

# HEPATITIS B

## Introducción

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más difundida, ya que se calcula que en el mundo el 5% de la población está infectada, lo que supone unos 300 millones de personas. Estas personas infectadas son los llamados portadores crónicos. Por otra parte, cada año mueren en el mundo entre 1 y 2 millones de individuos como consecuencia de la hepatitis B.

La prevalencia de la hepatitis B es diferente según las distintas áreas geográficas consideradas, de tal manera que podemos establecer áreas de endemia alta, intermedia y baja, según el porcentaje de portadores del VHB (**tabla I**).

En las áreas de *baja endemia* menos del 2% de la población son portadores del virus de la hepatitis B, es decir, presentan el llamado «antígeno Australia» o lo que es lo mismo son HBs Ag (+).

ENDEMICIDAD DE LA INFECCIÓN POR VHB EN EL MUNDO			
	Alta	Intermedia	Baja
Tasa de portadores (HBsAg-positivos)	8-20%	2-7%	≤ 2%
Regiones del mundo afectadas	Sudeste Asiático África sub-sahariana Amazonia Regiones Árticas Partes de Oriente Medio, Repúblicas Asia Central y partes de Europa del Este	Oriente Medio Centro y Sud-América Asia Central, Partes del Sur de Europa	Norte-América Europa Occidental Australia y partes de Sud-América
Infección VHB pasada o actual	70-90%	20-55%	< 20%

**Tabla I.** Prevalencia de la infección por el VHB en distintas zonas del mundo.

En las áreas de *endemia intermedia* entre el 2 y el 7% de la población son HBs Ag (+), es decir portadores del VHB, mientras que en las zonas de *endemia elevada* entre el 8% y el 20% son portadores (**figura 1**).

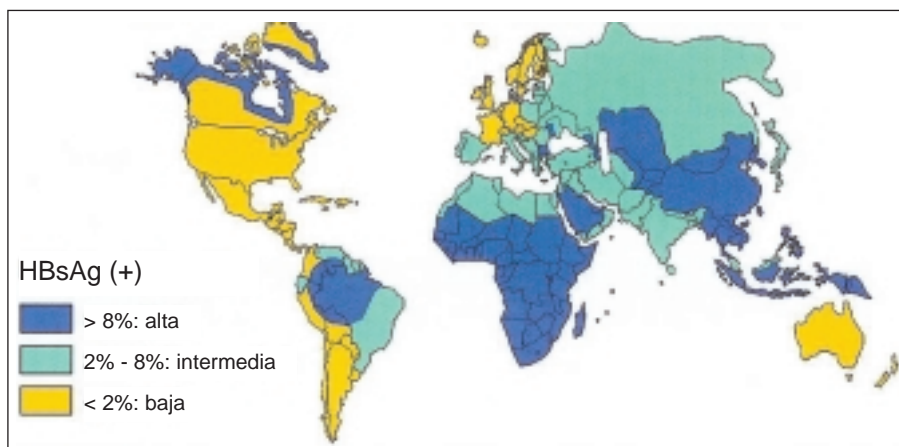
España se considera un país de incidencia baja, ya que el porcentaje de la población portadora del HBs Ag es inferior al 2%. Se calcula que en España se producen al año 12.000 casos de hepatitis B, de las cuales entre un 5-10% tienen una evolución crónica (600-1200/año) y se registran unos 250 casos anuales de hepatocarcinoma, que es una complicación de la hepatitis B crónica.

### ¿Cuál es el agente causal de la hepatitis B?

La hepatitis B está producida por virus ADN, de 42 nm. de la fa-

milia de los *Hepadnaviridae*, originalmente conocido como partícula de Dane, que tiene un especial tropismo por el hígado (virus hepatotropo).

La estructura del VHB se esquematiza en la **figura 2** donde se muestran sus principales antígenos. El VHB es una partícula con una doble envoltura. En una superficie más externa se encuentra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBs Ag) que es inmunológicamente distintos de la porción central y que tiene forma esférica y tubular. En la región central es donde está el antígeno core de la hepatitis B (HBc Ag), el antígeno e (HBe Ag) y la DNA polimerasa. Estos antígenos son capaces de dar lugar a sus específicos anticuerpos anti-HBs, anti-HBc y anti-HBe, respectivamente.



**Figura 1.** Porcentajes de población con infección crónica por el virus de la Hepatitis B.

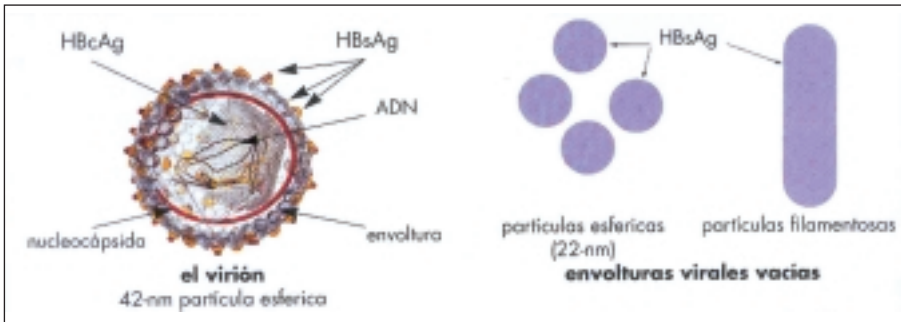


Figura 2. Partículas víricas del virus de la hepatitis B.

### ¿Puede sobrevivir el VHB fuera del cuerpo humano?

Aunque el huésped natural del VHB es el hombre, este virus puede sobrevivir fuera del organismo humano y ser muy resistente. Por esto, distintos materiales, contaminados con el VHB, tales como agujas, instrumentos de cirugía, de estomatología, etc., pueden transmitir la infección mucho tiempo después de haber sido contaminados.

### ¿Cómo se transmite la hepatitis B?

Todos los infectados pueden transmitir la enfermedad en la fase aguda y también la pueden transmitir muchos individuos con infección crónica por VHB.

El VHB se aísla no sólo en la sangre, sino también en otros líquidos orgánicos tales como: semen, secreciones vaginales, leche materna, saliva, sudor y lágrimas.

Existen 4 formas fundamentales de transmisión del VHB:

- transmisión vertical o perinatal
- transmisión horizontal
- transmisión parenteral
- transmisión sexual

La *transmisión vertical* o *perinatal* se produce de una madre con infección aguda o portadora crónica del VHB, especialmente en aquellos que además de presentar el HBs Ag (antígeno de superficie) también presentan el antígeno e (HBe Ag). Cuando la madre es HBsAg(+) y HBeAg(+) la probabilidad de transmisión al neonato es del 65-90%, mientras que cuando la madre es HBsAg(+) y HBeAg(-) el riesgo de transmisión vertical es del 5-30%. Esta transmisión vertical se produce fundamentalmente en el momento del parto al entrar en contacto el neonato con sangre y/o secreciones vaginales maternas contaminadas por el VHB. Esta transmisión vertical

tiene una enorme importancia, ya que el 70-90% de los recién nacidos que se infectan por este mecanismo se convierten en portadores crónicos del VHB, con la enorme trascendencia que esto supone. Afortunadamente, como posteriormente veremos, hoy disponemos de estrategias extraordinariamente eficaces para evitar esta transmisión vertical. La lactancia materna no parece aumentar el riesgo de transmisión vertical del VHB, sobre todo cuando se instauran las medidas de profilaxis correctas, que más adelante expon-dremos.

La *transmisión horizontal* es la que se produce entre personas que conviven en el mismo espacio. Se considera que se debe al contacto de sangre o de fluidos orgánicos contaminados con soluciones de continuidad de la piel y/o de las mucosas.

La *transmisión parenteral* del VHB es conocida desde antiguo. De hecho, clásicamente a la hepatitis B también se la llamó «hepatitis de jeringuilla». En la actualidad, la transmisión del VHB a través de transfusiones de sangre y de hemoderivados es muy poco probable por las medidas que se toman en los bancos de sangre respecto a control de los donantes, control de la sangre antes de administrarse, etc. Sin embargo, la adición a drogas por vía parenteral

es un comportamiento de altísimo riesgo de infección por VHB y es una causa frecuente de hepatitis B aguda y crónica en los drogodependientes en los países desarrollados. También la acupuntura, tatuajes, perforaciones para pendientes, etc., son posibles mecanismos de transmisión de infección por VHB.

La *transmisión sexual* también es muy importante y de hecho en los países de endemia baja e intermedia el 50% de los casos de hepatitis B se producen por contactos hetero u homosexuales, siendo uno de la pareja portador del VHB. Lógicamente la promiscuidad sexual y la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual facilitan el riesgo de infección por el VHB.

### ¿Qué personas tienen mayor riesgo de contraer la hepatitis B?

Aquellos que por razones profesionales tienen un mayor riesgo de entrar en contacto con líquidos orgánicos contaminados con el VHB. Es decir: personal sanitario, policías, bomberos, funcionarios de prisiones, militares, etc. También son personas con riesgo muy elevado los adictos a drogas por vía parenteral al compartir agujas, jeringuillas, etc., los pacientes sometidos a hemodiálisis, las personas sexualmente promiscuas tanto homo como heterose-

xuales, las que conviven con portadores crónicos del VHB y muy especialmente los hijos de madres portadores del VHB. También tienen un mayor riesgo las personas que viajan a zonas con alta endemia de infección de VHB (Africa, Asia, Amazonas, etc.).

### ¿Por qué la hepatitis B es frecuente en adolescentes?

La infección por VHB es especialmente importante por encima de los 15 años y en los adultos jóvenes, porque en esta edad es cuando se inician preferentemente los comportamientos de riesgo (sexual, consumo de drogas, etc.), que son los factores que condicionan y facilitan la infección por el VHB.

### ¿Cómo se manifiesta la hepatitis B?

El periodo de incubación de la HB es largo, entre 45-160 días (promedio 120 días). La mayor parte de los casos de infección por el VHB son asintomáticos. Otras veces cursa con un cuadro poco específico de fiebre (ocasional), malestar general, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Sólo un 30-50% de adultos presentan ictericia y en niños es aún menos frecuente, ya que sólo menos del 10% cursan con ictericia. Ocasionalmente hay otras

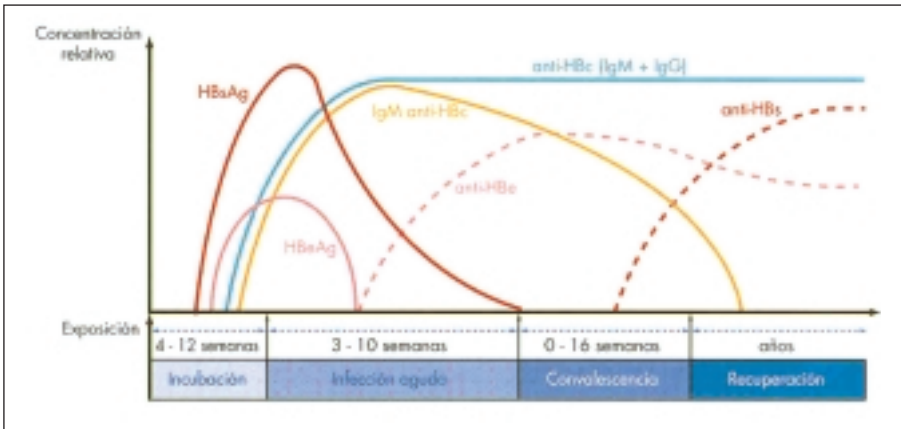
manifestaciones clínicas, tales como: exantema, artritis, glomerulonefritis, etc. Aproximadamente el 1-2% de los casos pueden tener un curso fulminante con fallo hepático agudo que de no recurrir al trasplante conduce a la muerte en muchas ocasiones.

Junto a estas manifestaciones clínicas hay aumento de la cifra de transaminasas (SGOT, SGPT), de la bilirrubina en caso de ictericia, etc. En la fase aguda de la enfermedad podemos detectar HBs Ag en suero (su presencia después de 6 meses indica estado de portador) y presencia de IgM anti-HBc.

### ¿En qué criterios biológicos se basa el diagnóstico de Hepatitis B?

Como ocurre con muchas enfermedades infecciosas, la clínica nos debe sugerir el diagnóstico de la enfermedad, aunque su confirmación definitiva debe basarse en criterios serológicos. Hay una serie de antígenos (Ag) que integran la composición del propio virus y de anticuerpos (Ac) que forma el organismo en respuesta a la presencia de antígenos.

La presencia de Ag y de Ac van a depender de la fase de la enfermedad y tienen una aparición secuencial, como podemos ver en la **figura 3**.



**Figura 3.** Secuencia típica de los indicadores serológicos de una infección aguda de VHB con recuperación.

### ¿Cuál es el significado clínico de los diferentes marcadores de infección del VHB?

Los marcadores serológicos de infección por el VHB se recogen en la **tabla II**, así como su significado.

**HBs Ag:** Es el primer marcador que aparece en el plasma del sujeto infectado por el VHB, unas 6 semanas tras la exposición al virus. Persiste durante la fase aguda (4-14 semanas). Su presencia después de 6 meses significa infección crónica.

**ADN VHB:** Su presencia en el suero es el mejor indicador de la replicación viral activa.

**HBe Ag:** Aparece inmediatamente después del HBs Ag. Su presencia está relacionada con la replicación del virus, por lo que es un

índice de infectividad. La presencia simultánea en el plasma de HBs Ag y de HBe Ag es sinónimo de elevada infectiosidad. La presencia de HBe Ag superior a 10 semanas es muy sugestiva de evolución crónica.

**HBe Ag:** No se dosifica en el plasma. Puede investigarse en el núcleo del hepatocito, mediante biopsia hepática.

**HBc Ac:** Es la primera señal de respuesta inmunológica del sujeto a la infección viral. Se detecta en la fase aguda de la enfermedad, persistiendo tras la curación. Dentro del HBc Ac debemos considerar:

- fracción IgM: indica infección reciente y su persistencia traduce infección crónica
- fracción IgG: indica infección antigua

Indicador	Propiedades y Características
Antígeno HBs	– si persiste durante seis meses como mínimo define un estado de portador crónico
ADN VHB	– su presencia en el suero es el mejor indicador de la replicación viral activa
Antígeno de HBe	– indicador útil de replicación viral
Anticuerpo anti-HBs	– proporciona una inmunidad protectora – indica la recuperación de una hepatitis B aguda o la inmunización con la vacuna de VHB
Anticuerpo anti-HBc	– no proporciona inmunidad protectora – se encuentra en todos los pacientes que han estado expuestos al VHB – el subtipo IgM del anticuerpo anti-HBc está relacionado con la infección aguda
Anticuerpo anti-HBe	– aparece una vez que se ha eliminado al HBeAg – indica que el virus ya no se está replicando
Transaminasas hepáticas	Con infección de VHB: – Muy elevadas (más de 10 veces el límite máximo normal) – ALAT > ASAT, 1 ó 2 semanas antes del comienzo de la ictericia

Tabla II. Marcadores serológicos de infección por VHB marcadores.

**HBe Ac:** Es el segundo anticuerpo en aparecer en la circulación y va dirigido contra el HBe Ag. Traduce disminución de infectividad. Puede persistir uno o más años tras la curación de la infección.

**HBs Ac:** Es el último anticuerpo en aparecer y lo hace en la fase de convalecencia. Su presencia es sinónimo de curación y de inmunidad.

## ¿Cómo se trata la Hepatitis B?

No existe, por el momento, un tratamiento específico ni eficaz en la forma aguda de hepatitis B, por lo que en esta fase sólo se hará un tratamiento de apoyo y se evitará la administración de producto hepatotóxico, por razones obvias. También deben evitar el consumo de alcohol durante 1 año tras la enfermedad. En las for-

mas fulminantes la alternativa será el trasplante hepático. En caso de hepatitis B crónica se hará tratamiento con alfainterferon, ribavirina y lamivudina, durante 6-12 meses, aunque las recaídas son frecuentes tras la suspensión del tratamiento.

### ¿Cómo evoluciona la hepatitis B?

Cuando un individuo se infecta por el VHB es imposible prever cómo va a evolucionar la infección.

- En los adultos, el 90% de los casos evolucionan hacia la curación con la desaparición del virus en suero, es decir, se negativiza el HBs Ag y se detectan anticuerpos anticore (anti-HBc) y también se detectan anticuerpos anti-HBs y anti-Hbe a partir de la 8ª semana después de la enfermedad.

Los casos sintomáticos cursan frecuentemente con una marcada astenia, lo que les dificulta el trabajo.

- Aproximadamente el 1% de los casos desarrolla una hepatitis fulminante, que conduce a la muerte a no ser que se lleve a cabo, con éxito, un trasplante de hígado.
- El 10% restante no consiguen eliminar el virus y, por lo tanto, se convierten en portadores crónicos del VHB. Algunos de éstos permanecen asintomáticos desde el punto de vista clínico y de laboratorio y otros desarrollan formas de hepatitis crónica. Tanto los asintomáticos como los sintomáticos corren el riesgo tanto de transmitir la infección a otras personas como de desarrollar una cirrosis hepática o un hepatocarcinoma post-hepatitis B.

Los indicadores serológicos de las distintas fases de la infección por VHB se recogen en la **tabla III**.

	Contagiosidad	HBsAg	anti-HBc	anti-HBc IgM	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe
<b>Incubación</b>	+	+	-	-	-	-	-
<b>Aguda</b>	+++	+	+	+	-	+/-	-/+
<b>Recuperación/inmunidad</b>	-	-	+	-	+	-	+
<b>Portador crónico</b>	+ / +++	+	+	-	-	+/-	-/+

**Tabla III.** Diagnóstico serológico de las diferentes fases de la hepatitis B.



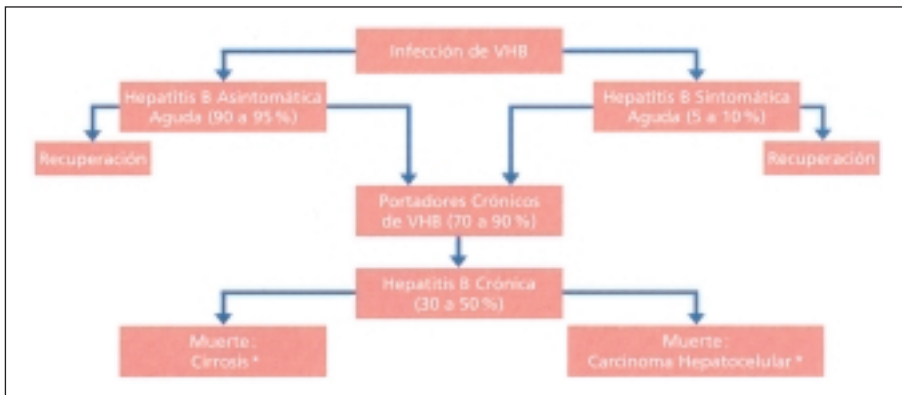
## ¿Qué factores influyen la evolución para convertirse en portador crónico?

- La edad es un factor fundamental. Cuanto más precoz es la infección por VHB, mayor es la probabilidad de que ésta sea asintomática y mayor el riesgo de que un individuo se haga portador crónico. Por ejemplo, más del 90% de los recién nacidos que se infectan en el momento del nacimiento se hacen portadores crónicos del VHB, mientras que sólo el 10% de los adultos se hacen portadores crónicos, tras infectarse con el VHB.

Como acabamos de señalar, las consecuencias de la infección están relacionadas fundamen-

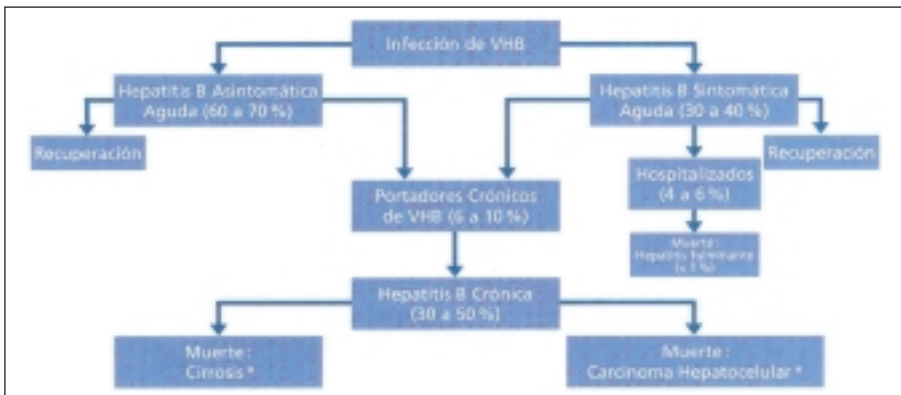
talmente con la edad en el momento en que se produce la infección y con la situación inmunológica del sujeto infectado. En la **figura 4** podemos ver que la infección aguda por VHB en neonatos (transmisión vertical) da lugar a un 70-90% de portadores crónicos, con un elevado riesgo de desarrollar, en el transcurso de los años, una cirrosis hepática o un hepatocarcinoma. En el caso de un adulto el riesgo de convertirse en portador crónico tras infectarse con el VHB es mucho más bajo en torno al 6-10% (**figura 5**).

Como queda expresado, cuanto menos edad tiene el paciente en el momento de la infección por el VHB, mayor es la



**Figura 4.** Evolución estimada de la infección del VHB en recién nacidos (\*).

(\*) En el 25% de los casos de hepatitis B crónica la enfermedad progresa hasta llegar a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular.



**Figura 5.** Evolución estimada de la infección del VHB en adultos (\*).

(\*) En el 25% de los casos de hepatitis B crónica la enfermedad progresa hasta llegar a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular.

probabilidad de convertirse en un portador crónico, disminuyendo este riesgo a medida de que la infección por VHB es más tardía (**figura 6**).

- El sexo: los varones tienen más probabilidades que las mujeres de hacerse portadores crónicos del VHB.
- Ictericia: los pacientes que cursan sin ictericia tienen mayor riesgo de hacerse portadores crónicos que los que cursan con ictericia.

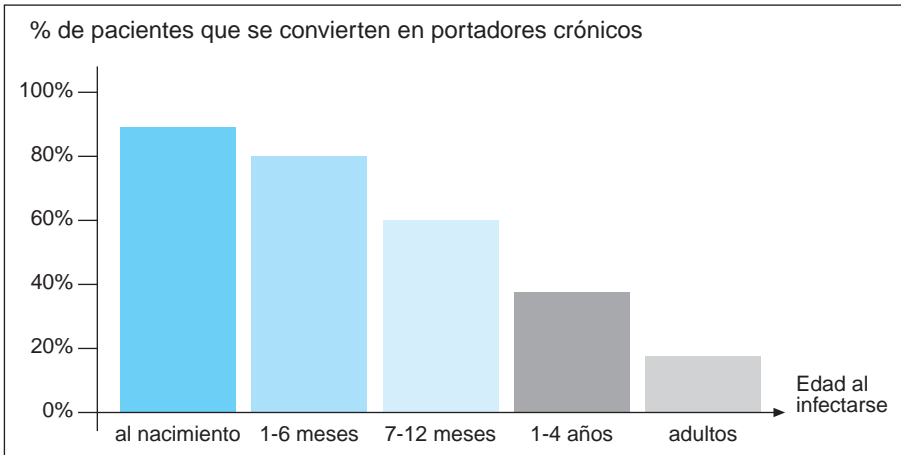
### ¿Cuál es el riesgo de hepatocarcinoma en los portadores crónicos del VHB?

Es bien conocido que los individuos adultos que se convierten en portadores crónicos del VHB tienen

riesgo 15-40 veces mayor de desarrollar una cirrosis hepática o un hepatocarcinoma que los sujetos sanos. Se estima que en el mundo hay unos 300-350 millones de portadores del VHB y que el 80% de los tumores primitivos hepáticos están relacionados con el VHB. En Asia, el 80% de los hepatocarcinomas son secundarios a infección por el VHB. Se considera, por tanto, a este virus, después del tabaco, el carcinógeno humano de mayor importancia y trascendencia. De aquí el enorme interés que supone proteger a la población contra la infección por el VHB.

### ¿Qué tipos de vacunas hay contra el VHB?

Las vacunas iniciales o de *primera generación* se obtuvieron median-



**Figura 6.** Riesgo de convertirse en portador en relación con la edad de infección por VHB.

te inactivación del VHB, presente en el plasma de portadores del HBs Ag, por lo que se denominaron vacunas plasmáticas. En la actualidad estas vacunas están en desuso, al menos en los países desarrollados.

En la actualidad utilizamos vacunas de *segunda generación* obtenidas por recombinación genética, clonando los genes que codifican la síntesis del HBs Ag y que se denominan «vacunas recombinantes». En la **tabla IV** se recogen las vacunas contra la Hepatitis B disponibles en la actualidad en España.

### ¿Cómo se produce una vacuna recombinante contra el VHB?

Se siguen una serie de pasos que se esquematizan en la **figura 7**:

- en primer lugar hay que aislar el gen del antígeno de superficie HBsAg del virus de la hepatitis B
- posteriormente se inserta en una levadura, la cual se multiplica en un proceso de fermentación produciendo una gran cantidad de HBsAg. La levadura es la misma que se utiliza para fabricar cerveza y pan y es totalmente inocua
- tras la fermentación el HBsAg se extrae de la levadura
- posteriormente se lleva a cabo un riguroso proceso de purificación, de tal manera que el producto resultante contiene más de un 97% de HBsAg. Sólo quedan trazas de contaminantes derivados de la levadura

Nombre comercial (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis) Administración	Conversación (validez)
ENGERIX B Pediátrico (GSK)	Obtenida por ingeniería genética. Suspensión de 10 mcg de antígeno proteico HBsAg absorbido sobre 0,25 mg de Al+++ como hidróxido de aluminio/cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y agua, c.s.p. 0,5 mL.	Vial monodosis 10 mcg (0,5 mL). Vía IM. Hasta los 15 años de edad.	+2° C / +8° C No congelar. Desechar si se congeló. (3 años)
RECOMBIVAX HB Infantil (Aventis Pasteur MSD)	Suspensión 5 mcg de HBsAg obtenido por ingeniería genética. Hidróxido de aluminio (0,25 mg) y tiomersal (25 mcg).	Vial monodosis 5 mcg (0,5 mL). Vía IM. Hasta los 18 años de edad.	+2° C / +8° C No congelar. Desechar si se congeló.
ENGERIX B Adultos (GSK)	Obtenida por ingeniería genética. Suspensión de 20 mcg de antígeno proteico HbsAg/absorbido en 0,5 mg de Al+++ como hidróxido de aluminio. Cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y agua, c.s.p. 1 mL.	Vial monodosis 20 mcg (1 mL). Vía IM. Hasta los 16 años de edad.	+2° C / +8° C No congelar. Desechar si se congeló. (3 años)
RECOMBIVAX HB Adultos (Aventis Pasteur MSD)	Suspensión 10 mcg de HBsAg obtenido por ingeniería genética. Hidróxido de aluminio (0,5 mg) y tiomersal (50 mcg).	Vial monodosis 10 mcg (1 mL). Vía IM. Desde los 19 años de edad.	+2° C / +8° C No congelar. Desechar si se congeló.
* Existe una presentación que contiene 40 mcg de HBs Ag indicada en nefrópatas.			

**Tabla IV.** Vacunas contra la hepatitis B disponibles en España.

(<3% del total del contenido proteico) y el contenido de DNA es menor de 10 picogramos por 20 mcg de dosis.

- el siguiente paso es la absorción del HBsAg purificado con un adyuvante, es este caso el hidróxido de aluminio Al (OH)<sub>3</sub>

### ¿Cuáles son los requerimientos de la OMS para la vacuna contra el VHB?

Las exigencias de la OMS se basan en:

- pureza: el HbsAg debe representar más del 90% del total de proteínas de la vacuna

- contenido DNA: debe ser inferior a 100 picogramos por dosis de vacuna
- contenido de Aluminio: debe tener menos de 1,25 mg

Todas las vacunas contra el VHB actualmente disponibles cumplen estos requisitos.

