bru JP, Stahl JP et al. *Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution*. Rev Epidem Santé Publ 1985;33:437-44.
15. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J et al. *Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of Veterans Administration Cooperative Study*. N Engl J Med 1986;315:1318-27.
16. Klatersky J, Mommen P, Canteraine F, Safary A. *Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma*. Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22:807-13.
17. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. *Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease*. Can Med Assoc J 1987;136:361-5.
18. Ortqvist A, Hedlund J, Burman L, Elbel E, Hofer M, Leinonen M et al. *Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people*. Lancet 1998;351:493-500.
19. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Lonnrot E et al. *Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older*. Vaccine 1999;17:2493-500.
20. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence*. Lancet Infect Dis 2003;3:71-8.
21. Fedson DS. *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: another view of the evidence*. Lancet Infect Dis 2003;3:272-3.
22. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA et al. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 1994;134:2666-77.
23. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. *Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis*. Can Fam Physician 1999;45:2381-93.
24. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. *Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials*. BMC Fam Pract. 2000;1:1.
25. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. *Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials*. Vaccine 2001;19:4780-90.
26. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. *Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults*. Vaccine 2002;20:2166-73.
27. Clemens JD, Shapiro ED. *Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomised clinical trials*. Rev Infect Dis 1984;6:589-601.
28. Shapiro ED, Clemens JD. *A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections*. Ann Intern Med 1984;101:325-30.
29. Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. *Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population*. Am J Med 1987;83:425-30.
30. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WX, Schwartz JS. *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly*. Ann Intern Med 1988;108:653-7.
31. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcels V, Margolis A. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine*. N Engl J Med 1991;325:1453-60.
32. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. *Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations*. JAMA 1993;270:1826-31.
33. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, Anglim AM. *Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study*. Arch Intern Med 1995;155:2336-40.
34. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ortqvist A. *Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study*. Lancet 2001;357:1008-11.
35. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL et al. *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults*. N Engl J Med 2003;348:1747-55.
36. Domínguez A, Salleras L, Fedson D, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P et al. *Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia: a case control study*. Clin Infect Dis 2005;40:1250-7.
37. Bentley DW, Ha K, Mamot K, Moon D, Moore L, Poletto P, Springett A. *Pneumococcal vaccine in the institutionalized elderly: design of a nonrandomized trial and preliminary results*. Rev Infect Dis 1981;3 (Suppl):S71-81.
38. Gable CB, Holzer SS, Engelhart L, Friedman RB, Smeltz F, Schroeder D, Baum K. *Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings*. JAMA 1990;264:2910-5.
39. Benin AL, O'Brien KL, Watt JP, Reid R, Zell ER, Katz S, Donaldson C, Parkinson A, Schuchat A, Santosham M, Whitney CG. *Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal disease in Navajo Adults*. J Infect Dis 2003;188:81-9.
40. Knox K, Moore H, Griffiths D et al. *Efficacy of pneumococcal vaccine in adults in the Oxford region UK*. In *Proceedings of the 3rd International Symposium on pneumococci and pneumococcal disease*. Anchorage, Alaska, 5-9 May 2002 (Abstract 44a).
41. Austrian R. *Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines*. National Institute of Health Publication DAB-VDP-12-84. Contract No. IA13257. Bethesda, MD; 1980. p. 1-59.
42. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. *Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease*. Chest 1987;92:202-12.
43. Koivula I, Stén M, Leinonen M, McKel PH. *Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized single-blind population-based study*. Am J Med 1997;103:218-90.
44. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis*. CMAJ 2009;180:48-58.
45. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D. *Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia*. Pediatr Infect Dis J 2002;21:810-5.

46. **Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N**, for the Vaccine Trialists Group (2003) A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New Engl J Med* 2003;349:1341-8.
47. **Nichol KL, Baken I, Vuorena J, Nelson A**. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of the elderly persons with chronic lung diseases. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
48. **Nichol KL**. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccination during an influenza season among elderly persons with chronic lung diseases. *Vaccine* 1999;17 (suppl. 1):S91-3.
49. **Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberg-Spitz A**. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology* 2003;49:246-50.
50. **Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T** et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006;43:860-8.
51. **Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A** et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine* 2009;27:1504-10.
52. **Ansaldi F, Turello V, Lai P, Bastone G, De Luca S, Rosselli R** et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J Int Med Res* 2005;33:490-500.
53. **Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Kelly HA, Nolan TM, Brown GV** et al. Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine* 2007;25:4631-40.
54. **Dominguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM** et al. The effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing hospitalizations for pneumonia: a case-control study (in press).
55. **Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR**. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007;167:1938-43.
56. **Mykietiuik A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J** et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:457-62.
57. **Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J**. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1093-101.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-8):1-24.
59. The US Preventive Task Force. Guide to clinical preventive services. Second edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
60. Canadian Task Force on the Periodic health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa, Canada, Communication Group Publishing, 1994; p. 386-95.

Capítulo 9

VACUNACIÓN FRENTE AL SARAMPIÓN, LA RUBIOLA Y PAROTIDITIS

A. Domínguez¹, L. Salleras^{1,2}

¹Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic de Barcelona.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Sarampión

El sarampión es una infección aguda causada por el virus del sarampión. Se trata de una enfermedad transmisible con una elevada contagiosidad. Es la enfermedad inmunoprevenible que mayor mortalidad ocasiona (1, 2, 3). En la era prevacunal afectaba fundamentalmente a los niños menores de cinco años. A esa edad la mayoría de los niños ya había padecido la enfermedad y desarrollado anticuerpos.

La incidencia de complicaciones y la letalidad varían en función del nivel de desarrollo socioeconómico del país, del estado nutricional de la población infantil y de la disponibilidad de recursos para el tratamiento de los enfermos (4).

En los países desarrollados, las complicaciones más frecuentes son la otitis media (5-9% de los casos), las neumonías (1-6%), la encefalitis sarampionosa (entre el 1 por 1.000 y el 1 por 2.000) y la encefalitis esclerosante subaguda (1 por 100.000). Estas complicaciones son más frecuentes en los niños pequeños que en los adultos; en adultos también se han descrito cuadros de insuficiencia renal aguda y afectación neurológica⁵. El sarampión es particularmente grave en pacientes inmunodeprimidos. La muerte se produce en 1 de cada 10.000 casos (6).

El uso masivo de la vacuna antisarampión ha permitido el control de la enfermedad en la mayoría de los países desarrollados, pero en los países en vías de desarrollo todavía constituye un importantísimo problema de salud pública (7, 8). Si bien la puesta en marcha del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) ha reducido de forma importante la magnitud del problema, todavía en el año 2007 se produjeron 197.000 muertes a nivel mundial por esta causa, un 74% menos que en el año 2000 (9) (Tabla I). La Oficina Regional Europea de la OMS lanzó en 1998 el objetivo de eliminación de la enfermedad para 2007 (10) e hizo un llamamiento a los estados miembros para que pusieran en marcha planes de eliminación nacional (11). Tras revisar la situación en el año 2002 se pospuso el objetivo hasta el año 2010 (12). Durante el periodo 2005-2008 se notificaron en Europa 120 brotes, 17 de los cuales con más de 250 casos y 25 defunciones (13). La evolución del número de casos notificados en Europa y de la cobertura de vacunación con una dosis de vacuna en el segundo año de vida se muestra en la Figura 1. En España, la introducción de la vacuna del sarampión en 1978 no produjo un impacto importante sobre la incidencia de la enfermedad hasta el año 1988, cuando se alcanzaron coberturas vacunales próximas al 80%. En la actualidad, el número de casos ha disminuido de manera muy importante, pasando de 160.000

Tabla I. Cobertura de la primera dosis de vacuna a niños de 1 año y número de defunciones de sarampión a nivel mundial en 2000 y 2007

Región OMS	2000		2007		Disminución de la mortalidad	
	% Cobertura	Número de defunciones (límite de confianza)	% Cobertura	Número de defunciones (límite de confianza)	Número de defunciones	%
África	56	395.000 (287.000-513.000)	74	45.000 (32.000-60.000)	350.000	89
Américas	92	<1.000	93	<1.000	-	-
Mediterránea oriental	73	96.000 (71.000-123.000)	84	10.000 (7.000-15.000)	86.000	90
Europa	91	<1.000	94	<1.000	-	-
Asia del sud-este	61	235.000 (169.000-309.000)	73	136.000 (98.000-180.000)	99.000	42
Pacífico occidental	86	25.000 (17.000-35.000)	92	7.000 (4.000-11.000)	18.000	73
TOTAL	72	750.000 (543.000-982.000)	82	197.000 (141.000-267.000)	553.000	74

Fuente: World Health Organization (9).

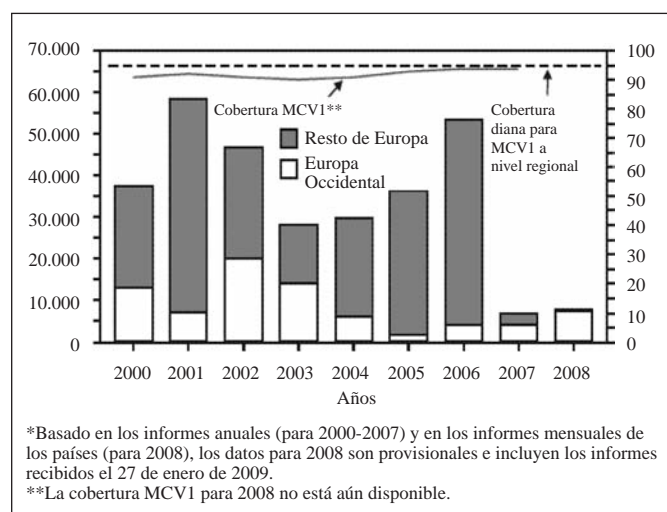


Figura 1. Cobertura regional con una dosis de la vacuna contra el sarampión (MCV1) entre los niños de 12-23 meses y el número de casos de sarampión – región europea (eur), World Health Organization, 200-2008

casos en el año 1982 a 241 en el año 2007 (Tabla II). En la Figura 2 se muestran los resultados de la encuesta de seroprevalencia realizada en 1996 en España en una muestra de la población de 2 a 40 años. Como puede verse, a partir de los 20 años más del 98% de los sujetos estudiados presentaba anticuerpos, si bien los adolescentes de 15 a 19 años presentaban sólo 94,5% de prevalencia. Ello explica que en algunos brotes sean los adultos jóvenes un grupo especialmente afectado (13). Desde 1999 hasta 2004 sólo se produjeron brotes familiares muchas veces relacionados con casos en inmigrantes o viajeros, pero a partir de 2005 se han producido importantes brotes en diversas comunidades autónomas (15-19).

Rubéola

La rubéola es una enfermedad exantemática febril cuya morbilidad en niños es normalmente mínima. En adultos suele ocasionar artralgias y, menos frecuentemente, artritis. Aunque son raras, también pueden presentarse en adultos complicaciones como trombocitopenia, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis y pericarditis (20).

Las peores consecuencias de la infección se presentan cuando ésta ocurre en una mujer embarazada, por lo que se ha tratado del tema en el capítulo de vacunaciones para mujeres en edad fértil seronegativas frente a enfermedades infecciosas que pueden afectar al feto o al neonato (21).

Los datos disponibles sobre la incidencia de la rubéola posnatal proceden del sistema de notificación obligatoria de enfermedades y claramente infraestiman el problema. Ello se debe a que una proporción importante de las infecciones (aproximadamente el 50%) son inaparentes, a que la enfermedad es por lo general leve y a que las confusiones diagnósticas con otros exantemas infecciosos o alérgicos son frecuentes (22).

En Estados Unidos, el análisis de los datos disponibles en la era prevacunacional revela que sobre un fondo endémico se producían aumentos de incidencia cada 6-9 años, habiendo ocurrido grandes epidemias en 1935, 1943 y 1964 (23).

Tabla II. Sarampión. España, 1971-2007. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
11971	120.188	351,31
1972	179.748	520,18
1973	130.450	373,76
1974	148.893	422,35
1975	127.848	359,05
1976	134.809	374,83
1977	129.375	356,14
1978	129.712	353,52
1979	93.503	252,30
1980	145.237	387,99
1981	146.689	388,57
1982	159.562	420,23
1983	301.319	789,58
1984	38.913	101,53
1985	80.662	209,65
1986	220.109	570,16
1987	35.146	90,78
1988	22.701	58,49
1989	32.908	84,62
1990	21.650	55,57
1991	24.445	62,64
1992	24.460	62,58
1993	11.985	30,62
1994	6.845	17,46
1995	8.845	22,54
1996	4.877	12,40
1997	1.842	4,68
1998	446	1,13
1999	285	0,72
2000	152	0,39
2001	87	0,22
2002	89	0,22
2003	232	0,62
2004	246	0,06
2005	20	0,05
2006	334	0,76
2007	241	0,54

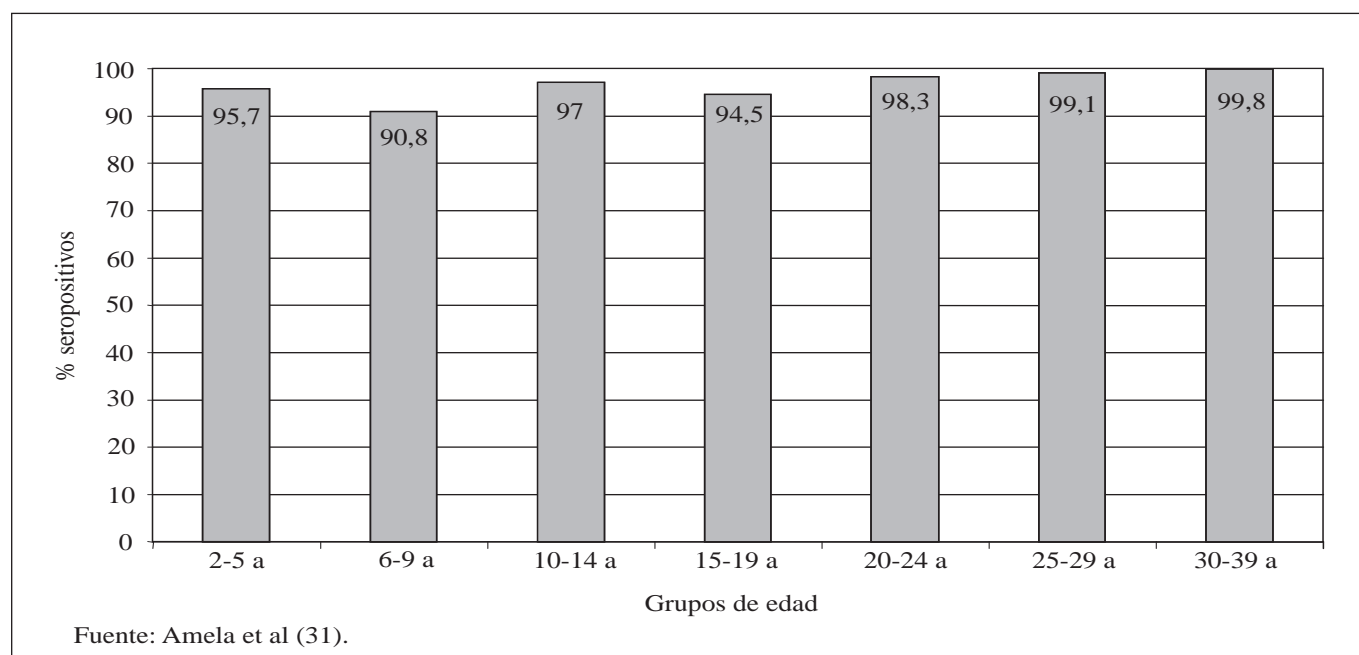


Figura 2. Prevalencia de anticuerpos antisarampión. España 1996.

A partir de la introducción de la vacuna en 1996 se produjo en los EEUU una disminución de la incidencia de la enfermedad y un aumento del porcentaje de casos en adolescentes y adultos jóvenes (24). En Europa, el patrón de distribución de la enfermedad es similar.

En el año 2002 el 58% de los países a nivel mundial habían introducido ya la vacuna antirubéola en sus programas nacionales; a la región de las Américas le corresponde el porcentaje superior ya que se ha introducido la vacuna en todos los países, a excepción de Haití (25).

En Europa, la proporción de países que administran vacuna de rubéola supera el 90% (26) habiendo aumentado considerablemente en los últimos años, si bien en algunos países las coberturas son subóptimas (27).

La reducción de la incidencia en Finlandia, país que viene realizando la política de doble vacunación con vacuna triple vírica desde el año 1982 (28) consiguió eliminar el Síndrome de Rubéola Congénita en 1986 y la rubéola posnatal en 1996 (29).

En el año 2002, la Región Europea de OMS desarrolló e implementó un Plan estratégico para la eliminación del sarampión en el año 2007 y la disminución de la rubéola congénita a < 1 por 100.000 nacidos vivos en el año 2010 y en el año 2005 lanzó el objetivo de eliminación del sarampión y la rubéola y disminuir la incidencia de rubeola congénita a menos 1 caso por 100.000 nacidos vivos para el año 2010 (30). En España, la vacuna antirubéola se introdujo en 1979 para vacunar a las niñas de 11 años. En 1981 se introdujo la vacuna triple vírica para vacunar a los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad. Desde entonces se ha podido apreciar una importante disminución de la incidencia. Se ha pasado de una tasa de 197 por 100.000 habitantes, notificada en el año 1982 a una de 0,14 por 100.000 en el año 2007 (Tabla III). Como ha ocurrido con el sarampión, también se ha producido algún brote importante de rubeola en los últimos años en nuestro país (17).

En la Figura 3 se muestran los valores de seroprevalencia obtenidos para hombres y mujeres en la encuesta de seroprevalencia realizada en España en 1996 (31). Como puede verse, en las mujeres los niveles de anticuerpos son superiores a los de los hombres en todos los grupos de edad comprendidos entre los 6 y los 29 años, fruto sin duda de las políticas de vacunación que se han seguido en nuestro país.

Parotiditis

La infección por el virus de la parotiditis es frecuentemente asintomática y la enfermedad suele ser leve, aunque no hay que subestimar la carga sanitaria, social y económica que supone la enfermedad. Se estima que el 15-20% de las infecciones son asintomáticas, que el 30-40% de las infecciones producen el cuadro clínico de la enfermedad, con afectación de la parótida, y que el 40-50% de las infecciones se asocian con síntomas inespecíficos o respiratorios (32). La infección inaparente es más frecuente en los niños que en los adultos, pudiéndose observar complicaciones sin que hayan aparecido signos claros de parotiditis (33, 34).

En la Tabla IV se muestra un resumen de las manifestaciones clínicas para el virus de la parotiditis junto con su frecuencia estimada. Hasta un 10% de los casos desarrollan meningitis aséptica y aunque más raramente, se puede producir también encefalitis, con el resultado de muerte o incapacidad.

La sordera permanente, la orquitis y la pancreatitis son otros efectos del virus menos graves, pero que igualmente justifican la prevención mediante vacunación.

Antes del desarrollo de la vacuna, la parotiditis era una enfermedad muy frecuente. Al autorizarse en Estados Unidos la vacuna de virus vivos atenuados en 1967 se produjo una gran disminución del número de casos de parotiditis, pasando de 152.000 en 1968 a 2982 en 1987 (35). Sin embargo, entre 1986 y 1987 se comunicaron más de 12.000 casos que afectaron sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes que no habían sido vacunados (35).



Tabla III. Rubéola en España, 1982-2007. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
1982	74.803	197,01
1983	161.142	423,91
1984	150.530	392,75
1985	144.288	375,02
1986	73.717	191,97
1987	32.897	84,97
1988	18.248	47,02
1989	21.220	54,57
1990	23.460	60,22
1991	32.570	83,48
1992	14.134	36,95
1993	8.539	21,82
1994	6.179	15,77
1995	4.721	12,03
1996	16.688	42,40
1997	3.828	9,73
1998	884	2,25
1999	537	1,40
2000	345	0,87
2001	179	0,45
2002	138	0,35
2003	113	0,29
2004	89	0,21
2005	592	1,49
2006	89	0,20
2007	60	0,14

En España, la parotiditis empezó a declararse al sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en 1982, un año después de la introducción de la vacuna sistemática. En el año 1983, con una cobertura algo superior al 55% la incidencia fue de 592 casos por 100.000 habitantes (Tabla V). En los años posteriores, las coberturas fueron aumentando, alcanzando valores del 80-90% y la incidencia fue disminuyendo, llegando a 3,3 por 100.000 habitantes en 2004. Sin embargo, en los años 2006 y 2007 se han notificado 6.885 y 10.343 casos, respectivamente. Este aumento puede explicarse en una parte, pero no en su totalidad (36), por haber utilizado la vacuna que contenía la cepa Rubini que, como han señalado diversos autores de nuestro país (37-40) y de otros países, no es efectiva (41, 42).

La encuesta de seroprevalencia realizada en España en el año 1996 (Figura 4) muestra niveles de anticuerpos mucho

más bajos en todos los grupos de edad que para la rubéola y el sarampión, lo cual refleja tanto la utilización de una cepa no efectiva para algunas cohortes como la menor respuesta de anticuerpos que genera el componente antiparotiditis respecto a otros componentes de la vacuna triple vírica (31, 43-45). Ello explicaría la incidencia mucho más elevada de parotiditis que de sarampión y de rubéola en países que, como el nuestro, alcanzan elevadas coberturas en sus programas de vacunación con dos dosis de vacuna (46-51).

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

Sarampión

La primera vacuna atenuada que se obtuvo fue a partir de la cepa Edmonston, en 1963. Esta vacuna ocasionaba frecuentes reacciones febriles y exantemas. La vacuna con la cepa Schwarz, obtenida mediante 85 nuevos pases de la cepa Edmonston se autorizó en los Estados Unidos en 1965. En 1968 se autorizó la vacuna con la cepa Moraten, obtenida tras realizar 40 pases de la cepa Edmonston. Comparadas con la vacuna que contenía la cepa Edmonston, las elaboradas con esta nueva cepa ocasionaban muchas menos reacciones adversas y éstas eran significativamente más leves (52). Ambas cepas son muy utilizadas en la actualidad, la cepa Moraten en los Estados Unidos y la cepa Schwartz en Europa (53).

Desde 1963 hasta 1967 se había utilizado en Estados Unidos una vacuna inactivada por formol y precipitada en aluminio que se dejó de recomendar cuando se supo que producía una respuesta inmunitaria de corta duración y que los vacunados eran susceptibles de padecer la enfermedad (54).

La respuesta inmunitaria que sigue a la vacunación se asemeja en gran medida a la que se produce tras la infección natural por el virus salvaje.

A los 15 días de la vacunación se empiezan a detectar anticuerpos de las clases IgG e IgM en el suero e IgA en secreciones nasales. La detección de IgM en suero es transitoria, persistiendo por muchos años las IgG (55).

La inmunidad inducida por la vacuna, al igual que ocurre con la infección natural, se refuerza por el efecto recuerdo, sea éste producto del contacto con el virus vacunal o con el virus salvaje. La respuesta de la inmunidad celular que se produce tras la vacunación no es bien conocida. Al parecer, se produce estimulación linfocitaria en todos los pacientes que han experimentado la infección natural y sólo en algunos de los vacunados (56).

Con respecto a la revacunación, se sabe que a los 5-6 días se detectan anticuerpos IgG que alcanzan su nivel máximo a los 12 días. Mientras que con una dosis de vacuna se producen un 95% de seroconversiones, con dos dosis de vacuna, en el 99% de los sujetos se genera seroconversión (57). En un estudio reciente, la efectividad de la vacunación con una dosis se estimó en 89% y con dos dosis de 96% (58).

Hay pocos estudios que permitan conocer la eficacia protectora de la vacuna antisarampión. En el Reino Unido se realizó en 1964 un ensayo clínico que mostró una eficacia del 92% para la vacuna atenuada (59). En otro ensayo clínico realizado en Senegal la eficacia de la vacuna fue del 98% (60). En los Estados Unidos se han realizado diversos estudios

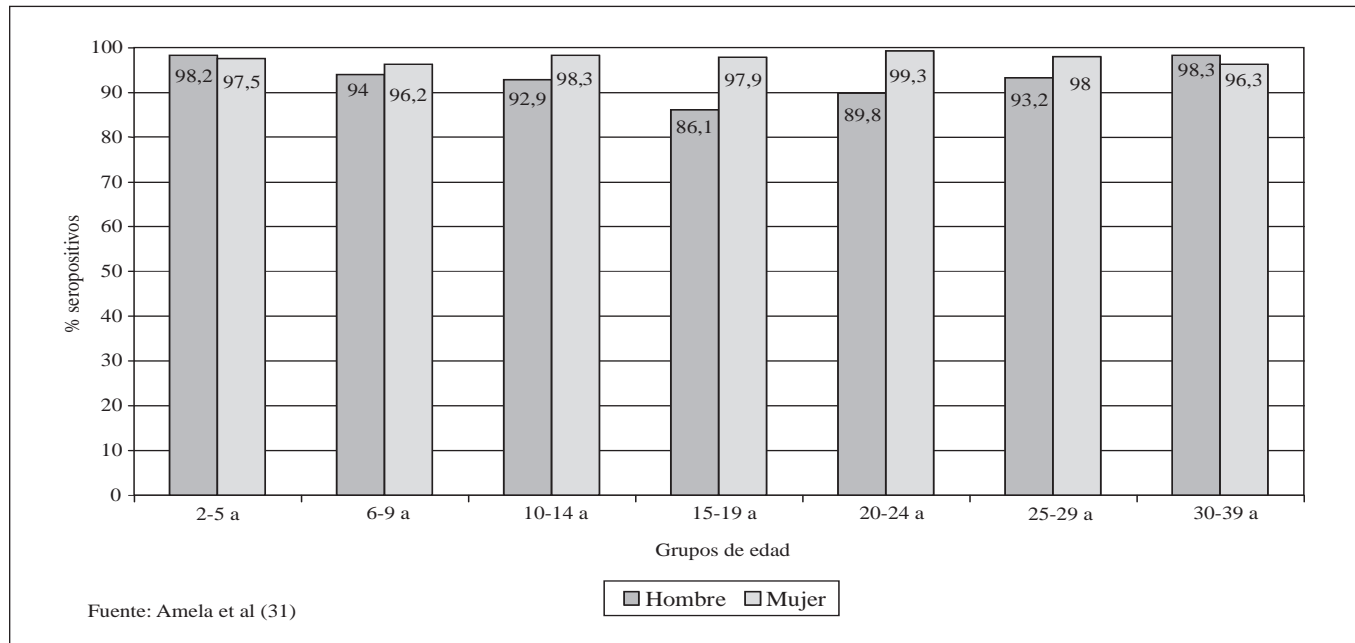


Figura 3. Prevalencia de anticuerpos antirubéola. España 1996.

observacionales, estimándose la efectividad protectora entre el 93 y el 98% (61). El impacto de los programas de vacunación está bien demostrado, pudiéndose observar que tras la introducción de la vacuna la mortalidad declarada ha disminuido de 10 a 1.000 veces con respecto a la época anterior (62).

En la Tabla VI se muestra el porcentaje de reducción de la incidencia observada en diferentes países desarrollados tras alcanzar coberturas superiores al 90% (63). En un brote estudiado por Davidkin (64), la efectividad de dos dosis de vacuna fue del 100%, mientras que la de una sola dosis fue 92%. En Rumania un estudio de cohortes históricas demostró que la efectividad de una dosis era del 89% y de 96% para dos dosis (58).

Resulta interesante un estudio ecológico realizado en los Estados Unidos que, tras agrupar los casos de sarampión por distritos censales, comprobó que existía correlación entre las tasas de ataque del sarampión y las coberturas vacunales (56).

Rubéola

La única vacuna comercializada en España, igual que en Estados Unidos, es la RA 27/3. Se trata de una vacuna más inmunógena y cuya respuesta inmunitaria se asemeja más a la respuesta natural que las obtenidas a partir de las cepas Cendehill o HPV 77. No se recomienda la revacunación con la cepa RA 27/3 de las personas vacunadas en los años setenta con las otras dos cepas (20).

La vacuna que contiene la cepa 27/3 induce la formación de títulos de anticuerpos fijadores de complementos y precipitantes frente al virus de la rubéola en el 95% o más de los vacunados a partir de los 12 meses de edad (65). Una propiedad crucial de la vacuna que contiene esta cepa es la capacidad de inducir anticuerpos secretorios tipo IgA en la nasofaringe que puede prevenir la reinfección con el virus salvaje. Esta propiedad hace que la vacunación simule la infección natural, que también produce inmunidad. Los anticuerpos IgA son más elevados cuando la vacunación se realiza por vía intranasal, pero también se induce con la administración por vía subcutánea (7, 66).

Algunos autores han señalado que estos anticuerpos son transitorios (67).

Como en la infección natural, la vacunación se sigue de la producción de anticuerpos IgA, que alcanza el nivel máximo un mes después de la vacunación y que dura un mes más (68). Los anticuerpos IgG persisten durante largo tiempo en la mayoría de los vacunados que han seroconvertido y es probable que durante toda la vida (22). Los individuos que han seroconvertido y posteriormente se negativizan con la prueba de inhibición de la hemaglutinación siguen siendo inmunes, bien porque siguen teniendo anticuerpos que sólo se detectan con pruebas serológicas más sensibles o porque presentan una respuesta booster después del contacto con el virus (69, 70).

Se han publicado casos de reinfección con viremia en vacunados con títulos bajos de anticuerpos y en personas que han padecido la infección natural, pero es una situación rara (22).

No se han realizado ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia protectora. Por el contrario, la efectividad se ha evaluado ampliamente. Diversos estudios observacionales realizados en epidemias de rubéola muestran que el 90-91% de los vacunados no padece la enfermedad (71, 72). Cuando las coberturas vacunales son elevadas consiguen, además, efectos indirectos. Así, en Finlandia, desde la introducción de la vacuna triple vírica no se ha diagnosticado ningún caso de encefalitis rubeólica, mientras que en los quince años previos se habían diagnosticado 15 casos (73).

De los estudios publicados (74) puede verse que tras períodos variables después de la vacunación, de 9 a 21 años, el porcentaje de seronegatividad era de 1% para los que habían recibido la vacuna que contenía la cepa RA 27/3, el 2,7% para los que habían recibido la vacuna que contenía la cepa Cendehill y el 7,3% para los vacunados con la cepa HPV-77. En una amplia revisión realizada por Roberston el nivel de seroconversión tras recibir la vacuna R A 27/3 es de 95% o superior (75).



Tabla IV. Manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la parotiditis

Síntomas	Frecuencia (%)
Fiebre	> 90
Signos glandulares	
Parotiditis	70
Sialadenitis sublingual o submaxilar	10
Epididimoorquitis	
Varones prepuberales	Rara
Varones pospuberales	
Unilateral	25
Bilateral	5
Ooforitis	
Mujeres prepuberales	Rara
Mujeres pospuberales	5
Pancreatitis	No precisada
Signos neurológicos	
Anomalías del LCR	60
Meningitis	30
Encefalitis	0,1
Sordera	
Transitoria de altas frecuencias	4
Permanente unilateral	Rara
Signos cardiacos	
Cambios electrocardiográficos	10-15
Miocarditis clínic	Rara
Signos renales	
Anomalías en el análisis de orina (hematuria microscópica y proteinuria)	60
Nefritis clínic	Rara
Signos musculoesqueléticos	
Poliartralgia migratoria	
Adultos	Esporádica
Niños	Rara

Tabla V. Parotiditis. España, 1982-2007. Incidencia declarada (EDO)

Año	Número de casos	Tasa x 100.000 habitantes
11982	80.399	211,74
1983	225.908	591,98
1984	286.887	748,51
1985	135.669	352,62
1986	51.023	123,17
1987	48.393	124,99
1988	41.671	107,37
1989	83.527	214,79
1990	30.624	78,61
1991	13.790	35,34
1992	10.029	25,66
1993	6.218	15,89
1994	7.002	16,72
1995	10.046	25,60
1996	14.411	36,70
1997	6.995	17,79
1998	2.857	7,26
1999	4.130	10,50
2000	9.391	23,80
2001	7.767	19,66
2002	4.515	11,41
2003	1.677	4,23
2004	1.421	3,29
2005	2.458	6,19
2006	6.885	15,74
2007	10.343	23,38

Parotiditis

En los primeros estudios llevados a cabo en Estados Unidos antes de la autorización de la vacuna atenuada que contenía la cepa Jeryl Lynn se observó que en niños seronegativos con una sola dosis seroconvertían entre el 96,9 y el 98,1% (76,77).

Con la cepa Urabe se observó que el 94% de los vacunados seroconvertían (8). Cuando la cepa contenida en la vacuna era la Hoshino, el porcentaje de seroconversión fue de 93% (78).

Estudios realizados con vacuna que contenía la cepa L-Zagreb han mostrado seroconversiones en el 88- 94% de los niños vacunados (79).

Estudios realizados con otras cepas, a excepción de la Rubini, han mostrado resultados similares (32). En los estudios que comparaban el porcentaje de seroconversiones

producidas con vacunas que contenían las cepas Urabe y Jeryl Lynn, se observó que la cepa Urabe resultaba más inmunogénica (80, 81).

En 1993 un estudio de seroconversión realizado en Suiza puso de manifiesto la existencia de títulos elevados en sólo el 28% de los vacunados con vacuna que contenía la cepa Rubini frente al 89% de los que recibieron la cepa Urabe o la Jeryl Lynn (82). Otros estudios realizados también en Suiza a partir de los casos de parotiditis comunicados sugirieron igualmente que la cepa Rubini presentaba eficacia escasa o nula (83).

Respecto a la edad a la que se administra la vacuna se ha observado que la tasa de seroconversión es del 93% cuando ésta se recibe a los 18 meses frente al 80% cuando es a los 12 años (84).

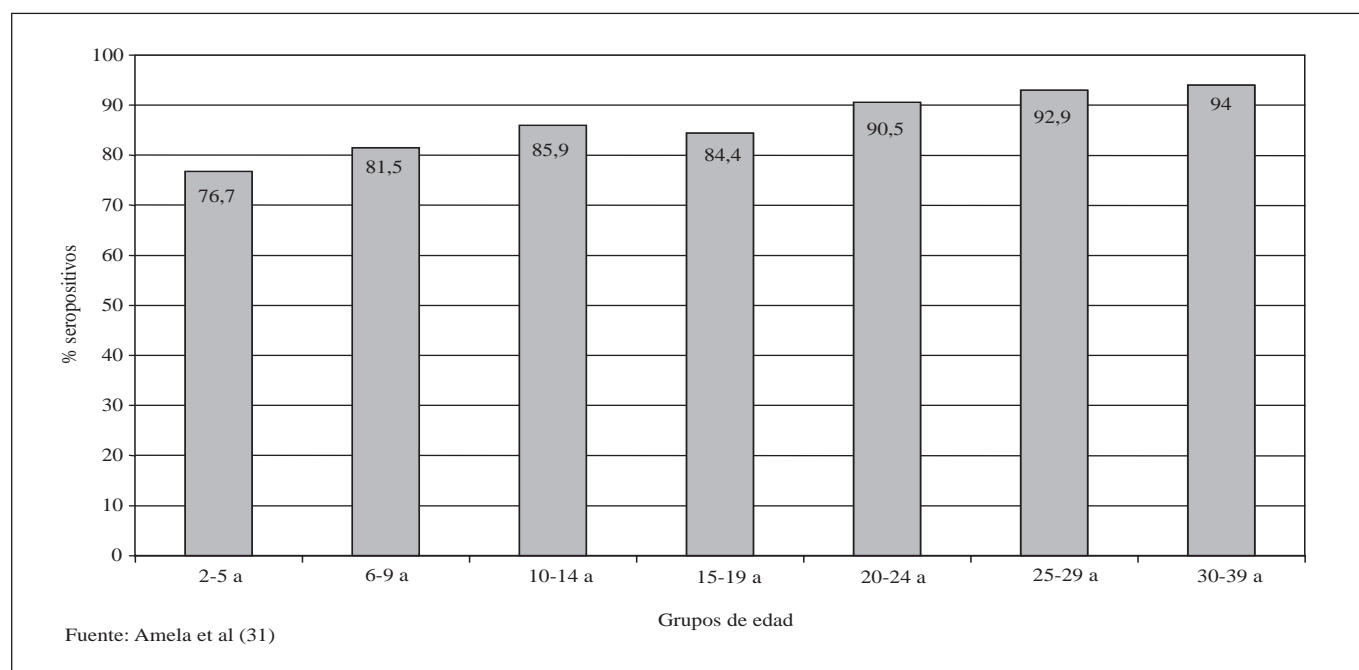


Figura 4. Prevalencia de anticuerpos antiparotiditis. España 1996.

Tabla VI. Cobertura de vacunación antisarampión y reducción de la incidencia de enfermedad en diferentes países

País	Inicio vacunación	Cobertura (%)	Reducción de la incidencia (año)
Estados Unidos	1963	> 95 % (desde 1980)	99 (1983)
Reino Unido	1968	> 90 % (desde 1990)	90 (1992)
Suecia	1971	> 90 % (desde 1982)	95 (1988)
Ungría	1969	> 98 % (desde 1974)	99 (1988)

Fuente: Cutts et al (63).

El nivel de anticuerpos neutralizantes alcanzado al cabo de 6-8 semanas de la inmunización es más bajo que el alcanzado con la infección natural (76). Sin embargo, la concentración de anticuerpos al cabo de 12 años de la vacunación no difiere significativamente de la observada 12 años después de haber adquirido la infección natural, aunque probablemente sea debido a los contactos con el virus, que actúan como booster (85).

En Finlandia, con elevadas coberturas vacunales han conseguido eliminar la enfermedad (86). En dicho país los grandes brotes de parotiditis en los territorios vecinos de Rusia no han dado lugar a brotes locales a pesar de los frecuentes viajes de un país a otro.

La efectividad de los programas de vacunación medida en brotes de la enfermedad ha sido del 78 al 91%, más baja que la eficacia obtenida en ensayos clínicos (35). Aunque la efectividad puede ser realmente más baja, Kim-Farley ha demostrado que aspectos como la definición del caso proporciónaría la incompleta valoración de los casos y la inexactitud en la determinación del estado vacunal son factores que pueden contribuir a estimar falsamente una baja efectividad vacunal (87). Las dificultades que plantea el diagnóstico de

laboratorio para la parotiditis también puede ser un elemento que influya en que los resultados de los estudios de efectividad vacunal sean bastante dispares (36, 88, 89).

Aunque algunos estudios han demostrado una protección del 80% en situación de brote (90), algunos brotes recientes (91, 92) en poblaciones con elevadas coberturas sugieren que se pueden perder anticuerpos con el paso de los años.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Sarampión

A mediados de los años 80, los países escandinavos (93) fueron pioneros en incorporar la segunda dosis de vacuna triple vírica en el calendario vacunal con el objetivo de acelerar la eliminación del sarampión, ya que sólo de esta manera se consigue la prevalencia de anticuerpos del 93,5 al 96% que, según modelos teóricos se necesita para interrumpir la transmisión de la enfermedad (94, 95).

Posteriormente, tras el incremento de casos en los años 1989 y 1990, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los *Centers for Disease Control (CDC)* también adoptó la estrategia de administrar una segunda dosis de vacuna (96) con dos dosis, al igual que la *American Academy of Pediatrics* (97).

En la actualidad (98), los CDC recomiendan la administración de al menos una dosis de vacuna antisarampión para todos los adultos nacidos después de 1957 que no acrediten inmunidad. La vacunación con dos dosis se recomienda explícitamente para: a) aquellos adultos expuestos al sarampión recientemente o en situación de brote; b) cuando han estado previamente vacunados con vacuna inactivada o vacuna desconocida; c) son estudiantes de secundaria; d) trabajadores sanitarios; y e) personas que vayan a hacer viajes internacionales.

Como profilaxis postexposición la vacuna debe administrarse antes de que transcurran 72 horas de la exposición (97).



La vacuna está contraindicada en embarazadas, personas alérgicas a la proteína del huevo, a la gelatina o a la neomicina y en personas que padecen leucemia, linfoma u otros procesos malignos generalizados, trastornos inmunológicos primarios y secundarios, corticoterapia, radioterapia o terapia con antimetabolitos o agentes alquilantes. La infección por VIH no es contraindicación a no ser que la persona a vacunar tenga gravemente alterado el sistema inmunológico (99). La persona que ha recibido inmuglobulina debe esperar un intervalo mínimo de 3 meses para recibir la vacuna (98, 99).

Rubéola

Como el sarampión, la rubéola es de reservorio exclusivamente humano y se dispone de una vacuna viva atenuada de eficacia demostrada, por lo que es una enfermedad candidata a la eliminación si se logran coberturas vacunales elevadas (66). Los modelos matemáticos indican que con las coberturas vacunales en la población infantil se debe alcanzar el 92% para que se interrumpa la transmisión (95, 100).

Las perspectivas de eliminación de la rubéola mejoraron de forma importante con la estrategia de dos dosis de vacuna triple vírica. Así, en Finlandia se ha conseguido eliminar la rubéola posnatal y congénita con dicha estrategia.

En los países con bajas coberturas o con coberturas subóptimas de vacunación probablemente la estrategia de vacunar a las mujeres jóvenes sea la mejor estrategia para reducir la rubéola congénita, que es el verdadero objetivo de los programas de vacunación antirubéola (101, 102).

En el Reino Unido, país en el que se viene realizando la vacunación con dos dosis de vacuna triple vírica desde 1996 a todos los niños, también se recomienda la vacunación selectiva de las mujeres en edad fértil, bien sea aprovechando cualquier contacto con los servicios médicos antes de quedar embarazada o bien en el posparto (103). También se recomienda vacunar sistemáticamente a las mujeres inmigrantes procedentes de países sin programas de vacunación o con bajas coberturas (104).

En los Estados Unidos, los CDC recomiendan administrar una dosis de vacuna triple vírica a las mujeres sin historia de vacunación, aconsejándoles que eviten el embarazo en las 4 semanas siguientes. A las mujeres en edad de procrear, independientemente del año en que hayan nacido, se les recomienda estudio de anticuerpos y vacunación de las susceptibles.

A las mujeres embarazadas susceptibles se les recomienda la vacunación en el posparto tan pronto como sea posible.

Aunque la vacunación después de una exposición al virus no se ha demostrado que prevenga la enfermedad, teóricamente administrada antes de que transcurran 72 horas podría prevenirla (98). Además, si la persona expuesta no se infecta, la vacuna servirá para protegerla en el futuro. La vacunación de una persona que está en período de incubación o que está inmunizada no se asocia con aumento de efectos adversos (6, 99).

La vacuna está contraindicada en embarazadas, personas alérgicas a la proteína del huevo, a la gelatina o a la neomicina y en personas que padecen leucemia, linfoma u otros procesos malignos generalizados, trastornos inmunológicos primarios y secundarios, corticoterapia, radioterapia o terapia con antimetabolitos o agentes alquilantes. La infección por VIH no es contraindicación a no ser que la persona a vacunar tenga gravemente alterado el sistema inmunológico (99). La persona que ha recibido inmuglobulina debe esperar un intervalo mínimo de 3 meses para recibir la vacuna (98, 99).

Parotiditis

Aunque no se conoce la contribución precisa de los fallos primarios (por falta de respuesta tras la vacunación) y los fallos secundarios (por pérdida de anticuerpos) a la efectividad de la vacuna, parece razonable asumir que una segunda dosis de vacuna triple vírica contribuye a disminuir la población susceptible al virus de la parotiditis (7, 34, 105).

En los Estados Unidos, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los CDC y la Academia Americana de Pediatría recomiendan desde 1989 que todos los niños reciban dos dosis de vacuna. Aunque no esté claro cómo influye la doble vacunación en la efectividad, parece lógico pensar que una segunda dosis protegerá mejor a las personas que no han respondido a la primera vacunación (106).

En 1991 la *International Task Force for Disease Eradication* concluyó que la parotiditis era erradicable mediante el uso de la vacuna triple vírica (107), por lo cual la estrategia de doble vacunación es fundamental.

En la actualidad, desde la *American Academy of Pediatrics* se recomienda que los adolescentes y los adultos nacidos después de 1957 deberían vacunarse antes de viajar, porque la parotiditis es todavía endémica en la mayoría de países del mundo. También señala que la vacuna antiparotiditis es de especial importancia para adolescentes y adultos nacidos antes de 1957 que no acrediten haber recibido al menos una dosis de vacuna, documentación sobre el diagnóstico clínico de la enfermedad o evidencia serológica. Aunque el calendario recomendado por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (97) señale que una dosis es adecuada para proteger, diversos autores recomiendan dos dosis repartidas por 28 días (34, 105).

La Oficina Regional para Europa de la OMS se plantea como objetivo para el año 2010 disminuir la tasa de la enfermedad a menos de 1 por 100.000 (108). Con los programas de vacunación, la prevalencia teórica de anticuerpos requerida para interrumpir la transmisión de la enfermedad es de 85-90% en todos los grupos de edad (108). Aunque se admite que una dosis de vacuna es suficiente para evitar la enfermedad, las políticas de doble vacunación con vacuna triple vírica permiten plantearse que si las coberturas son elevadas se puede conseguir la eliminación de la enfermedad. En España, la prevalencia de anticuerpos antiparotiditis en diversos grupos de edad todavía no alcanza estos valores (Figura 4), probablemente debido, como se ha señalado anteriormente, a la utilización de la vacuna que contiene la cepa Rubini en algunas cohortes.

No hay evidencias de que administrada como profilaxis postexposición pueda evitar la aparición de la enfermedad. Sin embargo, si la exposición no ocasiona infección, la vacuna servirá para proteger frente a nuevas exposiciones (34).

La vacuna está contraindicada en embarazadas, personas alérgicas a la proteína del huevo, a la gelatina o a la neomicina, y en personas que padecen leucemia, linfoma u otros procesos malignos generalizados, trastornos inmunológicos primarios y secundarios, corticoterapia, radioterapia o terapia con antimetabolitos o agentes alquilantes. La infección por VIH no es contraindicación, a no ser que la persona a vacunar tenga gravemente alterado el sistema inmunológico (34). La persona que ha recibido inmuglobulina debe esperar un intervalo mínimo de 3 meses para recibir la vacuna (34, 98).



CONCLUSIONES

Sarampión

En España, en el año 1996 la proporción de personas mayores de 30 años que tenían anticuerpos frente al virus del sarampión era superior al 99,8% (31) y en los últimos años, tras períodos de haberse interrumpido la circulación del virus en algunas comunidades se han producido brotes a partir de casos en inmigrantes o en viajeros, por lo que sería recomendable la vacunación, con dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 28 días, de todos los nacidos después de 1966. Este año de corte (1966) debería modificarse en aquellas comunidades en las que los datos de seroprevalencia así lo indiquen.

La pauta de vacunación con dos dosis administradas en un intervalo mínimo de 28 días debería seguirse en todos los adolescentes y en los adultos nacidos después de 1966 que no acrediten mediante carnet vacunal o estudio de anticuerpos estar vacunados, y muy especialmente en personas en situación de exposición a un caso, trabajadores sanitarios y en aquellas personas que estén planificando un viaje internacional.

Rubéola

En España, sólo las mujeres nacidas después de 1968 se han beneficiado de los programas de vacunación infantil, pero las coberturas hasta mucho más recientemente no han sido elevadas. Por ello, deberían vacunarse todas las mujeres que no acrediten haber recibido dos dosis de vacuna, recomendándoles evitar el embarazo en las 4 semanas siguientes.