### ¿Cuál es el objetivo de vacunar contra la Hepatitis B y cuáles son los grupos de riesgo de esta enfermedad?

Obviamente el objetivo de la vacuna contra el VHB es el de erradicar la enfermedad.

Los principales grupos de riesgo de padecer Hepatitis B son:

- personal sanitario

- promiscuos sexuales (homo/bisexuales, prostitutas y heterosexuales promiscuos)
- receptores de transfusiones
- hemodializados
- internos de Instituciones penitenciarias y funcionarios
- deficientes psíquicos, convivientes y cuidadores
- bomberos y personal de servicios de urgencias
- viajeros a zonas de endemia elevada
- recién nacidos de madres portadoras
- contactos familiares con casos agudos de hepatitis B o de portadores crónicos del VHB

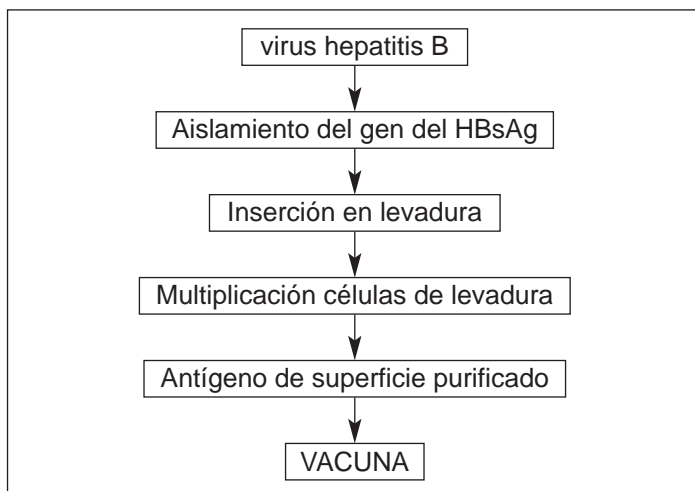


Figura 7. Síntesis de la vacuna recombinante contra VHB (Engerix-B).

## ¿Cuáles son las posibles estrategias de vacunación contra la Hepatitis B?

1. Una posibilidad es no vacunar contra el VHB y evitar factores de riesgo. Esta actitud no parece lógica ni recomendable una vez que disponemos de vacunas seguras y de probada eficacia. Sólo las limitaciones presupuestarias y económicas podrían explicar esta opción.
2. Profilaxis post-exposición. En este caso hay que administrar la vacuna junto a la gamma-globulina específica anti-VHB (IGHB). Esta actitud sólo tiene interés en situaciones puntuales, fundamentalmente en casos de pinchazos accidentales con agujas o sangre presumiblemente o demostradamente contaminada, contactos sexuales con portador/a de VHB, etc.
3. Vacunación de los grupos de riesgo con o sin realización previa de marcadores virales.
4. Vacunación en masa. Es la que se aplica en España y la que se preconiza como la realmente eficaz y para tratar de erradicar la Hepatitis B. Se trata, por tanto, de extender la vacuna a los recién nacidos, adolescentes y adultos con comportamientos de riesgo.

## ¿Cuáles son las vacunas disponibles en España frente a la Hepatitis B y cuál es su composición?

Las vacunas disponibles en España son Engerix B<sup>®</sup> Pediátrico y Adultos de Glaxo-Smith-Klein y Recombivax HB<sup>®</sup> Infantil y Adultos de Aventis Pasteur MSD. Su composición, presentación, administración y conservación se recoge en la **tabla IV**.

## ¿Hay otras vacunas disponibles contra la Hepatitis B?

Las vacunas comentadas hasta ahora Engerix B<sup>®</sup> y Recombivax HB<sup>®</sup> son vacunas que protegen únicamente frente a la Hepatitis B. Sin embargo, disponemos de vacunas combinadas de Hepatitis B con otros antígenos como por ejemplo:

- Vacuna HB + DTP e (difteria, tétanos, tos ferina entera). Tritanrix – Hep B<sup>®</sup>
- Vacuna HB + DTPa (difteria, tétanos, tos ferina acelular): Infanrix Hep B<sup>®</sup>
- Vacuna HB + Hepatitis A Twinrix<sup>®</sup>
- Vacunas HB + múltiples antígenos (DTPa + HB + VPI) o vacuna pentavalente y la hexavalente que combina (DTPa + VPI + Hib + VHB): Infarix – Hexa<sup>®</sup> (GSK), Hexavac<sup>®</sup> (Aventis Pasteur-MSD)

El disponer de vacunas combinadas facilita extraordinariamente su aplicación, ya que con una única inyección se administran varios antígenos.

### ¿Cuáles son las pautas de vacunación contra la Hepatitis B?

Van a depender de la edad del receptor de la vacuna y de su particular situación:

- *En los recién nacidos hijos de madres portadoras del VHB.* Se administrará, ya en la sala de partos, o en las primeras 12 horas de vida, una inyección de IGHB 0,5 mL por vía IM y en zona contralateral la 1ª dosis de vacuna infantil, repitiendo la 2ª dosis al mes de vida y la 3ª dosis a los 6 meses.
- *En los recién nacidos hijos de madres no portadoras del VHB.* No se administrará la IGHB y se pondrán las 3 dosis de vacuna infantil al nacimiento, a los 2 y 6 meses o bien al 2º, 4º y 6º mes de vida.
- *A los niños hasta los 15 años que necesiten vacunarse.* Se administrará la vacuna anti-VHB infantil, dando la primera dosis en el momento que se decida administrarla, la 2ª al cabo de

1 mes y la 3ª se pondrá a los 6 meses de la primera dosis.

- *En adolescentes y adultos.* Se aconseja la misma pauta, pero utilizando la vacuna de adultos, que lleva el doble de dosis tanto en la vacuna Engerix B® como la Recombivax HB®.

### ¿Qué hacer ante un niño que tiene contacto percutáneo con la sangre de una persona que tiene hepatitis B o podría tenerla?

Si el niño no está vacunado habrá que administrar IGHB e iniciar la vacunación contra la hepatitis B.

Si el niño está vacunado, lo ideal sería valorar su estado de vacunación. Si no es posible o se sabe que no ha respondido a la vacuna, se administrará IGHB y se procederá a la revacunación. En caso que se sepa que es respondedor, no hay que hacer nada.

### ¿Qué hacer ante un niño que va a ir a una zona endémica de VHB?

Si va a estar en contacto íntimo con la población y no está vacunado debe iniciarse pauta de vacunación por lo menos 4-6 meses antes de la partida.

## ¿Es necesario controlar la respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B?

De manera rutinaria no. Sólo está indicado en aquellos casos que para el manejo rutinario del niño sea imprescindible conocer el estado de sus anticuerpos contra el VHB (VIH, lactantes hijos de madre VHB positiva, inmunodeficientes, etc.).

## ¿Qué hacer ante un niño que ha superado el intervalo entre dosis estipulado en el Calendario Vacunal?

Hay que completar las 3 dosis sin tener en cuenta el tiempo transcurrido.

## ¿Está contraindicada la lactancia materna en madres HBsAg positivo?

Si el lactante ha recibido IGHB y ha iniciado la vacunación y además la madre es AgHBe negativo puede ser lactado al pecho.

## ¿Qué hacer con los niños adoptados provenientes de otros países en relación con la vacuna de la hepatitis B?

Deben ser evaluados de su estado en relación al HBsAg y si son nega-

tivos hay que vacunarlos. La familia adoptiva debe vacunarse si el niño es HBsAg positivo.

## ¿Está incluida la vacuna de la Hepatitis B en el Calendario Vacunal en España?

Sí, la Asociación Española de Pediatría incluye en su calendario vacunal la administración de la vacuna anti-VHB y se aplica de forma sistemática en todas las CC.AA. a todos los recién nacidos.

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la doble pauta de vacunación contra la Hepatitis B en adolescentes y recién nacidos-lactantes. Las razones por las que el CAV recomienda vacunar además de a los adolescentes a los recién nacidos-lactantes son: 1) se alcanzan mayores coberturas vacunales en lactantes que en adolescentes; 2) la vacuna de la hepatitis B se puede administrar combinada en un solo pinchazo con las restantes vacunas a administrar en esa edad, y 3) el hecho de vacunar a los recién nacidos, adolescentes y personas de riesgo es la mejor estrategia para controlar la hepatitis B. La pauta de vacunación a los adolescentes se mantendrá hasta que alcancen esa edad las cohortes que se vacunaron al nacimiento.



## ¿Cómo se administra la vacuna de la HB?

Las vacunas disponibles contra la Hepatitis B se administran por vía intramuscular (IM) en la región anterolateral del vasto externo en los recién nacidos y lactantes. En niños mayores, adolescentes y adultos se aplicará en el deltoides. No se debe administrar en el glúteo, ya que la vacuna aplicada en esta región tiene una menor antigenicidad y por lo tanto produce una menor respuesta de anticuerpos. En niños con problemas de coagulación (hemofílicos, púrpura trombopénica, etc.) se administrará lentamente por vía subcutánea.

En caso de niños inmunodeprimidos se aplicará el doble de la dosis recomendada según la edad.

## ¿Se han descrito reacciones adversas tras la aplicación de esta vacuna?

Se trata de vacunas no sólo muy eficaces, sino también muy seguras y con escasos y leves efectos secundarios en forma de enrojecimiento, induración y dolor en el sitio de la inyección, que ocurre en el 25% de los casos de forma transitoria y leve. Estas vacunas son especialmente bien toleradas en los recién nacidos-lactantes.

Reacciones sistémicas tales como angioedema, prurito, urticaria, broncoespasmo, etc., son muy raras y aún más una reacción anafiláctica.

Asimismo, cuando la vacuna anti-VHB se administra en forma combinada con otras vacunas DTPe, DTPa, Hib, VPI, tiene una muy buena tolerancia.

Además, la vacuna de la HB es compatible con la administración simultánea en el tiempo, en otros puntos de la anatomía de otras vacunas.

## ¿Pueden ser donantes de sangre las personas vacunadas contra el VHB?

Sí, ya que tener anticuerpos anti-HBs en el suero del donante no supone ningún peligro para el receptor de la transfusión.

## ¿Tiene inconvenientes que la vacuna de la HB contenga tiomersal?

Recientemente se ha comunicado que la utilización de tiomersal como conservante en algunas vacunas, incluida la vacuna de la HB, debería ser reconsiderada y probablemente en un próximo futuro este producto mercurial se eliminará como conservante.

## ¿Qué pasaría si se vacunase a una mujer embarazada con una vacuna recombinante contra el VHB?

No tendría riesgo para el desarrollo fetal, ya que esta vacuna sólo contiene partículas no infecciosas del HbsAg. De esto se deduce que las embarazadas y en las mujeres que dan el pecho en situación de alto riesgo pueden recibir esta vacuna sin problemas para el feto o recién nacido.

## ¿Puede la vacuna de la HB producir daños neurológicos?

La OMS, en 1997, informó que no hay suficiente base científica para relacionar la vacuna contra la HB con la aparición de casos de Esclerosis múltiple, que se comunicaron en Francia en mujeres que se vacunaron contra la HB por riesgo laboral. Ulteriores estudios han venido a reconfirmar que no se puede establecer ningún tipo de asociación entre la administración de la vacuna de la HB y la aparición o agravación de casos de Esclerosis múltiple, por lo que las dudas surgidas hace unos años han quedado definitivamente zanjadas.

## ¿Qué actitud debemos seguir cuando una mujer embarazada es portadora del VHB?

Toda mujer embarazada debe ser investigada en el segundo o el tercer

trimestre de embarazo para saber si es portadora o no del virus del la hepatitis B.

Si no es portadora no hay que hacer nada. Si se demuestra que es portadora del HBs Ag y además del HBe Ag, el riesgo de transmitir el VHB a su hijo es extraordinariamente elevado. En estos caso de embarazada HBs Ag (+) tanto el obstetra como el pediatra deben estar alertados, ya que se tienen que tomar medidas especiales de atención al parto y sobre todo hay que administrar al recién nacido ya en la sala de parto o todo lo más en las primeras 8-12 horas de vida 0,5 mL de IGHB y al mismo tiempo en zona contralateral la primera dosis de vacuna contra el VHB, que se repetirá al mes y a los seis meses de vida. Sólo de esta forma evitaremos la transmisión vertical o materno-fetal del VHB, que es un mecanismo fundamental para perpetuarse esta infección.

## ¿Puede haber fallos de prevención en hijos de madres HBsAg(+), a los cuales se les ha administrado correctamente IGHB al nacimiento y contemporáneamente la primera dosis de vacuna y posteriormente al mes y a los 6 meses, la 2ª y 3ª dosis vacunal?

Es raro, pero se han descrito casos de madres HBsAg(+) y HBeAg(+),

que a pesar de actuar correctamente en el recién nacido, administrándoles en la misma sala de partos la IGHB y la primera dosis de vacuna, y la 2ª y 3ª dosis, al mes y a los 6 meses de vida, no se ha podido evitar la transmisión vertical del VHB. Esta rara situación podría explicarse por una constitución genética peculiar del VHB, que lo hace especialmente virulento y/o por una dificultad del sistema inmune del neonato que le impide aclarar el paso del VHB o por una respuesta inmune insuficiente.

### **Protege la vacuna anti-hepatitis B, contra otros tipos de hepatitis?**

No, ya que no hay inmunidad cruzada entre los distintos virus hepatotropos. Sólo es eficaz frente al virus B y protege también contra el virus D (delta), ya que al ser éste un virus defectivo necesita del virus B (co-infección) para producir una hepatitis D.

### **¿Protege la vacuna anti-hepatitis B frente a la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma?**

Evidentemente sí, ya que una buena parte de las cirrosis y de los hepatocarcinomas están asociados a infección crónica por el VHB. Al evitar esta infección y el estado de infección crónica estaremos dismi-

nuyendo muy significativamente el riesgo de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma.

### **¿Puede darse la vacuna de la hepatitis B concomitantemente con otras vacunas?**

Si. No se han encontrado interferencias, interacciones ni aumento de efectos secundarios cuando se administró concomitantemente la vacuna anti VHB con otras vacunas, ya sea de forma combinada (penta-valente, hexavalente) o asociadas, es decir administrada en el mismo momento, pero por separado, en lugares distintos.

### **¿Puede utilizarse una vacuna recombinante para completar la vacunación que se ha iniciado con una vacuna plasmática?**

No es lo ideal, pero no habría inconveniente. Lo mismo podemos decir si se ha iniciado la vacunación con una vacuna recombinante de otro fabricante.

### **¿Cuánto dura la protección contra el VHB tras completar la vacunación?**

Distintos estudios han demostrado que la protección tras completar

el esquema de inmunización contra la hepatitis B se prolonga durante años, aunque su duración concreta no está definitivamente precisada y depende de múltiples factores. Algunas investigaciones indican una relación entre el riesgo de infección y el nivel máximo de anticuerpos anti-HBs alcanzado tras 3 dosis de vacuna. Convencionalmente se ha establecido que el nivel de protección se sitúa en un título de anticuerpos  $\geq$  anti-HBs 10 mIU/mL. En principio se debería recomendar una dosis de recuerdo cuando el nivel de anticuerpos anti HBs cayeran por debajo de 10 mIU/mL, especialmente en las personas de riesgo.

### ¿Cómo se explica que haya individuos no respondedores o escasos respondedores a la vacuna contra el VHB? ¿Puede deberse al tipo de vacuna?

No parece que estas situaciones están en relación con el tipo de vacuna, sino con otros factores, tales como:

- factores genéticos-inmunológicos: la capacidad para producir anticuerpos frente a antígenos proteicos específicos parece estar controlada por genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del sistema inmune
- factores relacionados con el huésped: la respuesta inmune a la vacuna contra el VHB decae con la edad, siendo menor en edades avanzadas, en situaciones de obesidad y en fumadores, así como en individuos con una situación de inmunodepresión
- factores relacionados con la vacuna: el lugar y la vía de administración también parece jugar un papel importante en la respuesta inmune y por esto se aconseja su administración por vía intramuscular y en la región deltoidea. Asimismo, la dosis, el esquema de administración y las condiciones de almacenamiento de la vacuna pueden influenciar la respuesta inmune.

# DIFTERIA, TÉTANOS, TOS FERINA (DTP)

## Introducción

### **Difteria**

El *Corynebacterium diphtheriae* es un bacilo grampositivo, cuyo único reservorio es el hombre. La difteria sólo se produce si el *C. diphtheriae* resulta infectado por un bacteriófago lisógeno que contenga el gen de la toxina diftérica. Sólo estas cepas producen miocarditis y neuritis.

La difteria se caracteriza por la producción de pseudomembranas que a nivel de las vías aéreas superiores pueden dar lugar a obstrucción respiratoria. Por su parte, la toxina da lugar a lesiones multiorgánicas (corazón, nervios, riñón, etc.).

Se trata de una enfermedad muy poco frecuente en la actualidad en los países desarrollados donde su profilaxis es sistemática desde hace decenios. Sin embargo, en 1995, en la antigua URSS se declararon 50.000 casos de difteria, con 1.500 muertes por esta enfermedad,

como consecuencia de haber abandonado la vacunación contra la misma.

La forma más frecuente es la difteria faríngea, que puede extenderse hacia la laringe y tráquea como consecuencia ser mortal por obstrucción de la vía aérea. En ocasiones la membrana diftérica reproduce un molde de las vías respiratorias.

El diagnóstico se basa en la clínica y en el aislamiento de *C. diphtheriae* de la membrana o del exudado próximo.

El tratamiento se basa en la erradicación del *C. diphtheriae* mediante la administración de antibióticos y la neutralización de la toxina circulante. La prevención radica en una correcta administración de la vacuna antidiftérica.

### **Tétanos**

El tétanos es una enfermedad neurológica, no contagiosa, producida por una exotoxina potente

producida por el *Clostridium tetani*. Cursa con espasmos musculares graves.

En la edad pediátrica tiene especial interés el tétanos neonatal por manipulación séptica del cordón umbilical, mientras que posteriormente tiene relación fundamentalmente con heridas provocadas por traumatismos y presencia de tejidos desvitalizados.

Debuta con un cuadro de hipertonia y de contracturas musculares generalizadas y dolorosas que predominan en mandíbula y cuello y que se incrementan con los estímulos externos. El periodo de incubación es de aproximadamente 2 semanas como media. Los espasmos musculares pueden producir asfixia y muerte. Se trata de una enfermedad autolimitada y los sobrevivientes tienen buen pronóstico, a no ser que los cuadros de hipoxia den lugar a secuelas neurológicas. El diagnóstico se basa en los datos de la historia y en la valoración clínica, ya que rara vez se aísla el agente causal. El tratamiento se basa en limpieza de la herida, antibióticos y medidas de apoyo sintomático.

La profilaxis del tétanos se basa en una correcta inmunización con las dosis de recuerdo que deben administrarse cada 10 años.

### **Tos ferina**

La tos ferina es una enfermedad típica de la infancia producida por la *Bordetella pertussis*. Otros agentes como *Bordetella parapertussis*, virus respiratorios y *Mycoplasma pneumoniae*, producen cuadros “pertusoides” que en muchas ocasiones son difíciles de diferenciar de la tos ferina. En la actualidad la tos ferina tiene gran importancia en adolescentes y adultos jóvenes, en los que muchas veces pasa inadvertida. El curso clínico es largo, en torno a 6 semanas, aunque en los lactantes puede ser incluso más prolongado.

Tras el periodo catarral, en el que el paciente es especialmente infeccioso, aparece una tos paroxística, emetizante, seguida de estridor espiratorio típico que se conoce como “gallo”, o por vómitos. En los lactantes son características las crisis de estornudos. Estas crisis producen en los niños pequeños cuadros de apnea y cianosis. En las fases intercríticas suele observarse hemorragias subconjuntivales y petequias en la parte superior del cuerpo. En sangre es típica la presencia de leucocitosis con marcada linfocitosis.

El tratamiento consiste en la administración de Eritromicina u otros macrólidos, broncodilatadores, fluidificación de secreciones, alimentación correcta y medidas ambientales.

La profilaxis se basa en la correcta inmunización mediante la correspondiente vacunación, especialmente en la actualidad que disponemos de vacunas acelulares prácticamente exentas de reactogenicidad y tan inmunogénicas como las vacunas completas.

### ¿Cuál es la diferencia entre la DTPe (componente pertúsico con células enteras) y la DTPa (componente pertúsico acelular)? ¿Cuál sería la indicada?

Las vacunas que combinan células enteras de tos ferina con toxoides diftérico y tetánico han sido altamente eficaces para evitar estas enfermedades, pero sus efectos adversos frecuentes y en ocasiones graves, han obligado a buscar alternativas más inocuas. La solución podría ser las vacunas con componente pertúsico acelular que poseen, en comparación con la vacuna de células enteras, muchísima menor reactogenicidad, tanto en intensidad como en frecuencia y la misma inmunogenicidad.

Así, en la actualidad la vacuna preferida para la vacunación contra difteria, tétanos y tos ferina es la que combina toxoides tetánico y diftérico y un componente acelular contra la tos ferina (DTPa), acep-

tándose sólo la vacuna de células enteras si no se dispone de la acelular.

Es muy probable que las vacunas de células enteras desaparezcan del mercado español en los próximos años y sólo se aplicarán en algunas regiones del mundo debido a su menor coste.

### ¿Cuáles son las contraindicaciones de la vacuna DTPa?

Hay dos contraindicaciones absolutas: la reacción anafiláctica inmediata y la encefalopatía dentro de los 7 días posteriores a su administración. Esta encefalopatía está definida como una afectación neurológica grave no explicada por otra causa, que se manifiesta por una alteración mayor de la conciencia o por la aparición de convulsiones generalizadas o focales que persisten durante horas y sin recuperación espontánea en menos de 24 horas.

Son contraindicaciones relativas y, por lo tanto, deberá ser reconsiderada la administración de dosis posteriores en casos de:

1. Convulsiones con o sin fiebre, aparecidas durante los 3 días posteriores a la vacunación.

2. Irritabilidad o llanto intenso y persistente durante los tres días posteriores y con una duración de más de 3 horas en dos días.
3. Estado de colapso o shock-like (episodio de hipotonía e hiporespuesta) durante las 48 horas posteriores.
4. Fiebre ( $>40.5^{\circ}\text{C}$ , no explicada por otro motivo durante las 48 horas posteriores.

**Una niña de 18 meses de edad sin antecedentes de interés presenta un episodio de corta duración de hipotonía y palidez a las 10 horas de administrar la vacuna DTPe-HB-Hib y VPO. ¿Puede ser este episodio debido a la vacuna? ¿Cuál de los componentes de la vacuna administrada tiene mayor probabilidad de ser el responsable?**

La aparición brusca de hipotonía, hiporespuesta, palidez y/o cianosis que ocurre en un niño durante las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna recibe el nombre de episodio de hipotonía-hiporespuesta (HHE). Estos episodios han sido descritos casi exclusivamente tras la administración de vacunas que contienen células enteras de tos ferina (DTPe), aunque existen casos (muchísimo

menos frecuentes) relacionados con vacunas que contienen el componente acelular de la tos ferina y con otras vacunas que no contienen el componente pertúsico. Estos episodios ocurren en niños menores de 2 años.

Sin embargo, estos episodios deben distinguirse de los episodios de síncope que pueden aparecer tras la administración de una vacuna. Estos síncope aparecen en niños mayores de 2 años de edad y probablemente representan una respuesta vasovagal a la inyección más que un efecto adverso de la vacuna. Un estudio realizado sobre los episodios de síncope aparecidos tras una vacunación demostró que eran más frecuentes en mujeres menores de 20 años de edad, que ocurrían principalmente durante los 5 minutos posteriores a la administración de la vacuna y que se acompañaban frecuentemente de un traumatismo craneal significativo. Por último, es importante recordar que los pacientes susceptibles a presentar una respuesta vasovagal deberían ser monitorizados durante 15-30 minutos con el fin de prevenir un traumatismo craneal.

**¿Cuál sería la actitud a seguir ante un lactante que, tras la administración de la segunda dosis de**



**DTP, presenta varias horas después una urticaria generalizada sin angioedema ni otros signos sistémicos que desaparece completamente a los 4 días? ¿Se puede administrar la tercera dosis? ¿Se podría beneficiar de alguna medicación profiláctica antes de recibir la tercera dosis?**

Al tratarse de una reacción aparecida varias horas después de la administración de la vacuna, parece una reacción de Arthus (tipo 3 de Gell y Coombs) como respuesta a antígeno diftérico o tetánico con formación de complejos inmunes circulantes antígeno-anticuerpo, que no tiene por qué volver a repetirse en caso de la administración de la tercera dosis.

No se trata de una reacción anafiláctica cutánea, que si contraindicaría dosis posteriores, pues ésta aparece en cuestión de segundos o minutos tras la inoculación.

Por tanto, está indicado, a la vista de la benignidad de la reacción y de la necesidad de inmunización frente a las enfermedades en cuestión, proceder a la administración de la tercera dosis. Además, sería prudente mantener al niño, tras la vacunación, durante unas horas en el puesto de vacunación, y proporcionarle medicación antihistamínica previa.

**Si por error se administra la vacuna DTP mezclada con Hib, ¿es efectiva la vacunación?**

Es efectiva y no se plantea ningún problema añadido, aunque algunos autores recomiendan que las mezclas se hagan con vacunas de una misma casa comercial.

**Ante un lactante que debe iniciar la primovacuna DTP (2 meses de edad) con antecedentes de un gran sufrimiento perinatal (10 minutos en tener respiración espontánea y convulsiones a la pocas horas) pero sin secuelas aparentes posteriores (sólo toma fenobarbital como prevención). ¿Estaría indicada la vacunación DTP?, y en caso afirmativo, ¿con qué vacuna?**

En los niños que tienen o han tenido algún grado de afectación neurológica se recomienda: o prescindir de la vacuna de la tos ferina, o más correctamente poner la vacuna de tos ferina acelular en vez de la de células enteras. El motivo es que la vacuna de células enteras da más reacciones adversas y en concreto en estos niños puede producirles convulsiones.

La mejor opción sería poner una vacuna Hexavalente (DTPa-Hib-IPV-HB) con lo que consigue dos

objetivos: darle la vacuna de la tos ferina acelular y no tener que incrementar el número de pinchazos en cada sesión. Esta vacuna se debe repetir a los 4 y 6 meses.

### ¿Existe riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con la vacuna DTP?

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) es una enfermedad neurológica degenerativa y progresiva que sufren las terneras. Esta enfermedad, conocida actualmente como «enfermedad de las vacas locas», fue descrita por primera vez en Inglaterra en los años 80. En 1996 fue descrita, también en Inglaterra, la encefalopatía espongiforme humana, conocida también como la variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob (vECJ). Posteriormente, esta enfermedad se demostró que estaba producida por la ingestión de productos de ternera contaminada.

Posteriormente, la FDA recomendó que ninguna vacuna fuera fabricada con productos derivados de la ternera, pero a pesar de ello existen múltiples productos farmacéuticos, incluidas algunas vacunas, que usan en su fabricación derivados bovinos. Es cierto, sin embargo, que hasta la fecha no se ha podido rela-

cionar ninguna vECJ con la administración de un medicamento o vacuna.

### ¿Qué vacunas utilizan derivados bovinos en su síntesis?

- Aventis Pasteur, S.A.'s *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, *ActHIB* (*ActHIB* is also marketed as *OmniHIB* by SmithKline Beecham Pharmaceuticals)
- North American Vaccine Inc.'s diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccine, *Certiva*
- SmithKline Beecham Biological's DTaP vaccine, *Infanrix*
- SmithKline Beecham Biological's hepatitis A vaccine, *Havrix*
- Aventis Pasteur, S.A.'s inactivated polio vaccine, *IPOLE*
- BioPort's Anthrax vaccine
- Lederle Laboratories' pneumococcal polysaccharide vaccine, *PNU-IMUNE 23*

### ¿Responde de forma igual nuestro sistema inmunitario a la administración de múltiples vacunas? ¿Es

### **cierto el término «fatiga inmunológica» cuando se administran muchas vacunas a la vez?**

No hay evidencia de que la administración de un gran número de vacunas administradas simultáneamente provoque una menor respuesta inmunitaria y, por lo tanto, menor protección que cuando se administran de forma separada. Sin embargo, existen en la actualidad numerosos trabajos con el objetivo de medir la respuesta inmunitaria de cada uno de los componentes de las distintas vacunas combinadas que existen.