Aunque una sola dosis se considera adecuada (97), siempre que sea posible la pauta vacunal debería ser con dos dosis de vacuna separadas por 28 días.

En las mujeres embarazadas debería investigarse la presencia de anticuerpos antirubéola y vacunar en el postparto a las susceptibles.

También debería vacunarse a todas las trabajadoras sanitarias que no acrediten estar inmunizadas.

A las mujeres que vayan a realizar viajes a países donde no se vacune o la cobertura sea baja, debería administrárseles asimismo una dosis de vacuna.

En situación de brote debería vacunarse a todos los expuestos que no acrediten estar inmunizados. La pauta de vacunación consiste en dos dosis administradas en un intervalo mínimo de 28 días.

Parotiditis

Debería administrarse dos dosis de vacuna triple vírica separadas por un intervalo de 28 días a todos los adolescentes y adultos que no acrediten estar inmunizados frente a la enfermedad. Para la acreditación debería considerarse válido un documento médico que acredite haber padecido la enfermedad, un documento que acredite haber recibido la vacuna o los resultados de análisis de laboratorio que informen sobre la presencia de anticuerpos antiparotiditis. Las personas que no tengan la seguridad de haber padecido la enfermedad deberían ser vacunadas. No hay evidencia de que las personas que hayan padecido la enfermedad o hayan sido vacunadas tengan más riesgo de presentar reacciones locales o sistémicas al recibir una dosis de vacuna.

Correspondencia:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. **Griffin DE.** *Measles virus.* En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2007. p. 1551-85.
2. **Kurstak E.** *Measles and poliomyelitis. Vaccines, immunization and control.* Wien: Springer; 1993. p. 1-10.
3. **Heymann DL,** editor. *Control of Communicable Diseases Manual.* 19th ed. Washington: American Public Health Association; 2008.
4. **Oxman MN.** *Measles virus.* En: Richman DG, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology.* 2nd ed. Washington: ASM Press; 2002. p. 791-828.
5. **Wairagkar NS, Gandhi BV, Katrak SM, Shaikh NJ, Parikh PR, Wadia NH,** et al. *Acute renal failure with neurological involvement in adults associated with measles virus isolation.* *Lancet* 1999;354:992-5.
6. **Salleras L, Domínguez A.** *Vacuna antisarampión.* En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones.* 2^a ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 217-43.
7. **Plotkin SA.** *Rubella eradication.* *Vaccine* 2001;19:3311-9.
8. **Ehregut W, Georges AM, André FE.** *The reactogenicity and immunogenicity of the Urabe Am9 live mumps vaccine and persistence of vaccine induced antibodies in healthy young children.* *J Biol Stand* 1983;11:105-13.
9. World Health Organization. *Progress in global measles control and mortality reduction, 2000-2007.* *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:441-8.
10. WHO. *The health for all policy framework for the WHO European Region.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1999.
11. **Ramsay M.** *A strategic framework for the elimination of measles in the European Region Copenhagen, Denmark: WH Regional Office for Europe,* 1999.
12. WHO. *Eliminating measles and Rubella and preventing congenital rubella infection.* WHO European Strategic Plan, 2005-2010. World Health Organization 2005.
13. **Martin R, Eshevoi S, Jankovi D, Goel A, Mercer D, Laurent E.** *Progress toward measles elimination- European Region, 2005-2008.* *MMWR* 2009;58:142-5.
14. **Peña-Rey I, Martínez V, Mosquera M, de Ory F, Echevarría JE.** *Measles risk groups in Spain: implications for the European measles-elimination target.* *Vaccine* 2009 (en prensa).
15. **Domínguez A, Torner N, Barrabeig I, Rovira A, Rius C, Caylà J,** et al. *Large measles outbreak in a community with high vaccination coverage.* *Clin Infect Dis* 2008;47:1143-9.
16. **Perucha M, Ramalla E, Lezauri ME, Blanco A, Quiñones C, Blasco M** et al. *Measles outbreak in children under 15 months of age in La rioja, Spain 2005-2006.* *Eurosurveillance* 2006;11.
17. **García I.** *Outbreak of rubella in the Madrid region of Spain, 2005.* *Eurosurveillance* 2005;10.
18. **García I.** *Measles outbreak in the region of Madrid, Spain 2006.* *Eurosurveillance* 2006;30.
19. **Martínez-Torres AO, Mosquera MM, Sanz JC, Ramos B, Echevarría JE.** *Phylogenetic analysis of Rubella virus strains from an outbreak in Madrid, Spain, from 2004 to 2005.* *J Clin Microbiol* 2009;47:158-63.
20. **Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA.** *Rubella.* En: Remington J S, Klein J O, eds. *Infectious Diseases of the fetus and the newborn infant.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 268-311.
21. **Kimberlin DW.** *Rubella virus.* En: Richman DG, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology* 2nd ed. Washington: ASM Press; 2002. p. 1211-25.
22. **Salleras L, Vidal J, Asensi F, Gentile A.** *Vacuna antirrubéola.* En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones.* 2^a ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 245-63.
23. **Holmes SJ, Orenstein WA.** *Rubella.* En: Evans AS, Kaslow RA, editores. *Viral Infections of humans.* 4th ed. New York: Plenum Medical Book Company; 1997. p. 839-60.
24. **Orenstein WA, Bart KJ, Hinman AR, Preblud SR, Greaves WL, Doster SW,** et al. *The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States.* *JAMA* 1984;251:1988-94.
25. **Castillo-Solorzano C, Jon Kim A.** *Rubella elimination and improving health care for women.* *Emerg Infect Dis* 2004;10:2017-21.
26. World Health Organization. *Progress Towards elimination of measles and prevention of congenital rubella infection in the WHO European Region, 1990-2004.* *Wkly Epidemiol Record* 2005;8:66-71.



27. Spika JS, Wassilak S, Pebody R, Lipskaya G, Deshevoi S, Guris D, Emiroglu N. Measles and rubella in the World Health Organization European Regim: diversity creates challenger. *J Infect Dis* 2003;187 Supl 1:5191-7.
28. Ukkonen P. Rubella immunity and morbidity: impact of different vaccination programs in Finland 1979-1992. *Scand J Infect Dis* 1996;28:31-5.
29. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P. Epidemiology of rubella in Finland. *Eurosurveillance* 2004;9:11-2.
30. WHO Europe. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. Denmark: World Health Organization, 2005.
31. Amela C, Pachón I. Estudio seroepidemiológico y situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
32. Gallart A, Rodrigo C. Vacuna antiparotiditis. En: Salleras L, editores. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 265-79.
33. Litman N, Baum SG. Mumps virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill livingstone; 2005. p. 2003-8.
34. Cherry JD. Mumps virus. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 2451-61.
35. Plotkin SA, Rubin SA. Mumps vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editores. Vaccines 5th ed. Philadelphia Saunders; 2008. p. 435-66.
36. Domínguez A, Oviedo M, Torner N, Carmona G, Costa J, Caylà J et al. Mumps: A year of enhanced surveillance in Catalonia, Spain. *Vaccine* 2009;27:3492-5.
37. Montes M, Cilla G, Artieda J, Vicente D, Basterretxea M. Mumps outbreak in vaccinated children in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect* 2002;129:551-6.
38. Fernández de la Hoz K, Domínguez MF, Moreno A et al. Brotes de parotiditis en el área 2 de la Comunidad de Madrid: casos en niños vacunados con cepa Rubini. *Gaceta Sanit* 2000;14 supl:73-113.
39. De los Ríos R, García N, Sanz JC, Ballester E. Parotiditis en un área urbana de la Comunidad de Madrid. Estado vacunal, diagnóstico y medidas de intervención. *Aten Primaria* 2001;28:10-6.
40. Cardenaosa N, Domínguez A, Camps N, Martínez A, Navas E, Salleras L. Non preventable mumps outbreaks in school children in Catalonia. *Scand J Infect Dis* 2006;38:671-4.
41. Leinikki P. Mumps. En: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004. p. 459-89.
42. Goh KT. Resurgence of mumps in Singapore caused by the Rubini mumps virus vaccine strain. *Lancet* 1999;354:1355-6.
43. Gabutti G, Rota MC, Salmaso S, Bruzzone BM, Bella A, Crovari P. Serological Study Group. Epidemiology of measles, mumps and rubella in Italy. *Epidemiol Infect* 2002;129:543-50.
44. Gil A, Astasio P, Ortega P, Domínguez V, González A. Seroprevalencia de anticuerpos frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela en escolares madrileños. *An Esp Pediatr* 1999;50:459-62.
45. Asari S, Deguchi M, Tahara K, Taniike M, Tokoyawa M, Nishi I, et al. Seroprevalence survey of measles, rubella, varicella and mumps antibodies in health care workers and evaluation of a vaccination program in a tertiary care hospital in Japan. *Am J Infect Control* 2003;31:157-62.
46. Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J et al. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children. *Vaccine* 2009;27:2089-93.
47. Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, LeBaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students -Iowa, 2006. *Vaccine* 2008;26:3601-7.
48. Watson-Creed G, Saunders A, Scott J, Lowe L, Pettipas J, Hatcher TF. Two successive outbreaks of mumps in Nova Scotia among vaccinated adolescents and young adults. *CMAJ* 2006;175:483-8.
49. Cohen C, White JM, Seavage EJ, Glynn JR, Choi Y, Andrews N et al. Vaccine effectiveness estimates 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis* 2007;13:12-7.
50. Cortese MM, Jordan HT, Curns AT, Quinlan PA, Ens KA, Denning PM, Dayan GH. Mumps vaccine performance among university students during an outbreak. *Clin Infect Dis* 2008;46:1172-80.
51. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JMH, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med* 2008;358:1580-9.
52. Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Friedman H. Studies with a further attenuated live measles- virus vaccine. *Pediatrics* 1963;31:919-28.
53. Clemens CJ, Milstein JB, Grabowsky M, Gibson J. Research into alternative measles vaccine in the 1990's. Expanded Programme on Immunization. Genève: WHO; 1988.
54. Centers for Disease Control. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Measles vaccines. *MMWR* 1987;16:269-71.
55. Pedersen IR, Mordhorst CA, Ewald T, Von Magnus H. Longterm antibody response after measles vaccination in an isolated Arctic society in Greenland. *Vaccine* 1986;4:173-8.
56. Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. Measles herd immunity. *JAMA*. 1992;267:823-6. Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. Measles herd immunity. *JAMA* 1992;267:823-6.
57. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry- aged children. *Pediatrics* 1996;97:613-8.
58. Hennessey KA, Ion Nedelcu N, Cracium MD, Toma F, Wattney W, Strebel PM. Measles epidemic in Romania 1996-1998: Assessment of vaccine effectiveness by case - control and cohort studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:1250-7.
59. Ramsay M, Moffat TD, O'Connor M. Measles vaccine: a 27 years follow up. *Epidemiol Infect* 1994;112:409-12.
60. Garenne M, Leroy O, Bear JP, Sene I. Child mortality alter high titer measles vaccines. Prospective study in Senegal. *Lancet* 1991;338:903-7.
61. King GE, Markowitz LE, Patriarce PA, Dales LG. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatric Infect Dis J* 1991;10:883-7.
62. Bytchenko BD, Dittmann S. Elimination of disease from Europe trough use of vaccines. *Dev Biol Stand* 1986;65:3-5.
63. Cutts FT, Markowitz LE. Successes and failures in measles control. *J Infect Dis* 1994;170 Supl 1:532-41.
64. Davidkin I, Valle M. Vaccine- induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12 year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 1998;16:2052-7.
65. Le Bouvier GL, Plotkin SA. Precipitin responses to rubella vaccine. *RA* 27/3. *J Infect Dis* 1971;123:220-3.
66. Plotkin SA, Reef SE. Rubella vaccine. Rubella vaccine In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. Vaccines 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 735-72.
67. Cradock-Watson JE, Macdonald H, Ridehalgh MK, Bourne MS, Vandervelde EM. Especific oglobuline responses in serum and nasal secretions after the administration of attenuated rubella vaccine. *J Hyg (Lond)* 1974;73:127-41.
68. Meegan JM, Evans BK, Horstmann DM. Use of enzyme immunoassays and the latex agglutination test to measure the temporal appearance of immunoglobulin G and M antibodies after natural infection or immunization with rubella virus. *J Clin Microbiol* 1983;18:745-8.
69. Hermann KL, Halstead SB, Wiebenga NH. Rubella antibody persistence after immunization. *JAMA* 1982;247:193-6.
70. Mortimer PP, Edwards JM, Porter AD, Tedder RS, Mace JE, Hutchinson A. Are many women immunized against rubella unnecessarily? *J Hyg (London)* 1981;87:131-7.
71. Crawford GE, Gremillion DH. Epidemic measles and rubella in Air Force recruits: Impact of immunization. *J Infect Dis* 1981;144:403-10.
72. Landrigan PJ, Stoffels MA, Anderson E, Witte JJ. Epidemic rubella in adolescents boys: clinical features and results of vaccination. *JAMA* 1974;227:1283-7.
73. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet* 1989;1:31-4.
74. Best JM. Rubella vaccines: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991;107:17-30.
75. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Díaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries. Part 2: Vaccination against rubella. *Bull World Health Organ* 1997;75:69-80.
76. Weibel RE, Stokes JL, Buynak EB, Whitman JE, Hillerman MR. Live attenuated mumps vaccine III. Clinical and serologic aspects in a field evolution. *N Engl J Med* 1967;276:245-51.
77. Hillerman MR, Weibel RE, Buynak EB, Stokes J, Whitman JE. Live attenuated mumps-virus vaccine. IV. Protective efficacy as measured in a field evaluation. *N Engl J Med* 1967;276:252-8.

78. Nakayama T, Urano T, Osano M, Nakagawa M, Maehara N, Sasaki K, et al. Evaluation of live trivalent vaccine of measles AIK-C strain, mumps Hoshino strain and rubella Takahashi strain, by virus-specific interferon-gamma production and antibody response. *Microbiol Immunol* 1990;34:497-508.
79. Beck M, Welsz-Malecek R, Mesko-Prejac M, Radman V, Juzbasic M, Rajninger M. Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials. *J Biol Stand* 1989;17:85-90.
80. Vesikari T, André FE, Simoen E, Florent G, Ala-Laurila EL, Heikkinen A, et al. Comparison of the Urabe Am 9-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten combinations of mumps-measles vaccines in young children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:41-6.
81. Popow-Kraupp T, Kundi M, Ambrosch F, Vanura H, Kunz C, et al. A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles-vaccines (Urabe Am 9-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten) in young children. *J Med Virol* 1986;18:69-79.
82. Tabin R, Berclaz JP, Dupuis G, Peter O. Réponse immune à divers vaccins anti-ourliens. *Rev Med Suisse Rom* 1993;113:981-4.
83. Toscani L, Batou M, Bouvier P, Schlaepfer A. Comparaison de l'efficacité de différentes souches de vaccin ourlien: une enquête en milieu scolaire. *Soz Praventivmed* 1996;41:341-7.
84. Christenson B, Böttiger M. Vaccination against measles, mumps and rubella (MMR): a comparison between the antibody responses at the ages of 18 months and 12 years and between different methods of antibody titration. *J Biol Stand* 1985;13:167-72.
85. Weibel RE, Buynak EB, Mc Lean AA, Hilleman MR. Persistence of antibody after administration of monovalent and combined live attenuated measles, mumps and rubella virus vaccines. *Pediatrics* 1978;61:5-11.
86. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000;284:2643-7.
87. Kim-Farley R, Bart S, Stetler H, Orenstein W, Bart K, Sullivan K, et al. Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 1985;121:593-7.
88. Mackenzie DG, Craig G, Hallam NF, Moore J, Stevenson J. Mumps in a boarding school: description of an outbreak and control measures. *British Journal of General Practice* 2006;56:526-9.
89. Anderson LJ, Seward JF. Mumps Epidemiology and Immunity. *The Anatomy of a Modern Epidemic*. *Ped Infec Dis J* 2008;27:S75-S79.
90. Buxton J, Craig C, Daly P, Bigham M, Bell A, Fyfe M, et al. An outbreak of mumps among young adults in Vancouver, British Columbia, associated with "rave parties". *Can J Public Health* 1999;90:160-3.
91. Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, Wright PF, Sannella EC, Hutcheson RH, Schaffner W. Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. *J Infect Dis* 1994;169:77-82.
92. Cheek JE, Baron R, Atlas H, Wilson DL, Crider RD. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population. Evidence for large-scale vaccination failure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:774-8.
93. Christenson B, Böttiger M, Heller L. Mass vaccination programme aimed at eradicating measles, mumps and rubella in Sweden: First experience. *Br Med J* 1983;287:390.
94. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles. Quantitative investigations of different policies. *J Hyg* 1983;90:259-325.
95. Hethcote HW. Measles and rubella in the United States. *Am J Epidemiol* 1983;117:2-13.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Measles Prevention: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1989;38(S-9):1-18.
97. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule -United States, 2009. *MMWR* 2009;57:53.
99. Cherry JD. Measles virus. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 2427-51.
100. Cutts FT, Abebe A, Messele T, Dejene A, Enquessie F, Nigatu W, Nokes DJ. Seroepidemiology of rubella in the urban population of Addis Abeba, Ethiopia. *Bull World Health Organ* 2000;124:467-79.
101. Banatvala JE, Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-37.
102. Cooper LZ. The burden of Congenital Rubella Syndrome. In: de Quadros CA, editor. *Vaccines. Preventive disease and Protective Health*. Washington: Pan America Health Organization; 2004. p. 53-60.
103. Sheridan E, Aitken C, Jeffries D, Hird M, Thayalasekaran P. Congenital rubella syndrome: a risk in immigrant population. *Lancet* 2002;359:674-5.
104. Tookey PA, Cortina-Borja M, Peckham CS. *J Public Health Med* 2002;24:211-6.
105. Carbone KM, Rubin S. Mumps virus. En: Knipe D, Howley PM, editores, *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer ;2007. p. 1527-50.
106. Centers for Disease Control. Advisory Committee on Immunization Practices: mumps prevention. *MMWR* 1989;38:388-400.
107. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *MMWR* 1993;42(RR-16):1-38.
108. Nardone A, Pebody RG, van den Hoff S, Lévy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC, et al. Sero-epidemiology of mumps in western Europe. *Epidemiol Infect* 2003;131:691-701.



Capítulo 10

VACUNA FRENTE AL VPH

X. Castellsagué¹, L. Bruni¹, FX. Bosch¹

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

RESUMEN

Esta revisión se centra en publicaciones de los ensayos clínicos de fase II y III llevados a cabo con dos vacunas profilácticas frente al VPH: Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos), una vacuna cuadrivalente que contiene partículas similares a virus (VLPs) de la región L1 de los tipos del VPH 6, 11, 16 y 18, y Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica), una vacuna bivalente que contiene VLPs de los tipos del VPH 16 y 18.

En los ensayos clínicos de eficacia realizados en mujeres jóvenes y que han incluido a unas 55.000 mujeres, ambas vacunas se caracterizaron por ofrecer una excelente eficacia frente a las variables clínicas e inmunológicas predefinidas asociadas a los tipos del VPH incluidos en las vacunas. En las mujeres jóvenes (rango 15 a 26 años), Gardasil® y Cervarix™ demostraron una eficacia superior al 95% para la prevención de la incidencia de infecciones persistentes y de lesiones CIN1+ y CIN2+ asociadas a los tipos vacunales. Gardasil® también fue altamente eficaz en la prevención de verrugas anogenitales y de lesiones neoplásicas vaginales, vulvares y cervicales tanto en mujeres jóvenes de 15 a 26 años como en mujeres adultas de 24 a 45 años. Ninguna de las dos vacunas mostró eficacia terapéutica.

Ambas vacunas obtuvieron resultados excelentes de seguridad con un perfil de inmunogenicidad elevado y consistente. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones leves a moderadas en el lugar de la inyección sin diferencias significativas en la aparición de efectos adversos sistémicos graves y no graves en los grupos vacunados respecto a los grupos control.

Ambas vacunas han mostrado diversos grados de protección cruzada frente a lesiones CIN2+ asociadas a los VPH 31, 33 y 45 para Cervarix™ y al VPH 31 para Gardasil®. Como era de esperar, se constató que la eficacia en ambas vacunas fue más limitada cuando se incluyeron mujeres con infección o lesión prevalente o cuando las variables de eficacia se evaluaron sin excluir mujeres con lesiones asociadas a tipos no vacunales.

Ensayos clínicos puente de inmunogenicidad y seguridad en niñas y niños adolescentes muestran que los niveles séricos de anticuerpos anti-VLP en niñas fueron no inferiores a los generados en mujeres jóvenes. En los niños adolescentes, la respuesta de anticuerpos mostró también no inferioridad.

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

INTRODUCCIÓN

El presente artículo revisa los principales resultados de los ensayos clínicos de las vacunas VLP (partículas similares a virus) contra el virus del papiloma humano (VPH) publicados hasta Octubre de 2009. Los ensayos revisados se engloban en dos categorías: estudios de eficacia con variables de desenlace virológicas y clínicas, y estudios puente de inmunogenicidad cuyas variables de desenlace se limitaron a la seguridad y los títulos séricos de anticuerpos anti-VLP. Aunque los ensayos clínicos de Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos) y Cervarix™ (Glaxo-SmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) se presentan juntos, hay que ser cauteloso a la hora de comparar directamente sus resultados debido a las diferencias en el diseño de los ensayos, los análisis estadísticos y las metodologías utilizadas para generar los datos publicados.

FORMULACIÓN DE LAS VACUNAS VPH

Gardasil® y Cervarix™ se componen de proteínas L1 del VPH, las cuales se autoensamblan espontáneamente, formando VLPs. Sin embargo, estas dos vacunas tienen valencias y adyuvantes distintos y se producen en tipos distintos de células (Tabla I) (1).

Cervarix™ fue diseñada para prevenir las infecciones por los VPHs 16 y 18, los dos genotipos que causan el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino. Gardasil® está dirigida también a estos dos tipos oncogénicos, pero además contiene VLPs de los VPHs 6 y 11, los cuales se estima que causan el 75-90% de las verrugas genitales externas (2). Ambas vacunas deben conservarse refrigeradas y se administran mediante inyección intramuscular en la región deltoidea. En cuanto a la pauta de administración, hay ligeras diferencias con la segunda dosis.

Cada tipo de VLP se produce y purifica por separado, y durante la formulación final se mezclan los distintos tipos. Además de la valencia, otra diferencia entre las dos vacunas es la elección del adyuvante. Las dos vacunas utilizan distintas sales de aluminio. La vacuna Gardasil® utiliza sólo un adyuvante de aluminio (hidroxifosfato sulfato de aluminio), mientras el sistema adyuvante de Cervarix™, denominado AS04, contiene monofosforil lípido A (MPL), una forma detoxificada de lipopolisacárido (LPS) y hidróxido de aluminio. Los adyuvantes basados en sales de aluminio inducen característicamente una respuesta tipo Th2. Esta respuesta también se observó al combinarse el adyuvante de aluminio de Merck con las VLPs del VPH. Sin embargo, el MPL activa respuestas inmunológicas innatas a través de moléculas receptoras *toll-like* (RTL), de esta manera puede



Tabla I. Características de las vacunas VLP del VPH

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

inducir un patrón de diferenciación Th1/Th2 mixta en células T humanas (3, 4). GlaxoSmithKline (GSK) ha publicado que los títulos de anticuerpos anti-VLP en mujeres se doblan cuando las VLPs se formulan con AS04 respecto a cuando lo hacen con hidróxido de aluminio (5).

DISEÑOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE EFICACIA

La Tabla II resume las características de los principales ensayos clínicos de eficacia de las vacunas VPH en mujeres. En los dos últimos años, se han reportado los resultados de dos pequeños estudios de fase II de eficacia y tres estudios de fase III relativamente grandes (Tabla II) (6-10). Todos ellos son ensayos aleatorizados, de doble ciego, con uso de placebo en el grupo control y realizados en mujeres jóvenes (media de edad, 20 años), excepto los ensayos VIVIANE y FUTURE III que incluyeron a mujeres de más de 25 años y de 24 a 45 años, respectivamente (11-13). Las participantes fueron reclutadas en múltiples centros de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Asia y Australia. Actualmente hay dos ensayos de eficacia en curso con la vacuna Cervarix[™] que no han presentado aún resultados finales de eficacia: el ensayo comunitario realizándose en Costa Rica¹⁴ y el ensayo VIVIANE, en mujeres adultas¹³.

Con el objetivo primario de evaluar la inmunoprofilaxis, en los ensayos de eficacia se estableció como criterio de exclusión un número determinado de parejas sexuales a lo largo de la vida –cinco o más para la vacuna cuadrivalente y siete o más para la vacuna bivalente – para reducir el porcentaje de mujeres con exposición previa a una infección genital por el VPH. Sin embargo, a excepción del estudio GSK 001/007, no se excluyó ni de la aleatorización ni de la vacunación a mujeres con infección prevalente, determinada como la presencia de ADN del VPH en el tracto genital, ni con evidencia de exposición en el pasado, medida por la presencia de anticuerpos anti-VLP en suero. Los estudios de fase II se centraron más en la evaluación de variables de eficacia de infección debido al menor tamaño muestral, mientras los ensayos de fase III se centran en variables de eficacia de enfermedad clínica, como por ejemplo la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 2 o más severa (CIN2+). Esta

última variable de eficacia ha sido recomendada por la FDA y otras autoridades reguladoras como variable clínica sucedánea para el cáncer de cuello uterino. Las variables de eficacia primarias y secundarias utilizadas en los distintos ensayos se indican en la Tabla II.

Todos los ensayos clínicos fueron diseñados para hacer un seguimiento de las mujeres durante al menos cuatro años. Los estudios de fase III con variables de eficacia de CIN determinaron también la realización de análisis preliminares cuando se acumulase un número predeterminado de casos. Estos análisis ya han sido publicados (7, 9) y han formado la evidencia base para la autorización actual de ambas vacunas.

La periodicidad entre cribados (toma de células cervicales exfoliadas para citología y/o detección de ADN del VPH) fue de seis o doce meses. La periodicidad es una variable importante, porque con periodicidades más cortas se detectan más casos de infección y enfermedad y este incremento puede estar representado en gran parte por casos de infección transitoria. Es importante destacar la composición de la vacuna administrada al grupo control porque los datos de seguridad de la vacuna en investigación muchas veces se presentan en relación a los datos para la vacuna control, ya sea sólo con el adyuvante basado en aluminio para los ensayos de Gardasil[®] o una vacuna activa (vacuna contra el virus de la hepatitis A para los ensayos de Cervarix[™]). Estas vacunas control se asocian a algunos efectos secundarios, aunque relativamente leves y aceptables. En sólo un caso, un estudio puente de inmunogenicidad de Gardasil[®] que se describe más adelante (15), se utilizó un placebo verdadero (suero salino) como agente de comparación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS Y DEFINICIÓN DE COHORTES

La comprensión de los resultados publicados de los ensayos clínicos puede resultar difícil para el público no experto porque se presentan varios tipos de análisis, incluyendo el análisis por protocolo (PPE/ATP-E), por intención de tratar modificada (MITT/TVC-E) y por intención de tratar (ITT/TVC) (Tabla III). Aunque los criterios de inclusión de las participantes en cada tipo de análisis varían en función del estudio, el análisis por protocolo es el más restringido, ya que


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

Característica	Cervarix™				Gardasil®			
	GSK 001/007□	PATRICIA (00□ (9)	Costa Rica Vaccine Trial (14, 1□	VIVIANE (015) (12, 13)	Merck 007 (10)	FUTURE I (7)	FUTURE II (□	FUTURE III (11)
Fase	II	III	III	III	II	III	III	III
Control	500 µg de hidróxido de aluminio	Vacuna contra el virus de la hepatitis A	Vacuna contra el virus de la hepatitis A	500 µg de hidróxido de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
N□ participantes	1.113	18.644	7.466	5.775	552	5.455	12.167	3.819
Edad media (años) (rango)	20 (15-25)	20 (15-25)	21 (18-25)	≥26	20 (16-23)	20 (16-24)	20 (15-26)	34 (24-45)
N□ de parejas sexuales	≤6	≤6	Sin límite	Sin límite	≤4	≤4	≤4	Sin límite
Estado	Finalizado	Finalizado	En curso	En curso	Finalizado	Finalizado	Finalizado	Finalizado
Frecuencia de cribado	6 meses	12 meses	12 meses	-	6 meses	6 meses	12 meses	6 meses
Duración media de seguimiento	48 meses	35 meses	-	-	60 meses	36 meses	36 meses	36 meses
Variables de eficacia primarias	Infección incidente por VPHs 16/18	CIN2+ por VPHs 16/18	CIN2+ por VPHs 16/18	IP y CIN1+ por VPHs 16/18	IP, CIN1+, AIS, VG, VIN, y VaIN por VPHs 6/11/16/18	CIN1+, AIS, VG, VIN, y VaIN por VPHs 6/11/16/18	CIN2+, AIS por VPHs 16/18	IP, CIN1+, AIS, VG, VIN y VaIN por VPHs 6/11/16/18
Variables de eficacia secundarias	IP, CIN1+, efectos adversos	IP o CIN1+ por cualquier VPH; efectos adversos	IP o CIN1+ por cualquier VPH; efectos adversos	Inmunogenicidad y efectos adversos	Efectos adversos	Efectos adversos	Efectos adversos	Inmunogenicidad y efectos adversos

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

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

Los análisis por protocolo fueron los principales para todos los ensayos. Estos análisis se restringieron a mujeres seronegativas en el reclutamiento para los tipos del VPH incluidos en la vacuna y negativas para el ADN de los tipos del VPH vacunales tanto en el reclutamiento como durante todo el ciclo de vacunación (GSK 001/007 y PATRICIA -Ensayo del

Papiloma frente al Cáncer en Adultos Jóvenes - *Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults-*) o hasta un mes después de la última dosis (Merck 007, *Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease* [Mujeres unidas para reducir unilateralmente la enfermedad endo/ectocervical] (FUTURE) I/II) y que recibieron las tres dosis de vacuna dentro de los límites de tiempo especificados y no incumplieron el protocolo (Tabla III) (8). Las mujeres en el estudio GSK 001/007 también debían ser negativas para el ADN de otros VPHs de alto riesgo en el momento de reclutamiento. El recuento de casos para los análisis por protocolo empezó un mes después de recibir la tercera dosis, excepto en el ensayo GSK 001/007 con Cervarix™, que empezó al finalizar la pauta de vacunación. Los análisis ITT/TVC y MITT/TVC-E incluyeron a mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna y la determinación de casos empezó un mes después de recibir la primera dosis (Tabla III). Sin embargo, una diferencia muy importante respecto a los análisis ITT (Merck FUTURE I y II) es que en los análisis MITT (Merck 007) o TVC-E (GSK 001/007, y PATRICIA) las mujeres positivas en el reclutamiento para alguno de los tipos incluidos en la vacuna fueron excluidas del análisis para ese tipo en concreto. En cambio, en los análisis ITT y TVC, las mujeres fueron incluídas incluso si tenían una infección prevalente o lesiones cervicales causadas por algún tipo incluido en la vacuna. La mayoría de los análisis PPE, ATP-E, MITT y TVC-E fueron específicos para los tipos del VPH incluidos en la vacuna, aunque en algunos casos también se reportó protección contra tipo no vacunales.



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

GARDASIL [®]	Análisis por protocolo (PPE)	Análisis en mujeres susceptibles o naïve al genotipo relevante (MITT)	Análisis por intención de tratar (ITT)
Objetivo del análisis	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes y durante todo el periodo de administración de la vacuna</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes al inicio de la vacunación</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en todas las mujeres, con o sin VPH al inicio de la vacunación</i>
ADN de VPH en el reclutamiento	Negativo	Negativo	Indiferente
Serología VPH en el reclutamiento	Negativa	Negativa	Indiferente
Permanecer ADN VPH negativo	Hasta el mes 7	Indiferente	Indiferente
Citología en el reclutamiento	–	–	Indiferente
Dosis	3 dosis dentro del año	Al menos 1 dosis	Al menos 1 dosis
Cumplimiento del protocolo	Sin violaciones	Pueden haber violaciones	Pueden haber violaciones
Inicio recuento de casos	1 mes después de la 3ª dosis	1 día después de la 1ª dosis	1 día después de la 1ª dosis
CERVARIX [™]	Análisis por Protocolo (ATP-E)	Análisis en toda la cohorte vacunada para eficacia (TVC-E)	Análisis en toda la cohorte vacunada (TVC)
Objetivo del análisis	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes durante todo el periodo de administración de la vacuna</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en mujeres naïve para los tipos de VPH relevantes al inicio de la vacunación</i>	<i>Evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en todas las mujeres con o sin VPH al inicio de la vacunación</i>
ADN de VPH en el reclutamiento	Negativo	Negativo	Indiferente
Serología VPH en el reclutamiento	Análisis estratificado	Análisis estratificado	Indiferente
Permanecer ADN VPH negativo	Hasta el mes 6	Indiferente	Indiferente
Citología en el reclutamiento	Normal o de bajo grado	Normal o de bajo grado	Indiferente
Dosis	3 dosis	Al menos 1 dosis	Al menos 1 dosis
Cumplimiento del protocolo	Sin violaciones	Pueden haber violaciones	Pueden haber violaciones
Inicio recuento de casos	1 día después de la 3ª dosis	1 día después de la 1ª dosis	1 día después de la 1ª dosis

EFICACIA PROFILÁCTICA FRENTE A LOS TIPOS DEL VPH INCLUIDOS EN LA VACUNA

La eficacia profiláctica de los seis ensayos clínicos frente a la infección persistente y la enfermedad genital asociada a los tipos del VPH incluidos en la vacuna se presenta en la Tabla IV.

Como puede observarse en los análisis por protocolo (PPE y ATP-E), la eficacia fue superior al 95% frente a todas las variables de eficacia relacionadas con los tipos de VPH

incluidos en la vacuna en mujeres de hasta 25 ó 26 años de edad. En el FUTURE III de Gardasil[®] que incluye a mujeres de 24 a 45 años, la eficacia en el análisis PPE fue del 91% (11).

En la mayoría de los análisis MITT/TVC-E la eficacia fue algo menor, pues no excluye a los sujetos que no recibieron la pauta completa de 3 dosis de la vacuna, así como aquellos con infección prevalente en la fase de vacunación. La eficacia notablemente menor de los análisis ITT de FUTURE I, II y III refleja en gran medida dos aspectos del diseño y análisis de



Tabla IV. Eficacia profiláctica de las vacunas VPH frente a infecciones y lesiones cervicales relacionadas con los tipos vacunales

Vacuna	Estudio	Número de sujetos		Variables de eficacia	Eficacia de la vacuna frente a tipos vacunales (IC 95%) ^a		
		Grupo vacuna VPH	Grupo placebo		PPE	MITT	ITT
Gardasil[®]							
	Merck 007	235	233	VIP a 4 meses	96 (83-100)	94 (83-98)	NR
	Merck 007	235	233	CIN, VIN, VaIN y VG	100 (<0-100)	100 (<0-100)	NR
	Merck 007	235	233	CIN1+,AIS	100 (<0-100)	100 (31-100)	NR
	FUTURE I	2.241	2.258	CIN1+,AIS	100 (94-100)	98 (92-100)	55 (40-66)
	FUTURE I	2.261	2.279	CIN, VIN, VaIN y VG	100 (94-100)	95 (87-99)	73 (58-83)
	FUTURE II	6.087	6.080	CIN2+,AIS	98 (86-100)	95 (85-99)	44 (26-58)
	FUTURE III	1911	1908	IP a más de 6 meses, CIN1+, VIN, VaIN y VG	91 (74-98)	75 (58-85)	31 (11-47)
Cervarix[™]							
	GSK 001/007	414	385	IP a 6 meses	96 (75-100)	94 (78-99)	NR
	GSK 001/007	414	385	IP a 12 meses	100 (52-100)	94 (61-100)	NR
	GSK 001/007	481	470	CIN1 +	NR	100 (42-100)	NR
	GSK 001/007	481	470	CIN2+	NR	100 (-8-100)	NR
	PATRICIA	9.319	9.325	IP a 6 meses	94 (91-96)	NR	NR
	PATRICIA	9.319	9.325	IP a 12 meses	91 (86-95)	NR	NR
	PATRICIA	9.319	9.325	CIN2+	98 (88-100)*	98 (91-100)*	53 (38-65)
	PATRICIA	9.319	9.325	CIN3+	100 (36-100)*	100 (78-100)*	30 (16-42)
<p>AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIN1+: CIN grado 1 o peor; CIN2+: CIN grado 2 o peor; VG: verrugas genitales; VIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar; VaIN: Neoplasia Intraepitelial Vaginal; IP: infección persistente; ATP y PPE: por protocolo; ITT: intención de tratar; MITT: intención de tratar modificada; TVC: Cohorte total de vacunación; TVC-E: Cohorte total de vacunación para eficacia; NR: no reportado; IC: intervalo de confianza.</p> <p>^a Intervalos de confianza del 95%, excepto los intervalos de confianza del 96.1% empleados en PATRICIA.</p> <p>* Análisis según el algoritmo de asignación de tipos de VPH: en los casos en que se detectó más de un tipo de VPH en la misma lesión, esta lesión se asignó a los tipos de VPH que también se detectaron en al menos una de las dos citologías previas (9).</p>							

estos ensayos. El primero es la inclusión de mujeres con infecciones prevalentes en el momento de la vacunación en el análisis. El segundo es la frecuencia relativamente alta de mujeres que progresan a enfermedad a partir de una infección prevalente por alguno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna en comparación al número de mujeres que desarrollarán lesiones a partir de infecciones nuevas durante el periodo relativamente corto de seguimiento en el cual se basan los análisis. Vale la pena mencionar que en los casos de CIN2/3 en los cuales se detectó VPH vacunal, éste se detectó sólo en una sola ocasión y junto con otro tipo de alto riesgo que fue detectado de forma persistente y/o específica en la lesión. Aunque estos casos cumplen la definición especificada previamente de casos asociados a tipos vacunales, también

podrían representar un CIN inducida por tipos no vacunales que co-infectaban o bien la lesión o bien las lesiones previas. Estos ejemplos ponen de relieve las dificultades para asignar un caso a un tipo del VPH específico cuando una mujer presenta infecciones múltiples durante el seguimiento.

Recientemente se publicó el análisis combinado de los tres ensayos de Gardasil[®] y el ensayo de la vacuna monovalente contra el VPH 16, realizados por Merck (17). En el análisis por protocolo, la protección frente a CIN3 (el precursor más definitivo del cáncer de cuello uterino) asociada a los tipos del VPH incluidos en la vacuna fue del 98% (intervalo de confianza (IC) del 95%: 89-100). En un análisis separado para el adenocarcinoma *in situ* (AIS), la eficacia fue del 100% (IC 95%: 31-100). En el análisis ITT, que incluyó a mujeres con



infección prevalente por VPHs 16/18 en el momento de la primera vacunación, la eficacia frente a CIN3 asociada a los VPHs 16/18 fue del 44% (IC 95%: 31-55). También se ha presentado el análisis combinado de los efectos de Gardasil® sobre la incidencia de displasias vulvares y vaginales incidentes de alto grado (VIN2/3 y VaIN2/3) (18). En la cohorte por protocolo, la eficacia de la vacuna fue del 100% (IC 95%: 72-100) frente a la VIN2/3 o la VaIN2/3 asociadas a los VPHs 16/18. En la cohorte MITT, la eficacia de la vacuna fue del 71% (IC 95%: 37-88). En un análisis por protocolo combinado de 4.722 mujeres incluidas en los estudios FUTURE I y II con evidencia de infección actual o pasada con uno o varios de los tipos del VPH incluidos en la vacuna, Gardasil® mostró una eficacia del 100% para prevenir CIN2+ o AIS asociados a los tipos vacunales para los cuales las vacunadas no tenían evidencia de exposición previa (19). Por consiguiente, la infección anterior o concurrente por un tipo determinado no parece influir en la eficacia de la vacuna frente a otros tipos. Sin embargo, no se reportaron los análisis ITT, que podrían predecir mejor la efectividad en la población general al vacunar mujeres con infección prevalente.

PROTECCIÓN CRUZADA: EFICACIA PROFILÁCTICA FRENTE A TIPOS NO VACUNALES

Gardasil® y Cervarix™ han demostrado evidencia de diversos grados de protección cruzada frente a genotipos VPH no vacunales (9, 20, 21). La eficacia en la prevención de CIN2/3 o AIS asociado a diferentes combinaciones de genotipos oncogénicos no vacunales en mujeres naïve (DNA negativas para todos los tipos oncogénicos - 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59- y seronegativas para los tipos vacunales) se resume en la Tabla V. Para Gardasil®, en la cohorte MITT-naïve, se evidencia que la protección cruzada se debe al genotipo VPH 31 (70%) (20). La protección frente a CIN2+ asociado a cualquier tipo oncogénico incluyendo 16/18 fue del 43% (22). Respecto a la protección cruzada de Cervarix™, los datos del estudio PATRICIA para la cohorte TVC-naïve evidencian una eficacia del 70% frente a lesiones CIN2+ asociadas a cualquier tipo oncogénico (9). En la misma cohorte TVC-naïve, Cervarix™ mostró eficacia con significación estadística y de forma individual para lesiones CIN2+ asociadas a los tipos 31 y 33. Cabe destacar que en la cohorte TVC, pero no en la cohorte TVC-naïve, Cervarix™ mostró también significación estadística para el tipo 45 (9).

Tabla V. Protección cruzada: eficacia profiláctica de las vacunas VPH frente a lesiones CIN2+ relacionadas con diferentes combinaciones de VPHs no vacunales en las cohortes MITT-naïve y TVC-naïve

Vacuna	Variable de Eficacia: CIN2+, AIS asociado a los siguientes grupos de genotipos:	Eficacia en MITT-naïve (20, 22) (IC 95%)	Referencia
Gardasil®	Cualquier tipo oncogénico	43 (24-57)	22
	Cualquier tipo oncogénico excepto 16/18 (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59)	33 (6-52)	20
	VPH 31/33/45/52/58	33 (0-55)	20
	VPH 31/45	59 (14-82)	20
	VPH-31	70 (32-88)	20
	VPH-33	24 (-71-67)	20
	VPH-45	-52 (-1717-83)	20
Vacuna	Variable de Eficacia: CIN2+, asociado a los siguientes grupos de genotipos:	Eficacia en TVC-naïve (9, 20) (IC 95%)	Referencia
Cervarix™	Cualquier tipo oncogénico	70 (55-81)	9
	Cualquier tipo oncogénico excepto 16/18 (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68)	66 (46-82)	26
	VPH 31/33/45/52/58	66 (41-84)	9
	VPH-31	100 (78-100)	26
	VPH-33	72 (19-93)	26
	VPH-45	100 (-20-100) 100 (7-100) en TVC	9,26

La tabla muestra comparativamente para las dos vacunas solo los resultados para los genotipos o combinación de genotipos que muestran alguna significación estadística en algunos de los análisis para alguna de las vacunas. Porcentajes en negrita denotan significación estadística.



Medicina Preventiva

Es prometedor el hecho de que ambas vacunas parecen ofrecer diversos grados de protección frente a tipos no vacunales, siendo esta protección añadida algo más amplia para Cervarix™ que para Gardasil®. Sin embargo, estos datos tienen que interpretarse con cautela, pues estudios de neutralización *in vitro* indican que los títulos de neutralización cruzada son al menos diez veces más bajos que los títulos de los tipos incluidos específicamente en la vacuna, incluso para tipos estrechamente relacionados como los VPHs 45 y 18 (23). Por lo tanto, una cuestión clave es si esta protección cruzada parcial disminuirá más rápidamente que la protección casi completa contra los tipos vacunales. Es alentador constatar que la protección cruzada frente a la infección por los VPHs 45 y 31 fue detectada en el tercer y cuarto año del estudio GSK 001/007, cuando los niveles séricos de anticuerpos contra las VLPs ya se habían estabilizado (8).

EFICACIA TERAPÉUTICA

Aunque las vacunas VLP fueron diseñadas específicamente para generar anticuerpos neutralizantes y, con ello, prevenir la infección, también se mostró que inducían respuestas inmunocelulares a la L1 en modelos animales y en algunos ensayos clínicos (24, 25). Por lo tanto, es de interés examinar si las vacunas podrían inducir la regresión de infecciones o lesiones genitales causadas por el VPH. Se examinó la actividad terapéutica de Cervarix™ en un análisis secundario del ensayo costarricense con Cervarix™ (14). No se detectaron diferencias significativas en la tasa de remisión de infecciones prevalentes por el VPH 16 ó 18 en el grupo que recibió la vacuna VLP frente a los controles a los 6 ó 12 meses después de la primera vacunación (33,4% *versus* 31,6% y 48,8% *versus* 49,8%, respectivamente). La vacuna tampoco indujo la remisión de infecciones genitales por otros tipos del VPH. La actividad terapéutica de Gardasil® también fue examinada en el ensayo FUTURE II. No se detectaron diferencias significativas en la tasa de progresión de infecciones prevalentes por el VPH 16 ó 18 a CIN2+ en el grupo que recibió la vacuna VLP frente al grupo placebo (11,1% *versus* 11,9%) (6). Por lo tanto, las vacunas VLP anti-VPH parecen carecer de un efecto significativo sobre las tasas de regresión o progresión de infecciones cervicales prevalentes en el momento de la vacunación. No se ha presentado análisis sobre la actividad terapéutica frente a lesiones en los genitales externos. Sin embargo, tanto en estas lesiones como en las displasias cervicales, la L1 no se expresa a niveles detectables en el epitelio basal donde se cree que se mantiene la infección vírica. Por lo tanto, parece poco probable que una vacuna VLP induzca la regresión de lesiones en los genitales externos.

SEGURIDAD

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

Los efectos adversos más comunes relacionados con la vacuna fueron dolor transitorio local de intensidad leve a moderada y eritema local en el lugar de inyección. Estas reacciones fueron significativamente más frecuentes que en los controles. Por ejemplo, la presencia de dolor local en las vacunadas VLP y los controles fue respectivamente del 90,5% *versus* 78,0% en el análisis intermedio del estudio PATRICIA, y del 85,3% *versus* 75,4% en FUTURE I (7, 9, 27). Los síntomas sistémicos potencialmente relacionados con la vacuna fueron aparentemente mayores en los grupos que recibieron la vacuna que los controles. Por ejemplo, en el análisis intermedio del estudio PATRICIA, el porcentaje de mujeres que comunicaron fiebre durante los 7 días siguientes a la vacunación fue del 12,4% de las vacunadas *versus* el 10,9% de los controles. De modo similar, en el estudio FUTURE I, comunicaron fiebre durante los 5 días siguientes a la vacunación el 14,8% de las vacunadas y el 11,5% de los controles. Cabe destacar que ni los síntomas locales ni los sistémicos aumentaron con las dosis posteriores. En el reciente análisis final de PATRICIA, los porcentajes de mujeres con eventos serios adversos, patologías clínicamente relevantes, nuevas enfermedades crónicas y nuevas enfermedades autoinmunes fueron similares en las vacunadas y en las mujeres control, como también lo fueron el número de embarazos y el número de eventos adversos relacionados con el embarazo (9). Los síntomas tampoco fueron más intensos en mujeres con evidencia de exposición anterior a uno de los tipos vacunales del VPH (7). La proporción de mujeres que experimentaron efectos adversos graves de cualquier tipo fue muy similar en las vacunadas con VLP y en los controles. Las vacunas VPH no se recomiendan a mujeres embarazadas, debido a los limitados datos de seguridad actualmente disponibles.