### **¿Puede administrarse la vacuna neumocócica junto con la DTP en el mismo día?**

Según la *American Academy of Pediatrics* y el *Centers for Disease Control and Prevention* no está contraindicada la administración simultánea de múltiples vacunas de las consideradas sistemáticas. La vacuna neumocócica puede, por lo tanto, administrarse de forma simultánea con la DTPe o DTPa.

La única contraindicación es la administración de VPO con la vacuna frente al cólera o frente a la fiebre amarilla, hecho que pro-

voca una menor respuesta inmunitaria.

Cabe suponer, sin embargo, que la administración de múltiples vacunas puede aparentemente aumentar las reacciones, tanto locales como sistémicas. Así mismo, debe tenerse en cuenta el hecho de que las familias pueden no aceptar la administración de múltiples vacunas y que los lugares de inyección no son muchos. En lactantes sólo se acepta el muslo como lugar de inyección y en caso de administrar más de una vacuna en el mismo muslo deben estar separadas por una distancia de más de 2,5 cm.

### **¿Cuál es el intervalo mínimo entre la 3ª y 4ª dosis de DTPa?**

Se recomienda un intervalo mínimo entre la tercera y cuarta dosis de DTPa de 6 meses; por lo tanto, la cuarta dosis de DTPa puede administrarse tan pronto como los 12 meses de edad.

### **¿Cuál es la edad mínima para administrar la 5ª dosis de DTPa?**

La 5ª dosis de DTPa no debe administrarse nunca antes de los 3 años de edad.

### **¿Si se ha administrado por equivocación una dosis de DTPa por vía subcutánea en vez de por vía intramuscular, debe repetirse la dosis?**

La ACIP recomienda que cualquier dosis de cualquier vacuna administrada por una vía no adecuada no es válida y, por lo tanto, debe repetirse la vacunación.

### **¿Puede administrarse DTPa en un niño que ha iniciado su calendario vacunal con DTPe?**

Sí, la vacuna DTPa es la vacuna recomendada actualmente para las cinco dosis de la vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina y puede administrarse a pesar de que se hayan administrado dosis previas con DTPe.

### **¿Cómo puede afectar la quimioterapia contra enfermedades malignas, autoinmunes, etc. a la vacunación frente a DTP?**

En un niño que recibe quimioterapia, las vacunas inactivadas (por ejemplo: DTP) deben administrarse igualmente que en un niño sano, siguiendo el calendario vacunal normal para su edad. Las vacunas inactivadas son seguras, pero la respuesta inmunitaria que provocan en un niño que recibe quimioterapia pue-

de ser menor y en cualquier caso es impredecible. El grado de inmunosupresión variará dependiendo de la neoplasia, del tipo de tratamiento quimioterápico y de la susceptibilidad individual a los quimioterápicos.

Por lo tanto, no deben esperarse reacciones adversas diferentes, pero sí que no podremos predecir la respuesta inmunitaria a la vacuna. A pesar de ello no hay actualmente ningún consenso sobre la necesidad de revacunar a estos pacientes.

### **¿Cuál es la diferencia entre la DT y dT?**

La diferencia radica en el componente diftérico. La vacuna pediátrica (DT, con D mayúscula) contiene de 3-5 veces más de toxoide diftérico que la vacuna de adultos (Td, d minúscula).

### **¿Cuáles son las contraindicaciones de la vacuna DT o dT?**

Aparte de las contraindicaciones generales de todas las vacunas, la única contraindicación específica de la vacuna DT o dT (recordar que siempre deben administrarse de forma conjunta) es el conocimiento de una alergia severa a algún componente de la vacuna o la existencia de

un episodio de alergia con alguna dosis administrada anteriormente.

### **Para la profilaxis antitetánica en adolescentes y adultos, ¿qué vacuna debería utilizarse, la dT o la T?**

Las dos vacunas son útiles para la profilaxis antitetánica. Sin embargo, la OMS recomienda utilizar la dT como estrategia de control del resurgimiento de la difteria, ya que las coberturas vacunales en adultos son bajas y la profilaxis antitetánica sería una buena oportunidad para que un adulto se protegiese correctamente contra la difteria.

### **¿En la embarazada debe vacunarse con dT o con vacuna T?**

No hay evidencias de teratogenicidad de la vacuna dT administrada durante el embarazo, sin embargo, muchos manuales de vacunas aconsejan retrasar su administración hasta el segundo trimestre. Esta medida no se fundamenta en datos científicos de evidencia de efectos adversos en fetos cuyas madres hayan sido inmunizadas durante este periodo, sino que es una medida de simple precaución.

Sin embargo, si hay riesgo de enfermar (viajes a países en que

circula *C. diphtheriae*) se aconseja la administración de la vacuna dT, independientemente del momento del embarazo. Por lo tanto, la recomendación es que no existe ninguna contraindicación en la administración de vacuna dT en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

### **¿Cuál es la pauta actual de la profilaxis antitetánica?**

La profilaxis antitetánica debe realizarse ante heridas consideradas tetanígenas, tales como:

- Heridas punzantes por pinchazos o tatuajes.
- Heridas contaminadas con tierra, polvo, saliva o heces.
- Heridas con pérdida de tejido o por explosiones.
- Heridas por congelación.
- Heridas con evidencia de sepsis.
- Quemaduras extensas o sin tratamiento por más de 6 horas.
- Cirugía con riesgo de contaminación fecal.

En el cuadro siguiente se resume la conducta a seguir para la profilaxis antitetánica en casos de herida:

Historia Vacunación antitetánica	Herida Limpia Vacuna		Herida tetanígena Vacuna **	
		IGT*		IGT
3 dosis, última < 5 a.	No	No	No	No
3 dosis, última entre 5-10 a.	No	No	Dosis refuerzo	Sí
3 dosis, última (10 a.	Dosis refuerzo	No	Dosis refuerzo	Si
Vacunación desconocida o no vacunación	Vacunación completa (3 dosis)	No	Vacunación completa	Si
			(3 dosis)	Si

\* IGT. Inmunoglobulina antitetánica.

\*\* Si se precisa administrar a la vez vacuna e inmunoglobulina debe utilizarse jeringas distintas y lugares anatómicos diferentes.

### En el caso de elegir vacunar sólo con la vacuna antitetánica por algún motivo, ¿cuál sería la pauta de vacunación?

La pauta vacunal contra el tétanos iniciada antes del año de edad comprende 5 dosis: una serie primera que consta de 3 dosis que deben estar separadas por un intervalo de 4-8 semanas; una 4ª dosis que debe administrarse a los 6-12 meses de la 3ª dosis y una 5ª dosis que debe administrarse entre los 3-6 años de edad.

Cuando se inicia la vacunación después del año de edad y sólo se vacuna contra el tétanos, se considera suficiente con 2 dosis en la serie primaria, con 4-8 semanas de intervalo, y una 4ª y 5ª dosis como se ha explicado anteriormente.

Existen dos presentaciones de vacuna antitetánica (toxoides tetá-

nico) monovalente para administrar en niños: Anatoxal Te® de laboratorios Berna y Toxoide tetánico® de laboratorio Leti. Las dos tienen la misma cantidad de toxoide tetánico absorbido >40 UI en 0.5 mililitros.

### ¿Debe vacunarse de tos ferina a los adolescentes y a los adultos?

La vacuna acelular de la tos ferina, combinada con toxoides diftérico y tetánico, para uso en adolescentes y adultos (dTpa) se ha comercializado recientemente en nuestro país, aunque está autorizada únicamente para la revacunación, ya que los ensayos clínicos precomercialización se han realizado sólo administrando una única dosis en personas con antecedentes de vacunación previa. Además, su menor contenido en toxoide tetánico ha-

cen cuestionar su eficacia en la protección frente al tétanos en caso de heridas tetanígenas, si sólo se administra una dosis.

Así, la pauta recomendada para los adultos sería:

- Primovacunación: 1ª y 2ª dosis con vacuna dT; 3ª dosis con vacuna dTpa.
- Revacunación: 1 dosis de vacuna dTpa.
- En profilaxis postexposición en caso de heridas tetanígenas: usar vacuna dT.
- En estos momentos, la vacunación frente a la tos ferina en adultos no se recomienda de forma sistemática en ningún país del mundo, aunque algunos países como Alemania la recomiendan en determinados grupos de riesgo de infectarse y transmitirla a niños menores de 6 meses, los cuales aún no han completado la inmunización primaria. Estos grupos son el personal sanitario y los cuidadores de guarderías. Sin embargo, la escasa disponibilidad de datos en estos momentos sobre la incidencia de tos ferina en estos grupos de adultos y su impacto en los lactantes, dificulta la toma de decisiones sobre la adopción de estrategias de inmunización en este sentido. Es

necesario, por tanto, la puesta en marcha de estudios de vigilancia prospectivos sobre la incidencia de tos ferina en el adulto, para lo cual es indispensable además disponer de métodos de laboratorio más sensibles que los convencionales (cultivo, serologías), como es la PCR.

La pauta recomendada para los adolescentes, sería:

- La vacunación del adolescente, sustituyendo la 6ª dosis de vacuna dT (14-16 años) por vacuna dTpa está ya aceptada en países como Canadá, Australia, Alemania y Francia y aparece como la alternativa en el calendario de la AEP de 2003.

### **¿Puede contraer la tos ferina un adolescente vacunado correctamente?**

La vacuna antipertusis induce una inmunidad que persiste alrededor de 10 años después de la administración de la última dosis de vacuna. Por lo tanto, un niño correctamente vacunado con las 5 dosis (hasta los 5 años según el calendario vacunal) es susceptible para la tos ferina en su época de adolescente. Actualmente está en estudio la necesidad de dosis «booster» con dTpa a partir de los 14 años de vida.

### **¿Debe administrarse la vacuna de la tos ferina en un niño que ha pasado una tos ferina comprobada bacteriológicamente?**

La ACIP considera que un niño que ha sufrido una tos ferina comprobada bacteriológicamente no debería recibir dosis posteriores de vacuna frente a la tos ferina, y por lo tanto debería continuar su calendario vacunal sólo con DT.

Sin embargo, si existe alguna duda acerca del diagnóstico (no comprobado por cultivo) deberá seguir su calendario vacunal con la vacuna antipertusis.

Sin embargo, algunos autores recomiendan vacunar incluso ante una tos ferina comprobada bacteriológicamente, ya que en la actualidad disponemos de vacunas poco reactógenas (acelulares) y que la duración de la inmunidad natural de la tos ferina es desconocida.

### **¿Debe realizarse quimioprofilaxis contra la tos ferina en un niño vacunado correctamente contra esta enfermedad?**

Todos los contactos de un caso de tos ferina deben recibir quimioprofilaxis con macrólidos, independientemente de su estado vacunal.

### **¿Cómo está la situación de la difteria actualmente? ¿Sigue estando indicada la vacunación a pesar de que no existen casos en España desde 1986?**

Desde la introducción de las vacunas contra la difteria, primero las monovalentes y más tarde las combinadas con el toxoide tetánico y con la vacuna antipertusis, la epidemiología de la difteria se ha modificado de forma espectacular.

En la actualidad esta infección está prácticamente erradicada de los países industrializados y sólo supone un problema importante en los países en vías de desarrollo.

En España la vacunación antidiftérica se introdujo con carácter obligatorio en 1945, pero no fue hasta 1965 cuando se inició la práctica sistemática de la vacunación antidiftérica, coincidiendo con la aparición en nuestro país de las vacunas combinadas contra la difteria, tétanos y tos ferina (DTP). En 1986 se registraron los últimos casos de difteria en España y ello fue posible gracias a las altas tasas de vacunación conseguidas en nuestro país.

Sin embargo y aunque la situación es muy buena en la edad infantil, las tasas de seroprevalencia en adultos son mucho más bajas, no llegando al 30%. Por lo tanto, esta baja tasa de protección unida a los casos



importados de Europa del Este aconseja seguir en nuestro medio una estrecha vigilancia epidemiológica y recomendar la revacunación a los 6 y 14 años de edad como de forma periódica (cada 10 años) durante la edad adulta.

### ¿Existe una vacuna monovalente contra la difteria en España?

La vacuna monovalente contra la difteria no está comercializada en España. Sólo se encuentra combinada con otras vacunas. Existen en otros países vacunas monovalentes, pero su uso no se recomienda por ser muy reactógenas.

### ¿Está indicada la vacunación contra la difteria después de sufrir la enfermedad en un niño de 10 años?

Los *Centers for Disease Control and Prevention* y la *American Academy of Pediatrics* recomiendan vacunar contra la difteria después de pasar la infección, ya que ésta no necesariamente confiere inmunidad.

Si el paciente es mayor de 7 años deberá emplearse la vacuna Td, ya que en adolescentes y adultos es menos reactógena que la DT.

Si se trata de un niño de 10 años que no había estado vacunado previamente deberá recibir una prime-

ra dosis de Td seguida por una segunda dosis a las 4 o más semanas y una tercera dosis con dTpa a los 6-12 meses o más para completar la serie primaria de tres dosis. Posteriormente deberá administrarse un booster con dTpa cada 10 años. Si el paciente ha sido inmunizado previamente de forma incompleta deberá completarse la inmunización con las dosis que falten independientemente del tiempo que haya sido inmunizado, no siendo necesario iniciar de nuevo la primovacunación, a pesar de que hayan pasado muchos años.

### ¿Cuál es el motivo de preocupación acerca del Tiomersal que llevan algunas vacunas?

Tiomersal es un derivado del etilmercurio que actúa como conservante y que se utiliza en productos médicos desde los años 30. En un revisión llevada a cabo en las vacunas administradas en la infancia realizada en 1999, la *Food and Drug Administration* (FDA) encontró que el mercurio que llevaban estas vacunas estaba en los rangos de seguridad establecidos por la propia FDA, la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* y la *World Health Organization*. Sin embargo, algunas vacunas llevaban valores de etilmercurio por encima de los máximos permitidos por la *Environmental Protection*

Agency (EPA), agencia que alertaba sobre los problemas hipotéticos que ello podría tener para el desarrollo fetal en un entorno con altos niveles de mercurio.

A pesar de que no hay ninguna evidencia definitiva respecto a los perjuicios que puede causar el mercurio contenido en las vacunas, debido a que existe una teórica posibilidad de daño el *US Public Health Service*, la *American Academy of Pediatrics* y la *American Academy of Family Physicians* aconsejaron retirar el tiomersal de todas las vacunas comercializadas en USA.

### ¿Qué vacunas combinadas con DTP existen en la actualidad en nuestro país?

Las nuevas vacunas acelulares de la tos ferina ( de elección en nuestro

país) combinadas con difteria y tétanos (DTPa) constituyen la base para el desarrollo de nuevas vacunas combinadas que contienen además Hib, VHB y/o VPI.

En la actualidad disponemos en España de las siguientes combinaciones:

- *Tetravalentes*:
  - DTPa-Hib
  - DTPa-HB
  - DTPa-VPI
- *Pentavalentes*:
  - DTPa-VPI-Hib
  - DTPa-VPI-HB
- *Hexavalentes*:
  - DTPa-VPI-Hib-HB

En la tabla siguiente constan el nombre de los preparados comerciales y la casa farmacéutica a la que pertenecen:

Vacuna	Nombre Comercial	Laboratorio
DTPa-Hib	Infanrix Hib®	GSK
DTPa-Hepatitis B	Infanrix HepB®	GSK
DTPa-VPI	Infanrix IPV®	GSK
	Tetravac®	Aventis Pasteur MSD
DTPa-VPI-Hib	Infanrix IPV+Hib®	GSK
	Pentavac®	Aventis Pasteur MSD
DTPa-VPI-HB	Infanrix Penta®	GSK
DTPa-VPI-Hib-HB	Infanrix Hexa®	GSK
	Hexavac®	Aventis Pasteur MSD

# INFECCIÓN POR H. INFLUENZAE b

## Introducción

*Haemophilus influenzae* (Hi) es una bacteria pleomórfica, gram negativa que afecta sólo a la especie humana. Fue descrita por Pfeiffer en 1892 y la denominó así porque pensó que era la responsable de una pandemia de Influenza y porque requería para su crecimiento factores presentes en la sangre. Las cepas encapsuladas se clasifican según sus polisacáridos capsulares solubles fosfato de polirribosil ribitol (PRP) y se designan con las letras a-f. El *H. influenzae* tipo b (Hib) es el que produce infecciones invasoras graves en la infancia, mientras que las cepas no encapsuladas y no tipificables dan lugar a infecciones menos graves (otitis media, sinusitis, conjuntivitis, bronquitis).

La mayor parte de los niños portadores de Hib no desarrollan enfermedad, ni siquiera son capaces de producir anticuerpos específicos.

Hib es capaz de producir enfermedad invasiva, especialmente en niños pequeños. Existen una serie de factores de riesgo favorecedores de enfer-

medad invasiva por Hib entre los que debemos considerar: edad entre 2 meses y 5 años; inmunodeficiencia o inmunodepresión; infección VIH asintomática o sintomática; situación socio-económica; fumador pasivo; determinados grupos étnicos (nativos americanos, esquimales); lactancia artificial; asistencia a guarderías; hacinamiento, etc.

Tras la colonización faríngea por Hib, ésta puede dar lugar a una bacteriemia y posteriormente a una forma invasiva: meningitis, celulitis, neumonía, osteoartritis, epiglotitis, etc. Por otra parte, también produce con elevada frecuencia infecciones en el área de las vías aéreas altas en forma de otitis media aguda, sinusitis, etc.

Hasta la aplicación y difusión de la vacuna conjugaba anti-Hib, este germen era en EE.UU. y en otros países la causa más frecuente de meningitis aguda bacteriana y de epiglotitis aguda, cuadros ambos extraordinariamente graves por su elevada mortalidad. La aplicación sistemática de esta vacuna en los países donde se ha llevado a cabo ha producido un

descenso espectacular de la incidencia de las formas graves invasoras de infección por Hib.

### ¿Contra qué enfermedades protege la vacuna conjugada frente al Hib?

Contra todas las producidas por Hib. Esta bacteria es responsable de una gran variedad de infecciones invasoras, las más graves son la meningitis y la sepsis.

### ¿Protege contra todas las infecciones por *Haemophilus*?

No, únicamente contra las infecciones producidas por las cepas capsuladas del tipo b, que son la inmensa mayoría de las que causan infecciones invasoras. No protege contra las infecciones producidas por los otros tipos de *Haemophilus influenzae* (a, c, d, e, f), que son raras, ni contra las infecciones por cepas no capsuladas que suelen ser las responsables de infecciones locales (otitis, sinusitis).

### ¿En qué niños está indicada la vacuna anti-Hib?

En todos los niños sanos a partir de los 2 meses de edad. Actualmente forma parte del calendario vacunal de aplicación universal en muchos países, entre ellos España.

### ¿Qué vacunas anti-Hib disponemos en España?

Tres: *Hib Titer*<sup>®</sup> (polisacárido capsular PRP conjugado con toxoide diftérico), de los laboratorios Wyeth, *Act-HIB*<sup>®</sup>, de Aventis-Pasteur, e *Hiberix*<sup>®</sup>, de GSK. En estas dos últimas el polisacárido capsular PRP está conjugado con toxoide tetánico.

### ¿En qué casos está contraindicada la vacuna anti-Hib?

- En lactantes que presenten hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes de la vacuna.
- En lactantes o niños con trombocitopenia o alteraciones de la coagulación deben tomarse precauciones.

### ¿Puede administrarse la vacuna conjugada frente al Hib a un niño con síntomas de resfriado?

Sí. No hay que demorar la inmunización a no ser que haya fiebre alta.

### ¿Cuál es la eficacia de las vacunas contra Hib?

La eficacia de 3 dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses varía del 68% al 100%, con un intervalo de confianza del 95%, según un estudio representativo realizado en USA du-

rante 2 años en una población de 20.800 lactantes.

### **¿Son inmunógenas las vacunas en niños inmunodeficientes?**

En lactantes infectados por el VIH nacidos de mujeres infectadas por este virus la respuesta inmunitaria después de dos dosis fue similar a la de los lactantes no infectados nacidos también de mujeres infectadas por el VIH. En pacientes con drepanocitosis esta vacuna es inmunógena, alcanzando niveles reales de protección adecuados.

### **¿Qué porcentaje de niños alcanza niveles de anticuerpos protectores después de la primera serie de inmunización?**

Los lactantes que inician la serie de tres dosis presentan niveles de anticuerpos por encima de 1 µgr./ml. a los 2 meses de terminarla. A los 24 meses entre el 80% y el 94% de esos niños siguen presentando un nivel de anticuerpos por encima de 1 µgr./ml. antes de administrar la dosis de refuerzo.

### **¿Por qué es necesario administrar la dosis de refuerzo después de la serie primaria de inmunización si el niño ha alcanzado ya niveles de anticuerpos protectores?**

Porque los niveles de anticuerpos disminuyen de forma natural a lo

largo del tiempo. La administración de una dosis de refuerzo proporciona unos niveles más elevados y en consecuencia un período de protección más prolongado.

### **¿Qué efectos adversos tiene la vacuna anti-Hib?**

No difieren de los de otras vacunas. En menos del 2% de casos se presenta fiebre de 38° y reacción local con eritema, calor y edema en el lugar de infección. Estos efectos no tienen consecuencias y suelen desaparecer al cabo de las 24 horas.

### **¿Pueden administrarse a niños alérgicos?**

En su proceso de fabricación no intervienen elementos como huevo, pollo, leche, ternera, etc..., por lo tanto no se han descrito reacciones de hipersensibilidad en niños alérgicos a estos productos.

Los niños alérgicos a la levadura deben consultar con su alergólogo pediátrico, ya que la parte conjugada de una de las vacunas comercializadas en nuestro país (Hib TITER®) se prepara a partir de cultivos en un medio que contiene levaduras.

### **¿Cuál es la pauta de administración?**

Varía según la edad de inicio. Se aplica el siguiente esquema:

	Edad de inicio	Número de dosis
Hib Titer®	2-6 meses	3, con una dosis refuerzo a los 18 meses
	7-11 meses	3
	12-14 meses	2
	15-60 meses	1
ACT-Hib® Hiberix®	2-5 meses	3, con una dosis de refuerzo a los 18 meses
	6-11 meses	2, con una dosis de refuerzo a los 15-18 meses
	12-60 meses	1

### ¿Cuál sería la pauta de administración para niños que omitan una dosis?

La interrupción de la pauta de administración no obliga a iniciar la serie de nuevo. Se continuará la pauta iniciada, con un número máximo de dosis en función de la edad en la que el niño retoma la pauta de acuerdo con el esquema reseñado en la contestación a la pregunta anterior.

### ¿Cuál es la zona y la vía de administración recomendada?

La administración es exclusivamente intramuscular, en la cara externo-lateral de la zona media del muslo en menores de 2 años. En los mayores de 2 años se administra en la región deltoidea, procurando evitar la inyección accidental en tron-

cos nerviosos periféricos mayores o en vasos sanguíneos.

### ¿Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas infantiles?

Sí, puede administrarse simultáneamente con otras vacunas infantiles tales como: polio oral o parenteral, difteria + tétanos + tos ferina, hepatitis B, sarampión + rubéola + parotiditis, pero hay que utilizar zonas de inyección y jeringuillas diferentes.

### ¿Puede administrarse a lactantes menores de dos meses?

No es aconsejable. Los anticuerpos maternos confieren al recién nacido grados variables de inmunidad pasiva frente a la enfermedad por Hib y podrían disminuir la eficacia

de la inmunización con esta vacuna. Por ello hay que esperar por lo menos hasta los 2 meses de edad.

### **¿Deben vacunarse con vacuna anti Hib los niños que han sufrido una enfermedad invasiva por Hib antes de los 2 años de edad?**

Efectivamente, estos niños deben ser inmunizados lo antes posible una vez transcurrido un mes desde el inicio de la enfermedad, ya que se consideran no inmunizados. Por el contrario, los niños mayores que hayan contraído la enfermedad por Hib no requieren la vacuna porque la enfermedad recurrente causada por Hib es rara en este grupo de edad.

### **¿Puede administrarse la vacuna a lactantes prematuros?**

Los lactantes nacidos antes de las 40 semanas de gestación deben ser inmunizados siguiendo la pauta que les corresponde según su edad cronológica.

### **¿Pueden intercambiarse diferentes vacunas conjugadas anti-Hib?**

Si bien es conveniente cumplir toda la pauta vacunal con la misma vacuna, los diferentes tipos de vacu-

nas conjugadas existentes en España pueden ser intercambiados tanto en la serie primaria como en las dosis de refuerzo, ya que la eficacia vacunal es prácticamente la misma.

### **Si la vacuna anti-Hib se administra formando parte de vacunas combinadas, ¿la inmunidad es la misma que si se administra por separado?**

Cuando se administran vacunas combinadas de Hib con la DTPa (difteria, tétanos, tos ferina acelular) se observa una menor concentración de anticuerpos anti-Hib en comparación con la concentración que se alcanza en su administración separada. Igualmente con las nuevas vacunas combinadas hexavalentes (DTPa+VPI+Hib-HB) se han observado una menor concentración tanto del título de anticuerpos anti-Hib como anti-HB en comparación con los que se alcanzan cuando las vacunas Hib y la Hepatitis B se administran por separado. De cualquier manera, en ambos casos, tanto para la Hib, como para la Hepatitis B, esta concentración disminuida de anticuerpos sigue siendo muy superior a la titulación protectora a nivel individual (1 mcg/ml para el Hib y 10 mUI/ml para la Hepatitis B). En consecuencia se considera que este hecho carece de trascendencia clínica.

**¿Cómo deben conservarse estas vacunas?**

Deben almacenarse entre +2 °C/+8 °C. Es muy importante evitar en todo caso la congelación.

**Los componentes de toxoide anti-diftérico o antitetánico incluidos en la vacuna conjugada anti-Hib,**

**¿provocan respuesta inmunológica?, ¿sería suficiente el título de anticuerpos para sustituir la inmunización rutinaria con las vacunas DTP o DT?**

Aunque se produce cierta respuesta de anticuerpos, la inmunización con las vacunas conjugadas de Hib no sustituye a la inmunización con DTP.



# INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

## Introducción

Se define como enfermedad meningocócica a un grupo de síndromes clínicos ocasionados por la bacteria *Neisseria meningitidis*. Este microorganismo generalmente se transmite de persona a persona por vía aérea. El 5-11% de los adultos y el 25% de los adolescentes son portadores en su nasofaringe de forma asintomática. Por el contrario, no es frecuente que los lactantes y niños pequeños sean portadores. Se desconoce cuáles son los desencadenantes de la enfermedad en las personas susceptibles.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en todas las edades, pero los niños menores de 5 años son los que tienen las tasas de incidencia mayores, debido probablemente a la falta de anticuerpos circulantes y a la ausencia de estímulos antigénicos previos. En situaciones epidémicas también los niños y adolescentes son los grupos más afectados. En recién nacidos, debido a la presencia de anticuerpos maternos, la enfermedad es muy rara.

## ¿En qué consiste la enfermedad meningocócica?

La enfermedad meningocócica engloba un importante grupo de enfermedades causadas por *N. meningitidis* de gravedad variable, pudiendo variar desde un proceso febril sin foco, con buen estado general (bacteriemia oculta) a un cuadro de sepsis fulminante con elevadas tasas de morbimortalidad. Tiene una distribución universal, presentándose de modo habitual como casos esporádicos con incremento de las tasas de incidencia cada 8-12 años. Los meningococos se clasifican en serogrupos, serotipos y subtipos en función de las diferencias antigénicas de sus polisacáridos capsulares (serogrupos) y de las proteínas de la membrana externa (serotipos y subtipos). En el transcurso de unos pocos años, los clones del meningococo pueden cambiar de serotipo o subtipo como consecuencia de frecuente intercambio de material genético entre ellos. Aunque se conocen 13 serogrupos, la mayoría de las cepas responsables de enfermedad

invasora pertenecen a cinco serogrupos: A, B, C, W135 e Y.