INMUNOGENICIDAD

Todas las formulaciones ensayadas muestran una elevada inmunogenicidad que supera en más de 40 veces los títulos alcanzados por la infección natural. Las tasas de seroconversión son próximas al 100% para ambas vacunas. El título de anticuerpos presenta un pico un mes después de la tercera dosis (séptimo mes), con un descenso progresivo hasta los 18 meses, estabilizándose posteriormente en un nivel muy superior al obtenido mediante infección natural (Figura 1) (8, 28).

La administración sistémica de las VLPs potencia la presentación antigénica en los órganos linfoides y aumenta el título de anticuerpos totales y específicos muy por encima de los derivados de la infección natural. Este hecho es relevante, ya que el título de anticuerpos inducidos por la infección natural, en ocasiones, no asegura protección frente a nuevas infecciones (29).

Datos recientes de estudios de seguimiento a largo plazo de Cervarix™ demuestran que la mayoría de las mujeres vacunadas (98,8%) siguen siendo seropositivas frente al VPH 16 y 18. El título de anticuerpos, tras el pico logrado con la administración de la tercera dosis de vacuna, alcanza un *plateau* que es 13 veces y 11 veces superior, respectivamente, al alcanzado tras la infección natural, y se mantiene durante el período de seguimiento actual, que es de 7,3 años (Figura 1) (28).

Por otro lado, los datos de seguimiento de Gardasil® presentan analogías y diferencias cuando se comparan con los resultados obtenidos con Cervarix™: el título de anticuerpos frente a VPH 16 presenta un patrón similar tras 60 meses de seguimiento, con un alto porcentaje de mujeres (98,8%) con



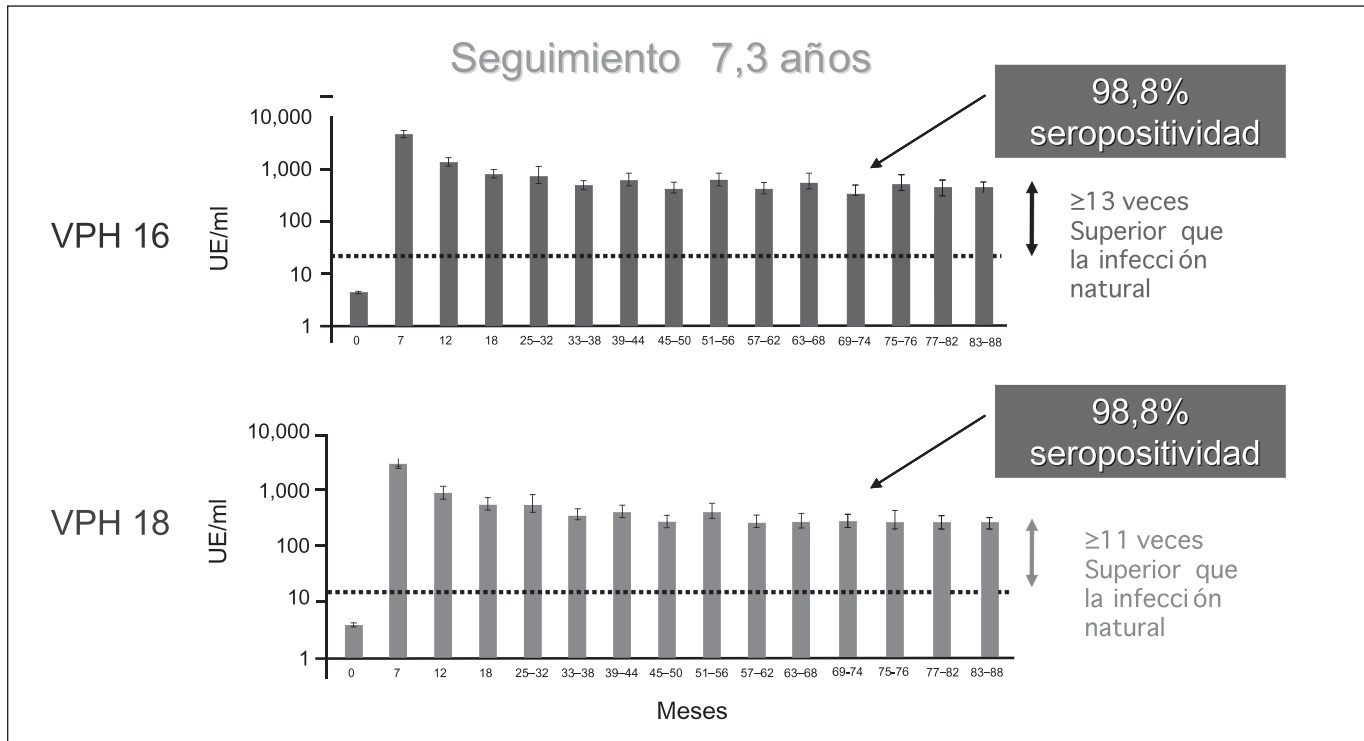


Figura 1. Vacuna Cervarix™: niveles de anticuerpos a largo plazo.

niveles detectables de anticuerpos. Sin embargo, el título de anticuerpos frente a VPH 18 en un grupo de mujeres cae con el paso del tiempo, asimilándose a la infección natural, de modo que el porcentaje de mujeres con títulos de anticuerpos detectables a los 44 meses es del 60% (30, 31).

La calidad de la respuesta inmune generada por las VLPs implica el mantenimiento del elevado título de anticuerpos a lo largo del tiempo mediante mecanismos de memoria efectivos. En un estudio, la aplicación de una dosis extra de Gardasil® por vía sistémica se acompaña de un efecto booster con incremento del título de anticuerpos a un nivel tan alto como el obtenido tras la tercera dosis (Figura 2) (30). Se desconoce si la infección natural será capaz de reproducir el mismo efecto que la administración sistémica de una cuarta dosis. En este caso se podrá confirmar la existencia de inmunidad de memoria capaz de neutralizar la infección. Además, dado que la infección por VPH tiene lugar en un plazo de horas desde la inoculación, la ausencia de respuesta rápida con elevado título de anticuerpos a nivel mucosal podría dejar sin protección a la paciente durante el tiempo requerido por la memoria inmune para montar esta nueva respuesta.

La presencia de anticuerpos neutralizantes es crítica en la prevención de las infecciones por VPH y, por tanto, es preciso que las vacunas frente al VPH induzcan concentraciones elevadas de anticuerpos y que, a su vez éstas se mantengan elevadas con el paso del tiempo (29, 32). Los anticuerpos neutralizantes migran mediante mecanismos de trasudación y exudación desde el suero hasta la mucosa cervical, obteniéndose así niveles de anticuerpos lo suficientemente elevados en el cérvix como para prevenir la infección entrante (33). Aunque se desconoce cuál es el nivel mínimo de anticuerpos que resulta protector, es probable que a mayor título y persistencia de anticuerpos, mayor sea la protección a largo plazo.

ESTUDIOS PUENTE DE SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD

La seguridad y la inmunogenicidad de Cervarix™ y Gardasil® en mujeres jóvenes, en las cuales la eficacia de las vacunas ha sido demostrada, han sido comparadas recientemente con otros grupos de estudio. La intención de estos estudios puente es generar datos que puedan respaldar la autorización de la vacuna para vacunar a individuos fuera del espectro para el cual se obtuvieron los principales datos de eficacia. En dos estudios, se vio que Gardasil® era segura e inmunogénica en adolescentes de ambos sexos (Tabla VI) (15, 34). Utilizando un inmunoensayo competitivo basado en Luminex (cLIA), la respuesta de anticuerpos a la vacuna fue no inferior en los niños comparada con las niñas y los GMTs de anticuerpos anti-VLP específicos fueron aproximadamente dos veces superiores que las respuestas en mujeres jóvenes, tanto en los niños como en las niñas.

Los datos de seguridad del estudio de Reisinger KS et al resultan especialmente relevantes porque es el único ensayo realizado hasta la fecha en el que se ha comparado una vacuna VPH comercial, Gardasil®, con un placebo de suero salino. Las receptoras de la vacuna tuvieron reacciones adversas en el lugar de inyección con una frecuencia mayor que las receptoras de placebo (75,3% versus 50,0%), pero las tasas de fiebre fueron similares (15).

En el estudio de Block SL et al, también con Gardasil®, y que no disponía de grupo placebo, un número significativamente mayor de mujeres jóvenes que de niñas o niños reportaron eritema en el lugar de inyección (9,7%, 6,8% y 6,2%, respectivamente). En cambio, un número significativamente mayor de niñas y niños que de mujeres jóvenes experimentaron fiebre (12,8%, 13,8% y 7,3%). Cabe destacar que en el 96% de los casos la fiebre fue menor de 39°C (34).

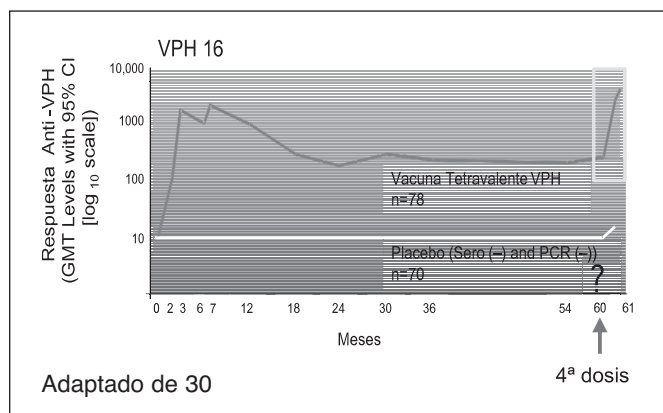


Figura 2. Memoria inmune. Efecto booster tras la administración de una 4ª dosis de Gardasil®.

Un estudio puente de Cervarix™ comparó la seguridad y la inmunogenicidad en niñas adolescentes y mujeres jóvenes (Tabla VI) (35). La tasa de seroconversión fue no inferior en las niñas adolescentes y los GMTs de VLPs fueron aproximadamente dos veces mayores en las niñas comparado con las mujeres jóvenes. No hubo grupos control con placebo en este estudio, pero la incidencia de reacciones en el lugar de inyección fue similar en las niñas y las mujeres jóvenes vacunadas. No hubo diferencias significativas en la incidencia de fiebre, pero la incidencia de cualquier síntoma general fue algo menor en las niñas adolescentes que en las mujeres jóvenes (16,5% versus 23,0%).

Ambas vacunas han sido evaluadas respecto a su seguridad e inmunogenicidad en ensayos de mujeres "de mayor edad" (24-45 años para Gardasil® y 26-55 años para Cervarix™) (13, 36). Los datos para Gardasil® ya han sido publicados

(FUTURE III) y ponen de manifiesto una excelente eficacia para variables de eficacia que combinan infección persistente y lesiones cervicales y genitales externas asociadas a los tipos vacunales, así como un excelente perfil de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad (11). En Australia se aprobó Cervarix™ para niñas a partir de los 10 años de edad y mujeres hasta los 45 años, en base a los resultados del estudio puente de inmunogenicidad de GSK (37).

CO-ADMINISTRACIÓN CON OTRAS VACUNAS

Varios ensayos están en curso o han analizado el efecto de la co-administración de las vacunas frente al VPH y las vacunas antihepatitis B, antihepatitis A y B, anti-difteria, tétanos, tos ferina y poliomielitis combinada (dTpa-IPV) y antineumocócica A, C, Y, W-135 (MCV4) (38-45).

En el estudio de Gardasil® coadministrada con una de las vacunas antihepatitis B (Recombivax HB®, Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos) en mujeres de 16 a 23 años no se vio que hubiera interferencia en la respuesta a ninguna de las dos vacunas y ambas fueron bien toleradas (46). Sin embargo, los GMTs a Recombivax HB® fueron ligeramente menores al administrarse junto con Gardasil®. Resultados similares se observaron en mujeres de 20 a 25 años para la co-administración de Cervarix™ y Engerix-B™ de GSK Biologicals, Rixensart, Bélgica (47).

A la espera de la publicación de los resultados del resto de ensayos, los análisis presentados por GSK de los estudios de co-administración con la vacuna dTpa-IPV (Boostrix® Polio, GSK Biologicals, Rixensart, Bélgica), dTpa (Boostrix®, GSK Biologicals, Rixensart, Bélgica), y MCV4 (Menactra™, Sanofi-Aventis) muestran no-inferioridad de la respuesta inmunitaria para todas las variables de inmunogenicidad estudiadas y, en general, buena tolerancia a la coadministración (48-50).

Tabla VI. Estudios puente de inmunogenicidad

Estudio	Vacuna	Método serológico	Grupos de estudio: edad años (N)	% Seroconversión ^a	Conclusiones principales ^a
Reisinger KS et al 2007 (15)	Gardasil®	cLIA	Niños: 9-16 (567)	>99,5 para todos los tipos	GMTs para niños no inferiores a los de las niñas
			Niñas: 9-15 (617)	>99,6 para todos los tipos	Niños: GMTs 1,1-1,5 veces mayor que los de las niñas
Block SL et al 2006 (34)	Gardasil®	cLIA	Niños: 10-15(510)	>99,7 para todos los tipos	GMTs para niños y niñas no inferiores a los de las mujeres
			Niñas: 10-15 (506)	100 para todos los tipos	Niños: GMTs 1,8-2,7 veces mayor que los de las mujeres
Pedersen C et al 2007 (35)	Cervarix™	ELISA	Mujeres: 16-23 (513)	>99,1 para todos los tipos	Niñas: GMTs 1,7-2,0 veces mayor que los de las mujeres
			Niñas: 10-14(158)	100 para ambos tipos	GMTs para niñas no inferiores a los de las mujeres
			Mujeres: 15-25 (458)	100 para ambos tipos	Niñas: GMTs 2,1-2 veces mayor que los de las mujeres

cLIA: inmunoensayo competitivo basado en Luminex; ELISA: prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas; GMT: título medio geométrico (15, 34, 35).

A QUIÉN VACUNAR: VACUNAS VPH EN MUJERES

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

Basándonos en nuestra comprensión de la infección genital por el VPH, su asociación con el cáncer y la evidencia de los ensayos realizados sobre las vacunas hasta la fecha, se presentan a continuación los argumentos a favor y en contra de la vacunación en principales grupos diana, las niñas preadolescentes, mujeres adultas jóvenes, mujeres de mediana edad y varones jóvenes.

Prioridad 1: niñas preadolescentes

Es ampliamente aceptado que la primera prioridad de los programas de vacunación debería ser vacunar a las niñas preadolescentes (51). La inmensa mayoría de las infecciones por los tipos del VPH que causan el cáncer de cuello uterino (y también las verrugas genitales) son de transmisión sexual. Las infecciones por el VPH son muy comunes en adultos jóvenes y, con frecuencia, se adquieren poco después de iniciar la actividad sexual (52). Puesto que las vacunas no inducen la regresión de una infección establecida, éstas serán más eficaces si se administran antes de iniciar la actividad sexual. La edad es simplemente una aproximación de la probabilidad de ser sexualmente activo. Los programas de vacunación deberían centrarse en las niñas que todavía no han alcanzado la media de edad de iniciación sexual de la población. Parece prudente vacunar en edades próximas a la edad de iniciación sexual, puesto que todavía no se ha determinado la duración de la protección otorgada por estas vacunas. Los estudios puente de inmunogenicidad expuestos arriba constituyen actualmente la única evidencia, aunque suficientes, según las autoridades reguladoras nacionales, para autorizar la vacunación de niñas preadolescentes (53).

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

Mujeres adolescentes y adultas jóvenes que todavía no han iniciado la actividad sexual podrían beneficiarse en igual medida de las vacunas VPH. Incluso muchas mujeres sexualmente activas también podrían beneficiarse de las vacunas, puesto que sólo un pequeño subgrupo habrá estado expuesto anteriormente a todos los genotipos del VPH incluidos en las vacunas. Los resultados de los ensayos de eficacia llevados a cabo en mujeres de 15-26 años, la mayoría de las cuales eran sexualmente activas, ilustran este punto. Sin embargo, una eventual extrapolación de

los resultados de los ensayos clínicos a mujeres adultas de mediana edad y al público en general se encuentra algo condicionada por los criterios de selección de las participantes en los estudios, sobre todo por las limitaciones en el intervalo de edad y en el número de parejas sexuales. Los estudios de modelización sugieren que las tasas de cáncer de cuello uterino se reducirían más deprisa si se vacunara a mujeres jóvenes sexualmente activas, además de las niñas adolescentes, en el marco de programas de rescate (*catch-up*) (54). Cervarix™ está autorizada para mujeres hasta los 45 años de edad en Australia, y con los resultados positivos sobre la eficacia de Gardasil® en mujeres hasta 45 años de edad se espera la autorización de ambas vacunas para mujeres de mediana edad.

Un argumento en contra de la vacunación rutinaria de mujeres de mediana edad es el hecho de que la probabilidad de exposición previa a los tipos del VPH incluidos en la vacuna aumenta con la edad. En cambio, el riesgo de adquisición de una infección genital por el VPH tiende a disminuir, porque el número de parejas sexuales nuevas también tiende a disminuir con la edad (55). Sin embargo, éste no siempre es el caso y también hay que tener en cuenta el comportamiento de la pareja sexual de estas mujeres. Por otra parte, actualmente no está claro si es necesaria la protección contra infecciones incidentes/lesiones de bajo grado para muchas mujeres de mayor edad, puesto que muchas han tenido infecciones transitorias y, por lo tanto, han mostrado una capacidad de resolver las infecciones genitales por el VPH sin necesidad de vacunación. Por último, la progresión de infección incidente a cáncer invasivo tarda, en término medio, varias décadas. Por lo tanto, prevenir infecciones incidentes en mujeres de mediana edad o mayores puede no disminuir sustancialmente las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino, incluso si se exponen a infecciones prevenibles por la vacuna después de la vacunación.

A nivel individual, la vacunación frente al VPH en mujeres sexualmente activas mayores de 25 años puede aportar un beneficio. Aunque, como se ha discutido antes, la prioridad de los programas de vacunación universal debe centrarse en las niñas preadolescentes y los programas de rescate en las mujeres más jóvenes (<25 años), las vacunas pueden estar autorizadas también en edades >25 y, por tanto, los profesionales sanitarios deben estar preparados para poder informar adecuadamente a las mujeres que así lo soliciten. Todas las mujeres sexualmente activas, independientemente de su edad, están en riesgo de adquirir nuevas infecciones por VPH oncogénicos y, por tanto, pueden beneficiarse potencialmente de la vacunación. Sea cual sea la decisión individual en mujeres adultas sexualmente activas sobre la vacunación, es de máxima importancia no descuidar la necesidad de proseguir con el cribado (56).

Importancia de la inmunidad de grupo

Además del beneficio potencial individual para las mujeres, incluyendo mujeres sexualmente activas, los programas de vacunación podrían acelerar el desarrollo de una inmunidad de grupo efectiva. Además de prevenir las infecciones incidentes y, con ello, romper la cadena de transmisión, es posible que la vacunación de mujeres con infección prevalente pueda reducir las tasas de transmisión a parejas nuevas. Esto podría ocurrir si los anticuerpos inducidos por la vacuna presentes en el moco cérvico-vaginal neutralizasen los virus excretados desde sus lesiones productivas. Sin embargo, esta posibilidad todavía no se ha documentado en ningún ensayo clínico (53).

Estos argumentos a favor y en contra de la vacunación de mujeres sexualmente activas dificultan las decisiones sobre la financiación pública de la vacunación de rescate de mujeres adultas. Puesto que los argumentos en contra de la vacunación van cobrando más fuerza a medida que avanza la edad, parece razonable, si es aceptable a nivel social y político, concentrar los recursos limitados en las mujeres más jóvenes. En el mejor de los casos, la financiación a través del sector sanitario público de la vacunación de mujeres de mediana edad es cuestionable, dado el elevado coste de las vacunas y los limitados beneficios para la salud pública que pueda aportar (57).

A QUIÉN VACUNAR: VACUNAS VPH EN VARONES

Impacto del VPH y enfermedad asociada en el varón

La asociación entre el VPH y las neoplasias de diversas localizaciones permite cuestionar actualmente si los programas de vacunación contra el VPH deberían también incluir a los hombres. El VPH se ha relacionado causalmente con otras neoplasias, además de las de cérvix, vulva y vagina, como las de pene, canal anal, orofaringe (amígdala y anillo de Waldeyer), cavidad oral y, en menor grado, laringe. La incidencia acumulada de estos cánceres iguala a la del cáncer de cérvix. Se estima que una cuarta parte de todas las neoplasias asociadas al VPH se produce en varones (2).

El estudio del papel etiológico del VPH en neoplasias no cervicales es muy reciente. El VPH se detecta aproximadamente en el 47% de los cánceres de pene (58) y en más del 85% de las neoplasias anales (59). La transición epitelial del canal anal, histológicamente semejante a la unión escamocilíndrica del cérvix uterino, le confiere a esta localización una elevada susceptibilidad para la infección por VPH. Recientemente se ha comunicado un incremento de esta patología entre hombres y mujeres que practican sexo anal, especialmente en varones homosexuales infectados por el VIH. La incidencia de cáncer anal entre varones homosexuales se asemeja a la estimada para el cáncer cervical entre las mujeres que no participan en los programas de cribado (60-62). El cáncer de la orofaringe, que supone la mitad de todas las neoplasias de cabeza y cuello, está relacionado con el VPH en la mitad de los casos. La práctica de sexo oral, progresivamente más extendida durante los últimos 40 años, podría explicar el incremento en la incidencia de dichas neoplasias (63).

Por otra parte, los tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico, especialmente el 6 y el 11, son responsables de la mayor parte de condilomas acuminados o verrugas genitales, así como de la papilomatosis recurrente juvenil. Las verrugas genitales, las cuales afectan a un gran número de hombres y mujeres, especialmente durante los primeros años de vida sexual, constituyen una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes. Se estima que la prevalencia global entre adultos sexualmente activos es del 1% y que, a lo largo de la vida, acaba afectando aproximadamente al 10% de toda la población. La carga sanitaria asociada al tratamiento de dichas lesiones, que con frecuencia recidivan, así como la carga personal y psicológica que conllevan, justifican la prevención primaria mediante vacunas frente al VPH (2).

Eficacia de Gardasil® en hombres

Recientemente, se han publicado resultados de un estudio fase III con Gardasil® en 4.605 varones de 16 a 26 años seguidos durante 3 años. Entre los sujetos sin infección previa y que recibieron las tres dosis de la vacuna, la eficacia en la prevención de lesiones en genitales externos asociadas a los genotipos vacunales fue del 90%. La eficacia en prevenir la infección persistente por los tipos 6, 11, 16 y 18 fue del 86% (64).

Ante estos excelentes datos de eficacia y seguridad, la *Food and Drugs Administration* (FDA) de Estados Unidos, en septiembre de 2009, ha dado su opinión favorable respecto a la administración de Gardasil® en varones de entre 9 y 26 años para la prevención de lesiones relacionadas con el VPH (65). Gardasil® está autorizado para niños de 9-15 años en la Unión Europea y otros países (66). Como que los ensayos de eficacia que se están realizando actualmente en hombres jóvenes están aportando resultados de eficacia positivos, puede esperarse la autorización para niños adolescentes y hombres jóvenes en otros países (65).