Los serogrupos A, B y C son los responsables del 80-90% de los casos de enfermedad meningocócica. El serogrupo B suele aparecer en forma de casos esporádicos y el C se asocia a brotes y ocasionalmente, epidemias, mientras que el A produce habitualmente epidemias. El serogrupo A predomina en el llamado «cinturón de la meningitis» que corresponde fundamentalmente a la zona del África subsahariana del Sahel que se extiende desde el Mar Rojo al Atlántico, en la que se dan cada año miles de casos de meningitis meningocócica con una elevada mortalidad. El serogrupo B predomina en Europa, Norteamérica y Australia. El serogrupo C prevalece en América del Sur, aunque ha experimentado un notable crecimiento, a principios de la década de los 90, el serogrupo C se observó con más frecuencia en brotes comunitarios de Estados Unidos y Canadá, asociado a un nuevo clon (el serotipo 2º tipo electroforético ET-15), que afectaba particularmente a jóvenes. En la provincia de Quebec la situación fue considerada lo suficientemente grave como para justificar una campaña de vacunación sistemática de 1,6 millones de niños. Diferentes países de Europa (Inglaterra, Gales, Escocia, República de Irlanda, Grecia y España) también durante la década de los

90, experimentaron un aumento de la incidencia asociado al incremento de aislamientos del serogrupo C (en Inglaterra y Gales se trataba del mismo clon que Norteamérica), que también finalizaron con la inmunización de amplios grupos poblacionales.

### ¿Dónde reside y cómo se transmite el meningococo?

La nasofaringe humana es el único reservorio natural conocido del meningococo.

**Mecanismo de transmisión.** La transmisión ocurre mediante la exposición a un portador asintomático o, menos frecuentemente, a un enfermo. La infección se contrae por contacto directo y próximo con secreciones nasofaríngeas, dado que el meningococo es un organismo con escasa capacidad de supervivencia fuera del ser humano muy lábil a temperatura ambiente. El riesgo de enfermedad tras exposición a un caso índice es mayor durante los diez días posteriores al contacto y luego decrece. Los contactos estrechos de los casos de enfermedad meningocócica presentan un mayor riesgo –entre 500-800 veces mayor– de desarrollar la enfermedad.

**Periodo de transmisión.** Persiste hasta que los meningococos desaparecen de la nariz y de la boca. A las

24 horas del inicio de la quimioprofilaxis antibiótica efectiva de los meningococos suelen desaparecer de la nasofaringe, debiéndose tener en cuenta que la penicilina (terapia antibiótica habitual del tratamiento) suprime temporalmente los meningococos, pero no los erradica de la boca y la nasofaringe.

**Periodo de incubación.** El periodo de incubación de la enfermedad no se ha precisado, pero se piensa que puede ser de 1 a 3 días.

### ¿Cuál es la incidencia de enfermedad meningocócica en España?

En España se dispone de datos de incidencia de enfermedad de meningocócica a través de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) desde 1901, aunque se basaban en el criterio de sospecha clínica hasta 1997, año en el que se adoptan las definiciones de caso de todas las enfermedades sometidas a vigilancia.

La evolución de las tasas de incidencia muestra sobre un nivel de endemia en torno a los 3 casos por cada 100.000 habitantes y año ondas epidémicas multianuales, siendo las más importantes las de 1962-65, 1971-72 y, sobre todo, la de 1979, año en el que se alcanzó una tasa de 17,9 casos por 100.000 habitantes. Según el Sistema de Información Microbiológica

del Centro Nacional de Microbiología, el serogrupo B ocasionaba la mayor parte de los casos, siendo raros los aislamientos de serogrupos A y C.

Del informe del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre «Vacunas conjugadas frente a meningitis C» se desprende que desde el inicio de los 90 se observó una tendencia creciente de las cepas del serogrupo C en regiones del oeste del país, sin elevación de la incidencia global de la enfermedad meningocócica. A partir de la temporada 1995-96 se observó en regiones del noroeste del país además de un predominio del serogrupo C, un marcado aumento de la enfermedad, de forma que la tasa de incidencia la temporada 1996-97 subió hasta 5,8 casos por 100.000 habitantes y el serogrupo C pasó a representar el 73% de los casos confirmados en el país, con la consiguiente alarma social. La inexistencia de un criterio claro de vacunación condujo finalmente a la realización de campañas de inmunización activas de la población de 18 meses a 19 años con la vacuna bivalente de polisacáridos A y C por la mayoría de las CC.AA. de España.

Durante el año que siguió a la intervención se observó un descenso global de la enfermedad meningocócica del 45%, siendo el descenso de casos debido al serogrupo C del 76% y aunque disminuyó en todos los

grupos de edad, la reducción más importante se produjo en el grupo de 2 a 19 años. En ese mismo año las defunciones debidas al serogrupo C se redujeron en un 67%.

### ¿Qué medidas preventivas podemos aplicar frente a la enfermedad meningocócica?

Las medidas que se pueden aplicar para prevenir el desarrollo de la enfermedad meningocócica son la quimioprofilaxis y la vacunación.

La quimioprofilaxis desempeña un importante papel en la prevención tras la exposición a la infección, mientras que la vacunación requiere un período de 2 semanas para generar respuesta inmune.

La quimioprofilaxis frente a la enfermedad meningocócica se debe realizar en los contactos íntimos o directos de los enfermos independientemente del serogrupo de meningococo, siendo eficaz en todos ellos. No está justificada en las personas que no son contactos directos del caso.

### ¿En qué personas habrá que hacer la profilaxis y cómo debemos comportarnos tras un caso declarado de infección meningocócica?

Todo paciente en el que se sospeche una infección meningocócica

debe ser ingresado en el centro hospitalario correspondiente y seguidamente se hará la declaración urgente (vía telefónica o fax) al *Servicio de Vigilancia Epidemiológica* de la Autonomía. En caso de conocerse el serogrupo se comunicará a fin de que, en caso necesario, se pueda aplicar sin pérdida de tiempo la pauta de vacunación.

La quimioprofilaxis se debe aplicar a:

- todas las personas que conviven en el domicilio con el caso índice;
- todas las personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice o que hayan tenido contacto con las secreciones nasofaríngeas del enfermo en los 10 días previos a su hospitalización;
- en guarderías y centros preescolares:
  - todos los niños y personal del aula a la que acudía el caso índice;
  - todos los niños de distintas aulas que han tenido actividades en común con el caso índice. No se considerarán como contactos a los compañeros de autobús escolar, recreos u otras actividades limitadas en el tiempo;

- si aparece otro caso en un aula distinta, se considerarán como contactos a todos los niños y el personal de la guardería;
- en centros de ESO y Enseñanzas medias:
  - sólo si aparece más de un caso en la misma aula se considerarán como contactos todos los alumnos de la misma;
  - si aparecen 3 o más casos en el plazo de un mes, en al menos dos aulas, serán considerados contactos todo el personal del centro;
  - en los internados se considerarán contactos los vecinos de cama del enfermo.

También deben recibir quimioprofilaxis los pacientes que han sufrido enfermedad meningocócica en caso de que el antibiótico utilizado no haya sido una Cefalosporina.

En la **tabla I** se esquematiza la actitud a seguir respecto a la profilaxis de la infección meningocócica, según las distintas circunstancias.

### ¿Con qué antibióticos se debe hacer la profilaxis de la infección meningocócica?

Aunque se han propuesto distintos antibióticos para llevar a cabo la

quimioprofilaxis antimeningocócica, en la actualidad se utiliza: Rifampicina a las siguientes dosis:

- adultos: 600 mg cada 12 horas, durante 2 días;
- niños de 1 mes – 12 años: 10 mg/kg cada 12 horas, durante 2 días;
- niños menores de 1 mes: 5 mg/kg cada 12 horas, durante 2 días.

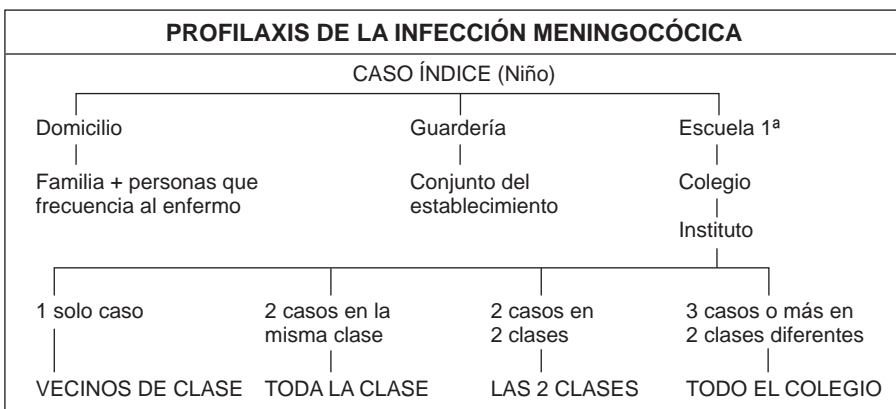
Está contraindicada la profilaxis con Rifampicina en:

- mujeres embarazadas o que utilicen contraceptivos orales;
- personas con insuficiencia hepática grave;
- personas con hipersensibilidad a la Rifampicina.

El paciente debe ser advertido que este antibiótico puede teñir de rojo la orina, lágrimas, esputo y heces, sin que esto tenga ningún peligro e incluso puede colorear de forma permanente las lentes de contacto.

En caso de no utilizarse Rifampicina se recurrirá a Ceftriaxona, 1 dosis por vía intramuscular, de 250 mg, a los adultos, y de 125 mg a los niños menores de 15 años.

En el adulto la quimioprofilaxis antimeningocócica también puede realizarse con Ciprofloxacino por vía oral, en dosis única de 500 mgrs.



**Tabla I.**

### ¿Cómo se lleva a cabo la profilaxis vacunal de la infección meningocócica?

La inmunoprofilaxis contra *N. meningitidis* se realiza con vacunas de polisacáridos capsulares, específicas para cada serogrupo. No existen vacunas contra todos ellos. De hecho no disponemos, por el momento, de ninguna vacuna eficaz contra uno de los serogrupos más prevalentes en nuestro medio, el serogrupo B, vacuna que está siendo investigada actualmente. En cambio, sí disponemos en la actualidad de vacunas contra *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y (tetraivalente). Estas vacunas de polisacáridos bacterianos capsulares purificados tienen unas tasas de seroconversión global del 85-95%, dependiendo de la edad, disminuyendo la eficacia a partir de los tres años desde su aplicación. La respuesta inmune es baja en menores

de 2 años, por tratarse de una vacuna polisacárida, con antígeno timo independiente que no estimula a las células T y no produce memoria inmunológica. Tras su administración se produce una elevación de anticuerpos humorales, alcanzándose niveles protectores hacia el 15º día, con descenso progresivo posterior variable principalmente con la edad. Cuanto mayor es la edad, mayor es la inmunogenicidad de la vacuna. En niños de 2 años, la concentración de anticuerpos frente a meningococo C es alrededor del 10% de la de adultos jóvenes. Sólo un 50-60% de los niños menores de 4 años desarrollan anticuerpos bactericidas. En niños mayores y adultos jóvenes esta proporción aumenta hasta cifras superiores al 90%. En niños menores de 4 años los títulos bactericidas desaparecen en poco más de 1 o 2 años,

persistiendo hasta 3 ó 5 años en niños mayores y adultos jóvenes.

Los estudios de efectividad vacunal en el año posterior a la vacunación la sitúan entre el 76-99%, según los grupos de edad.

### **¿En qué consiste y qué ventajas aporta la vacuna conjugada de polisacáridos capsulares frente a meningococo C?**

Recientemente se ha desarrollado una nueva vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C. El primer país que ha autorizado su comercialización y ha aplicado esta vacuna ampliamente en la población ha sido el Reino Unido, con la finalidad de controlar la situación epidémica ocasionada por este microorganismo.

Esta vacuna ofrece varias ventajas que subsanan las limitaciones de la vacuna frente al meningococo A y C en los niños, fundamentalmente la capacidad de inducir respuesta inmune ya a partir de los 2 meses de vida y generar una memoria inmunológica en los vacunados.

### **¿Qué características tiene la vacuna conjugada contra el meningococo del serogrupo C?**

Las vacunas conjugadas contra el meningococo C son vacunas que

utilizan como antígeno un oligosacárido de la cápsula del meningococo C al que se une de forma covalente una fracción proteica (proteína transportadora) para aumentar su capacidad inmunógena. Esta unión transforma el comportamiento timoindependiente del polisacárido en timodependiente, permitiendo una elevada respuesta inmunogénica ya a partir de los 2 meses de edad. Estas vacunas generan memoria inmunológica, produciéndose respuesta anamnésica ante dosis de refuerzo y la protección es prolongada.

Estas características suponen una mejora sustancial en la prevención y el control de la enfermedad meningocócica por meningococo serogrupo C en nuestro medio, ya que permiten proteger a la población más vulnerable a la enfermedad, los menores de 18 meses, en los que la vacuna de polisacáridos disponible hasta el momento no era eficaz. La vacuna conjugada produce una inmunidad superior y una protección más prolongada que la vacuna polisacárida en la infancia, especialmente en los menores de 6 años. Estos factores, junto con la observación de que la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna son similares cuando se administra sola o con las otras vacunas sistemáticas, permiten la inclusión de esta vacuna en el ca-

lendario de vacunaciones sistemáticas infantiles.

### ¿Qué vacunas conjugadas frente a meningococo C tenemos disponibles en la actualidad?

Disponemos de tres vacunas, *Meningitec*<sup>®</sup>, *Menjugate*<sup>®</sup> y *Neisvac*<sup>®</sup> fabricadas respectivamente por los laboratorios Wyeth Farma, Chiron (distribuidas en España por Laboratorios Dr. Esteve) y Baxter.

Todas contienen 10 microgramos de oligosacáridos capsulares del meningococo C unidos a una proteína transportadora (proteína CMR 197, mutante no tóxica de difteria en las dos primeras y proteína TT, toxoide tetánico, en la tercera). Se presentan en dosis de 0,5 ml de solución salina, teniendo como adyuvante sales de aluminio.

### ¿Qué eficacia tienen estas vacunas conjugadas?

En el Reino Unido, los estudios que han llevado a cabo los servicios de Salud Pública en niños pequeños y escolares para conocer el funcionamiento y utilidad de la vacuna conjugada han demostrado su eficacia en todos los grupos de edad.

El Departamento de Salud británico, que inició en otoño de 1999 la

vacunación de la población infantil y adolescente con vacuna conjugada, ha estimado que en el período de diciembre de 1999 a marzo de 2000 se ha producido una reducción del 77% respecto a los casos esperados de enfermedad meningocócica C en la población de 15 a 17 años y del 73% en los menores de un año.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado controlado ha demostrado la alta inmunogenicidad y protección de la vacuna, en función de respuesta de anticuerpos bactericidas y de niveles generados de anticuerpos séricos IgG antimeningococo C (medidos por ELISA): tras la vacunación a los 2, 3 y 4 meses de edad, los vacunados alcanzaron un título de anticuerpos bactericidas de 1:8 (considerado protector) en el 56% tras la 1ª dosis, en el 98% tras la 2ª y en el 100% tras la 3ª dosis, persistiendo este título al año en el 75%. Los títulos de anticuerpos séricos alcanzados fueron progresivamente más altos que en los controles. También se ha observado la generación de memoria inmunológica tras la dosis de refuerzo aplicada a los 12 meses.

En las tres vacunas se especifica que una sola dosis vacunal en mayores de 12 meses es inmunógena.

Respecto a la duración de la protección, la correlación entre los niveles de anticuerpos postvacunales y



la protección a largo plazo frente a la enfermedad invasora no está bien definida y se plantea si los títulos de anticuerpos bactericidas son la medida de protección contra enfermedad invasora tras la vacunación con vacuna conjugada o si con presencia de títulos bajos puede haber protección en presencia de memoria inmunológica. Parece que la duración de la protección depende más de la memoria inmunológica que de los títulos séricos de anticuerpos.

### ¿Qué efectos adversos pueden provocar estas vacunas conjugadas?

Los estudios llevados a cabo por los Servicios de Salud Pública británicos han demostrado que la vacuna ha sido bien tolerada en todos los grupos de edad y no se han observado efectos adversos graves.

Las reacciones más frecuentes son enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre leve, irritabilidad y cefalea. Los porcentajes de reacciones leves y sistémicas declarados son similares a los encontrados tras la vacunación con otro tipo de vacuna conjugada, como es la usada frente al *Haemophilus influenzae tipo b*. La tasa de reacciones generales observada al incorporar la vacuna conjugada frente a meningococo C no ha sido más alta que la ya observada para las vacunas siste-

máticas administradas en esas edades. La frecuencia de reacciones locales más comunes como enrojecimiento e hinchazón parecen aumentar con la edad (se ha observado enrojecimiento en el 2-4% de los lactantes y en el 26-29% de escolares y adolescentes).

Un ensayo clínico aleatorio controlado reciente concluye que la vacuna conjugada fue bien tolerada. No se encontraron diferencias significativas en las reacciones locales y sistémicas con el grupo control en la primovacunación. Las reacciones generales fueron similares a las encontradas administrando sólo las vacunaciones sistemáticas. Se administró una dosis de refuerzo al año con vacuna conjugada en unos casos y con vacuna polisacárida en otros, encontrándose una diferencia significativa con menor dolor local, irritabilidad general y alteraciones del apetito en los niños vacunados con la vacuna conjugada.

### ¿Qué indicaciones tiene la vacuna antimeningococo C conjugada?

Esta vacuna está indicada para la prevención de las infecciones por meningococo C, sin que exista protección cruzada frente a otros serogrupos del meningococo, desde la edad de 2 meses.

## ¿Cuáles son las indicaciones actuales de la vacunación antimeningocócica?

Además de la administración sistemática de la vacuna antimeningocócica conjugada en todos los niños a partir de los dos meses de edad, las indicaciones actuales de la vacunación antimeningocócica, ya sea conjugada o polisacárida bivalente (A + C) o tetravalente (A + C + W135 + Y), según la edad del individuo, son las siguientes:

- *vacunación de los grupos de riesgo*, entre los que se incluyen:
  - déficit de properdina y de las fracciones finales del complemento (C5-C9);
  - asplenia anatómica o funcional;
  - enfermedad de Hodgkin y otras hemoblastosis;
  - inmunodeficiencias primarias (humorales o combinadas);
- *vacunación de los contactos en casos de brotes*:
  - en caso de que el serotipo productor del caso primario esté incluido en la vacuna, ésta se debe administrar a las mismas personas a las que se les aplica la quimioprofilaxis;
- *vacunaciones en situación de epidemia*:
  - se debe aplicar la vacuna si la epidemia está producida por un serotipo en la vacuna;

- *viajeros a zonas epidémicas o de alta endemicidad*:

- países comprendidos en el «cinturón meningítico africano». Comprende un conjunto de países que se extienden a lo ancho del continente africano de Kenia a Senegambia entre el Océano Pacífico y el Atlántico. También se recomienda a los peregrinos que visitan la Meca.

## ¿Cuáles son las contraindicaciones y precauciones?

La única contraindicación absoluta de la vacuna es la existencia de antecedentes previos de reacciones alérgicas graves ante cualquiera de sus componentes.

La existencia de una enfermedad febril aguda sólo obliga a posponer la vacunación hasta que la fiebre lo permita.

La vacuna conjugada frente al meningococo C puede ser administrada en personas que han recibido previamente vacuna polisacárida antimeningococo A y C. Sin embargo, es conveniente dejar transcurrir un intervalo de 6 meses para asegurar una buena respuesta, salvo en los casos en que existe alto riesgo en niños menores de 5 años de edad, en los cuales es menos probable una

buena respuesta al componente C de la vacuna polisacárida. A estos niños puede administrarse la vacuna conjugada 2 semanas después de haber recibido la vacuna polisacárida frente a meningococos A y C.

Cuando la vacuna se administra a personas inmunodeprimidas, puede resultar menos efectiva que en pacientes sanos.

No existen datos suficientes como para garantizar la inocuidad de la vacuna durante el embarazo. No debe administrarse en estos casos la vacuna, salvo que se valore que hay un alto riesgo individual de desarrollar enfermedad meningocócica. Tampoco se recomienda la vacunación rutinaria en mujeres durante la lactancia materna.

Si bien no existen datos definitivos sobre el efecto de la vacuna en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esta situación no es una contraindicación para la vacunación, independientemente de que existan o no síntomas de enfermedad.

### ¿Cuál es su posología y vías de administración?

La pauta de vacunación correcta para las dos vacunas conjugadas con proteína CMR 197 (*Meningitec*<sup>®</sup> y *Menjugate*<sup>®</sup>) y para la vacuna conju-

gada con Toxoide Tetánico (*Neis-Vac-C*<sup>®</sup>) consiste en la administración de, a partir de los dos meses de vida:

- 3 dosis, separadas por un intervalo mínimo de 1 mes, en los niños/as de hasta 12 meses de edad inclusive.
- 1 dosis en los niños/as de 1 año de edad en adelante.

La incorporación de esta vacuna en el calendario vacunal infantil sistemático se realizará, administrándola con la siguiente pauta: 2-4-6 meses.

La posología de ambas vacunas conjugadas frente al meningococo C es de 0,5 ml, vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo en los niños más pequeños y en el deltoide en los niños mayores. No debe administrarse de forma intravenosa.

### ¿Es compatible con otras vacunas?

La vacuna de nombre comercial *Meningitec*<sup>®</sup>, según consta en su ficha técnica, puede administrarse al mismo tiempo, pero en lugares de inyección separados, con las siguientes vacunas incluidas en el calendario oficial: Vacuna antipoliomielítica oral (VPO), antipoliomielítica inactivada (VPI), vacuna de Hepatitis B (HB), vacunas de dif-

teria y tétanos solas (D o T) o en combinación (DT o dT, DTPa), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) sola o en combinación con otros antígenos y vacuna combinada de sarampión, rubéola y parotiditis (SRP). No hay datos disponibles sobre la administración concomitante de esta vacuna y la conjugada heptavalente frente a neumococo.

La vacuna de nombre comercial *Menjugate*<sup>®</sup>, en su apartado de interacciones de su ficha técnica, no contempla la posibilidad de utilización concomitante con la vacuna frente a Hepatitis B y la vacuna heptavalente conjugada frente a neumococo de manera rutinaria. Sí puede administrarse al mismo tiempo con el resto de vacunas incluidas en el calendario oficial.

La vacuna de nombre comercial *NeisVac-C*<sup>®</sup>, en su apartado de interacciones de su ficha técnica, no contempla la posibilidad de utilización concomitante con la vacuna frente a la Hepatitis B, la vacuna conjugada heptavalente frente a neumococo y la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) de manera rutinaria.

Por el momento, todas ellas son compatibles con el resto de vacunas del calendario oficial, salvo en el caso de la administración conjunta

con la vacuna de Hepatitis B y con la vacuna conjugada heptavalente frente a neumococo. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para confirmar la seguridad de la administración simultánea de dichas vacunas. De momento, cuando en el mismo acto vacunal se deba de administrar la vacuna de la Hepatitis B se aconseja la utilización de la vacuna denominada *Meningitec*<sup>®</sup>.

Todas y cada una de ellas deben inyectarse en puntos diferentes si se utilizan en un mismo acto vacunal, no siendo posible tampoco la mezcla con otras vacunas.

### ¿De qué forma hay que realizar la conservación y el transporte de la vacuna antimeningocócica?

Deben conservarse refrigeradas entre 2 y 8 °C. y descartarse si se han congelado o si se han expuesto a temperaturas menores a 2 °C.

No deben ser expuestas a fuentes directas de calor (radiadores, etc.) y deben protegerse de la luz solar directa.

En el caso de utilizar viales multidosis, una vez reconstituida la vacuna debe utilizarse dentro de las siguientes 4 horas.

# INFECCIÓN POR NEUMOCOCO

## Introducción

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, tanto en el niño como en el anciano, constituyen en la actualidad, incluso en los países desarrollados, una importante causa de morbi-mortalidad.

La infección neumocócica presenta un interés creciente por múltiples razones, ya que:

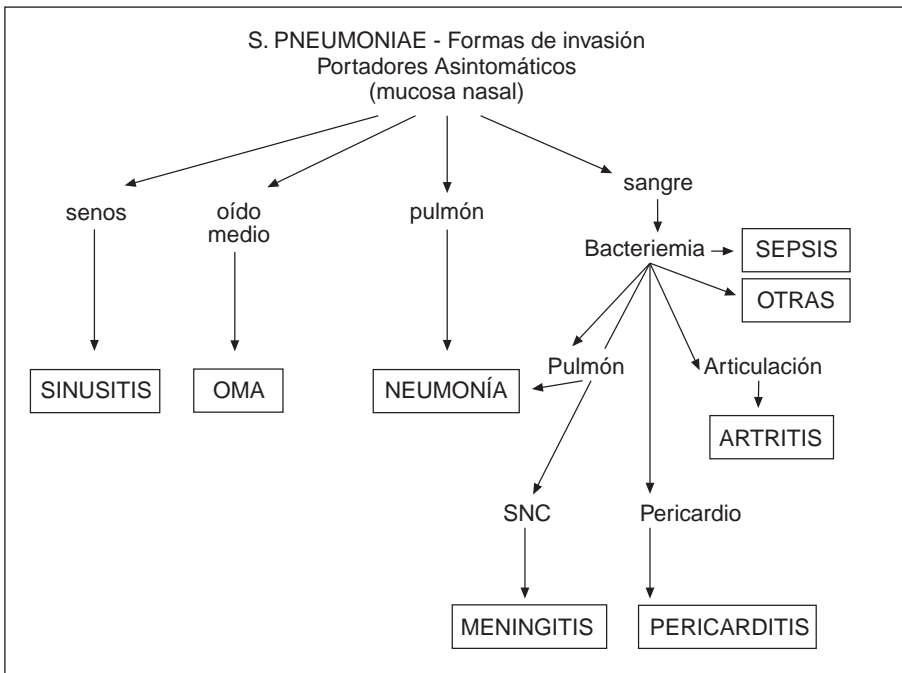
- la morbi-mortalidad de las infecciones neumocócicas tanto localizadas como invasoras, permanece elevada a pesar de la antibioterapia;
- las muertes por infección neumocócica grave ocurren en los primeros 5 días de la enfermedad a pesar del tratamiento;
- la presencia de más de 90 distintos serotipos de *S.pneumoniae*, que presentan distinta distribución geográfica, dificulta el desarrollo de una vacuna de aplicación universal;
- el elevado y creciente porcentaje de neumococos resistentes

a Penicilina y/o a otros antibióticos está planteando importantes problemas terapéuticos;

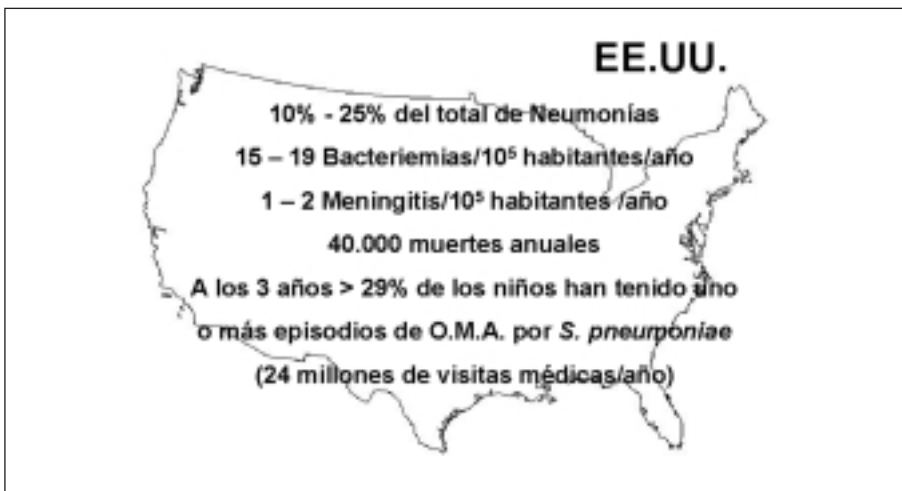
- la disponibilidad de vacunas antineumocócicas combinadas como la vacuna neumocócica combinada 7 valente (VNC7) abre unas grandes expectativas al poder administrarse con éxito a partir de los 2 meses de edad.

El neumococo es un gram-positivo que puede dar lugar a infecciones localizadas, tales como: otitis media aguda (OMA), sinusitis, neumonías, etc., o bien a formas sistémicas invasoras como meningitis y bacteriemia-sepsis principalmente (**figura 1**).

El neumococo constituye un germen de gran importancia, tanto en la patología del adulto como del niño. En EE.UU., por ejemplo, el 10-25% del total de las neumonías están producidas por el neumococo. La incidencia de bacteriemia es de 15-19/100.000 personas/año, originando estos cuadros más de 40.000 muertes anuales en EE.UU. Por otra parte, se calcula que a los 3 años,



**Figura 1.** INFECCIÓN NEUMOCÓCICA. Formas clínicas.



**Figura 2.**

más del 29% de los niños han tenido uno o más episodios de OMA por *S. pneumoniae*, lo que supone unos 24 millones de visitas médicas al año en EE.UU. (figura 2).

Según el EDO la tasa de neumonías en España, de todas las etiologías era de 420/100.000 habitantes en 1996 y se calcula que el 21,4% eran de etiología neumocócica. Por otra parte, se considera que el 30-40% de las OMA en nuestro país están producidas por neumococos. Estos dos datos nos dan una idea aproximada de la importancia de la infección neumocócica en nuestro medio.

La incidencia de la infección neumocócica invasora (INI) varía

en los distintos países, siendo especialmente frecuente entre los aborígenes australianos y los nativos americanos (apaches, navajos, nativos de Alaska), siendo menos frecuente en los países escandinavos (figura 3).

### ¿Cuáles son los factores condicionantes de la infección neumocócica?

Entre los factores condicionantes tanto de las infecciones invasoras como de las localizadas, por neumococo debemos considerar:

sexo: siendo más frecuente en varones;

raza: los niños de raza negra, los nativos de Alaska, los nativos de

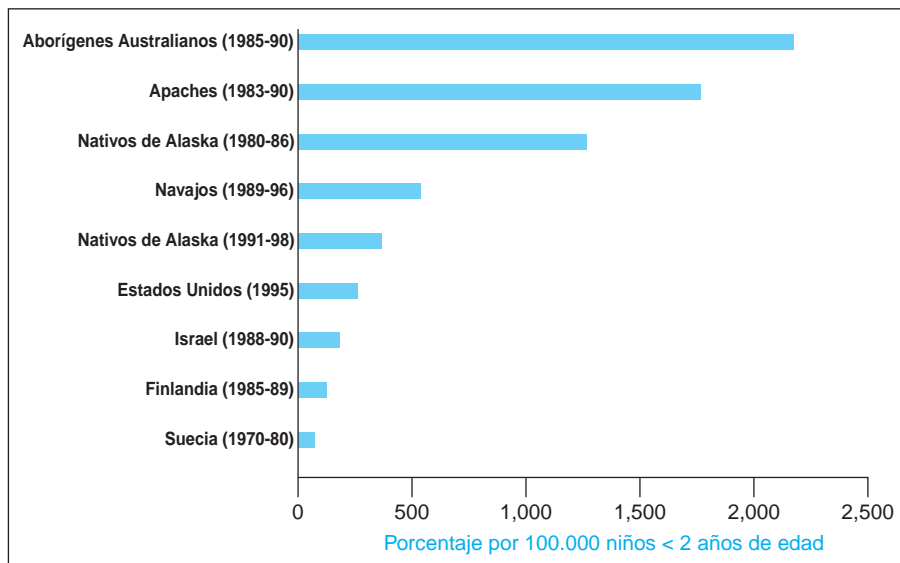


Figura 3. El porcentaje de enfermedad invasiva neumocócica en niños por debajo de los 2 años es muy elevada entre los aborígenes australianos y bajo entre los niños suecos.

Norte-América y los aborígenes australianos tienen unas tasas de INI muy superiores a las encontradas en otras razas;

*edad*: los niños menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de sufrir INI;

*estación*: los meses de invierno y primavera son los que tienen una mayor incidencia de infección neumocócica probablemente por razones climatológicas;

*alimentación al pecho*: no está suficientemente demostrado que los niños alimentados al pecho materno tengan una menor incidencia de infección neumocócica.

### ¿Cuáles son los factores predisponentes de la infección neumocócica?

Sin duda alguna hay una serie de situaciones que predisponen a padecer infección neumocócica. Dentro de éstos debemos considerar:

- defectos *no inmunológicos*, tales como: fracturas de cráneo, fistulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), insuficiente perfusión vascular (drepanocitosis, síndrome nefrótico, edema por insuficiencia cardíaca, etc.);
- defectos *de la fagocitosis*, entre los que se incluyen neutrope-

nia, hipoesplenía, asplenia funcional o quirúrgica;

- defectos *del sistema inmune*, ya sean inmunodeficiencias primarias, secundarias o déficit de factores del complemento;
- enfermedades *crónicas*, dentro de las cuales debemos considerar: neoplasias malignas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, lupus eritematoso diseminado, alcoholismo, drogadicción, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, edad avanzada, etc.

### ¿Cuáles son, por tanto, los individuos con mayor propensión a desarrollar tanto formas de INI como localizada?

Obviamente las infecciones neumocócicas serán especialmente frecuentes en aquellos sujetos que presenten factores predisponentes. En la **tabla I** se recogen los grupos de riesgo de INI.

### ¿Cuántos serotipos de neumococo se han descrito hasta la actualidad?

Por el momento se han descrito 90 serotipos distintos de neumococo y debemos tener en cuenta que la inmunidad depende de la presencia de anticuerpos contra el polisacárido



capsular, que varía en cada uno de los distintos serotipos de *S. pneumoniae* hasta ahora conocidos.

### ¿Cuáles son, en concreto, los serotipos de neumococo que producen tanto INI como localizada en España?

En un estudio realizado en España, en el Instituto Carlos III, sobre 16.406 neumococos procedentes de 100 Hospitales, pertenecientes a 13 distintas Comunidades Autónomas, las cepas más frecuentemente encontradas fueron: 19, 6, 3, 23, 14, 9,

4, 8, 15, 18, 1 y 11. Estos serotipos fueron los causantes del 80% de las infecciones neumocócicas en niños menores de 2 años (figura 4).

### ¿Cuáles son los serotipos de neumococos que con mayor frecuencia producen infecciones en otros países?

Distintos estudios han puesto de manifiesto que los serotipos que predominan en el mundo son: 4, 14, 6, 19, 23, 18 y 9 y que los más prevalentes en los países desarrollados tales como EE.UU, Canadá y Europa son: 6, 14, 19 y 23.

#### *Defectos no inmunológicos*

- Fracturas craneo. Fístulas de L.C.R.
- Obstrucción trompa de Eustaquio
- Insuficiente perfusión vascular (drepanocitosis, edema por insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, etc.)

#### *Defectos de la fagocitosis*

- Neutropenia. Asplenia. Hipoesplenia

#### *Defectos del sistema inmune*

- Inmunodeficiencias primarias y secundarias
- Déficit de factores del complemento

#### *Enfermedades crónicas*

- Neoplásicas malignas. Neumopatías
- Cirrosis hepática. Diabetes mellitus. LED
- Alcoholismo. Drogadicción
- Insuficiencia renal crónica
- Edad avanzada, otras

**Tabla I.** Infección neumocócica. Factores predisponentes

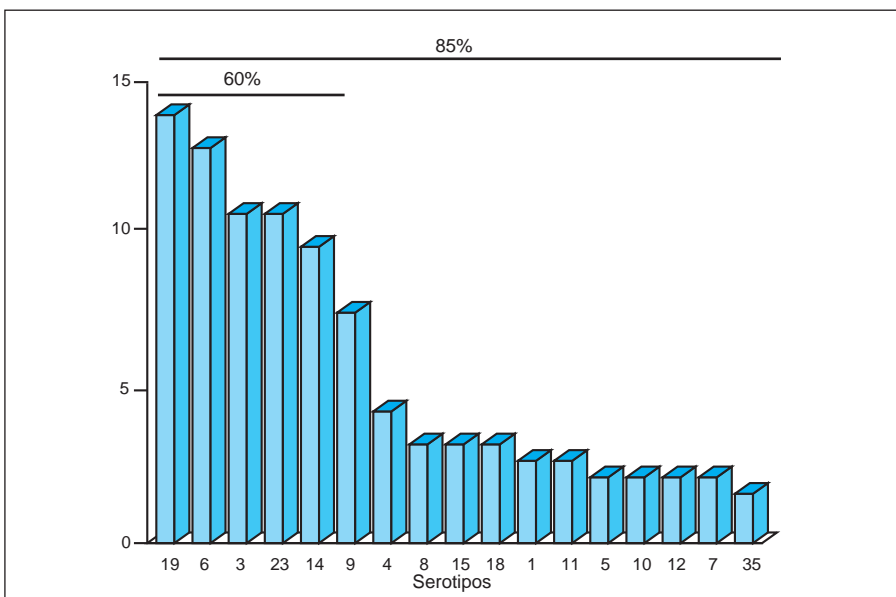


Figura 4. Distribución de serotipos en España 1990-2000 (n=16.406)

Respecto a la INI, los diez serotipos más habitualmente encontrados en los países desarrollados fueron: 14, 6, 19, 18, 9, 23, 7, 4, 1 y 15, mientras que en los países en desarrollo se encontraron preferentemente el 14, 6, 1, 5, 19, 9, 23, 18, 15 y 7, en orden decreciente.

### ¿De qué depende la distribución de los serotipos como agentes etiológicos de la Infección neumocócica?

La distribución de los serotipos de neumococo está relacionada con una serie de factores tales como la *edad*, siendo distintos según las edades de los pacientes; el *tiempo* en que

se realice el estudio por lo que la situación epidemiológica debe ser actualizada según la cronología; el *area geográfica* considerada, ya que será distinta la distribución en los diferentes países y zonas geográficas; el *cuadro clínico*, ya que los serotipos que producen INI serán diferentes a los que dan lugar a infecciones localizadas (**figura 5**), así como la *sensibilidad a los antibióticos*, ya que unos serotipos son más sensibles a los antibióticos que otros.

Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que estos serotipos permanecen bastante estables en el tiempo y en las distintas

áreas geográficas. Sin embargo, existen diferencias significativas de unos países a otros, como ya hemos señalado, respecto a los serotipos implicados en la infección neumocócica.

### ¿Qué importancia tienen las resistencias de *S. pneumoniae* a los antibióticos?

El que un elevado porcentaje de neumococos sean resistentes a la Penicilina y/o a otros antibióticos tiene una extraordinaria importancia en cuanto al tratamiento y a la evolución de la infección neumocócica, ya que el objetivo de todo tratamiento antibiótico se basa en erradi-

car el patógeno del lugar de la infección. La elección de la antibioterapia se basa en principio en los resultados de la susceptibilidad «in vitro», aunque debemos recordar que la resistencia microbiológica no siempre se correlaciona con la resistencia clínica.

Por otra parte, la eficacia de un fármaco frente a una infección viene determinada por cuánto tiempo el fármaco permanece en el lugar de la infección con una concentración que es superior a la concentración mínima inhibitoria y este tiempo varía según la localización de la infección.

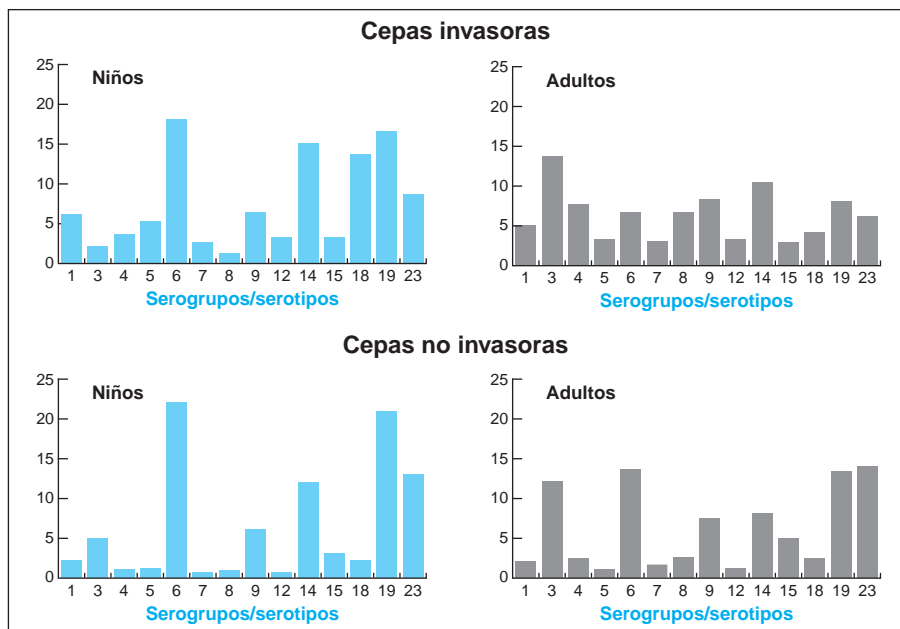


Figura 5. Distribución de los serotipos de neumococo aislados en enfermedad invasora y no invasora, en niños y adultos en España (según Casal J, Instituto Carlos III. Madrid).

## ¿Cuál es en la actualidad el tratamiento de la infección neumocócica invasora?

Clásicamente la Penicilina ha sido el tratamiento de elección de las infecciones por neumococo. Sin embargo, en los últimos años se han descrito en una serie de países, y especialmente en España, un elevado porcentaje de neumococos resistentes a la Penicilina y a otros antibióticos tales como Eritromicina, Trimetoprim-Sulfametoxazol e incluso, en menor proporción, Cefalosporinas de tercera generación.

En el caso de INI, especialmente en la meningitis neumocócica, el antibiótico de elección es una Cefalosporina de 3ª generación: Cefotaxima o Ceftriaxona o bien una Cefalosporina de 4ª generación como Cefepima. Estas Cefalosporinas tienen una buena penetración en el LCR.

En caso de utilizar Cefotaxima se recomienda 200-300 mg/kg/día, en 6 dosis, cada 4 horas, vía endovenosa. Si se recurre a Ceftriaxona se administrará a 80-100 mg/kg/día. IV cada 24 horas. En caso de utilizar Cefepima se aconseja 150 mg/kg/día, en 3 dosis cada 8 horas.

Se habla de cepas sensibles cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) es  $< 0,1 \mu\text{g/mL}$ ; cepas resistentes cuando la CMI es  $\geq 2 \mu\text{g}$

/mL e intermedias cuando la CMI es entre 0,1 y  $1 \mu\text{g/mL}$ .

Sin embargo, ya se han descrito fracasos con Cefotaxima y Ceftriaxona en casos de meningitis por *S. pneumoniae* resistentes a Penicilina. En estos casos se sugiere aumentar la dosis de Cefotaxima a 350 mg/kg/día o mejor aún pasar a Vancomicina 50-60 mg/kg/día. IV lentamente, en 60 minutos, repartidos en 4 dosis, cada 6 horas.

También Imipenen/Cilastatina tiene una excelente actividad «in vitro» frente a *S. pneumoniae*, penetra bien en LCR y es altamente eficaz en las meningitis por *S. pneumoniae* resistente a la Penicilina. Sin embargo, la utilización de este antibiótico en niños está muy limitada por la tendencia a producir convulsiones que, por otra parte, son especialmente frecuentes en las meningitis neumocócicas.

Otra alternativa sería el Meropenem. Hay autores que consideran que Vancomicina sola o asociada a Rifampicina es el antibiótico de elección en las meningitis por neumococo resistente a la Penicilina.

## ¿Qué importancia tienen en la actualidad las meningitis neumocócicas?

Clásicamente los agentes etiológicos más importantes en las menin-

gitis bacterianas por encima de los 3 meses son: *N. meningitidis B* y *C* en nuestro medio, *H. influenzae b* y *S. pneumoniae*.

De todas éstas la que presenta una mayor morbi-mortalidad, incluso con un diagnóstico precoz y una antibioterapia correcta, es la meningitis neumocócica.

Tras la vacunación sistemática a partir de los 2 meses contra *H. influenzae b*, las formas graves y especialmente la meningitis por este germen han desaparecido prácticamente en nuestro medio. Es por esto que en la actualidad, en España, *S. pneumoniae* es la segunda causa de meningitis bacteriana tras el meningococo.

### ¿Disponemos en la actualidad de vacunas eficaces para prevenir las INI?

Sí, afortunadamente en la actualidad se dispone de vacunas antineumocócicas, extraordinariamente eficaces, como la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente de la que nos ocuparemos más adelante.

### ¿Cuáles son estas vacunas?

Desde 1999 disponemos en España de la llamada vacuna pneumo-

cócica polisacárida no conjugada 23 valente: la *Pneumo-23*<sup>®</sup> (Aventis Pasteur MSD) y *Pnu-Inmune*<sup>®</sup> (Wyeth-Lederle).

Tanto la *Pneumo-23* como la *Pnu-Inmune* contienen polisacáridos capsulares de 23 serotipos de neumococos con 25 mcg de cada uno de ellos, con un total de 575 mcg. Ambas se presentan en jeringa precargada de 0,5 mL.

En estas vacunas 23-valente se encuentran representados el 90% de los serotipos que producen infección neumocócica.

El problema principal de este tipo de vacuna antineumocócica es que induce una respuesta T-independiente, lo que hace que no produzca memoria inmunológica, por lo que su protección es poco duradera y sólo es eficaz en niños con edades superiores a 2 años. No olvidemos que la INI es especialmente frecuente y grave por debajo de los 24 meses, edades en las que esta vacuna no es capaz de proteger. Tampoco este tipo de vacuna protege contra la infección neumocócica no invasora (OMA, neumonía no bacteriana, sinusitis) ni es capaz de reducir el porcentaje de portadores nasofaríngeos del neumococo.

## ¿En que situaciones está recomendada la vacuna no conjugada 23-valente?

Las indicaciones de la vacuna antineumocócica 23 valente se concretan en las personas inmunocompetentes de edad superior a los 65 años y en los que tienen entre 2 y 65 años que pertenezcan a grupos de riesgo de sufrir infección grave por *S. pneumoniae*. Por esto sus indicaciones fundamentales son:

- enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística, enfisema, etc.), no está indicada en el asma
- enfermedad cardiovascular o hepática crónica
- diabetes mellitus
- drepanocitosis
- asplenia anatómica o funcional
- fístula de LCR

También estaría indicada, aunque su respuesta inmunogénica sería inferior, en las siguientes situaciones:

- insuficiencia renal crónica o síndrome nefrítico
- infección por VIH asintomática o sintomática
- inmunodeficiencias primarias y secundarias
- leucosis y tumores sólidos
- transplantados de médula ósea y de órganos.

Habría que valorar individualmente su administración en: pa-

cientes afectados de enfermedades neuromusculares, encefalopatías y conectivopatías.

## ¿Cómo se administra la vacuna 23-valente?

La vacuna 23-valente se administra por vía intramuscular o subcutánea, en dosis única de 0,5 mL.

En los casos de esplenectomía programada, como ocurre en situaciones tales como anemias hemolíticas crónicas, púrpuras trombopénicas crónicas, etc., se aconseja administrar la vacuna 23-valente unos 15-20 días antes de la intervención.

En caso de pacientes con riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasora se aconseja revacunar a los 3-5 años.

## ¿Cuáles son las limitaciones de la vacuna 23-valente?

La vacuna 23-valente tiene la ventaja de que su aplicación permite la protección frente a 23 distintos serotipos de neumococo. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones importantes, tales como:

- origina una respuesta inmunológica T-independiente, lo que trae como consecuencia:

- a) que no sea eficaz por debajo de los 2 años, que es la época en que las infecciones neumocócicas invasoras son más frecuentes y más graves
- b) que la protección sea poco duradera
- c) que tiene una eficacia limitada en los pacientes especialmente susceptibles de INI, tales como los pacientes oncohematológicos e inmunodeprimidos
- d) que se ha mostrado poco útil en reducir el número de portadores nasofaríngeos de neumococos.

**¿Cuáles con los serotipos que se administran con las vacunas 23-valente, actualmente disponibles?**

En la **tabla II** se recogen los serotipos que se incluyen en esta vacuna, según las nomenclaturas danesa

y americana habitualmente utilizadas.

**¿Cuáles son las principales dificultades que encontramos para obtener una vacuna antineumocócica especialmente eficaz sobre todo para poder aplicarla a partir del segundo mes de la vida?**

La obtención de una vacuna antineumocócica ideal debe superar una serie de dificultades no siempre fáciles de alcanzar. Por una parte hay que tener en cuenta que: 1) se conocen al menos 90 distintos serotipos de neumococos, lo que significa otros tantos polisacáridos capsulares. Bien es cierto que unos son más frecuentes que otros y que por lo tanto se deben seleccionar los que más habitualmente producen INI; 2) la prevalencia de los serotipos varían según las distintas épocas, según el tipo de infección neumocóci-

**Tabla II.** Serotipos de *S. pneumoniae* presentes en la VNP23V: 25 organismos de polisacárido de cada uno de estos 23 serotipos (\*)

1	6B (26)	9V (68)	15B (54)	19F (19)
2	7F (51)	10A (34)	17F (17)	20
3	8	11A (43)	18C (56)	22F (22)
4	9N (9)	12F (12)	19A (57)	23F (23)
5		14		33F (70)

(\*) Denominación Danesa. (Denominación U.S.A.).

ca y según las zonas geográficas, por lo que en lo ideal sería que cada país tuviera una vacuna antineumocócica «diseñada a medida», es decir incluyendo los neumococos que son especialmente prevalentes en la zona; 3) los polisacáridos del neumococos dan lugar a una respuesta inmunológica T-independiente, con los inconvenientes que esto supone. Esto se obvia en la vacuna conjugada, añadiendo una proteína transportadora, que en el caso de la vacuna heptavalente es la proteína CRM 197, lo cual permite que la respuesta T-independiente habitual frente al polisacárido se convierta en una respuesta T-dependiente (polisacárido-proteína transportadora); 4) que algunos serotipos como el 6B y 23F tienen una escasa capacidad inmunógena, y 5) que obtener vacunas conjugadas con un número elevado de serotipos plantea importantes problemas técnicos.

### ¿Cómo es la vacuna neumocócica conjugada heptavalente actualmente disponible?

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC 7-V) es una vacuna que contiene 7 serotipos de neumococo conjugados con 20 microgramos de CRM 197 (variante no tóxica de la toxina diftérica). Está compuesta por 2 microgramos

de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23 F y por 4 microgramos del serotipo 6 B, en 0,5 mL. Junto a esto contiene 0,125 mg de fosfato de aluminio como adyuvante, Cl Na y agua para su administración parenteral.

### ¿Cuáles son las principales ventajas de la VNC 7-V?

Al ser una proteína conjugada y estar unido el polisacárido capsular del neumococo con la proteína transportadora CRM197, la respuesta T-independiente se transforma en T-dependiente, lo cual la convierte en una vacuna con una elevada capacidad inmunogénica, más segura y útil a partir de los 2 meses de edad, proporcionando protección en los primeros meses y años de la vida, que es la época en la que las INI son especialmente frecuentes y graves.

En niños que han recibido a partir de los 2 meses de edad las tres dosis recomendadas de VNC 7-V se encuentran niveles de anticuerpos protectores frente a los 7 serotipos incluidos en el 90-100% de los casos, con títulos  $\geq 0,15$  mg/mL para cada uno de los serotipos incluidos en la VNC 7-V.



## ¿Se ha podido confirmar realmente la eficacia de la VNC 7-V?

Distintos estudios clínicos han demostrado hasta el momento la eficacia de la VNC7-V. Probablemente uno de los más importantes ha sido el realizado por la Fundación Kaiser Permanente, llevado a cabo en 28 centros en California del Norte. En este estudio se incluyeron 37.868 niños sanos de 2 meses de edad. A la mitad se le administraron cuatro dosis de la VNC7-V y a la otra mitad, que actuó de grupo control, una vacuna antimeningococo C conjugada con CRM197, a los 2, 4 y 6 meses, con una dosis de recuerdo entre los 12 y los 15 meses de edad. Una vez finalizado el seguimiento en abril de 1999, se habían diagnosticado 40 casos de INI causados por serotipos incluidos en la vacuna, de los cuales 39 se observaron en el grupo control, es decir en el que no había recibido la VNC7-V. La eficacia para los serotipos incluidos en la vacuna fue del 97,4% y en el análisis por intención de tratar del 93,9%. Cuando se analizaron todos los serotipos de INI, la eficacia fue del 89,1%.

En este ensayo también se demostró que esta vacuna era eficaz, aunque en menor grado, para prevenir la neumonía y la otitis media aguda (OMA), por neumococo, así como para disminuir la tasa de por-

tadores sanos de neumococo en la nasofaringe.

## ¿En qué situaciones está indicada la VNC7-V?

La Asociación Española de Pediatría, a través de su Comité Asesor de Vacunas, ya planteó a principio de 2002 que dicha vacuna está indicada en:

1. Niños menores de 24 meses de edad: todos los lactantes a partir de los 2 meses y los niños en el segundo año de la vida se han de vacunar, ya que en este periodo de la infancia la tasa de incidencia de las infecciones neumocócicas es muy elevada y la vacuna es eficaz en la prevención de la enfermedad invasora y también de un porcentaje de casos de neumonía y OMA. Esta vacuna se ha incorporado al calendario de inmunizaciones sistemáticas, en los Estados Unidos, en enero de 2001, y en Francia se ha incluido a partir del año 2002.

2. Niños de 24 a 59 meses de edad que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora por pertenecer a alguno de los grupos siguientes:

- niños afectos de drepanocitosis, otras hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección por el virus de

la inmunodeficiencia humana y algunas enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, excepto el asma, diabetes mellitus, fístulas de líquido cefalorraquídeo)

- niños en situaciones que cursan con alteraciones de la inmunidad como enfermedades malignas (leucemias y tumores sólidos), insuficiencia renal crónica y síndrome nefrítico, tratamientos inmunosupresores (quimioterapia y tratamientos prolongados con corticosteroides sistémicos)
- niños que han recibido un trasplante de un órgano sólido. Los niños trasplantados de médula ósea se han de inmunizar con la vacuna no conjugada, con dosis a los 12 y 24 meses del mismo, hasta que no estén disponibles los resultados de estudios con la vacuna conjugada heptavalente.

3. Niños que también pueden beneficiarse de la vacunación: pacientes de 24 a 59 meses de edad con las siguientes prioridades por presentar un riesgo moderado de enfermedad neumocócica invasora, incluyendo infecciones por neumococos resistentes a los antibióticos:

- Edad: 24 a 35 meses de edad
- Asistencia a la guardería

- Condiciones sociales desfavorables
- Otitis media recurrente
- Determinados grupos étnicos (nativos de Alaska y descendientes de indios y afroamericanos).

4. Niños mayores de 5 años de edad y adultos que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora.

Los datos de eficacia de la vacuna heptavalente en este grupo de población son limitados, pero su administración no está contraindicada, aunque no se recomienda por el momento la sustitución de la vacuna no conjugada por la conjugada.

5. Niños previamente inmunizados con la vacuna no conjugada 23-valente. Los niños de 24 a 59 meses de edad que se vacunaron con la 23-valente por pertenecer a un grupo de riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora se pueden beneficiar de la inmunización con la heptavalente. El uso secuencial de ambas vacunas proporciona una protección adicional.