El debate actual de la vacunación VPH en varones

La utilidad de la vacuna frente al VPH en varones debe plantearse desde dos perspectivas diferentes: 1) la del beneficio directo, al prevenir los condilomas acuminados y, potencialmente, una fracción variable de neoplasias de distintas localizaciones (pene, ano, orofaringe, laringe, y cavidad oral); y 2) la del beneficio indirecto a las mujeres al producir un mayor grado de inmunidad de grupo en menos tiempo.

La vacunación de varones sólo tendría sentido en casos de baja cobertura vacunal en la población femenina (menor del 70%). Por el momento, los modelos matemáticos indican que si la cobertura vacunal entre mujeres es superior al 70% y no se reduce sustancialmente el coste actual de la vacuna, es muy probable que la vacunación en varones no sea coste-efectiva (67). Recientemente, se ha publicado un modelo que tiene en cuenta los beneficios directos de la vacunación en hombres en cuanto a la prevención de las verrugas genitales, neoplasias anogenitales y neoplasias de cabeza y cuello (68). Este análisis para la vacunación de niños en Estados Unidos, muestra que con una buena cobertura en niñas preadolescentes (75%), el coste de vacunar a los niños excedería los umbrales convencionales de la utilización óptima de recursos, incluso en condiciones favorables de protección de la vacuna y beneficios en salud. De cuatro estudios (68-71) que evaluaron el coste-efectividad de incluir la vacunación en niños en entornos similares, tres (68-71) hallaron que vacunar los niños y las niñas respecto a vacunar a las niñas solamente era poco probable que fuera coste-efectivo. Por lo tanto, se podría lograr una inmunidad de grupo más coste-efectiva concentrando los recursos en la vacunación de niñas y mujeres, quienes obtendrían potencialmente un mayor beneficio primario de las vacunas.

El beneficio sustancial que aportaría la vacunación de hombres con Gardasil® sería la prevención de las verrugas genitales, así como tratar la cuestión de la equidad, puesto que ambos sexos tienen incidencias similares de estas lesiones (72). La vacunación de hombres también daría respuesta a la idea de que los hombres deben asumir una parte equitativa de los riesgos de salud asociados a la vacunación, aunque de momento estos riesgos parecen ser muy bajos. La limitación de

los datos actualmente disponibles de ensayos clínicos junto con los resultados de la mayoría de análisis de coste-efectividad hace especialmente difícil la toma de decisiones sobre la financiación con fondos públicos de la vacunación de hombres. Actualmente, muchos países han preferido concentrar los recursos, siempre limitados, en la vacunación de niñas adolescentes y mujeres jóvenes.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

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

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

El desarrollo e implementación generalizada de las vacunas VPH en las poblaciones preadolescentes pueden significar el principio de la erradicación del cáncer de cuello de útero a nivel mundial. Queda mucho camino por recorrer, pero si se alcanzan coberturas importantes de vacunación, las perspectivas para la prevención de uno de los principales cánceres en la mujer son muy esperanzadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inglis S, Shaw A, Koenig S. *Chapter 11: HPV vaccines: commercial research □ development*. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/99-105.
2. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK et al. *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions*. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K17-28.
3. Ruiz W, McClements WL, Jansen KU, Esser MT. *Kinetics and isotype profile of antibody responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck aluminum adjuvant*. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005;3:2.
4. Ismaili J, Rennesson J, Aksoy E, Vekemans J, Vincart B, Amraoui Z et al. *Monophosphoryl lipid A activates both human dendritic cells and T cells*. *J Immunol* 2002;168:926-32.
5. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F et al. *Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only*. *Vaccine* 2006;24:5937-49.
6. FUTURE II Study Group. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
7. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. *Lancet* 2006;367:1247-55.
9. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D et al. *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. *Lancet* 2009;374:301-14.
10. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
11. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K et al. *Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial*. *Lancet* 2009;373:1949-57.
12. Skinner R, Verheijen RH, Martens M, Salmeron J, Kittisak W, David MP et al. *Estimating prior HPV-16/18 exposure by age group of women enrolled in phase III clinical trials of GSK□HPV vaccine*. *Conference proceedings EUROGIN 2007 Congress* 2007.
13. GlaxoSmithKline. *A Study to Evaluate Safety, Immunogenicity and Efficacy of GSK Biologicals HPV-16/18 L1/AS04 Vaccine Administered Intramuscularly According to a Three-dose Schedule (0, 1, 6 Month) in Healthy Adult Female Subjects Aged 26 Years and Above*. Available at: <http://Clinical-Trials.gov/show/NCT00294047>. Accessed 10, 2009.
14. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC et al. *Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial*. *JAMA* 2007;298:743-53.
15. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J et al. *Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-9.
16. Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D et al. *Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica*. *Vaccine* 2008;26:4795-808.
17. Ault KA, Future II Study Group. *Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials*. *Lancet* 2007;369:1861-8.
18. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA et al. *Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials*. *Lancet* 2007;369:1693-702.

19. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196:1438-46.
20. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, and 18 L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years.* *J Infect Dis* 2009;199:926-35.
21. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G et al. *The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, and 18 L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years.* *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
22. FDA Food and Drug Administration. Clinical Review of Biologics License Application Supplement for Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant (Gardasil®) to extend indication for prevention of vaginal and vulvar cancers related to HPV types 16 and 18. Table 26 Studies HPV-005, -007, -013 and -015: Analysis of Efficacy Against CIN 2/3 or worse related to ANY HPV type: Restricted Modified Intent to Treat-2 population [RMITT-2] and Modified Intent to Treat population [MITT-3] (Close-Out Data). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Biologics/BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM11274.pdf>. Accessed 11, 2009.
23. Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, Esser MT, Ruiz W et al. *Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions.* *Hum Vaccin* 2007;3:109-15.
24. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu TM, Smith JF et al. *Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine.* *J Virol* 2002;76:7832-42.
25. Pinto LA, Edwards J, Castle PE, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT et al. *Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles.* *J Infect Dis* 2003;188:327-38.
26. Skinner R, Apter D, Chow SN, Wheeler C, Dubin G. *Abstract O-29.01: Cross-protective efficacy of Cervarix against oncogenic HPV types beyond HPV-16/18.* Conference proceedings of the 25th International Papillomavirus Conference. 2009.
27. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al. *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial.* *Lancet* 2007;369:2161-70.
28. De Carvalho NS, Roteli-Martins C, Teixeira J, Naud P, de Borja P, Zahaf T et al. *Immunogenicity and safety of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted vaccine up to 7.3y.* Conference proceedings of the 25th International Papillomavirus Conference 2009.
29. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. *Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms.* *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/106-13.
30. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. *Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine.* *Vaccine* 2007;25:4931-9.
31. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M et al. *HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine.* *Vaccine* 2008;26:6844-51.
32. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. *Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines.* *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K62-7.
33. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F et al. *Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles.* *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1128-37.
34. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. *Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women.* *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
35. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al. *Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant.* *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
36. Merck & Co. I. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of Gardasil (V501 (Human Papilloma Virus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Mid-Adult Women - The FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Cancer) Study. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00090220>. Accessed 12, 2009.
37. Garland SM, Brotherton JM, Skinner SR, Pitts M, Saville M, Mola G et al. *Human papillomavirus and cervical cancer in Australasia and Oceania: risk-factors, epidemiology and prevention.* *Vaccine* 2008;26 Suppl 12:M80-8.
38. Merck & Co. I. Immunogenicity and Safety of Quadrivalent HPV L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women When Administered Alone or Concomitantly With Hepatitis B Vaccine (Recombinant)--the F.U.T.U.R.E. Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00517309>. Accessed 11, 2009.
39. Merck & Co. I. An Open-Label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Gardasil (V501) Given Concomitantly With REPEVAX™ in Healthy Adolescents 11-17 Years of Age. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00337428>. Accessed 11, 2009.
40. Merck & Co. I. An Open-Label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V501 Given Concomitantly With Menactra™ and ADACEL™ in Healthy Adolescents 11-17 Years of Age. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00325130>. Accessed 11, 2009.
41. GlaxoSmithKline. Immunogenicity and Safety Study of GSK Biologicals' HPV Vaccine (GSK-580299) Co-administered With a Commercially Available Vaccine in Healthy Female Adolescents. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00578227>. Accessed 11, 2009.
42. GlaxoSmithKline. Evaluation of the Immunogenicity and Safety of a Commercially Available Vaccine When co-Administered With GlaxoSmithKline Biologicals' HPV Vaccine (580299) in Healthy Female Subjects. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00637195>. Accessed 11, 2009.
43. GlaxoSmithKline. Immunogenicity and Safety Study of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV Vaccine (580299) Co-administered With a Commercially Available Vaccine in Healthy Female Adolescents. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00652938>. Accessed 11, 2009.
44. GlaxoSmithKline. A Randomized, Open Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV Vaccine Co-administered Intramuscularly With Boostrix® and/or Menactra™ in Healthy Female Subjects Aged 11-18 Years. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00369824>. Accessed 11, 2009.
45. GlaxoSmithKline. A Multicentre Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of GSK Biologicals' HPV Vaccine (580299) Co-administered With Boostrix Polio (dTpa-IPV) in Healthy Female Subjects Aged 10-18 Years. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00426361>. Accessed 11, 2009.
46. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E et al. *Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines.* *Vaccine* 2008;26:686-96.
47. GlaxoSmithKline. Result Summary for 111567. Evaluation of the immunogenicity and safety of a commercially available vaccine when co-administered with GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine (580299) in healthy female subjects. Available at: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20294.pdf>. Accessed 11, 2009.
48. GlaxoSmithKline. Result Summary for 107682 HPV. A randomized, open study to evaluate the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV vaccine Co-administered intramuscularly with Boostrix® and/or Menactra™ in healthy female subjects aged 11-18 years. Available at: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/28540.pdf>. Accessed 11, 2009.
49. GlaxoSmithKline. Result Summary for 108464. A multicentre study to evaluate the immunogenicity and safety of GSK Biologicals' HPV vaccine (580299) Co-administered with Boostrix Polio (dTpa-IPV) in healthy female subjects aged 10-18 years. Available at: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20173.pdf>. Accessed 11, 2009.
50. Schwarz T, Garcia-Sicilia J, Carmona A, Malkin JE, Tran M, Peters K et al. *Abstract P629: Co-administration of AS04-adjuvanted HPV-16/18 cervical cancer vaccine with dTpaIPV in 10-18-year-old girls: month 7 results from a randomized trial.* Conference proceedings ESPID 2009 Congress. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:e197.

51. **Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A.** Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/122-31.
52. **Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L** et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K1-16.
53. **Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A.** An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K53-61.
54. **French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J** et al. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer* 2007;96:514-8.
55. **Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA.** Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust* 2008;188:238-42.
56. **Castellsague X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX.** HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009;115(3 Suppl):S15-23.
57. **Schiffman M.** Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer* 2007;111:145-53.
58. **Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, de Sanjose S.** Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62:870-8.
59. **De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S.** Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:1626-36.
60. **Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA** et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
61. **Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G** et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:896-905.
62. **Chin-Hong PV, Palefsky JM.** Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127-34.
63. **Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, Chaturvedi AK, D'Souza G, Gravitt PE** et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008. Washington, D.C. *Head Neck* 2009;31:1393-422.
64. **Giuliano A, Palefsky J.** Abstract O-01.07: Quadrivalent HPV vaccine efficacy against male genital disease and infection. Conference Proceedings of the 25th International Papillomavirus Conference. 2009.
65. FDA Food and Drug Administration. Expanded indication of vaccination in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of genital warts caused by HPV types 6 and 11. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042>. Accessed 11, 2009.
66. EMEA European Medicines Agency. European Public Assessment Report for authorised medicinal products for human use: Gardasil. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>. Accessed 11, 2009.
67. **Garnett GP.** Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005;191 Suppl 1:S97-106.
68. **Kim JJ, Goldie SJ.** Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* 2009;339:b3884.
69. **Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD.** Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
70. **Jit M, Choi YH, Edmunds WJ.** Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008;337:a769.
71. **Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP.** A multi-type HPV transmission model. *Bull Math Biol* 2008;70:2126-76.
72. **Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV.** Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/35-41



Capítulo 11

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

J. M. Bayas¹, M. Campins²

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

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

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

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

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

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

En Europa, el estudio Venice realizado en colaboración con el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) en 2007 (2) ha analizado las políticas de vacunación antigripal estacional en 29 países europeos. Todos ellos recomiendan la vacunación de pacientes con enfermedades crónicas de tipo pulmonar y cardiovascular, un 97% en caso de enfermedad hematológica o metabólica y un 93% ante desórdenes inmunológicos con o sin infección por VIH. Sin embargo, la encuesta no proporciona información acerca de las coberturas existentes en los países analizados.

Gripe

La infección por virus de la gripe puede exacerbar de forma grave enfermedades pulmonares y cardiopulmonares como EPOC, asma e insuficiencia cardiaca congestiva. La infección gripal favorece, además, el desarrollo de neumonías bacterianas, fundamentalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. La neumonía viral gripal primaria es poco común pero muy grave. Se han descrito, además, neumonías mixtas virales y bacterianas (3, 4).

Se ha señalado que los sujetos ancianos representan más del 90% de las muertes por neumonía y gripe (5). Un estudio sobre gripe epidémica realizado en Estados Unidos (6) halló 19.000 muertes asociadas a causas pulmonares y cardiovasculares durante el periodo 1976-1990 y 36.000 defunciones durante 1990-1999. Las tasas estimadas de mortalidad por gripe, por cada 100.000 habitantes, asociadas a las mencionadas causas fueron: 0,4-0,6 en personas de 0-49 años; 7,5 en personas de 50-64 años y de 98,3 en personas de más de 64 años. En todo caso, resulta difícil deslindar el papel relativo de la edad y patologías crónicas de base, ya que ambas características están correlacionadas. Las tendencias actuales a reducir la edad como criterio de vacunación antigripal, iniciada hace algunos años en Estados Unidos, se basan en la estimación de que un tercio de las personas entre 50 y 64 años reúnen condiciones médicas de riesgo (7).



Enfermedad neumocócica

Las personas con ciertas enfermedades de base pueden tener mayor riesgo de desarrollar enfermedades neumocócicas, padecer formas más graves o sufrir mayores complicaciones. Aunque el riesgo mayor corresponde a los sujetos con inmunodeficiencias de diferente tipo y a los asplénicos, afecta también a adultos genéricamente inmunocompetentes con ciertas patologías que requieren cuidados médicos continuados (8). Ello incluye a sujetos con enfermedades crónicas cardiovasculares (como cardiopatía congestiva o cardiomiopatía), respiratorias (como EPOC) o hepáticas (como cirrosis). La diabetes mellitus, que con frecuencia se asocia a disfunciones cardiovasculares o renales, aumenta también el riesgo de enfermedad grave neumocócica.

Hepatitis víricas A y B

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

En 1998, Vento et al (9), publicaron un estudio en el que describían que los pacientes con hepatitis C crónica tenían un riesgo sustancial de desarrollar hepatitis fulminante y muerte cuando resultaban infectados por el virus de la hepatitis A. El estudio realizó un seguimiento de 595 pacientes con enfermedad hepática crónica (B o C), 27 de los cuales sufrieron una sobreinfección por virus de la hepatitis A (VHA). Los 10 pacientes afectados de hepatitis B crónica resolvieron la infección por hepatitis A, mientras que de los 17 pacientes afectados de hepatitis C crónica, 7 (41%) desarrollaron una insuficiencia hepática fulminante y 6 de ellos murieron debido a un necrosis celular hepática masiva (35%).

Algunos estudios (10-13), sin embargo, no encuentran mayor letalidad en la infección por VHA cuando incide en portadores del virus hepatitis C (VHC). Además de la letalidad, un aspecto importante a considerar es la morbilidad y el coste económico que ocasiona; entre el 11% y el 22% de las personas afectadas requieren hospitalización y los adultos con síntomas pierden una media de 27 días de trabajo por episodio (14).

La disponibilidad de una vacuna contra la hepatitis A, segura e inmunogénica, incluso en pacientes con hepatitis crónica, permite considerar la posibilidad de su empleo en las personas con infección crónica por VHC, como ha propuesto Berenguer (15).

La vacunación frente a la hepatitis B en sujetos infectados por el VHC es una cuestión menos controvertida. Según el análisis del tercer "National Health and Nutrition Survey", más del 25% de los pacientes positivos frente al VHC, en Estados Unidos, presentaban marcadores frente a la hepatitis B. Esta proporción era casi seis veces superior a las personas hepatitis C negativas (16). Los estudios publicados de comportamiento de la coinfección virus B y virus C, sugieren que esta coinfección podría tener efectos sinérgicos en la progresión de la enfermedad y el desarrollo de cáncer (17-19).

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

Gripe. Eficacia y efectividad de la vacuna antigripal inactivada

En adultos sanos menores de 65 años la eficacia de la vacunación cuando las cepas circulantes y las contenidas en la

vacuna son antigénicamente similares es de 70%-90% (20, 21). Un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, realizado en personas no institucionalizadas mayores de 59 años halló una eficacia del 58% en la prevención de la enfermedad respiratoria gripal (22).

En personas de más de 64 años, un metaanálisis publicado por Gross et al (23) en 1995 halló con datos de 20 estudios de cohortes una eficacia de 56% (IC95% de 39% a 76%) para prevenir la enfermedad respiratoria, 53% (IC95% de 35% a 66%) para prevenir la neumonía, 50% (IC95% de 28% a 65%) para prevenir la hospitalización y 68% (IC95% de 56% a 76%) para prevenir la muerte. El mismo metaanálisis encontró en los 3 estudios de casos y controles revisados eficacias de 32% a 45% para prevenir la hospitalización por neumonía, de 31% a 65% para prevenir las muertes hospitalarias por neumonía y gripe, de 43% a 50% para prevenir las muertes hospitalarias por todas las causas respiratorias y de 27% a 30% para prevenir las muertes por todas las causas.

Otros estudios han corroborado la efectividad de la vacunación para prevenir las complicaciones secundarias y reducir el riesgo de hospitalización y muerte, relacionada con la gripe en personas con y sin condiciones médicas de riesgo (como enfermedad cardíaca y diabetes) (24-26).

En personas institucionalizadas (residencias geriátricas, etc.), la efectividad de la vacunación para prevenir la enfermedad grave, las complicaciones y la hospitalización ha sido estimada en 50%-60% para prevenir la hospitalización por neumonía y 80% para prevenir la muerte (27).

Enfermedad neumocócica. Eficacia y efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente

Los adultos con enfermedades cardiovasculares responden de forma similar a los sujetos sanos a la vacunación antineumocócica (28). La respuesta en los sujetos con EPOC ha sido más limitada según algunos estudios (29). En los sujetos con diabetes, la inmunogenicidad de la vacuna 23-valente es similar a la de los sujetos sanos (30). Generalmente, la respuesta en anticuerpos es también adecuada en pacientes con alcoholismo crónico y cirrosis (31).

La eficacia y la efectividad de la vacunación antineumocócica 23 valente ha sido muy controvertida. Estudios de casos y controles han encontrado una efectividad para la prevención de la enfermedad neumocócica invasora por los serotipos incluidos en la vacuna, entre un 56% y un 81% (8). La efectividad de la vacuna estaría en torno al 75% (65% a 84%) en pacientes con diabetes mellitus, coronariopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC o asplenia.

En la Tabla I se recogen diversos estudios observacionales realizados en pacientes adultos con afecciones diversas (32-39). La mayor parte de ellos han hallado protección frente a la enfermedad invasora en pacientes inmunocompetentes.

Algunos estudios realizados en personas con enfermedad respiratoria crónica, han demostrado además que el empleo concomitante de vacuna antineumocócica y antigripal podría tener un efecto aditivo en la protección conferida. Así, un estudio de Nichol (40) halló una reducción del 63% (IC95% 29-80) en la hospitalización por neumonía y una reducción del 81% (IC95% 68-88) en la mortalidad respecto a los pacientes que no habían recibido ninguna de las vacunas. La reducción para estas mismas entidades en los pacientes vacunados sólo con vacuna antigripal fue de 52% (IC95% 18-72) y 70%


Tabla I. Eficacia y efectividad de la vacuna antineumocócica

Estudio	Población	Diseño	Infección estudiada	% (IC95%)
Shapiro et al, 1984	Pacientes hospital	Casos-controles	Infección invasora	67 (13-87)
Forrester et al, 1987	Pacientes hospital Pacientes con bacteriemia	Casos-controles Cohortes indirectas	Bacteriemia Bacteriemia	<0 (<0-35) <0 (<0-55)
Sims et al, 1988	Pacientes hospital	Casos-controles	Infección invasora	70 (37-86)
Gable et al, 1990	> 49 a. en riesgo	Cohortes retrospectivo	Neumonía	69 (20-91)
Shapiro et al, 1991	Pacientes hospital	Casos-controles	Infección invasora Todos los pacientes Inmunocomprometidos Inmunocompetentes 65-74 años	56 (42-67) 21 (<0-60) 61 (47-72) 80 (51-92)
Shapiro et al, 1991	Pac. con infec. Invasora	Cohortes indirectas	Infección invasora Todos los pacientes Inmunocomprometidos Inmunocompetentes 65-74 años	48 (3-72) <0 (<0-64) 62 (24-81)
Butler et al, 1993	Pacientes con meningitis	Cohortes indirectas	Bacteriemia/meningitis Todos los pacientes Inmunocomprometidos Inmunocompetentes ≥ 65 años	57 (45-66) 49 (22-67) 49 (23-65) 75 (57-85)
Farr et al, 1995	Pacientes con bacteriemia, enfermedad crónica o ≥ 65 años	Casos-controles	Bacteriemia	81 (34-94)
Nichol et al, 1999	≥ 65 años con EPOC	Cohortes históricas	Neumonía	43 (16-62)

(IC95% 57-89) respectivamente. La reducción para estas mismas entidades en los pacientes vacunados sólo con vacuna antineumocócica fue de 27% (IC95% 13-52) y 34% (IC95% 6-54) respectivamente.

Eficacia y efectividad de la vacuna antihepatítica A y antihepatítica B

Según Sjogren (41), la hepatitis A es la causa de muerte de entre 100 y 150 norteamericanos al año, siendo esta mortalidad superior entre la población anciana y los portadores de hepatopatías crónicas. La tasa de letalidad entre la población mayor de 49 años se cifra en el 1,8%, en contraste con el 0,3% para el conjunto de la población.

Un estudio realizado por Keeffe et al (42) en pacientes portadores de una hepatopatía observó que las tasas de seroconversión conseguidas con la vacuna en este grupo de población se situaban entre el 94,3% y el 97,7% en comparación con el 98,2% alcanzado en población sana. El estudio de la seguridad de la vacuna en personas con hepatitis C demostró que la aparición de reacciones adversas era similar a la hallada en la población general (42). La inmunogenicidad de la vacuna, evaluada en términos de tasa de seroconversión y media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-VHA mostró que las personas con hepatopatía crónica creaban anticuerpos a títulos protectores, aunque inferiores a los generados por la población general. Se sugería, no obstante, la determinación posvacunal de anti-VHA en estos pacientes para asegurar la respuesta (42).

Algunos estudios han señalado que los pacientes coinfectados por los virus de las hepatitis B y C podrían mostrar resistencia al tratamiento con interferón, a diferencia de la buena respuesta al mismo cuando los pacientes están infectados por un único virus (18, 43). En esta situación, la necesidad de vacunar contra la hepatitis B a los pacientes infectados por virus C no da lugar a muchas dudas; disponemos para ello de una de las vacunas más seguras, incluso en pacientes con hepatitis C crónica (44, 45). Un estudio observacional de casos y controles ha sugerido que la respuesta a la vacunación estaría negativamente asociada a elevados niveles de replicación del VHC (46).

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Gripe. Recomendaciones

Numerosos organismos, servicios de Salud Pública y sociedades científicas de diferentes países recomiendan la vacunación antigripal a niños y adultos inmunocompetentes con las siguientes condiciones médicas (47):

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



- Personas que han requerido seguimiento médico regular u hospitalización por enfermedades crónicas renales.