## ¿Cómo se debe administrar la VNC7-V?

La administración de esta vacuna va a depender de la edad del niño (tabla III).

<b>Pnc-CRM7, Prevenar®</b>		
<b>Edad (meses)</b>	<b>Serie Primaria</b>	<b>Dosis de recuerdo</b>
<b>2-6 meses</b>	3 dosis Intervalo: 4-8 semanas	1 dosis a los 12-24 meses
<b>7-11 meses</b>	2 dosis Intervalo: 4-8 semanas	1 dosis a los 12-24 meses
<b>12-23 meses</b>	2 dosis Intervalo: 8 semanas	
<b>24-59 meses*</b>		
<b>Sanos</b>	1 dosis	
<b>Inmunodeprimidos</b>	2 dosis Intervalo: 2 meses	
		Ficha técnica * MMWR.CDC. Oct'00

**Tabla III.** Posología de la Vacuna Neumocócica Conjugada

Los lactantes a partir de los 2 meses deben recibir 4 dosis de vacuna a los 2, 4, 6 y un recuerdo entre los 12 y 24 meses de vida. El intervalo entre las primeras dosis debe ser de 1-2 meses y la 4ª dosis se debe administrar al menos dos meses después de la tercera. También puede administrarse a los 3, 5, 7 y 12-24 meses.

En lactantes entre 7 y 11 meses no vacunados previamente se administran dos dosis separadas 1-2 meses y una tercera dosis a los 12-24 meses.

En niños entre 12 y 24 meses se administrarán dos dosis separadas 2 meses.

En el caso de niños mayores de 2 años, inmunodeprimidos, se aconsejan 2 dosis de vacuna.

En niños entre 12 y 24 meses se administrarán dos dosis separadas dos meses.

### ¿Es la VNC7-V una vacuna segura?

Esta vacuna no sólo ha demostrado su eficacia sino también su seguridad. Las reacciones adversas son raras y leves, habitualmente locales, en forma de enrojecimiento, dolor, tumefacción en el lugar de la inyección. También son raras las reacciones adversas generales tales como:

fiebre, hipotonía, llanto, tos, exantema, urticaria, convulsiones, etc. Los efectos secundarios observados en el Estudio Kaiser Permanente sobre un número muy numeroso de niños vacunados fueron escasos, modestos y autolimitados.

### ¿Puede administrarse la VNC7-V junto a otras vacunas?

Sí, esta vacuna puede administrarse de forma simultánea con las vacunas hexavalentes y con el resto de las vacunas incluidas en el calendario vacunal, sin que existan problemas ni interacciones entre ellas.

Sin embargo dado que no hay suficientes datos sobre la administración simultánea de vacuna hexavalente+ antimeningocócica C+ antineumocócica heptavalente conjugada, se puede considerar no hacer coincidir las tres en el mismo acto vacunal.

### ¿Cuáles son las principales diferencias entre la VNC7-V y la 23 valente?

En la **tabla IV** se recogen las principales características diferenciales entre la vacuna antineumocócica 23-valente y la VNC7-V.

### ¿De qué vacunas conjugadas antineumocócicas disponemos en la actualidad?

En el momento actual, finales de 2002, en el mercado español sólo dis-

ponemos de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente, que está comercializada en España desde junio de 2001, con el nombre comercial de Prevenar<sup>®</sup>, producida por Wyeth Farma (**tabla V**). Sin embargo, se están investigando otras vacunas conjugadas que incluyen 9 y 11 serotipos de neumococo y que próximamente estarán en el mercado (**tabla VI**).

### ¿Cuándo se incluirá la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en el Calendario Vacunal de la AEP?

El CAV de la AEP ha valorado muy positivamente esta vacuna y de hecho se están vacunando un gran número de niños con la misma. Su elevada eficacia ya a partir de los 2 meses de vida, en las formas invasoras de infección neumocócica, su seguridad, el que también es capaz de disminuir los casos de neumonía, OMA y de reducir el porcentaje de portadores sanos de neumococo, hacen de la VNC7-V una vacuna muy eficaz, que ya ha sido incluida en los calendarios vacunales de los principales países desarrollados (EE.UU., Canadá, Francia, etc.), por lo que ha sido incorporada en el Calendario Vacunal de 2003, de la A.E.P.

Características	23-V Polisacárida	7-V Conjugada
Serotipos incluidos	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C, 6B
Conservantes	Fenol y Tiomersal	Ninguno
Eficacia	– $\approx$ 60 - 70% – menos eficaz en la prevención de la neumonía neumocócica	– > 90% – menos eficaz en la prevención de neumonía neumocócica y OMA
Vía administración	IM o subcutánea	IM
Indicaciones	Prevención infección neumocócica especialmente > 2 años con riesgo alto de infección respiratoria  Adultos $\geq$ 65 años Niños $\geq$ 2 años con alto riesgo de infección neumocócica: – asplenia funcional/anatómica – enf. respiratoria crónica – enf. renal (S. nefrótico) – inmunodeficiencias primarias y secundarias – otras	Inmunización activa frente a enfermedad neumocócica invasora (sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica) Niños 2-23 meses deben ser vacunados de acuerdo al contexto epidemiológico de cada país
Dosis	1 (repetir 3-5 años)	1 – 4
Inducción células memoria B	No	Sí
Respuesta anamnésica	No	Sí
Protección contra OMA	No	Alguna
Reactogenicidad	Escasa Reacción local 30-50% Fiebre, mialgias < 1%	Escasa Reacción local 10-20% Fiebre, mialgias 5-24%

**Tabla IV.** Características diferenciales de las vacunas antineumocócicas 23-valente y 7-valente.

Serotipos Capsulares	Serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
Tamaño del Sacárido	Todos son polisacáridos, excepto un oligosacárido (18C)
Proteína transportadora	CRM <sub>197</sub>
Por dosis:	2 µg excepto el serotipo 6B con 4 µg
Sacárido	Dosis total = 16 µg
CRM <sub>197</sub>	20 µg
AIPO <sub>4</sub>	0,5 mg

**Tabla V.** Vacuna Neumocócica Conjugada Pnc-CRM7, Prevenar®

Vacuna conjugada	Serotipos contenidos	Fabricante	Estado
Polisacáridos purificados conjugados a CRM <sub>197</sub> (Pnc-CRM9)	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Wyeth Lederle Vacunas	Fase III
Polisacáridos purificados conjugados a CRM <sub>197</sub> (Pnc-CRM9)	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Wyeth Lederle Vacunas	Preclínica
Polisacáridos conjugados a una proteína de la membrana externa de <i>Neisseria meningitidis</i> Grupo B (Pnc-OMP)	4, 6b, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Merck & co.	Fase II
Polisacáridos conjugados al toxoide diftérico (Pnc-D)	6B, 14, 19F, 23F	Aventis Pasteur	Fase II
Polisacáridos conjugados al toxoide tetánico (Pnc-T)	6B, 14, 19F, 23F	Aventis Pasteur	Fase II
Polisacáridos conjugados a D and T	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Aventis Pasteur	Fase II
Polisacáridos conjugados a una proteína transportadora	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	GSK	Fase II

**Tabla VI.** Vacunas neumocócicas conjugadas en desarrollo.

# POLIOMIELITIS

## Introducción

La poliomielitis es una enfermedad caracterizada por una parálisis flácida asimétrica causada por los tres serotipos del virus de la poliomielitis. Estos virus producen infecciones frecuentes de distribución mundial durante todo el año en los países de clima cálido, y en los meses de otoño y verano en los de clima templado.

En el año 2003 la situación epidemiológica de la enfermedad a nivel mundial es la siguiente:

Regiones de la OMS que han sido declarados libres de la poliomielitis: región de las Américas en 1994, la del Pacífico en 2000 y la de Europa a la que pertenece España, recibió el certificado de región libre de poliomielitis el 21 de junio de 2002.

El último caso declarado en España de poliomielitis debida al virus salvaje lo fue en 1989. En Turquía se produjo el último caso de poliomielitis declarado en Europa en 1998.

Países con Poliomielitis endémica: En estas zonas la circulación de

virus es permanente; infectándose niños de pocos meses de vida. A este grupo pertenecen India, Afganistán, Pakistán, Nigeria, Níger, Somalia, Sudán, Egipto, Angola y Etiopía.

Países con poliomielitis epidémica: Son países libres de poliomielitis en los que en situaciones excepcionales el virus salvaje es introducido en el país, dando lugar a casos de poliomielitis.

No existe un tratamiento médico eficaz para combatir la enfermedad, existiendo únicamente medidas preventivas como la vacunación.

## ¿Qué es la poliomielitis asociada a vacuna?

El virus de la poliomielitis atenuado de la vacuna oral puede, en determinadas circunstancias, por medio de su replicación, recuperar su neurovirulencia y comportarse como el virus salvaje. Suele afectar a niños o convivientes inmunodeprimidos y producirles una enfermedad similar a la poliomielitis por virus salvaje, que se denomina polio asociada a vacuna (PAV).

El período de incubación tras la vacunación en estos casos es:

- 4-24 días en el niño vacunado.
- 11-58 días en los contactos.
- Hasta 8 meses en los inmunodeprimidos.

### ¿Con qué frecuencia se produce la PAV?

Esta complicación de la vacunación es poco frecuente y se da en 1 de cada 750.000 administraciones de la primera dosis de vacuna. Otro dato es que se da un caso por cada 2.500.000 dosis de vacuna administrada. En España se han producido varios casos desde 1990, siendo el último el que ocurrió en 2002 en Cataluña, correspondiendo a la madre inmunodeficiente de un niño vacunado.

### ¿En qué época se produce la enfermedad?

En los países de clima templado la enfermedad se produce en verano y otoño. Por el contrario, en los países de clima cálido, la poliomiélitis puede afectar a lo largo de todo el año.

### ¿Existen reservorios del virus distintos del hombre?

No hay reservorios del virus distintos del hombre, por lo que la po-

liomiélitis es una enfermedad que teóricamente se puede erradicar.

### ¿Cuáles son las fuentes de infección del virus?

La enfermedad se transmite por contacto con las secreciones respiratorias y las heces de los individuos infectados, de forma esporádica por el contacto con objetos contaminados y aguas residuales.

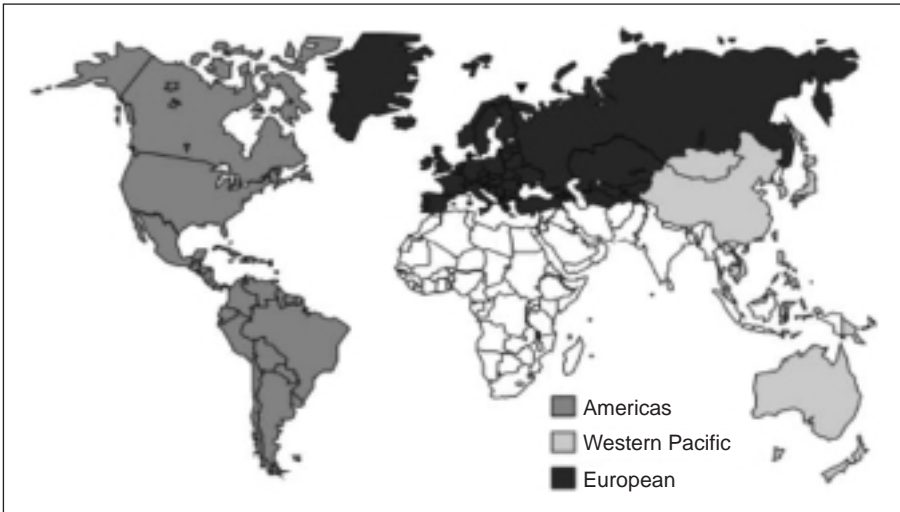
### ¿Cuándo se considera que un país está libre de poliomiélitis?

La OMS considera libre de polio un país o territorio cuando no se ha informado de ningún caso en los últimos tres años y se demuestra que no hay circulación de virus de poliomiélitis salvaje. Además, ese país o región debe contar con un programa adecuado de vigilancia de parálisis flácida. Poseer un control eficaz de virus de poliomiélitis en los laboratorios y tener mecanismos de control de posibles brotes de poliomiélitis vacunal y poliomiélitis importada.

En la actualidad la OMS ha declarado regiones libres de Polio las siguientes:

- Octubre de 1994, Región de las Américas.
- Octubre de 2000, Región del Pacífico Occidental.
- Junio de 2002, región Europea (figura 1)





**Figura 1.** Regiones declaradas por la OMS libres de virus de polio salvaje.

(\*) Americas Region certified 1994; Western Pacific Region certified 2000; European Region certified 2002.

**¿Cuales son las causas de que existan países con poliomielitis endémica?**

La circulación permanente del virus de la poliomielitis salvaje, una baja tasa de cobertura vacunal, ausencia de programas de vigilancia de parálisis fláccida unido a deficiencias en el transporte y conservación de la vacuna, por lo que se producen fallos vacunales, hace que existan países con poliomielitis endémica.

Hasta final del año 2002 sólo la India, Afganistán, Pakistán, Nigeria, Níger, Somalia, Sudán, Egipto, Angola y Etiopía eran reservorio del virus salvaje de la poliomielitis.

**¿Existen países o zonas geográficas libres de poliomielitis en los que se produzcan casos de poliomielitis por virus salvaje?**

En circunstancias excepcionales el virus salvaje es introducido en un país y puede dar casos de poliomielitis. Para que esto suceda debe haber algún colectivo con baja cobertura vacunal. Esto ha ocurrido recientemente en Holanda, donde en una comunidad religiosa que no vacunaba a sus miembros, alguno de ellos se vio afectado por la enfermedad. En Bulgaria pasó lo mismo con un grupo de etnia gitana no vacunados. Las fuentes de infección en estos y otros casos se deben al contagio por parte

de personas procedentes de países donde la poliomielitis es endémica.

Para evitar esta posibilidad hay que mantener unas coberturas vacunales altas.

### **¿Existen otras posibilidades de tener casos de poliomielitis de forma epidémica en países libres de poliomielitis?**

Si los virus de la vacuna de poliomielitis sufren mutaciones, recuperan su neurovirulencia y circulan por la comunidad, en zonas de baja cobertura vacunal y en individuos con su sistema inmunitario deprimido se pueden producir casos de poliomielitis. Esto ha sucedido en Madagascar (2002), Filipinas (2001), República Dominicana y Haití (2000).

Todos estos casos se han debido a serotipos 1 y 2 del virus vacunal, que se habían recombinado con enterovirus no poliomielitis con similitudes genómicas con el virus de la poliomielitis salvaje.

Estos brotes de poliomielitis asociada a vacuna PAV se pueden evitar manteniendo altas tasas de vacunación en la población.

### **¿Cuáles son los factores de riesgo de padecer la enfermedad?**

Las personas o niños con déficit inmunitarios, malnutrición, embarazadas, amigdalectomizados, niños genéticamente predispuestos y en contacto con cepas de virus con patogenicidad aumentada.

### **¿Cuál es el agente etiológico de la poliomielitis?**

Es un virus perteneciente al género de los enterovirus, familia Picornavirus. Son virus RNA icosaédricos de 30 nm de diámetro, sin envoltura, resistentes al éter, cloroformo, alcohol y rápidamente inactivados por radiaciones ionizantes, formaldehído y fenol, así como por temperaturas superiores a 50°C.

El genoma de los enterovirus incorpora cerca de 7.450 nucleótidos divididos en tres regiones. Las proteínas de la cápside están codificadas en el extremo 5'.

### **¿Qué mecanismos se han puesto en marcha para tratar de erradicar la enfermedad?**

En 1988 la Asamblea Mundial de la OMS decide poner en marcha la Iniciativa para la erradicación de la poliomielitis para el año 2000. Para lograrlo estableció una serie de

directrices y se destinaron recursos para:

- Alcanzar y conservar altas tasas de vacunación en los niños menores de 12 meses administrándoles al menos 3 dosis de vacuna de Polio oral.
- Crear sistemas adecuados de vigilancia epidemiológica y de laboratorio, así como el control de los casos de parálisis fláccida.
- Administrar dosis complementarias de VPO en todos los niños menores de años, estableciendo los «Días de Inmunización Nacional».
- Realizar campañas de vacunación intensivas en zonas de alto riesgo.

### ¿Se han conseguido estos objetivos establecidos por la OMS?

Evidentemente no, pero el plan ha servido para que a final del año 2002 sean sólo 1.920 los casos de polio a nivel mundial y que se puede vislumbrar el final de la enfermedad para antes del año 2010.

### ¿Cuál es el período de incubación de la poliomielitis?

El período de incubación de la enfermedad es de 1-2 semanas y el período de contagio entre 2-3 días y

30-40 días en que el virus puede persistir en las secreciones orofaríngeas y heces, respectivamente.

### ¿Cómo se produce la enfermedad?

El virus de la poliomielitis infecta la orofaringe en primer lugar, y se replica en el tracto intestinal. En ambas zonas invade los ganglios linfáticos, produciendo la primera viremia, por lo que el virus se disemina a todo el organismo y los viriones son captados por células del sistema retículo endotelial del hígado, bazo y ganglios linfáticos. Cuando el virus es neutralizado en estos lugares por la acción de los anticuerpos específicos generados, se produce una infección asintomática.

En algunos casos el virus continúa replicándose y se produce una segunda viremia que coincide con la aparición de síntomas inespecíficos; esta fase se llama *enfermedad menor*. Dependiendo de la capacidad del virus de afectar al SNC, neurovirulencia, puede iniciarse la *enfermedad mayor*, en la que los virus ascienden por los nervios periféricos, llegan a la médula espinal y al cerebro.

## ¿Cuál es la clínica de la poliomielitis?

Existen dos formas de enfermedad. La enfermedad menor y mayor, diferenciadas y propias de los niños pequeños, y que en los adolescentes y adultos no se diferencian.

Los síntomas de la enfermedad menor coinciden con la primera viremia. Son inespecíficos: fiebre, vómitos, diarrea, cefalea y malestar. En la mayoría de los casos la enfermedad se para en este momento. Se llama «poliomielitis abortiva».

En algún caso la enfermedad progresa y aparecen los síntomas de la «poliomielitis paralítica»: fiebre elevada, cefalea intensa, vómitos y dolor en la región lumbar y cuello afectando a grupos musculares impidiendo la marcha. Si esta situación no avanza y regresa se denomina «poliomielitis no paralítica». Si, por el contrario, persisten y avanzan se puede producir la poliomielitis espinal o poliomielitis bulbar. La primera es más frecuente y se caracteriza por una parálisis flácida asimétrica del tronco y extremidades, y un grado de afectación variable desde una parálisis leve, a una tetraplejía y parálisis respiratoria. Por lo general, progresa hasta que desaparece la fiebre.

En las extremidades afectas se produce una disminución o aboli-

ción de los reflejos osteo-tendinosos, con una grave atrofia muscular.

## ¿Qué tipos de vacuna de poliomielitis existen?

Existen dos tipos de vacunas de Polio:

- Desde 1952, en que Salk consigue inactivar los tres serotipos del virus de la poliomielitis, por medio de formol. Suspensiones de este virus, purificadas y de elevada concentración tienen la capacidad de ser inmunógenos para el hombre, su efectividad es alta y aumenta al recibir más dosis. Esta vacuna se administra por vía parenteral e induce la aparición de anticuerpos (IgG, IgM) que tienen la capacidad de neutralizar los virus durante la fase de viremia.
- En 1961, Sabin consigue preparar una vacuna de virus de la poliomielitis atenuados representativos de los tres serotipos obtenida por pases sucesivos en cultivos de células diploides (W1-38) y a proporción de 5 del serotipo I, 1 del serotipo II y 3 del serotipo III. El virus vacunal, al igual que el salvaje, coloniza la orofaringe y el tracto gastrointestinal y se elimina por vía oral y heces durante varios días.

## ¿Cómo se produce la inmunidad y qué consecuencias tiene?

Al ser administrada por vía oral, los virus vacunales se multiplican en orofaringe y tubo digestivo, induciendo una respuesta inmunitaria similar a la infección natural. La IgA secretora y la IgG e IgM evitan que se multiplique el virus y que se produzca la enfermedad.

Esta sucesión de hechos se produce en un alto porcentaje desde la primera dosis y para los tres serotipos, por lo que la inmunidad es muy precoz y de ahí el valor que tiene usada en brotes epidémicos.

## ¿Qué es la vacuna de poliomielitis inactivada de potencia aumentada?

La inmunogenicidad discreta de la vacuna inactivada, junto a la aparición de casos de PAV con la vacuna atenuada, condicionaron la necesidad de conseguir una vacuna de poliomielitis inactivada más inmunogénica y más segura. Esto se llevó a cabo purificando los virus inactivados, determinando la dosis de virus necesarios para aumentar la inmunogenicidad, y utilizando una línea de células VERO procedente de riñón de mono verde africano desprovista de contaminantes víricos.

Cada dosis contiene concentraciones de antígeno 40 U del serotipo I, 8 U del serotipo II y 32 U del serotipo III.

## Cambiar la política de vacunación de polio desde VPO a VPI significa aumentar el número de inyecciones intramusculares. ¿Aceptarán los padres el incremento de inyecciones a sus hijos?

No sería lógico introducir la vacuna de Polio inactivada VPI en el Calendario de vacunaciones, y no hacer uso de las vacunas combinadas. Con la combinación de vacunas se pueden ahorrar «pinchazos» o no incrementarlos poniendo mayor número de antígenos. Los padres estarán plenamente de acuerdo si se toma esa medida usando vacunas combinadas.

## ¿Se puede combinar la vacuna de poliomielitis inactiva?

Esta vacuna de virus de poliomielitis inactivada y de potencia aumentada puede administrarse simultáneamente con otras vacunas: DTPw, DTPa, Hib, HB, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis. También puede combinarse, y de hecho lo hace, con DTP de células enteras (DTPw) o acelular (DTPa) constituyendo la vacuna tetravalente. Sien-

do la base de las vacunas pentavalentes (combinada con la vacuna conjugada de Haemophilus Influenzae Hib o con la de hepatitis B), o con las hexavalentes cuando se combinan VPI, con DTPa, Hib y HB.

### **¿Al combinarse la vacuna de la poliomielitis mantiene su inmunogenicidad?**

Cuando la vacuna de la poliomielitis inactivada se combina con otras vacunas no hay pérdida significativa de su poder inmunógeno.

### **¿Por qué se usa mayoritariamente la vacuna de poliomielitis de virus vivos atenuados VPO?**

Desde que se inició la vacunación de la poliomielitis inactivada se vió que era preciso una vacuna que reuniera dos características que la VPI no tenía:

1. que fuese más inmunogénica y
2. que fuese más fácil de administrar.

Al ser de virus vivos atenuados tenía un poder inmunogénico mayor y más prolongado. Al ser más fácil de administrar, se podía emplear para vacunar a grandes masas de población.

### **¿Qué otras ventajas tenía la vacuna de virus vivos atenuados?**

Al ser administrada por vía oral, los virus de la vacuna colonizan la orofaringe y el intestino, eliminándose por vía oral y en especial por heces durante varios días, por lo que se conseguía una vacunación indirecta de los convivientes del niño vacunado.

### **¿Cuándo se empezó a vacunar con vacuna de poliomielitis de virus vivo y qué razones llevaron a ello?**

Al ensayarse en zonas del mundo que tuvieron epidemias y tener unos resultados muy buenos, rápidamente se adoptó como vacunación en casi todos los países del mundo, a excepción del norte de Europa, que ha seguido vacunando siempre con VPI.

Se adoptó la vacuna VPO porque su coste era más bajo, su facilidad de administración y su calidad de producir más inmunidad protectora a nivel de la mucosa intestinal.

### **¿Cómo se prepara la vacuna de poliomielitis oral y de qué forma induce inmunidad?**

Se obtienen cepas de virus de polio de los tres serotipos 1, 2 y 3 que tienen neurovirulencia atenuada, ob-

tenidas tras pases en cultivos de células diploides (W1-38) y con una proporción de: cinco del serotipo 1, una del serotipo 2 y tres del serotipo 3.

Tras su ingesta por vía oral las cepas de la vacuna se multiplican en la mucosa orofaríngea e intestinal, induciendo una respuesta inmunológica como la que se produce con la infección natural. Las inmunoglobulinas IgA secretora, IgM e IgG evitan que el virus se multiplique y alcance el sistema nervioso central.

### **¿Es rápida la producción de anticuerpos?**

Tras las dos primeras dosis se alcanzan seroconversiones mayores del 90% para todos los serotipos y de forma muy rápida, por lo que es una vacuna ideal para ser usada en casos de epidemia.

### **¿Cómo se conserva la vacuna de poliomielitis oral?**

Durante un año se puede conservar a 4°C y se mantiene su inmunogenicidad a temperatura ambiente de 25 °C alrededor de 6 semanas. Resiste la congelación y descongelación.

### **¿Qué trascendencia tiene una confusión por exceso en la dosis de VPO, tanto en la cantidad de la dosis o en el número de dosis?**

No existe riesgo de ningún trastorno ni de que se produzca una polio vacunal.

### **¿Se puede decir que desde el punto de vista de la inmunogenicidad que producen y su duración, ambas vacunas VPI y VPO son similares?**

Es posible concluir que esto sucede así. En países con larga tradición de uso de vacuna inactivada, la seroprotección dura veinte años y la eficacia vacunal se ha demostrado de forma rotunda. Algo similar sucede con la VPO, pero indudablemente ambas vacunas son diferentes y están indicadas en situaciones epidemiológicas diferentes.

### **¿La falta de producción de anticuerpos a nivel intestinal por la VPI tiene alguna implicación?**

Indudablemente esta falta de inmunidad intestinal la hace menos eficaz en zonas geográficas donde exista una amplia circulación del virus, en los que la producción de inmunidad intestinal que consigue la VPO hace necesario su uso.

## ¿Cuáles son las indicaciones de la VPO?

El uso de esta vacuna es adecuado en los países en los que el virus salvaje de la poliomielitis no ha sido erradicado. También estaría indicada en brotes de poliomielitis. En niños no vacunados o vacunados de forma incompleta y en riesgo de contraer el virus de la poliomielitis. También en adultos que estén en la misma situación.

## ¿En qué consiste la pauta de vacunación secuencial? ¿Qué indicaciones tiene?

Esta pauta consiste en administrar las dos primeras dosis con VPI y las dos o tres siguientes con VPO. Se usa en países que tienen el certificado de erradicación de la polio, con una cobertura de DTP por encima del 85% y que tienen poco riesgo de tener casos de Polio salvaje importado.

## ¿Cuáles son las indicaciones de la VPI?

Se usará exclusivamente VPI en países con certificado de erradicación de la poliomielitis y que no quieran tener ningún riesgo de que se produzca una poliomielitis asociada a vacuna. Otras indicaciones son:

- Niños inmunodeficientes o que convivan con personas inmunodeficientes.
- Infectados por VIH o que convivan con enfermos de SIDA.
- Inmunodeficientes con alteración de la inmunidad humoral.
- Inmunodeficiencia grave combinada.
- Hemopatías malignas.
- Prematuros que se encuentran ingresados en una Unidad de RN o lactantes.
- Niños trasplantados con progenitores de células hematopoyéticas o con órgano sólido.

## ¿Se puede administrar VPO sin problemas en algún caso de inmunodeficiencia?

La VPO es una vacuna que no puede ser administrada a ningún niño afecto de cualquier tipo de inmunodeficiencia, sea congénita o adquirida (VIH), secundaria a un tratamiento inmunosupresor (corticoides, quimioterapia antitumorales, radioterapia), o debida a un trasplante de progenitores hematopoyéticos o de médula ósea.

En todos estos casos hay que administrar VPI.



## Si por error se vacuna a un conviviente de un inmunodeprimido con VPO, ¿qué actitud hay que tomar?

Se debe separar al vacunado con VPO del inmunodeficiente, al menos un mes, que es el tiempo que se considera que eliminará virus vacunales por el tubo digestivo.