En la Figura 1 se muestran las recomendaciones europeas de vacunación antigripal estacional, recogidas en el ya referido estudio Venice realizado en colaboración con el ECDC.

Enfermedad neumocócica. Recomendaciones

Numerosos organismos, servicios de Salud Pública y sociedades científicas de diferentes países (8, 48) recomiendan la vacunación antineumocócica a niños mayores de 2 años y adultos inmunocompetentes con enfermedades crónicas con riesgo incrementado de sufrir enfermedad neumocócica o sus complicaciones. Incluye enfermedades como: cardiopatía crónica (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva o miocardiopatía), neumopatía crónica (p. ej., EPOC o enfisema), diabetes mellitus, alcoholismo, hepatopatía crónica o fístulas de LCR.

Asimismo, los *Centers for Disease Control and Prevention* han emitido directrices sobre el grado de evidencia epidemiológica en la recomendación de la vacunación y de la revacunación (8). En la Tabla II se presentan estas recomendaciones. La recomendación de vacunación de adultos inmunocompe-

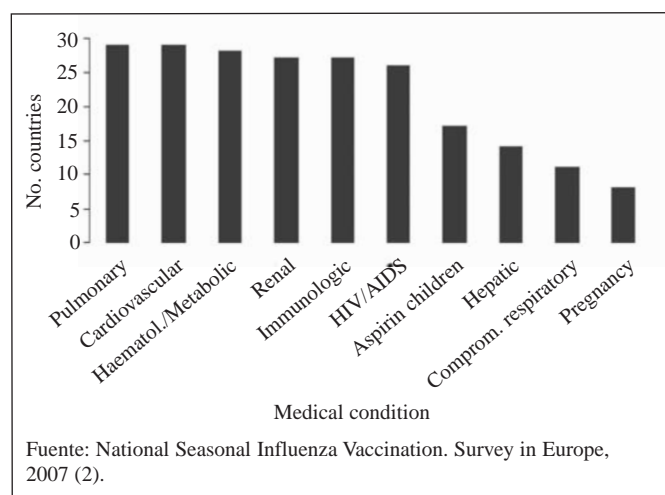


Figura 1. Número de países europeos que recomiendan la vacunación antigripal estacional según condición médica, enero de 2008

tentes que padecen enfermedades crónicas tiene una sólida evidencia epidemiológica. En razón de la enfermedad, no se requieren dosis adicionales de recuerdo, a diferencia de lo que sucede con los pacientes que no son inmunocompetentes.

Alguno de los trabajos referidos, como el de Butler et al (37), han estudiado la efectividad de la vacunación frente a la enfermedad invasora en pacientes con patologías seleccionadas. La efectividad sería de 84% (IC95% 50-95) para la diabetes mellitus, de 77% (IC95% 14-95) en pacientes asplénicos, de 65% (IC95% 26-83) en la EPOC, de 73% (IC95% 23-90) en pacientes con enfermedades cardiovasculares y de 75% (IC95% 57-85) en personas de más de 65 años. Para el conjunto de pacientes la eficacia protectora frente a la enfermedad invasora sería de 57% (IC95% 45-66).

Hepatitis Víricas A y B. Recomendaciones

En 1996, el ACIP recomendó la inmunización contra la hepatitis A de todos los pacientes con enfermedad hepática crónica (14). Esta recomendación estaba basada en la presunción de que ante una enfermedad hepática crónica preexistente, cualquier agresión adicional a un tejido hepático, ya dañado, sería peor tolerada.

Previamente, en 1995, la OMS había recomendado que la vacuna de la hepatitis A debía ser considerada en personas con hepatopatía crónica de origen vírico o debida a otras causas (49).

Se recomienda la determinación posvacunal de anti-VHA en estos pacientes para asegurar la respuesta (42).

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

Es preciso tener en cuenta las características propias de la población infectada por VHC. En países como España, una gran mayoría tienen más de 50 años (51), por lo que un gran porcentaje de ellos tendrán anticuerpos frente a la hepatitis A (52) y algunos frente a la hepatitis B (52). No obstante parece recomendable el estudio de marcadores de los VHA y VHB en los sujetos con hepatopatía B o de otra naturaleza para actuar en consecuencia.

Tabla II. Recomendaciones de vacunación y revacunación con vacuna antineumocócica

Grupo	Recomendación de vacunación	Revacunación
Inmunocompetentes		
Mayores de 64 años	A	Si, ≥ 5 años después (si 1ª dosis < 65 años)
Enfs. cardiovasculares, EPOC, diabetes	A	No
Enf. hepática cr., fístula cerebroespinal	B	No
Asplenia funcional o anatómica	A	Si, ≥ 5 años después (3 a. si 1ª dosis ≤ 10 a.)
No inmunocompetentes		
Todos	C	Si, ≥ 5 años después (3 a. si 1ª dosis ≤ 10 a.)

A: Sólida evidencia epidemiológica. B: Moderada evidencia. C: Efectividad no probada



CONCLUSIONES

En los adultos inmunocompetentes que padecen enfermedades crónicas como cardiovasculopatías, EPOC, diabetes o hepatopatía crónica, está recomendada la vacunación antitetánica-antidiftérica con las dosis pertinentes según antecedentes de vacunación (53, 54).

La vacunación antigripal está recomendada en todos estos pacientes.

La vacunación antineumocócica está recomendada en todos estos pacientes. El asma no constituiría una indicación de vacunación antineumocócica, pero sí antigripal (55).

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Singleton JA, Greby SM, Wooten KG, Walker FJ, Strikas R. *Influenza, pneumococcal, and tetanus toxoid vaccination of adults -United States, 1993-7*. MMWR CDC Surveill Summ 2000; 49:39-62.
- National Seasonal Influenza Vaccination. Survey in Europe, 2007. Collaboration between VENICE project and ECDC. <http://venice.cineca.org/Influenza Study Report v1.0.pdf>
- Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. *Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine*. Clin Infect Dis 2003; 36:169-74.
- Douglas RG Jr. *Influenza in man*. In: Kilbourne E, editor. *Influenza viruses and influenza*. New York, NY: Academic Press, Inc., 1975: p. 395-418.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. *Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States*. JAMA 2003;289:179-86.
- Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. *Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution*. J Infect Dis 1998;178:53-60.
- O'Mara D, Fukuda K, Singleton JA. *Influenza vaccine: ensuring timely and adequate supply*. Infect Med 2003;20:548-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1997;46(RR-8):1-25.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzini G, Ferraro T, Concia E. *Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C*. N Engl J Med 1998;338:286-290.
- Hasle G, Hoel T, Jensenius M. *Mortality of hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies*. Lancet 1998;351:1888.
- Helbling B, Kammerlander R, Renner EL. *Acute hepatitis A (AHA) in patients with chronic hepatitis C: No increased case-fatality rate*. Hepatology 1998;28:276A.
- Asselah T, Bernauau J, Marinot, Peignoux M, Durand F, Pham BN, Le Breton V, Benhamou JP et al. *Lack of evidence of hepatitis C virus infection in patients with severe acute hepatitis A*. Hepatology 1998;28:367A.
- Battegay M, Naef M, Burcher HC. *Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C*. N Engl J Med 1998;338:1771-2.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1996;45 (RR.15):1-30.
- Berenguer M, Wright TL. *Are HCV-Infected individuals candidates for hepatitis A vaccine?* Lancet 1998;351:924-5.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United-States 1988 through 1994*. N Engl J Med 1999;341:557-62.
- Tassapoulus NC, Papatheodoridis G, Katsoulidou A, Delladetsima J, Sypsa V, Toulomi G, Nikandros M, Hatzakis A. *Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C*. Hepatogastroenterology 1998;45:1678-83.
- Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. *Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C liver disease*. N Engl J Med 1999;341:22-6.
- Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzononou A, Zavitzanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatziyannis S. *Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma*. JAMA 1991;265:1974-6.
- Palache AM. *Influenza vaccines: a reappraisal of their use*. Drugs 1997;54:841-56.
- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. *Prevention and early treatment of influenza in healthy adults*. Vaccine 2000;18:957-1030.
- Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knotnerus JA. *Efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. JAMA 1994;272:1661-5.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. *Efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1995;123:518-27.
- Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. *Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans*. J Infect Dis 2001;184:665-70.
- Hak E, Nordin J, Wei F, et al. *Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations*. Clin Infect Dis 2002;35:370-7.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. *Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly*. N Engl J Med. 2003;348:1322-32.
- Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. *Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study*. Am J Epidemiol 2001;154:155-60.
- Doing A, Griffin D, Jacobson JA, Amber IJ, Gilbert E. *B-cell function in chronic heart failure: antibody response to pneumococcal vaccine*. J Card Fail 2001;7:318-21.
- Bruyn GA, Hiemstra PS, Matze-van der Lans A, van Furth R. *Pneumococcal anticapsular antibodies in patients with chronic cardiovascular and obstructive lung disease in The Netherlands*. J Infect Dis 1990;162:1192-4.
- Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM, Scherthaner G, Eibl MM. *Impaired primary immune response in type-1 diabetes: results from a controlled vaccination study*. Clin Immunol 2002;103:249-59.
- McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. *Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation*. J Infect Dis 2000;181:757-60.
- Shapiro ED, Clemens JD. *A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections*. Ann Intern Med 1984; 101:325-30.
- Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. *Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population*. Am J Med 1987;83:425-30.
- Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly*. Ann Intern Med 1988;108:653-7.
- Gable CB, Holzer SS, Engelhart L, Friedman RB, Smeltz F, Schroeder D, Baum K. *Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings*. JAMA. 1990;264:2910-5.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine*. N Engl J Med 1991;325:1453-60.
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. *Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations*. JAMA 1993;270:1826-31.



38. **Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al.** *Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study.* Arch Intern Med 1995;155:2336-40.
39. **Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A.** *The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease.* Arch Intern Med 1999;159:2437-42.
40. **Nichol KL.** *The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease.* Vaccine 1999;17 (Suppl 1):S91-3.
41. **Sjogren MH.** *Preventing acute liver disease in patients with chronic liver disease.* Hepatology 1998;27:887-8.
42. **Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fourneau M, Safary A, Clemens R, Krause DS.** *Safety and immunogenicity of Hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease.* Hepatology 1998;27:881-6.
43. **Zignengo AL, Fontana R, Puliti S, barbagli S, Monti M, Carccia g, Gianelli F, Giannini C, Buzzelli G, Brunetto MR, Bonino F, Gentilini P.** *Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and C virus coinfection.* Arch Virol 1997;142:535-44.
44. **Lee SD, Chan YC, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ.** *Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C.* J Med Virol 1999;59:463-8.
45. **Wiedmann M, Liebert UG, Porst H, Wiese M, Schroeder S, Halm U, Miesner J, Berr F.** *Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C.* Hepatology 2000;31:230-4.
46. **Leroy V, Bourliere M, Durand M, Abergel A, Tran A, Baud M, et al.** *The antibody response to hepatitis B virus vaccination is negatively influenced by the hepatitis C virus viral load in patients with chronic hepatitis C: a case-control study.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:485-9.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule-United States, October 2004-September 2005. MMWR 2004;53:Q1-4.
48. WHO. Pneumococcal vaccines. Position paper (<http://www.who.int/vaccines-documents/PP-WER/wer7423.pdf>)
49. Anon. Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1995;73:15-20.
50. **Chlabicz S, Grzeszczuk A.** *Hepatitis B virus vaccine for patients with hepatitis C virus infection.* Infection 2000;28:341-5.
51. **Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jar-di R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J.** *Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal.* Med Clin (Barc) 2002;119:90-5.
52. **Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Dominguez A, Batalla J, Taberner JL, Espuñes J.** *Cambios en la seroepidemiología de la infección por virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-96. Implicaciones para nuevas estrategias de vacunación.* Med Clin (Barc) 1999;112:406-8.
53. **Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, Vidal J, Batalla J, Asenjo MA, Salleras LI.** *Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary?* Epidemiol Infect 2001;127:451-60.
54. Vacuna de difteria y tétanos. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social. Febrero 2009 (http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf)
55. <http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf>

Capítulo 12

VACUNACIONES EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS GRAVES

M. Campins¹, J. M. Bayas²

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

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

MAGNITUD DEL PROBLEMA Y BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vacunación de pacientes con inmunodeficiencias primarias

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

Grupo 1 – Inmunodeficiencias graves

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

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

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

Grupo 2 – Inmunodeficiencias moderadas

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

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

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

Grupo 3 – Inmunodeficiencias inespecíficas

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

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

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

Grupo 4 – Inmunodeficiencias no definidas

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

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

Vacunación de pacientes con leucemias y tumores sólidos

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

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

Asimismo, las radiaciones ionizantes provocan lesiones sobre el DNA del núcleo de las células, imposibilitando su reproducción mediante su división por mitosis. A pesar de que las dosis fraccionadas de radiación permiten que se produzca la reparación de la mayoría de las células entre sucesivas exposiciones, no ocurre igual con los linfocitos, ya que son altamente radiosensibles y acumulan las dosis de radiaciones anteriores, con la consiguiente muerte celular. La muerte de estos linfocitos imposibilita, por tanto, la formación de anticuerpos vacunales que se producen con la participación de estas células. El intervalo que debe respetarse entre el

tratamiento con radioterapia y la inmunización con vacunas atenuadas se desconoce, pero se cree que puede variar con la dosis de radiación recibida. En general, parece prudente respetar un intervalo de 3 meses y después de la vacunación determinar el título de anticuerpos séricos para confirmar la protección (1, 2, 6).

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

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

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

Aunque la vacuna de la varicela no se aconseja de forma sistemática en las personas susceptibles afectas de enfermedades inmunosupresoras, por tratarse de una vacuna atenuada, en los últimos años se han publicado diversos estudios en que se evalúa la seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna en pacientes con leucemia en remisión (21) y en enfermos con tumores sólidos (22). No está contraindicada su administración en pacientes susceptibles con leucemia en remisión y con una cifra de linfocitos superior a $1.200/\text{mm}^3$ y de plaquetas superior a $100.000/\text{mm}^3$. En caso de estar recibiendo quimioterapia, ésta debe suspenderse una semana antes y no reiniciarla hasta una semana después de la vacunación (23, 24). La utilización de dos dosis separadas por tres meses ha mostrado ser más inmunógena que una sola dosis (11). Debe tenerse en cuenta que todos estos estudios se han realizado en niños y prácticamente no se dispone de datos sobre la utilización de esta vacuna en adultos inmunodeprimidos. Aunque se ha descrito la transmisión secundaria del virus vacunal a partir de personas que desarrollan exantema posvacunal, sólo se ha confirmado en tres casos (25), por lo que la existencia de un individuo inmunode-

primido en una familia no es una contraindicación para la vacunación de otros miembros de la familia. Sólo en el caso de que las personas vacunadas desarrollen un exantema vacunal, éstas deben evitar el contacto con inmunodeprimidos.

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

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

PROGRAMAS VACUNALES RECOMENDADOS Y RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Las únicas recomendaciones oficiales en las que se individualizan los criterios de vacunación para diferentes tipos de enfermedades inmunosupresoras son las elaboradas por el Grupo de Trabajo del *Royal College of Pediatrics and Child Health* (2002) (10) :

Pacientes con inmunodeficiencias primarias

Grupo 1 (Inmunodeficiencias graves)

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

Grupo 2 (Inmunodeficiencias moderadas)

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

Grupo 3 (Inmunodeficiencias inespecíficas)

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

Grupo 4 (Inmunodeficiencias no definidas)

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

Pacientes con leucemias y tumores sólidos

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

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

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

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

- En este momento se recomienda dar una dosis de recuerdo de las vacunas inactivadas que se hubieran administrado durante el periodo anterior (difteria, tétanos, tos ferina, Hib, poliomielitis, antimeningocócica...).
- Las vacunas atenuadas no están contraindicadas en este periodo.
- Si el paciente había sido previamente vacunado con BCG y pertenece a un grupo de alto riesgo de tuberculosis, se realizará la prueba de la tuberculina, y en caso de ser negativa, se procederá a la revacunación.

- La vacuna de la varicela puede administrarse con seguridad si se cumplen las siguientes condiciones: a) cifra de linfocitos $>0,7 \times 10^9/l$, b) no tratamiento inmunosupresor en la semana previa o posterior a la vacunación, y c) no tratamiento con corticoides en las dos semanas posteriores a la vacunación.

CONCLUSIONES

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ljungman P.** Vaccination in the immunocompromised host. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P (eds.). Vaccines, 5ª ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2008: 1403-16.
2. **de Juanes JR, Arrazola P.** Vacunaciones en pacientes inmunodeprimidos. En: Salleras L (ed.). Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones (2ª ed.). Masson, Barcelona 2003:877-87.
3. **Feldman S, Gigliotti F, Shenep J** et al. Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. J Infect Dis 1990;161:926-31.
4. **Elting LS, Whimbey E, Lo W** et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. Support Care Cancer 1995;3:198-202.
5. **Ljungman P, Andersson J, Aschan J** et al. Influenza A in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1993;17:244-7.
6. CDC. Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993 (RR-42);4:1-18.
7. CDC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 2002;51(RR-2):1-36.
8. **Hartkamp A, Mulder AH, Rijkes GT, Van Velzen-Blad H, Biesma DH.** Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccination in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine 2001;19:1671-7.



Medicina Preventiva

9. **Pirofski LA, Casadevall A.** *Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host.* Clin Microbiol Rev 1998;11:1-26.
10. Working Party of the Standing Committee on Immunisation and Infection of the Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the Immunocompromised Child. Best Practice Statement, 2002.
11. CDC. Prevention of varicella: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48(RR-6):1-5.
12. **Frederiksen B, Specht L, Henrichsen J** et al. *Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with early stage Hodgkin's disease.* Eur J Haematol 1989;43:45-9.
13. **Addiego JJ, Ammann A, Schiffman G** et al. *Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease.* Lancet 1980;2:450-2.
14. **Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN** et al. *Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma.* Br J Cancer 2000;82:1261-5.
15. **Molrine DC, George S, Tarbell N** et al. *Antibody response to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin's disease.* Ann Intern Med 1995;123:828-4.
16. **Chan C, Molrine D, George S** et al. *Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease.* J Infect Dis 1996;173:256-8.
17. **Anderson H, Petrie K, Berrisford C** et al. *Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer.* Br J Cancer 1999;80:219-20.
18. **Brydak LB, Guzy J, Starzyk J** et al. *Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer.* Support Care Cancer 2001;9:65-8.
19. **Brydak LB, Calbecka M.** *Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders.* Leuk Lymphoma 1999;32:369-374.
20. **Lo W, Whimbey E, Elting L** et al. *Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:778-82.
21. **Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S.** *The varicella vaccine. Clinical trials in immunocompromised individuals.* Infect Dis North Am 1996;10:583-94.
22. **Heath RB, Malpas JS, Kangro HO, Ward A, McEniery JM, Kingston JE.** *Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumours.* Arch Dis Child 1987;62:569-72.
23. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Varicella vaccine update.* Pediatrics 2000;105:136-41.
24. **LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA.** *Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada.* J Infect Dis 1996;174(suppl):320-3.
25. **Wise RP, Salive ME, Braun MM** et al. *Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine.* JAMA 2000;284:1271-9.
26. CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. MMWR 1996;45(RR-12):1-35.
27. **Al-Bhlal LA.** *Pathologic findings for bacille Calmette-Guerin infections in immunocompetent and immunocompromised patients.* Am J Clin Pathol 2000;113:703-8.



Capítulo 13

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

M. Campins¹, JM. Bayas²

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

²Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic Barcelona

RIESGO DE PADECER DETERMINADAS ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES O SUS COMPLICACIONES

Se estima que cada año se realizan a nivel mundial unos 70.000 trasplantes de órgano sólido. En 2008, en España, se registraron 1.577 donantes de órgano sólido (tasa de 34,2 por millón de población), lo que permitió la realización de los siguientes trasplantes: 2.229 de riñón, 1.108 de hígado, 292 de corazón, 192 de pulmón y 110 de páncreas (1). El aumento del número de este tipo de trasplantes en los últimos 15 años y la mayor supervivencia de los pacientes, los cuales van a estar sometidos a tratamientos inmunosupresores durante largos periodos de tiempo, requieren la adopción de medidas de prevención de infecciones, potencialmente graves.

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

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

Sin embargo, la eficacia, la efectividad y la seguridad vacunal, así como las pautas o esquemas más idóneos no se conocen suficientemente en este grupo de pacientes. Además, la mayoría de estudios se han realizado en niños y hay pocos datos de pacientes adultos. Cuestiones tales como "si los tratamientos inmunosupresores pueden disminuir la inmunidad adquirida por las vacunaciones administradas antes del trasplante, si la inmunización postrasplante es efectiva, y si las vacunas, tanto las atenuadas como las inactivadas, son seguras en estos pacientes y, en especial, si pueden interferir en el funcionalismo del órgano trasplantado", necesitan todavía respuestas más precisas. Por otra parte, problemas clínicos como la hipogammaglobulinemia que aparece en receptores de trasplante renal, cardiaco o pulmonar se ha asociado a una menor respuesta a las vacunas antineumocócica, antitetánica y antidiftérica (3).

Los profesionales que atienden a estos pacientes han de revisar periódicamente la situación vacunal, así como los cambios en los calendarios recomendados, ya que algunos de estos enfermos no han seguido las pautas indicadas para su edad, por padecer enfermedades crónicas o por estar gravemente enfermos. En general, se dispone de pocos protocolos de vacunación consensuados para el receptor de un trasplante de órgano sólido (4, 5), a diferencia del receptor de un trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), para el que hay calendarios vacunales bien desarrollados, elaborados por grupos de expertos multidisciplinares (6, 7). Además, existen diferencias importantes entre ambos tipos de trasplantes que hacen que los protocolos de vacunación no sean extrapolables; la inmunodeficiencia del TPH es más profunda y rápida, pero de menor duración que la del trasplante de órgano sólido, la cual debe mantenerse durante toda la vida, ya que casi nunca se consigue tolerancia inmune. Estas diferencias de reconstitución inmune dan lugar a estrategias distintas de inmunización.

En este capítulo se incluye una revisión de las vacunas indicadas en pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido y se establecen unas recomendaciones según las evidencias científicas disponibles.

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VACUNACIÓN

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

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

- La vacunación precoz y completa antes del trasplante es un punto fundamental, y a veces hay que recurrir a pautas aceleradas. Si un paciente candidato a recibir un trasplante está incompletamente vacunado para su edad, no es necesario reiniciar las pautas vacunales, sino continuarlas desde el momento en que se interrumpieron. Deben revisarse tanto las vacunas sistemáticas como las específicas según el órgano enfermo, es decir, las recomendadas en las patologías crónicas (9).