## ¿Cuáles son las ventajas de la pauta VPI para un país como España?

Las ventajas de una pauta con VPI con respecto a la pauta secuencial o la exclusiva con VPO son:

- Eliminación del riesgo de PAV.
- Se puede usar en inmunodeprimidos.
- No se altera con el calor.
- No requiere más inyecciones si se usan vacunas conjugadas.

## ¿Cuáles son las pautas de administración?

Existen muchas variaciones de las pautas adecuándolas a los diferentes calendarios de cada país. Para los dos tipos de vacunas se deben administrar al menos dos dosis de vacunas separadas por 6-8 semanas. En otros países como España se usan tres dosis separadas 8 semanas y con recuerdos en el segundo año de vida y a los 3-6 años.

Se pueden dar dosis de recuerdo cada 10 años.

Cuando se usa VPI puede bastar con 4 dosis para conseguir una inmunidad elevada y duradera.

En la pauta secuencial se administran 2 dosis de VPI separadas 8 semanas entre sí, como primovacunación y 2-3 dosis de VPO como recuerdo.

## ¿Cuáles son las contraindicaciones de las vacunas de la poliomielitis?

VPO:

- Niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. También a sus familiares o convivientes.
- Embarazadas, salvo que tengan un riesgo elevado de contagio de polio y necesite protección inmediata.
- Los niños con enfermedad febril aguda, vómitos, diarrea. Si la sintomatología es leve, no es necesario postponer la vacunación.

VPI: No existen contraindicaciones, salvo la coincidencia de vacunar con una enfermedad febril.

### **¿Cuáles son las reacciones adversas de las vacunas de poliomielitis?**

VPO: Ya se sabe que esta vacuna puede provocar una PAV (poliomielitis asociada a vacuna). También puede producir: diarrea, erupción cutánea, fiebre y síndrome de Guillain-Barré

VPI: Como la vacuna en su composición tiene estreptomycin, neomicina y polimixina en pequeñas cantidades, si se administra a una persona alérgica a estos antibióticos, puede tener una reacción de hipersensibilidad.

### **¿Es necesario vacunar a los adultos periódicamente?**

En nuestro medio no está indica

do vacunar a los adultos, a no ser que se expongan a situaciones de riesgo (viajes a países endémicos, situaciones de epidemia).

### **¿Se puede continuar la vacunación de poliomielitis con vacuna inactivada, cuando se ha comenzado con vacuna atenuada?**

Sí, ya que no hay ninguna contraindicación para utilizar estas vacunas de forma secuencial, aunque lo ideal es utilizar siempre la vacuna de polio inactivada para evitar los riesgos, aunque sean muy poco frecuentes de la VPO.

# SARAMPIÓN, RUBÉOLA, PAROTIDITIS

## Introducción

### *Sarampión*

Es una enfermedad viral altamente contagiosa que produce un cuadro de fiebre elevada, tos y exantema generalizado que dura aproximadamente de 7 a 10 días de evolución y que puede ser responsable de complicaciones más o menos severas, como otitis media, neumonías, convulsiones, lesiones cerebrales y en algunos casos secuelas neurológicas graves, etc.

En la década de los 60, antes del desarrollo de la vacuna, 135 millones de niños de todo el mundo se infectaban cada año por el virus del Sarampión, y se producían de 7 a 8 millones de muertes como consecuencia de dicha enfermedad. Hoy en día todavía se producen 49 millones de casos de Sarampión en niños de los que mueren 1 millón. El Sarampión sigue siendo en la actualidad, en los países en desarrollo, una causa importante de muerte que puede ser prevenida por el uso de una vacuna.

### *Rubéola*

La Rubéola es una enfermedad viral habitualmente autolimitada y leve que afecta preferentemente a los niños. En el caso de una mujer embarazada, si la infección rubeólica se produce durante los primeros meses de gestación se puede producir la temible *embriofetopatía rubeólica* (cardiopatía congénita, catarata, retraso mental, etc.) También podemos observar el *síndrome de rubéola expandido*, en el que junto con las malformaciones congénitas aparecen otras manifestaciones características de fetopatía (afectación pulmonar, hepática ósea, hematológica, etc.). Estos efectos de la Rubéola en mujeres embarazadas fueron descritos por primera vez en la década de los 40 y estudiados durante la epidemia americana de la década de los 60, en donde se afectaron miles de mujeres embarazadas. Desde entonces se ha usado la vacunación para prevenir estos riesgos. Es práctica habitual vacunar a las niñas en edad fértil que no han sido vacunadas o que no han pasado dicha enfermedad. Asimismo se deben vacu-

nar a niños varones en condiciones similares a fin de que éstos no transmitan la enfermedad a mujeres embarazadas no protegidas.

### **Parotiditis**

Las Paperas o Parotiditis es una enfermedad infecciosa virásica producida por un mixovirus que produce: dolor, aumento del tamaño de las glándulas salivares, fiebre, cefalea y a veces pérdida de audición y meningitis linfocitaria conocida como meningitis urliana. De hecho, en casos de ausencia de inmunización, la parotiditis es una de las causas más frecuentes de meningitis virásica. Se estima que alrededor del 19% de los casos de paperas desarrollarán meningitis. Puede existir un posible riesgo de infertilidad en adolescentes que hayan contraído la enfermedad y cursen con inflamación testicular (orquitis). Aunque la Parotiditis no produce un gran impacto, tan importante como el Sarampión, la enfermedad puede producir molestias y problemas para el niño y su familia, sobre todo si cursa con alguna complicación.

### **¿Cuál es el objetivo de la vacuna?**

El objetivo final de la vacunación triple vírica (SRP) es la erradicación de estas enfermedades

(Sarampión, Rubéola, Parotiditis). Esto puede suceder sólo cuando el porcentaje de personas vacunadas sea tal que no permita la circulación libre de estos virus salvajes y cuando la tasa de inmunidad impida la supervivencia de los virus causantes de estos procesos. Un gran número de organismos internacionales de salud, como la OMS, opina que se podría erradicar el Sarampión del mundo cuando la tasa de pacientes vacunados alcance tasas cercanas al 95%. La OMS pretendió erradicar esta enfermedad a nivel mundial para el año 2005. En la actualidad dicha meta se ha situado en el 2015.

### **¿Por qué debemos vacunar con la triple vírica?**

La vacuna triple vírica es una vacuna que nos protege frente a tres tipos de enfermedades infecciosas, frecuentes en la edad pediátrica: Sarampión, Rubéola y Parotiditis, que en ocasiones pueden ser enfermedades graves, ocasionalmente mortales o dejar importantes secuelas.

El contagio de estas enfermedades puede ser producido por contacto con cualquier persona que padezca la enfermedad, a través de las vías aéreas, incluso durante los últi-

mos días del periodo de incubación, antes de que el sujeto infectante comience a presentar síntomas. Con la vacuna triple vírica podemos prevenir estas enfermedades. La mayoría de los niños vacunados no contraen estas enfermedades y, por lo tanto, el número de sujetos que pudieran contagiar estas enfermedades disminuirían progresivamente.

### **¿Cuándo se debería administrar la vacuna del sarampión, rubéola y parotiditis (triple vírica)?**

La mayoría de los niños deberían recibir dos dosis de esta vacuna. La primera entre los 12 y 15 meses de edad y la segunda entre los 3 y 6 años. Éstas son las edades recomendadas por coincidir con la entrada de los niños a la guardería o colegio, si bien esta segunda dosis puede ser administrada a cualquier edad, siempre que esté separada de la primera por un periodo nunca inferior a las 4 semanas. Los adultos pueden recibir también esta vacuna. Todo paciente de edad superior a los 18 años y nacidos después de 1956 debería tener al menos una dosis de vacuna triple vírica o demostrar que ha pasado las enfermedades. Esta vacuna puede ser administrada conjuntamente con otras.

### **¿Por qué se administra la vacuna de la triple vírica después del año de edad, cuando hay otras vacunas que se pueden administrar desde los primeros meses?**

Porque por debajo del año de edad los niños presentan todavía anticuerpos maternos, transmitidos pasivamente a través de la placenta. Debemos, por tanto, esperar a que éstos desaparezcan a fin de que el estímulo antigénico que supone la vacuna sea capaz de dar una respuesta de anticuerpos suficientemente protectora.

### **¿A qué edad debe administrarse la vacuna de la triple vírica?**

La primera dosis de la vacuna triple vírica suele administrarse entre los 12 y 15 meses de edad. El intervalo de tiempo que deberá transcurrir hasta la segunda dosis, varía de acuerdo con las recomendaciones nacionales entre 4 y 14 años de edad, aunque puede ser administrada en cualquier momento a partir de los dos primeros meses de la primera dosis.

### **¿Qué tipo de reacciones puede causar la vacuna triple vírica a un niño?**

La vacuna triple vírica ha demostrado, en diferentes estudios, ser una vacuna segura y eficaz. Podemos

informar a los padres de que el riesgo de presentar reacciones adversas a la administración de la vacuna es pequeño. En general, la vacuna puede causar una serie de manifestaciones, aunque la sintomatología causada por los virus vacunales es mucho más benigna que la causada por los virus salvajes.

### **¿Debería vacunar a un niño, si en el momento de la vacunación presenta una enfermedad?**

La vacuna triple vírica debe ser pospuesta si el sujeto sufre una enfermedad que le produce fiebre superior a 38,5°C. Dicha vacunación no debería retrasarse si el niño sufre una enfermedad menor. Si Ud. quiere tener más información al respecto debe consultar con su Pediatra.

### **¿En qué personas no está indicada la administración de la vacuna triple vírica?**

Las personas que no deben recibir esta vacuna son todos aquellos sujetos con alergia a gelatina, neomicina o que hayan tenido una reacción adversa tras la administración de esta vacuna o de cualquiera de las vacunas por separado (vacunas del sarampión, de la rubéola o de la parotiditis). Las personas que estén moderada o gravemente enfermas en el momento de la adminis-

tración de la vacuna deberían esperar a su total reestablecimiento antes de su administración. En caso de mujeres embarazadas deberían esperar al menos hasta haber dado a luz para recibir la vacuna. Además, las mujeres deben evitar quedarse embarazadas al menos hasta 3 meses después de recibir la vacuna. Deberán consultar con su médico aquellas personas que presenten un cuadro de inmunodeficiencia primaria o secundaria o que sigan tratamiento con inmunodepresores o que presenten trastornos hematológicos o que hayan recibido previamente transfusiones de sangre o bien otros productos biológicos.

### **¿Cuales son los riesgos de esta vacuna?**

Una vacuna, como cualquier otro producto farmacológico, puede llegar incluso a producir problemas serios como reacciones alérgicas graves. El riesgo de esta vacuna, teniendo en cuenta que nos previene de enfermedades que pueden causar la muerte del individuo, es extraordinariamente pequeño. Recibir la vacuna frente a sarampión, rubéola y parotiditis es mucho más seguro que contraer cualquiera de las tres enfermedades frente a las que protege.

La mayoría de los pacientes que han recibido dicha vacuna no han

presentado ningún tipo de reacción. En algún caso han aparecido reacciones leves como fiebre en 1 de cada 6 personas vacunadas, rash ligeros en 1 de cada 20 personas. También puede producir un aumento del tamaño de las glándulas salivares o de los ganglios cervicales.

En caso de aparecer cualquiera de estas complicaciones suelen presentarse a los 5-12 días después de la vacunación y son mucho más raras después de la segunda dosis. Problemas moderados como convulsiones, generalmente causadas por la fiebre, pueden aparecer en 1 de cada 3.000 dosis administradas. También puede observarse dolor transitorio en las articulaciones, con más frecuencia en adolescentes o mujeres jóvenes adultas en alrededor de 1 de cada 4.000 dosis administradas. Una trombopenia puede evidenciarse en 1 de cada 300.000 dosis. La aparición de efectos secundarios graves son muy raros y pueden tratarse de reacciones alérgicas intensas en 1 de cada un millón de dosis. Se han descrito algunos otros problemas referidos en niños a los que se ha administrado la vacuna tales como: sordera, convulsiones de larga duración, daño cerebral, aunque no se ha podido asegurar, con base científica, una relación directa entre la administración de esta vacuna y la aparición de estas complicaciones.

## ¿Qué hacer si ocurre una reacción moderada o grave tras la administración de la vacuna triple vírica?

En primer lugar deberíamos buscar cualquier situación anormal como reacciones alérgicas graves, fiebre alta o cambios en el nivel de conciencia. En otros casos aparecerían manifestaciones tales como: dificultad respiratoria, disnea o afonía, debilidad, taquicardia o vértigo, que aparecerían en pocos minutos u horas después de la vacunación. Una fiebre muy alta o una convulsión, en caso de aparecer puede hacerlo 1-2 semanas después de la vacunación.

En segundo lugar, se deben registrar todos los signos y síntomas presentes y el momento de aparición de los mismos tras la administración de la vacuna.

## ¿Si un niño es alérgico al huevo, debería recibir la vacuna triple vírica?

La vacuna triple vírica es una vacuna combinada atenuada de la que existen en nuestro país tres presentaciones: *Priorix*<sup>®</sup> (GSK), *Trivaten*<sup>®</sup> de (Berna) y *Triple vírica*<sup>®</sup> (Aventis Pasteur MSD). Tanto esta última vacuna, como *Priorix*<sup>®</sup>, se preparan en cultivos celulares de pollo, mientras que *Trivaten*<sup>®</sup> se desarrolla en células diploides humanas, por lo que tan sólo esta última vacuna es la que de-

beríamos indicar en sujetos alérgicos al huevo.

### **¿Qué beneficios aporta la vacunación triple vírica?**

El beneficio más importante que produce esta vacuna es la protección frente a las tres enfermedades, que protege. A largo plazo sería la erradicación de estas enfermedades con lo que esto supone de beneficio para las futuras generaciones. Por otra parte, al tratarse de una vacuna combinada permite con una inyección proteger frente a tres enfermedades, lo que facilita su administración, disminuye el número de visitas al médico y mejora el cumplimiento y las coberturas del Calendario Vacunal.

### **¿Podemos estar tranquilos cuando le administramos a un niño la vacuna triple vírica?**

Evidentemente sí, ya que las ventajas derivadas de la eficacia y seguridad de esta vacuna superan con mucho los posibles efectos secundarios que pueden derivarse de su administración.

### **¿Qué se debe hacer si un niño presenta una reacción adversa a la vacuna triple vírica?**

En este caso la familia debe recoger los datos concernientes al tipo de vacuna recibida, la fecha de vacunación, el tiempo y tipo de reacciones adversas aparecidas. El tipo de reacción que puede aparecer consiste en: fiebre, rash e irritabilidad que pueden aparecer hasta 14 días después de la administración de la vacuna. También es posible observar una pérdida del apetito, empeoramiento del estado general, que suelen aparecer entre 2 y 4 días después de la vacunación. Alrededor de uno de cada 100 niños vacunados desarrolla una forma intermedia o leve de paperas llamada “minipaperas”, con aumento del tamaño de las glándulas salivares o de los ganglios del cuello, incluso tres semanas después de la inmunización que sólo duran uno o dos días.

### **Si la rubéola sólo puede causar problemas en adolescentes/mujeres que estén embarazadas, ¿tienen los varones necesidad de vacunarse?**

La Rubéola es muy peligrosa cuando la contrae una mujer en el primer trimestre de embarazo por el riesgo de malformaciones que conlleva, como ya ha sido expuesto. El riesgo de transmisión de la Rubéola



es importante, por lo que todo niño con rubéola puede transmitir la enfermedad a sus hermanas, madre, tías, vecinas, etc., que a su vez pueden estar embarazadas. Es por esto que cuantos menos virus de la rubéola circulen en el ambiente, menos riesgo existirá de posibles contagios a mujeres embarazadas. La mejor forma de asegurar que las mujeres en edad de procrear no contraigan la rubéola es vacunando a todos los niños y niñas susceptibles de padecer esta enfermedad.

### **¿Por qué se debe administrar una segunda dosis de la vacuna del sarampión, rubéola y paperas?**

Al dar dos dosis aseguramos que cualquier niño que haya perdido una dosis reciba al menos la segunda. Además, aunque esta vacuna es muy eficaz, la primera dosis puede no proteger al 100%. Incluso después de la vacunación al menos un 10% de los niños tienen riesgo de infección. Sin embargo, la mayor parte de los niños que no responden a la primera dosis tiene una respuesta excelente con una segunda dosis, lo que asegura la protección de la gran parte de los niños frente a estas infecciones.

### **¿La vacuna triple vírica contiene tiomersal en su composición?**

No.

### **¿La vacuna triple vírica se puede congelar?**

Sí y se puede utilizar después de descongelarse.

### **¿La vacuna Priorix® contiene gelatina?**

En el proceso de fabricación de esta vacuna de GSK no se utiliza esta sustancia.

### **¿Es posible la administración simultánea de la vacuna triple vírica y la vacuna antivaricela o la conjugada antineumocócica?**

No hay inconveniente en suministrar de forma simultánea la vacuna antivaricela o la antineumocócica con la triple vírica siempre que la inyección se administre en distintas regiones anatómicas. En su día cuando dispongamos de una vacuna tetravírica que combine sarampión / rubeola / parotiditis / varicela, la inmunización frente a estas cuatro enfermedades víricas será conjunta.

**¿Que tengo que hacer si mi hijo con 8 meses ha estado en contacto con un niño con sarampión?**

Por lo general los lactantes estan protegidos hasta los 9 meses gracias a los anticuerpos maternos adquiridos previamente por vía transplacentaria. Sin embargo en este caso se puede adelantar la inmunización utilizando una vacuna antisarampiosa monovalente y posteriormente se puede administrar una dosis de triple vírica entre los 12 y los 15 meses de edad.

**¿Que hay de cierto respecto a la administración de la vacuna triple vírica y efectos secundarios graves?**

Con relativa frecuencia surgen noticias alarmantes que tratan de relacionar las vacunas con determinados padecimientos en ocasiones graves. La presunta interrelación entre la vacuna triple vírica y cuadros tales como autismo, enfermedad inflamatoria intestinal, neuropatías periféricas, etc. no tienen apoyo científico y cuando se analizan de forma rigurosa se demuestra que no está relacionada la administración de esta vacuna con este tipo de manifestaciones.

**Mi hijo ha sido dado de alta hace unos días del Hospital tras haber padecido un síndrome de Kawasaki. ¿Puedo vacunarlo con la triple vírica?**

Si su hijo ha sido ingresado por una enfermedad de Kawasaki es seguro que ha recibido gamma globulina IV a altas dosis, probablemente 2g/kg en dosis única o 400mg/hk/día, durante 4 ó 5 días. En este caso se debe esperar más tres meses antes de administrarle la vacuna triple vírica. Esta recomendación es asimismo válida para cualquier situación en la que se utilice como terapeutica gamma globulina intravenosa (purpura trombopénica idiopática, síndrome de Guillain - Barré, etc.).

**¿Por que algunos niños vacunados con la triple vírica, sufren parotiditis?**

Es cierto que a veces niños vacunados con la triple vírica padecen parotiditis. Esto se debe a que la prevención de las paperas con la vacuna triple vírica no es total. Por otra parte la vacuna antiparotiditis de la cepa Rubini daba lugar a una menor inmunogenicidad mientras que la cepa Urabe era más inmunógena, pero tambien más reactógena

(aumento de incidencia de meningitis linfocitaria). Esto ha llevado a recurrir a otra cepa denominada Jeryl-Lynn y RIT 4385, que es la que se utiliza en la actualidad que es más inmunógena que la Rubini y menos reactógena que la Urabe, con lo que se trata de obviar ambos problemas.

### **¿Cuántas dosis de vacuna triple vírica se deben administrar a un niño inmigrante que tiene administradas dos dosis de sarampión monovalente?**

El número de dosis de vacuna triple vírica que debe recibir un niño será de dos dosis. Como ya ha recibido dos dosis de Sarampión monovalente es de suponer que tiene más de 15 meses. En ese caso habrá que administrarle en la próxima visita que realice una dosis de triple vírica y la segunda dosis a administrar dependerá de que, en la Comunidad donde resida, haya sobrepasado la edad en que se administre la dosis de recuerdo. Si ha pasado la edad de revacunación y ha transcurrido un mes de la primera dosis hay que ponerle la dosis de recuerdo. Si no ha llegado a la edad de la segunda dosis de la vacuna de recuerdo se deberá esperar a la administración de la dosis de recuerdo según el ca-

lendaro vacunal vigente en su Comunidad.

### **Cuando un niño/a padece la Varicela y es tributario por la edad de recibir la vacuna triple vírica, ¿cuánto tiempo puede esperar para hacerlo? ¿Es la varicela también una enfermedad anergizante?**

La capacidad anergizante de la varicela es como la de otras enfermedades víricas bien conocida, por ello es aconsejable esperar al menos 6 semanas para ponerle la vacuna triple vírica, aunque en la práctica puede adaptarse la fecha según otras posibles vacunas.

### **En un niño emigrante de 3 años correctamente vacunado con las vacunas de antipolio oral, y DTP, pero con 3 dosis de sarampión documentada en su calendario vacunal. Se le ha vacunado ya frente a H. influenzae b, meningococo C y hepatitis B (1ª dosis). ¿Debería poner una dosis de triple vírica? ¿No vacunarlo de triple vírica? ¿Poner sólo rubéola?**

Ante la duda siempre es preferible vacunarlo de más. En este caso sería recomendable ponerle una do-

sis de triple vírica y repetirla un año más tarde.

**Durante mi primer embarazo vieron que no estaba inmunizada frente a la rubéola, ahora estoy lactando y quisiera volver a quedar embarazada pronto. ¿Para ganar tiempo podría ponerme la vacuna de la rubéola durante el periodo de la lactancia, sin que esto suponga un riesgo para el bebé?**

La lactancia materna no supone ninguna contraindicación para la vacuna de la rubéola, ni para la madre, ni para el niño. Por lo tanto puede vacunarse mientras da el pecho y trate de no quedarse embarazada en los próximos tres meses, a partir del momento de recibir la vacuna.

**Si la rubéola y el sarampión son enfermedades que normalmente no suelen presentarse en la infancia en nuestro país, ¿Por qué un niño tiene que ser vacunado frente a todas estas enfermedades?**

La rubéola es muy peligrosa, para la descendencia, cuando la sufren las madres durante el primer trimestre de embarazo, como ya he-

mos señalado. El riesgo de transmisión de la rubéola es importante, por lo que todo niño infectado puede transmitir la enfermedad a mujeres embarazadas. Mediante la vacunación universal contra la rubéola se evita la circulación del virus salvaje y por lo tanto el riesgo de que se produzca una embriofetopatía rubeólica.

**Actualmente la segunda dosis de la vacuna triple vírica se administra a los 3-6 años en lugar de a los 11 años, como constaba en el anterior Calendario Vacunal. En un niño que tenga entre 4 y 11 años, ¿cuándo se debería administrar la segunda dosis de la vacuna triple vírica? ¿Espera a los 11 años para vacunarse, o se la administra ahora, aunque sea mayor de seis años?**

La vacuna triple vírica es una vacuna combinada que protege a los pacientes vacunados frente a tres enfermedades víricas: sarampión, rubéola y parotiditis. Para conseguir una correcta inmunización frente a estas tres enfermedades se recomienda la administración de dos dosis de esta vacuna. La primera dosis debe administrarse a los 15 meses de edad. A pesar de que esta vacuna es muy inmunogénica, es decir que protege a más del

90% de la población vacunada, se han descrito casos en los que dicha vacunación ha presentado fallos vacunales y no ha producido la respuesta inmunitaria esperada. Por ello es necesario una segunda dosis de recuerdo a los 3-6 años para reforzar y asegurar la producción de

dicha protección. En el caso del niño, que tiene ya más de 6 años y no ha recibido esta segunda dosis, se le debe administrar dicha dosis lo antes posible, independientemente de la edad que tenga, para asegurar su correcta inmunización.

# VARICELA

## Introducción

La descripción clínica del herpes zoster data del principio de la historia, mientras que la varicela se identifica como entidad clínica específica con el nombre de «viruela menor» por la similitud clínica con dicha enfermedad, aunque con una evolución mucho más benigna, a partir de 1767 en que Heberden describió por primera vez las diferencias clínicas entre viruela y varicela. Al final del siglo XIX Von Bokay señaló sobre la relación que existía entre zoster y varicela al ver como niños en contacto con adultos con zoster desarrollaban varicela, pero no fue hasta 1943 cuando Garland postuló por primera vez que varicela y herpes-zoster eran producidas por el mismo agente causal. Sëller, en 1952, aisló por vez primera el virus en cultivos celulares, demostrando que el virus de la varicela y herpes zoster eran morfológica y serológicamente idénticos. Con el tiempo se ha logrado un mayor conocimiento del agente causal, como de la enfermedad, de sus manifesta-

ciones clínicas y las complicaciones asociadas, especialmente en poblaciones de alto riesgo como son recién nacidos, adultos y pacientes inmunodeficientes.

La varicela, es una enfermedad exantemática infantil muy contagiosa, en los países templados afecta al 90% de los individuos susceptibles antes de los 20 años de edad, cuando se disemina en comunidades semicerradas (escuelas y guarderías).

Su distribución es universal, endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2-3 años, en regiones de clima templado tiene incidencia estacional con picos al final del invierno y en primavera. En el trópico la diseminación del virus se ve entorpecida por la inestabilidad que éste tiene ante el calor, por lo que en estos países la varicela suele presentarse a edades más tardías.

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Japón muestran el 81,4% de los casos de varicela en niños menores de 6 años y el 9,6% en

menores de 1 año. Los anticuerpos transplacentarios descienden rápidamente y se vuelven indetectables en el 50% de los lactantes de 6 meses para incrementar de nuevo, así a los 9 años prácticamente el 100% de la población tiene anticuerpos para varicela-zoster. A pesar de la inmunidad pasiva transplacentaria se han descrito casos de varicela en lactantes menores de 6 meses, hasta un 30% de los casos de lactantes, de modo que parece que esta población también es susceptible a la infección por este virus.

Aunque considerada benigna, la infección por VVZ causa una morbilidad estimable, incluso en niños sanos, ello junto con el elevado coste sanitario y social que se deriva de la misma han llevado a intentar combatir esta enfermedad desarrollándose vacunas antivariela.

### ¿En qué se diferencia la varicela del herpes zoster?

La varicela y el herpes-zoster son dos enfermedades de la especie humana producidas por el mismo virus, VVZ. La varicela se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad benigna, propia de la infancia, caracterizada por un exantema maculo-vesículo-costroso generalizado, en diferentes estadios evolutivos, que en ocasiones se acompaña

de fiebre, con un periodo de incubación de 14 a 16 días (intervalo de 11 a 21 días), y un pico estacional durante los meses de marzo-mayo, con un predominio de casos en pacientes en edad preescolar o escolar, en donde afecta al 90% de los sujetos susceptibles.

El herpes zoster constituye el segundo contacto con el VVZ, afecta fundamentalmente a adultos, sobre todo ancianos y pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad, y cursa con una erupción eritemato-vesiculosa, unilateral, muy dolorosa, localizada en el dermatoma correspondiente a las raíces sensoriales o craneales inflamadas por la reactivación del VVZ, que ha permanecido latente en dicha localización desde la infección primaria. Esta reactivación se produce generalmente como consecuencia de una disminución de la inmunidad celular frente al virus motivado por causas variables manteniéndose activa su inmunidad humoral.

### ¿Existe alguna vacuna contra la varicela?

La vacuna de la varicela disponible en España es *Varilrix*<sup>®</sup> de laboratorios Glaxo Smith Kline. Se trata de una vacuna de virus vivos atenuados de la cepa OKA propagados en células diploides humana MRC5,

compuesta por  $10^{33}$  UFP con menos de 0,25mcg de sulfato de neomicina y 0,5 ml de agua como disolvente, se presenta en viales monodosis de 0,5 ml, para administración subcutánea.

. Existen otras vacunas no disponibles en España (*Varirax*<sup>®</sup> MSD, Vacuna Varicela Aventis/Pasteur/Merieux, *Vacuna Varicela Biken*<sup>®</sup>, *Sudovax Korean Green Crox*<sup>®</sup>).