- El tipo de tratamiento inmunosupresor es un determinante importante en la respuesta inmune a las vacunas, como han indicado algunos estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante (10, 11). Los inmunosupresores interfieren en la respuesta de las células B, la cual es importante para la inmunogenicidad vacunal, tanto de forma directa como a través de su potencial antiproliferativo o de su impacto en las células T-helper y citoquinas como IL-2, IL-4, IL-5 producidas por las células helper CD-4 que estimulan la proliferación de células B (10).
- El tratamiento con corticosteroides, si se administra durante un periodo de tiempo inferior a dos semanas, o a dosis no inmunosupresoras (menos de 20 mg/día) o a dosis fisiológicas (corticoterapia sustitutiva), o cuando se administran por vía tópica o local, no contraindica las vacunas atenuadas. Si se administran a dosis inmunosupresoras durante más de 14 días se recomienda retrasar la inmunización con vacunas atenuadas hasta un periodo mínimo de un mes de la finalización de la corticoterapia (12).
- Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, ni antes ni después del trasplante. Sin embargo, la respuesta inmune puede ser subóptima, en relación con la observada en las personas inmunocompetentes, y el paciente puede necesitar dosis mayores o revacunaciones. El resultado es un menor porcentaje de seroconversión, unas concentraciones más bajas de anticuerpos, una disminución más rápida de los mismos y, en consecuencia, una menor protección vacunal.
- Las vacunas atenuadas (triple vírica, polio oral, varicela, fiebre amarilla, BCG, antitifoidea oral y anticolérica) están contraindicadas después del trasplante, por lo que su administración debe hacerse antes del mes previo al trasplante, en los pacientes susceptibles, si no reciben tratamiento inmunosupresor.
- La administración de una vacuna durante la fase de inmunodepresión importante del paciente requiere la revacunación cuando su estado inmune se recupere.
- Los pacientes que han recibido transfusiones de sangre o hemoderivados, o inmunoglobulinas, no podrán ser inmunizados con vacunas atenuadas hasta que transcurra un periodo de tiempo entre 3 y 11 meses, según el tipo y la dosis del hemoderivado o de la inmunoglobulina recibido. No deben administrarse inmunoglobulinas en las 2 semanas posteriores a la inmunización con una vacuna atenuada, excepto si el beneficio de su administración es superior al de la vacunación; en esta circunstancia se revacunarán una vez transcurrido el periodo de tiempo citado anteriormente (3-11 meses).
- El cribado serológico antes del trasplante y el control de la respuesta vacunal son útiles en los pacientes candidatos o sometidos a un trasplante de órgano sólido.
- Teóricamente, un estímulo antigénico en el paciente trasplantado puede desencadenar una respuesta inmune no específica, que aumente el riesgo de rechazo. Aunque los datos disponibles en la literatura en general no apoyan esta hipótesis, algunos estudios habían sugerido que la vacuna antigripal y el toxoide tetánico se habían asociado a algún caso de rechazo (13, 14). Estudios más recientes no confirman esta asociación y sugieren que son las infecciones víricas intercurrentes, más que las vacunas, la causa del rechazo (15, 16). En general, sin embargo, se recomienda retrasar la inmunización hasta que exista una

función estable del injerto, lo cual no ocurre hasta 6 meses después del trasplante (17). Además, el momento idóneo para el inicio o la continuación de las vacunaciones debe ajustarse según el tratamiento inmunosupresor. Algunos equipos de trasplante renal no inician las inmunizaciones hasta un año después del trasplante, cuando se ha reducido la dosis de prednisona.

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

Vacunas atenuadas

En general, las vacunas de microorganismos atenuados están contraindicadas después del trasplante, por lo que su administración se debe hacer antes del mes previo al trasplante en los pacientes susceptibles, si no reciben tratamiento inmunosupresor (12, 17-19). Algunos autores consideran un periodo de dos semanas previas al trasplante (20), pero otros sugieren un intervalo de seguridad de hasta 24 semanas (21).

Vacuna antisarampión-rubéola-parotiditis (triple vírica)

En los países desarrollados, la incidencia de estas infecciones ha disminuido notablemente gracias a la inmunización sistemática. La circulación de estos virus es actualmente muy baja entre la población, por lo que es improbable su transmisión al paciente trasplantado. Sin embargo, el riesgo de complicaciones y su gravedad potencial en estos pacientes son importantes (17).

La administración de vacuna triple vírica a niños con insuficiencia renal terminal y en los sometidos a diálisis produce porcentajes de seroconversión del 80% para el sarampión y la rubéola, y del 50% para la parotiditis (22). No se han descrito complicaciones asociadas a la vacuna en el pretrasplante; sin embargo, la ausencia de datos que evalúen su seguridad en el postrasplante contraindica su utilización durante este periodo. Únicamente podría considerarse en pacientes con alto riesgo de exposición que reciban dosis bajas de inmunosupresores, y siempre después de una cuidadosa valoración del riesgo/beneficio (10).

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

Pauta postrasplante. La vacuna está contraindicada en el paciente trasplantado, ya que los datos que apoyan su seguridad y eficacia después del trasplante son limitados. Los estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos indican la seguridad de la inmunización a los 2 años del trasplante, si no hay rechazo ni tratamiento inmunosupresor (6). Sin embargo, los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido reciben tratamiento



inmunosupresor en mayor o menor grado durante toda la vida, por lo que resulta muy difícil encontrar el momento idóneo para la inmunización con vacunas atenuadas.

Vacuna antivariçela

El riesgo de complicaciones asociadas a la varicela en los pacientes inmunodeprimidos en general justifica la necesidad de conocer la presencia de inmunidad natural y proceder a la vacunación antes del trasplante en los pacientes seronegativos (23, 24).

Aunque la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna de la varicela no se ha estudiado en adultos sometidos a trasplante, se ha utilizado en enfermos con enfermedades hematológicas y en niños con infección por el VIH en fases iniciales de la infección con buena respuesta serológica y sin efectos adversos. Un estudio realizado en 704 niños sometidos a trasplante renal mostró que la vacunación pretrasplante fue efectiva para reducir la incidencia de varicela (45% en los no vacunados vs 12% en los vacunados), sin observarse efectos adversos importantes (23). En este mismo estudio se observó que la incidencia de herpes zóster era inferior en los vacunados (7%) que en los que padecieron la infección natural (38%).

Pauta pretrasplante. La posología en los pacientes inmunodeprimidos que puedan recibir la vacuna es de 2 dosis, independientemente de la edad, administradas con un intervalo de 1-3 meses. La estrategia más efectiva es vacunar precozmente antes del trasplante, entre 1 y 3 meses, pero nunca menos de 4 semanas antes del mismo (10, 25).

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

Los enfermos trasplantados susceptibles expuestos a un contacto con varicela deben recibir inmunoglobulina hiperinmune lo antes posible después del contacto y preferentemente en las primeras 96 horas (26). La no disponibilidad de este preparado en España y la necesidad de su obtención a través de medicación extranjera comporta que en la mayoría de ocasiones no pueda administrarse en el plazo de tiempo indicado, por lo que puede sustituirse por inmunoglobulina polivalente intravenosa (100-200 mg/kg), que contiene un elevado título de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (27).

La vacunación de los contactos familiares susceptibles contribuye a reducir el riesgo de exposición (26). El riesgo de transmisión del virus vacunal es muy bajo y sólo existe si aparece exantema vacunal, en cuyo caso se recomienda separar al paciente trasplantado de la persona vacunada.

Vacunas inactivadas

Vacunas antidiftérica-antitetánica (dT)

Se dispone de pocos datos sobre la respuesta a la primovacuna frente a la difteria y el tétanos en el paciente trasplantado. En estudios realizados para valorar la respuesta a la primovacuna con dT comparada con la obtenida en controles sanos, en niños antes y después de un trasplante hepático, se obtienen porcentajes de respuesta similares (95% al mes y 93% a los 6 meses, frente a la difteria, y 100% para el tétanos); no se aprecian ni mayor reactogenicidad ni episodios de rechazo agudo del injerto (28). Sin embargo, Pedrazzi et al han observado una pérdida de anticuerpos antidiftéricos en el

postrasplante renal inmediato (40% a los 6,5 meses), que indica la utilidad de determinar la respuesta y la necesidad de administrar una dosis de recuerdo (29). Resultados similares se observan en el estudio de Huzly et al (30), realizado en adultos trasplantados renales, con buena inmunogenicidad frente al toxoide tetánico y persistencia de la protección a los 12 meses, pero con porcentajes de respuesta del 88,5% frente al toxoide diftérico y descenso por debajo del nivel de protección hasta el 38%, al año de la inmunización. Por este motivo, algunos autores recomiendan determinar las concentraciones de anticuerpos frente a los toxoides tetánico y diftérico cada 5 años (8).

Se dispone de una vacuna triple bacteriana con bajo contenido de componente antigénico de *B. pertussis* (vacuna dTpa), para la inmunización de adultos en riesgo (31).

Pauta pretrasplante. En el adulto no vacunado previamente, la primovacuna se realiza con 3 dosis de vacuna dT (a los 0, 1 y 6 meses). Los pacientes ya vacunados, recibirán una dosis de recuerdo de vacuna dT si ha transcurrido un intervalo de tiempo igual o superior a 10 años desde la última dosis.

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

Se recomienda monitorizar las concentraciones de anticuerpos posvacunación. Concentraciones de antitoxinas diftérica y tetánica inferiores a 0,01 UI/ml indican ausencia de protección clínica y, por tanto, necesidad de revacunación (32).

Vacuna anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib) conjugada

H. influenzae tipo b es un microorganismo que causa neumonía, meningitis, epiglotitis, artritis, celulitis, pericarditis y sepsis con elevadas tasas de letalidad, incluso después de los tres meses del trasplante (21, 33), sobre todo en los enfermos con trasplante pulmonar. Por este motivo, y aunque esta vacuna no está indicada en personas sanas mayores de 5 años de edad, los enfermos trasplantados o en lista de espera, deben ser inmunizados independientemente de la edad.

Neu et al (34) observaron que el 90% de los niños sometidos a diálisis peritoneal desarrollaron anticuerpos después de la vacunación, aunque determinaciones seriadas mostraron un descenso rápido de las concentraciones en el 20% de los pacientes. Otro estudio realizado en adultos con trasplante renal, vacunados con una dosis, indica que sólo el 35% alcanzaron títulos de anticuerpos protectores a las 12 semanas de la inmunización (33).

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

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

En la medida de lo posible se recomienda realizar determinaciones seriadas de las concentraciones de anticuerpos y administrar dosis de refuerzo en los no respondedores (anti-PRP[polirribosil-ribitol-fosfato] <0,15 mcg/ml) (32).

Vacuna antineumocócica (23-valente)

Los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido son un grupo de alto riesgo de sufrir infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae* (35). En los enfermos con hepatopatía crónica en fase avanzada y en los receptores de un

trasplante hepático son frecuentes la peritonitis, las neumonías y la sepsis por neumococo. La efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente se ha estudiado en adultos con enfermedades crónicas, hepáticas y cardíacas, y en los enfermos con insuficiencia renal crónica (36), pero son pocos los estudios realizados en pacientes trasplantados. McCashland et al (37) observan una menor concentración de anticuerpos de tipo IgG posvacunales en los pacientes cirróticos en comparación con los controles, así como una disminución más precoz de los títulos de anticuerpos IgA e IgM a los 6 meses de la inmunización; el seguimiento postrasplante hepático de estos pacientes muestra que las concentraciones de anticuerpos IgA e IgG se sitúan por debajo de los niveles prevacunales a los 3 meses del trasplante. Esta pérdida de anticuerpos se ha observado también en receptores de trasplante renal y cardíaco (35, 38).

La vacuna conjugada heptavalente tiene una eficacia superior a la no conjugada en los niños, pero se dispone de pocos estudios realizados en adultos (39). El enfoque futuro de la vacunación antineumocócica será probablemente la vacunación secuencial con ambos preparados.

Pauta pretrasplante. 1 dosis de vacuna 23-valente, administrada en cualquier momento antes del trasplante, aunque preferiblemente en las fases iniciales de la enfermedad para asegurar una mejor respuesta vacunal.

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

Se recomienda la revacunación a los 5-6 años.

Vacuna antimeningocócica C conjugada

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

En general, esta vacuna no se recomienda de forma sistemática a los adultos sometidos a un trasplante de órgano sólido. La indicación, como en las otras vacunas antimeningocócicas no conjugadas disponibles, se basará en la situación epidemiológica del país y el entorno de cada paciente.

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

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

Vacuna antihepatitis A

La hepatitis A puede cursar en forma de hepatitis fulminante y derivar en la necesidad de un trasplante hepático. Asimismo, los pacientes con enfermedad hepática crónica, en especial los infectados por los virus de las hepatitis B o C, son grupos de alto riesgo de presentar una hepatitis fulminante en caso de infección por virus A (40-42). La vacunación frente a la hepatitis A está, por tanto, plenamente recomendada en los pacientes con hepatopatía crónica y en los candidatos a trasplante hepático.

Los porcentajes de seroconversión inducidos por la vacunación son elevados, con cifras del 98% en pacientes cirróticos compensados, del 95% al 97% en los sometidos a trasplante hepático y del 72% en los de trasplante renal (10). A los 2 años de la vacunación, el título de anticuerpos disminuye, conservando concentraciones protectoras entre el 59% y el 71% de los enfermos con trasplante hepático, y sólo el 26% de los trasplantados renales (43). Por este motivo, se aconseja realizar un control serológico a los 30 días de haber completado la vacunación y administrar una dosis de recuerdo a los pacientes no respondedores (<10-20 mUI/ml) (44, 45).

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

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

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

Vacuna antihepatitis B

El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B es de hasta el 9% en los pacientes sometidos a trasplante hepático (46). Se han descrito también casos de fallo hepático y muerte en pacientes con trasplante renal y cardíaco previamente infectados por este virus (HBsAg positivos) (17).

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

En las personas sanas, la efectividad vacunal es del 90% al 99% para la prevención de la infección. Sin embargo, el porcentaje de respondedores en pacientes en hemodiálisis oscila entre el 55% y el 76%, y sólo alcanza el 30-50% en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada; la cifra es incluso menor (7-23%) en enfermos sometidos a trasplante hepático (10). Porcentajes similares se han alcanzado en pacientes con trasplante cardíaco o renal, al utilizar pautas estándar de vacunación (21). Asimismo, más del 30% de los pacientes con buena respuesta inicial a la vacunación (concentraciones de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml), pierden anticuerpos de forma rápida después del trasplante, hasta llegar a valores inferiores al nivel de protección (47).

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

Se ha estudiado también el papel de los inmunoadyuvantes, como el interferón, la interleukina-2 y los factores promotores de la hemopoyesis, en la potenciación de la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B con resultados variables (48, 49). Más recientemente, se han ensayado nuevos adyuvantes, como el MF59, con resultados prometedores, aunque se requieren más trabajos para evaluar su seguridad en pacientes trasplantados.

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

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

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

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

Vacuna antigripal

Las complicaciones de la gripe son especialmente frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. Hayden observó que una tercera parte de los receptores de un trasplante de órgano sólido con infección por virus influenza desarrollaron una neumonía, con una letalidad del 20% (50). Además, la infección por virus influenza se ha asociado en algunas ocasiones al desarrollo de rechazo (51). Por todo ello, la vacunación antigripal está especialmente indicada en estos enfermos, en sus contactos domiciliarios y en el personal sanitario que los atiende.

Los estudios de inmunogenicidad de la vacuna antigripal en receptores de trasplante de órgano sólido muestran resultados discordantes (52-54). Algunos autores describen una respuesta adecuada en los pacientes trasplantados, con concentraciones protectoras en el 82% y el 60%, para los virus influenza A y B, respectivamente (55). Sin embargo, en otros trabajos con pacientes trasplantados de órganos distintos (corazón, riñón, hígado), la seroprotección oscila entre el 20,5% y el 70% (56, 57).

Las nuevas vacunas antigripales de virus atenuados adaptados al frío, de administración intranasal, parecen ser

más eficaces que las actuales. Sin embargo, estas vacunas están contraindicadas, por el momento, en estos enfermos, ya que son de virus atenuados.

Pauta pretrasplante. Una dosis anual.

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

Vacuna antipoliomielítica

Después de la vacunación con VPI a adultos sometidos a trasplante renal, los porcentajes de seroprotección fueron del 86,6%, 86,2% y 92,4%, para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, con una frecuencia más baja de reacciones adversas locales y sistémicas que las observadas en controles sanos, lo que sugiere que la reactogenicidad local se relaciona con reacciones inmunes mediadas por células y que éstas están inhibidas por los inmunosupresores (30). Hay pocos datos sobre la respuesta y la seguridad de la VPI en el paciente trasplantado hepático, pulmonar o cardíaco.

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

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

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

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

Vacunas del futuro

Actualmente están en fase de investigación vacunas frente a citomegalovirus, virus Epstein-Barr, herpes simple y adenovirus que pueden tener un impacto importante en la prevención de estas infecciones en los enfermos sometidos a trasplante.

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

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



RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

Se dispone de pocos protocolos realizados por organismos oficiales, a diferencia de lo que ocurre con los trasplantes de progenitores hemopoyéticos.

Sin embargo, varios expertos a nivel internacional han publicado recomendaciones y documentos de trabajo, que se caracterizan por seguir unas indicaciones y pautas de vacunación muy similares (Tabla I) (4, 5, 8, 10, 21, 26, 58, 59).

CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. (<http://www.msc.es>).
- Cisneros JM, Cañas E. *Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:419-21.
- Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, Mehta AC, Schilz R, Smedira N et al. *Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients*. *Transplantation* 2001;71:242-6.
- Guidelines for vaccination of solid-organ transplant candidates and recipients*. *Am J Transplant* 2004;4 (Suppl. 10):160-3.
- Avery RK, Michaels M. *Update on immunizations in solid-organ transplant recipients: what clinicians need to know*. *Am J Transplant* 2008;8:9-14.
- CDC. *Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. *MMWR* 2000;49 (No. RR-10):1-128.
- De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E. *Inmunización postrasplante de progenitores hemopoyéticos: revisión y recomendaciones*. *Med Clin (Barc)* 1998;110:146-56.
- Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. *Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols*. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:357-64.
- CDC. *Recommended adult immunization schedule*. United States, October 2004-september 2005. *MMWR* 2004;53:Q1-4.
- Stark K, Günther M, Schöffel C, Tullius SG, Bienzle U. *Immunizations in solid-organ transplant recipients*. *Lancet* 2002;359:957-65.
- Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schröter K, Schöffel C, Hofmann T et al. *Routine immunizations in adult renal transplant recipients*. *Transplantation* 1997;63:839-45.

12. Campins M, Batalla J. *La vacunación de pacientes que requieren cuidados médicos continuados*. En: Rodés J, Carné X, Trilla A (eds). *Manual de terapéutica médica*. Barcelona: Masson, 2002: p. 1129-34.

13. Wagner CR, Hosenpud JD. *Enhanced lymphocyte proliferative responses to donor-specific aortic endothelial cells following influenza vaccination*. *Transpl Immunol* 1993;1:83-5.

14. Hibberd PL, Rubin RH. *Approach to immunization in the immunosuppressed host*. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:123-42.

15. Kobashigawa JA, Warner-Stevenson L, Johnson BL, Moriguchi JD, Kawata N, Drinkwater DC et al. *Influenza vaccine does not cause rejection after cardiac transplantation*. *Transplant Proc* 1993;25:2738-9.

16. Kimball P, Verbeke S, Flattery M, Rhodes C, Tolman D. *Influenza vaccination does not promote cellular and humoral activation among transplant recipients*. *Transplantation* 2000;69:2449-51.

17. Molrine DC, Hibberd PL. *Vaccines for transplant recipients*. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:273-305.

18. Van Thiel DH. *Vaccination of patients with liver disease: who, when, and how*. *Liver Transpl Surg*, 1998;4:185-7.

19. Ljungman P. *Immunization in the Immunocompromised Host*. En: Plotkin SA, Orenstein WA editores. *Vaccines*. 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; p. 98-110.

20. Gruber WC. *Immunizations in the immunocompromised host*. En: Patrick CC editor. *Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children*. Philadelphia: Lippincott Williams, 2001; p. 511-35.

21. Burroughs M, Moscona A. *Immunization of Pediatric Solid Organ Transplant Candidates and Recipients*. *Clin Infect Dis* 2000;30:857-69.

22. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. *Response to measles mumps-rubella vaccine in children on dialysis*. *Pediatr Nephrol* 1992;6:187-9.

23. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. *Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination*. *Pediatrics* 1997;99:35-9.

24. Kitai IC, King S, Gafni A. *An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients*. *Clin Infect Dis* 1993;17:441-7.

25. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA et al. *The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review*. *J Infect Dis* 2008;197 (Suppl 2):S165-9.

26. Iglesias J, López J, Campins M, Ortega J, Moraga F. *Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones*. *An Pediatr* 2003;58:364-75.

27. Oliveras M, Moraga F. *Las inmunoglobulinas en la profilaxis de la varicela*. *An Esp Pediatr* 2000;52:71-72.

28. Balloni A, Assael BM, Ghio L, Pedrazzi C, Nebbia G, Gridelli B et al. *Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation*. *Vaccine* 1999;17:2507-11.

29. Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, Panuccio A, Foti M, Edefonti A et al. *Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients*. *Pediatr Transplant* 1999;3:109-14.

30. Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schröter K, Schöffel C, Hofmann T et al. *Routine immunizations in adult renal transplant recipients*. *Transplantation* 1997;63:839-45.

31. CDC. *Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and reduced acellular pertussis vaccine*. *MMWR* 2006;55 (RR-17):1-37.

32. Plotkin SA. *Immunologic correlates of protection induced by vaccination*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:63-75.

33. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, Badur S, Yüksel-İnel D, Grcin B et al. *Immune Response to Haemophilus influenzae Type b Vaccination in Renal Transplant Recipients with Well-Functioning Allografts*. *Nephron* 1999;81:55-9.

34. Neu AM, Lederman HM, Warady BA. *Haemophilus influenzae type b immunization in infants on peritoneal dialysis*. *Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium*. *Pediatr Nephrol* 1996;10:84-5.

35. Amber IJ, Gilbert EM, Schiffman G, Jacobson JA. *Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients*. *Transplantation* 1990;49:122-5.

36. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. *Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations*. *JAMA* 1993;270:1826-31.

37. McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. *Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation*. *J Infect Dis* 2000;181:757-60.



38. **Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G.** Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986;146:1554-6.
39. **Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A.** Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients- three-year follow-up of a randomized trial. *Am J transplant* 2007;7:633-8.
40. **Keefe EB.** Hepatitis A in patients with chronic liver disease-severity of illness and prevention with vaccination. *J Viral Hepatitis* 2000;7:15-7.
41. **Lefilliatre P, Villeneuve JP.** Fulminant hepatitis A in patients with chronic liver disease. *Can J Public Health* 2000;91:168-70.
42. CDC. Recommended adult immunization schedule -United States, October 2007-September 2008, 56th ed. CDC 2007:Q1-Q4.
43. **Strak K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S et al.** Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999;180:2014-7.
44. **Günther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Bienzele U.** Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:477-9.
45. **Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN.** Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001;72:272-6.
46. **Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD, Detmer J, Kolberg J, Collins ML et al.** Hepatitis after liver transplantation: The role of the known and unknown viruses. *Liver Transpl Surg* 1998;4:461-8.
47. **Horlander JC, Boyle N, Manam R, Schenk R, Herring S, Kwo PY et al.** Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Med Sci* 1999;318:304-7.
48. **Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KM, Kohler T.** Low dose interleukin-2 induces systemic immune response against hepatitis B virus surface antigen in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1989;1:15-7.
49. **Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. *J Virol Hepatol* 1999;6:405-9.
50. **Hayden FG.** Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102:55-60.
51. **Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ.** Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:531-42.
52. **Admon D, Engelhard D, Strauss N, Goldman N, Zakay-Rones et al.** Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation. *Vaccine* 1997;15:1518-22.
53. **Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J et al.** The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295-302.
54. **Briggs WA, Rozek RJ, Migdal SD, Shillis JL, Brackett RG, Brandon FB et al.** Influenza vaccination in kidney transplant recipients: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 1980;92:471-7.
55. **Mack DR, Chartrand SA, Rubby EI, Antonson DL, Shaw BW Jr, Heffron TG.** Influenza vaccination following liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg* 1996;2:431-7.
56. **Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernández-Pérez C, González MJ, Mariano A et al.** Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols. *Mycophenolate versus Azathioprine.* *Transplantation* 2000;69:436-9.
57. **Dengler TJ, Strnad N, Buhring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE et al.** Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1340-7.
58. **Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Saez JL, Torre-Cisneros J.** Grupo de Estudio de las Infecciones en Trasplantados (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:448-61.
59. **Chow J, Golan Y.** Immunocompromised Hosts: Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates. *Clin Infect Dis* 2009;49:1550-6.