### ¿Se puede o debe vacunar a toda la población infantil de la vacuna de la varicela?

La vacuna de virus vivos atenuados (OKA) fue desarrollada por Takahashi en 1974, en 1986 se autorizó su uso en Japón inicialmente, sólo para pacientes inmunodeprimidos, y desde 1988 se autorizó para uso sistémico en niños. En Europa fue comercializada por los laboratorios SKB en 1984 para uso en pacientes inmunodeprimidos. En Estados Unidos (EE UU) después de más de dos décadas de controversia, la vacuna fue autorizada en 1995 por MSD y se halla registrada para la vacunación sistemática en niños y adultos susceptibles. A partir de 1.984 la vacuna de SKB se había registrado en 9 países Europeos, entre ellos España para uso exclusivo en pacientes inmunodeprimidos. Esta vacuna se puede almacenar a temperaturas de 2- 8°. Desde 1996 se halla

registrada para su uso en niños sanos en Suecia y Alemania.

### ¿Cuál es el agente causal de la varicela?

El VVZ es un DNA-virus que primariamente infecta a la clase humana, forma parte de los 8 virus que pertenecen a la familia de los herpes virus y a la subfamilia *Alfaherpesviridae* género *Varicellovirus*. Este virus es el más pequeño de esta familia, 150-200 nm de diámetro y está compuesto por 125.000 pares de bases que forman internamente dos cadenas de DNA isoméricas y externamente una cápside icosaédrica de 20 caras rodeada por un tegumento y una cubierta de dos o más membranas, con capacidad para producir latencia tras la primoinfección. Formando parte de la estructura se encuentran 30 proteínas estructurales y no estructurales, de las cuales 5 son glucoproteínas (I, II, III, IV y V), que desempeñan un papel muy importante en la infectividad del virus sobre las células del huésped y son análogas a las glucoproteínas (E, B, H, G y C) que forman parte del herpes simple, estas proteínas presentan un papel muy importante en la invasión e infección de las células del huésped y del reconocimiento por su sistema inmunitario, que conduce a la inmunidad humoral y ce-



lular frente al VVZ. El virus varicela-zoster es considerado como un virus estable, con pequeñas diferencias entre las diferentes cepas.

Este virus es difícil de aislar y cultivar «in vitro» lo que ha complicado el poder desarrollar una vacuna eficaz, sin embargo se multiplica con gran rapidez en las células dérmicas del ser humano, hecho que le hace enormemente contagioso.

### ¿Cuál es la incidencia mundial de la varicela?

La susceptibilidad a la varicela es universal, su incidencia anual suele corresponder a la tasa de nacimientos anuales de cada país. La tasa de mortalidad en pacientes inmunocompetentes es de 2 /100.000 habitantes, con un riesgo de hospitalización de 1 /600-1.000 enfermos. Esta enfermedad afecta fundamentalmente a niños menores de 10 años con más del 85% de los casos, siendo su incidencia muy elevada en pacientes en guarderías. Los casos secundarios, los pacientes que adquieren la infección en su domicilio, presentan una enfermedad más severa que los casos índice.

La incidencia mundial de los casos de varicela se estima en 60 millones al año, de los que 57 millones corresponderían a niños y 3 millo-

nes a adultos. Utilizando el rango de 1,3 casos por 1000 derivado del estudio de Minnesota, los casos de zoster suponen unos 5.200.000 anuales.

En EE.UU. se producen alrededor de 4 millones de casos de varicela cada año que causan 4500 hospitalizaciones/año, 100 fallecimientos anuales y 25-40 casos de varicela congénita. El 3% de los casos corresponden a niños menores de 1 año, 33% entre 1 y 4 años y 44% en edad escolar (5-9 años). Más del 90% de los casos y más del 60% de las hospitalizaciones ocurren en pacientes menores de 10 años .

En las tres últimas décadas se aprecia un aumento de casos a edades más tempranas de la vida, que se explicaría por la mayor asistencia de niños pequeños a guarderías. En 1986 se reportó que el 50% de las madres de niños menores de 6 años trabajaban fuera de casa y que el número de lactantes y niños pequeños asistentes a guarderías estaba aumentado significativamente. En niños asistentes a guarderías se pudo objetivar anticuerpos (Ac) frente al virus de la varicela en 31-68% de los niños, la prevalencia de anticuerpos a varicela varió del 5% en menores del año, al 71% en los mayores de 4 años, los niños asistentes a guarderías tienen mayores posibilidades de contraer la enfermedad. De los niños que habían contraído la

varicela, el 79% se habían contagiado en la guardería y el 19% en sus casas, un contagio secundario ocurre en aproximadamente el 90% de los contagios domiciliarios.

El 90% de los niños con varicela tienen entre 1 y 14 años y menos del 3% son menores de 1 año o mayores de 19 años, la susceptibilidad para contraer la varicela disminuye con la edad y pasa del 34% entre los 4-5 años al 4% entre los 20- 29 años. Un estudio de seroprevalencia en la Comunidad de Madrid mostró que el 50% de los niños entre 2 y 5 años tenían Ac protectores, y aumenta en edades superiores hasta llegar a un 97% entre los 30 y los 40 años, Cilla et al en un estudio sobre niños vascos vio que el 80% de los escolares de 7 años ya habían contraído la infección, Gil vio que a la edad de 9 años la prevalencia de infectados se acercaba al 100% .

En Francia el número anual de casos es de 650.000. El 90% de ellos en niños < 10 años. En España se describen 400.000 casos anuales con 1000 hospitalizados y 5-6 muertes cada año por esta enfermedad. La incidencia declarada (EDO) de Varicela en España durante los años 1.980-2.000 muestra un aumento progresivo de los casos, entre 1.980/1989 con 126.597/ 512.426 casos y una tasa de 338,2/1.317,69 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, a partir de

1989 asistimos a una disminución progresiva del número de casos y de las tasas de incidencia, que en el año 2.000 era de 181.109 casos con unas tasas de 485,9 casos por 10<sup>5</sup> habitantes. Dicha disminución se debe más a la reducción del número de nacimiento en nuestro país, que a la disminución del número de casos de varicela, que viene a corresponderse con el número de nacimientos habidos.

En España, la varicela afecta principalmente a niños. Estudios de seroprevalencia muestran que el 95% de los adolescentes y el 99% de la población mayor de 30 años es inmune frente a VVZ.

### ¿Cómo se transmite la varicela?

La transmisión del virus VVZ se produce de persona a persona a través del contacto directo con las vesículas cutáneas que contienen el virus, pudiéndose contagiar de lesiones de varicela y de herpes zoster si bien la varicela resulta más infectiva que el zoster. El virus de la varicela puede ser también contagiado a través de secreciones respiratorias por contacto con pacientes que padecen varicela con una infectividad máxima al inicio de la enfermedad, y raramente a través de fómites contaminados.

Puede haber transmisión intrauterina del virus por infección aguda de la gestante no inmune durante el primero o segundo trimestre de embarazo produciéndose el síndrome de varicela congénita. También se han descrito casos de varicela congénita por el padecimiento de la madre de un herpes zoster. Debido a su elevada contagiosidad, la varicela puede transmitirse de forma nosocomial en hospitales pediátricos, ya que aunque los casos de varicela que requieren hospitalización se tratan en unidades de aislamiento, el periodo de incubación durante el cual el paciente es contagioso puede pasar desapercibido en muchas ocasiones.

### ¿Cuándo se contagia la varicela?

El periodo de contagio es el comprendido entre 1-3 días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después de que aparezca el primer brote de vesículas cutáneas. Los pacientes inmunodeprimidos tienen una duración de este periodo más prolongado. Es una enfermedad altamente contagiosa, tras un contacto intrafamiliar con una persona infectada, el 96% de los sujetos susceptibles desarrollan la enfermedad en 1 mes, siendo habitualmente los casos secundarios de mayor gravedad que los casos índice.

### ¿Puede transmitirse la enfermedad en el recién nacido?

Si que puede transmitirse y producir un cuadro clínico conocido como varicela postnatal.

Es la infección primaria por VVZ en una persona susceptible, aparece tras un periodo de incubación de 14-21 días. En niños sanos, inmunocompetentes suele ser leve y cursa con un rash vesicular pruriginoso de distribución centrífuga, acompañado de febrícula y escasas manifestaciones sistémicas. Tiende a la curación en 7-10 días. Esta forma clínica es la más frecuente y a veces puede acompañarse, incluso en los pacientes de menor riesgo, de importantes complicaciones, cuya frecuencia y letalidad depende de una serie de factores de riesgo entre los que podemos encontrar edades inferiores al año de vida (con una mortalidad de 6 por 100.000) o superior a los 14 años (con 25 muertes por 100.000 en mayores de 30 años); mujeres embarazadas suponen un mayor riesgo de adquirir la varicela congénita (1-2%); recién nacidos con madre con varicela durante el periodo neonatal; pacientes con inmunodeficiencia congénitas o adquiridas pacientes con enfermedad cutánea diseminada, con enfermedad pulmonar crónica, o con trastornos que requieran tratamiento prolongado con salicilatos.

## ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de la varicela?

Las complicaciones más frecuentes de la varicela son: *Cutáneas*: Las secundarias a sobreinfecciones bacterianas de piel y tejidos blandos producidas en su mayor parte por *Staphylococcus spp* y *Streptococcus pyogenes*; impétigo, celulitis, miositis, fascitis necrotizante, abscesos, etc., en los últimos años se ha relacionado con infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*; *Neurológicas* (1/1000 casos): Cerebelitis, ataxia, encefalitis, mielitis, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, síndrome de Ramsay-Hunt; *Respiratorias*: Otitis, sinusitis, neumonía (1/400 adultos); *Hematológicas*: Púrpura de Schonlein-Henoch, trombopenia, anemia hemolítica, púrpura. ;*Otras*: articulares, renales, cardíacas, hepáticas, genitourinarias, etc., que generalmente obligan al ingreso hospitalario del paciente. Se estima que el riesgo de contraer una complicación que obligue al ingreso hospitalario es de 1 por cada 730 casos de varicela, que en pacientes menores de 15 años es independiente de la edad, pero que en adultos está muy aumentada (1 por cada 1.000 niños menores de 10 años y 14 por cada 1.000 adultos necesitan ingreso hospitalario), aunque un gran número de los in-

gresos hospitalarios en pediatría son más por problemas sociales que por la gravedad de la complicación, existen también casos mortales descritos.

Las complicaciones pueden ocurrir antes, durante o después del exantema y afecta más frecuentemente a inmunodeprimidos, lactantes y ancianos. Son pocos los trabajos que estudian la existencia de complicaciones en niños normales teóricamente de bajo riesgo de complicaciones serias, aunque ocasionalmente pueden causar la muerte del paciente, se estima que por cada 100.000 casos de varicela hay 170 hospitalizaciones y 2 muertes aunque dichas cifras son infravaloradas ya que no todos los casos con complicaciones están reportados.

Los pacientes inmunodeprimidos son considerados como de alto riesgo de contraer complicaciones. Feldman sobre 60 pacientes inmunodeprimidos con cáncer, vio como estos tenían un 32% de riesgo de diseminación visceral (neumonía, encefalitis, y hepatitis) y un 7% de muertes, comparadas con un 5,2% y un 0,4% en pacientes normales, siendo neumonía la causa más frecuente de complicaciones y muerte. El riesgo de muerte en mayores de 20 años es 25 veces mayor que entre 1 y 14 años, en mujeres embarazadas es más severa que en no embarazadas.

Los neonatos que contraen la varicela en útero unos días antes del parto son de alto riesgo de contraer varicela complicada. El inicio de varicela materna 5 días antes del parto se asocia con un 17% de riesgo de contraer una varicela neonatal y un 31% de muertes. La varicela que ocurre después de los 10 días de nacimiento suele ser más moderada. En general se considera que la varicela en pacientes menores de 1 año presenta una mayor mortalidad. Sobre un total de 122 muertes por varicela en lactantes menores de 1 año, solo 5 de ellas ocurrieron en RN (entre 8 horas y 19 días).

La mortalidad de la varicela en menores de 1 año se considera 4 veces mayor que en pacientes de 1 a 14 años (8 casos por 100.000 frente a 2 casos por 100.000), frecuencia y gravedad que se intensifica en adolescentes y adultos. En menores de 1 año de vida y en inmunodeprimidos, a lo largo de los 15 años de estudio se ve como la mortalidad va disminuyendo, de 80 en el primer quinquenio a 5,5 en el último.

### ¿La varicela en mujeres embarazadas puede crear problemas al feto?

Sí, ya que puede producir un síndrome clínico conocido como varicela intrauterina que puede presentarse bajo tres formas clínicas:

*Varicela congénita:* aparece entre el 1-2% de las gestaciones en las que se produce una primoinfección materna en el 1<sup>er</sup>-2<sup>o</sup> trimestre de gestación. Es un cuadro embriopático caracterizado por atrofia de un miembros, cicatrices cutáneas de la extremidad afectada, alteración ocular y del SNC. Es una forma clínica muy grave, con elevada morbimortalidad que afortunadamente se origina muy rara vez ya que la mujer gestante suele estar inmunizada; *Varicela neonatal precoz:* la presentan los hijos de madres que desarrollan la enfermedad en los 5 días previos al parto. Los neonatos suelen tener un cuadro de varicela precoz, en general leve, con aparición de exantema en la 1<sup>a</sup> semana postparto, siendo frecuente que en la infancia desarrollen Zoster; *Varicela neonatal tardía:* Aparece en hijos de madres con varicela entre los 5 días antes y las 48 horas después del parto. El niño presenta entre el 5<sup>o</sup> y el 10<sup>o</sup> día de vida una varicela grave de diseminación sistémica con complicaciones pulmonares y mortalidad de hasta el 30%.

### ¿En qué consiste el herpes zoster?

Tras la primera infección por VVZ se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular que inhibe la replicación viral quedando el virus VVZ en situación latente en

los ganglios dorsales, pudiendo reactivarse en aquellas situaciones que produzcan un descenso de la inmunidad celular. La reactivación del virus latente da lugar al herpes-zoster, que se manifiesta con lesiones vesiculares de distribución en 1-3 dermatomas sensitivos, a veces acompañado de neuralgia, con pocos síntomas sistémicos. A veces, en inmunocomprometidos, puede generalizarse y presentar complicaciones viscerales. Esta forma clínica es más frecuente en ancianos, cuya inmunidad se encuentra disminuida debido a la edad; y en pacientes inmunodeprimidos.

### ¿Cuál es el pronóstico de la infección por el herpes zoster?

La varicela puede parecer un cuadro leve, con complicaciones en el 2% de la población general. En inmunocomprometidos las complicaciones alcanzan el 32% de los niños infectados con una mortalidad del 7-20%. En los grupos de riesgo predomina la diseminación sistémica del virus con afectación pulmonar y del SNC, lo que condiciona su elevada morbi-mortalidad, incluso hoy en día a pesar de disponer de eficaces antivirales (acyclovir). Estas dependen de la edad, menores de 1 año tienen un 6% de complicacio-

nes, entre 1 y 14 años un 1% y los mayores de 15 años un 8%

Los principales pacientes de riesgos de padecer complicaciones de la enfermedad son: adolescentes (> 14 años); lactantes menores de 1 año; RN de madres con varicela durante el periodo perinatal; inmunodeficiencias congénitas; inmunodeficiencias adquiridas; transplantados; malnutrición; tratamiento sistémico con corticoides; niños con enfermedad cutánea o pulmonar crónica; niños en tratamiento prolongado con salicilatos y casos secundarios de varicela.

### ¿Cómo se diagnostica la varicela?

El diagnóstico generalmente es clínico, sólo en casos atípicos o de pacientes inmunodeprimidos puede ser necesario recurrir al laboratorio. Para ello disponemos de: *Métodos biológicos directos*: basados en el cultivo viral a partir de líquido de las vesículas o su visión directa a microscopio electrónico. *Métodos más rápidos* son las técnicas de detección de antígenos virales por inmunofluorescencia y de PCR: *Métodos biológicos indirectos*: Detección de Ac. frente a VVZ. Se puede aplicar la fijación de complemento (hoy poco utilizado por ser de baja sensibilidad), técnicas de ELISA o las más sensibles de Ac. Fluorescentes

frente a antígenos de membrana (AMA). Se considera inmune el sujeto con  $> 100$  U. ELISA o 2 U. FAMA: *Test de Inmunidad Celular*: Demostrada por técnica de intradermorreacción o proliferación in vitro de linfocitos en presencia de antígenos de VVZ.

### ¿Cuál es el coste de la vacunación sistémica de la varicela?

Cuando analizamos el elevado coste socio-sanitario que supone la varicela nos damos cuenta que dicha enfermedad no es tan benigna como pensábamos. Preblud calculó que las pérdidas secundarias a la varicela serían aproximadamente de unos 399 millones de dólares (de 1985), a ello tendríamos que sumar los días de absentismo escolar de los niños y de absentismo laboral de los padres, que en términos medios vienen a ser de 8,7 días para los niños y 0,5-1,8 días para los padres, lo que multiplica por más de 5 el coste del tratamiento de los enfermos y si además añadiremos los costes socio-sanitarias del herpes-zoster podríamos casi duplicar la cifra.

La utilización de la vacunación se justificaría tan sólo con el ahorro del coste sanitario, si bien los mayores beneficios se obtendrían con el ahorro del gasto social, ya que el valor medio de las ausencias al trabajo

fue de 296\$ por familia o 183\$ por caso de varicela, mientras que el coste estimado de medicaciones prescritas fue de 20\$ por familia o 12,50\$ por caso de varicela. Los costes de la varicela de los niños (tanto costes directos de gastos médicos, como indirectos de faltas al trabajo por enfermedad del hijo) muestran que los gastos recogidos directamente por los padres de 202\$, difieren de los 281\$, recogidos por análisis de costes-beneficios, y el conjunto de gastos son superiores a lo que costaría un programa de vacunación sistémica de la población.

También se ha podido demostrar en estudios realizados por la AEP en relación con la varicela en España que desde el punto de vista económico el costo que supone la vacunación universal de los niños es claramente inferior al gasto que generan los 400.000 casos de varicela que cada año se dan en España.

La realización de una vacunación empírica de todos los pacientes en edad escolar y la política de realización de test serológico previos a dicha vacunación de todos los niños en edad escolar sin historia previa de infección por varicela es satisfactorio para la vacunación universal infantil al crear cohortes de niños inmunizados, que podrían perder la inmunidad en la edad adulta y padecer entonces formas clínicas más

graves de la enfermedad, seguramente cuanto menos circule el virus, menos gente susceptible se infectará en la edad adulta. Con estudios a largo plazo comprobaremos si se pierden Ac vacunales con el tiempo y si fuese necesario revacunar.

### ¿Qué tipo de inmunidad produce la vacuna?, ¿la inmunidad que produce la vacuna contra la varicela es la misma en todos los pacientes?

La vacuna de la varicela es altamente inmunógena. Se origina inmediatamente inmunidad humoral y celular de forma tan precoz que incluso su administración puede prevenir la enfermedad al vacunarse tras el contacto con un paciente infectado. Esto se debe a que el virus se replica inicialmente en la mucosa respiratoria y a los 4-6 días se produciría la viremia para posteriormente brotar la enfermedad, paso que evita la vacuna.

Se ha observado que la inmunidad humoral se desarrolla en los primeros 4 días, como con el padecimiento de la enfermedad, con niveles pico a las 4-8 semanas que permanecen altos hasta incluso 8 meses. Aunque dichos niveles son protectores, son sin embargo 30 veces inferiores a los que produce la infección natural.

La inmunidad mediada por IgA y secretora es la menos desarrollada tras la vacunación ya que la vacuna es subcutánea. Este tipo de inmunidad se obtiene con mayor frecuencia tras la vacuna en forma de aerosol, pero esta forma vacunal actualmente no está indicada.

La inmunidad celular que se desarrolla es efectiva y precoz, con test cutáneos positivos a los 4 días de la inmunización en el 50% de los vacunados, 7 a 9 días antes que se desarrollen los anticuerpos neutralizantes. La inmunidad obtenida a través de la vacunación es diferente según la edad y el estado de inmunidad del paciente al que se le administra, siendo más inmunógena en niños sanos que en adultos e inmunodeficientes.

**Niños sanos:** La inmunogenicidad de la vacuna se ha evaluado en diversos trabajos en niños sanos, concluyéndose que en este grupo de población la vacuna es altamente inmunógena (>95%). Así lo demuestra la vacunación realizada en EE.UU. en los años ochenta, en donde 6.889 niños vacunados con edades entre 12 meses y 12 años, mantenían una tasa de seroconversión del 97% después de la administración de una dosis de vacuna, alcanzando títulos de anticuerpos mayores o iguales a 5 el 76%. De los niños vacunados, un 90% mante-



nían títulos positivos IgG superiores o iguales a 3 en la prueba de FAMA a los 4 y 6 años de la vacunación.

El seguimiento realizado en Japón en niños sanos vacunados en 1976 aporta datos de inmunogenicidad a largo plazo, demuestran que la inmunidad a los 2 años es del 98% descendiendo posteriormente, con un 96% a los 5 años, para después volver a aumentar con un 97% a los 10 años y un 100% a los 20 años. Esto se explica porque cuando se realizó el estudio la cantidad de virus salvaje circulante era elevado al no realizarse esta vacunación de forma sistemática, lo que da lugar en estos niños a reinfecciones asintomáticas por el virus salvaje con un efecto booster inmunógeno. En niños sanos vacunados en EE.UU. los anticuerpos permanecen como protectores a los 2 años en el 94% y en el 100% a los 6 años. Los seguimientos de grupos de población que no se encontraban expuestos al virus salvaje demostró que aunque no haya reinfecciones se mantienen anticuerpos protectores a largo plazo.

**Adultos y adolescentes:** Los adultos y adolescentes inmunizados con la vacuna de la varicela desarrollan una tasa de seroconversión menor que los niños sanos. En la población sana adolescente y adulta vacunada en EE.UU. con las diferentes formulaciones de la cepa

OKA/Merk la tasa de seroconversión medida con la prueba FAMA fue del 78% después de 1 dosis y del 99% con una segunda dosis administrada a las 4 a 8 semanas. Estudios a largo plazo encuentran pérdida de anticuerpos protectores permaneciendo seropositividad desde un 66% a los 3 años hasta un 75% a los 6 años, según las series. En estas tasas de seroprevalencia probablemente influya el papel de las reinfecciones sufridas por los diferentes grupos de población.

**Inmunodeprimidos:** Los estudios de inmunogenicidad en inmunodeprimidos demuestran una menor eficacia de esta vacuna que en los sujetos sanos. Los realizados en Europa y en Japón en niños leucémicos en remisión con las cepas OKA/SK-Bio y OKA-Biken respectivamente obtienen tasas de seroconversión entre el 84% y el 88%. De forma prospectiva también se han realizado estudios del mantenimiento de seroconversión. El estudio del grupo de *Varicella Vaccine Collaborative Study* del *National Institute of Health* sobre 575 niños leucémicos en remisión vacunados en EE.UU. y Canadá con 2 dosis de vacunación en un intervalo de 3 meses muestra que la tasa de seroconversión global medida con la prueba FAMA después de la primera dosis es del 82% y del 95% tras las dos dosis. A largo plazo un segui-

miento de 11 años muestra que el 13% de los vacunados seroconvertidos se habían seronegativizado.

### ¿Es eficaz la vacuna de la varicela?

La protección que confiere esta vacuna es muy alta, tanto en niños sanos como en inmunodeficientes. Estudios de seguimiento realizados en hermanos vacunados muestran que tras la inmunización del contacto intrafamiliar con el virus VVZ el número de casos de varicela secundarios es de un 12,2%. En niños leucémicos la protección es equiparable a la obtenida en niños sanos. En 548 niños con leucemia aguda en remisión durante al menos un año, que fueron inmunizados, se vio que tras la exposición de 115 de los niños a varicela, se produjo un rango de ataque de un 13%, similar al de los niños inmunocompetentes, si bien no se previene la enfermedad en algunos casos, ésta sucede de forma más atenuada, que se puede cuantificar por el número de vesículas dérmicas, una media de 26 vesículas dérmicas en adultos vacunados y 103 en leucémicos versus 250 a 500 que suelen observarse en la varicela padecida por los no inmunizados es decir que la vacuna logra una inmunidad si no completa (sin producir la enfermedad), al menos parcial con menor virulencia. Además

en pacientes leucémicos que con el tiempo pierden anticuerpos, un 25% de estos pacientes al año de la administración de la vacuna, tras sufrir contacto con el virus no desarrollan la enfermedad y seroconvierten de nuevo. La vacuna es protectora a pesar de no existir seroconversión tras la misma, como demostró al comprobar el rango de ataque en niños leucémicos vacunados y que no seroconvirtieron, del 30% comparado con el 80-90% en los sujetos sin vacunar. La protección vacunal es elevada tanto en niños inmunodeprimidos como sanos, mientras que en adultos no es tan alta, ya que su rango de ataque en este grupo es del 29%.

### ¿Es segura la vacuna de la varicela?

Con respecto a las reacciones adversas, se han descrito algunos casos de rash y fiebre en relación con la inmunización frente a varicela, poco frecuentes y leves en niños sanos. Es fundamental diferenciar si el rash ha sido producido por la propia inmunización o por otras causas que en la infancia son muy frecuentes, no obstante se han descrito el rash leve con 2 a 50 lesiones en un 5% de niños sanos con edades comprendidas entre 1 y 12 años, en el mes siguiente a la vacunación y las reacciones locales con dolor y enrojeci-

miento en un 10-20%, la fiebre en estos casos no suele estar presente. De todos los casos documentados de reacciones adversas sólo en uno de ellos se ha aislado el virus VVZ del exantema producido tras la inmunización.

En pacientes inmunodeprimidos las reacciones adversas locales son más habituales 20-40%, fundamentalmente el rash y la fiebre del 5 al 20%, y con más frecuencia en pacientes leucémicos que en aquellos con tumores sólidos. Se ha visto que el número de linfocitos es un importante indicador de si los efectos secundarios seguirán a la vacunación. Se han descrito otros efectos secundarios como cefalea, síntomas respiratorios superiores, trombopenia y neutropenia, aunque con escasa frecuencia. La posibilidad de transmitir el virus vacunal tras la inmunización es más frecuente en los pacientes inmunodeficientes, debido a que ello se correlaciona directamente con el número de vesículas producidas y los pacientes inmunodeficientes desarrollan un rash postvacunal con más elementos dérmicos.

Los adultos y adolescentes desarrollan con mayor frecuencia rash secundario 7-8%, con un número muy escaso de lesiones ( 2 a 5). Las reacciones locales se producen en un 25-35%.

## ¿Cuáles son las indicaciones de la vacuna?

Las indicaciones de la vacuna de la varicela varían según el país revisado, en unos se ha adoptado la estrategia de la vacunación universal como en los EE.UU. y en otros como España la vacuna está autorizada sólo en personas de alto riesgo de padecer varicela grave.

En EE.UU. esta vacuna se administra a todos los niños sanos, adolescentes y adultos susceptibles. La vacunación de adultos y adolescentes debe realizarse mediante dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 1 a 2 meses, debido a que la respuesta inmunitaria en adultos no es tan buena como en niños. De esta manera la segunda dosis aumentaría el poder inmunogénico. La vacunación en los susceptibles estaría indicada, pues aunque se ha comprobado que más del 75% de los que presentan antecedentes de no haber sufrido la varicela son inmunes cuando se utiliza la prueba de aglutinación por látex, es preferible y más barato realizar la vacunación ya que ésta no produce ningún efecto perjudicial y sirve como efecto booster y a su vez puede servir para disminuir la incidencia de zoster.

En España las indicaciones de la vacuna son más restringidas y se concretan en:

- niños inmunodeprimidos de alto riesgo y sus contactos susceptibles son:
- niño LLA: remisión hematológica > 12 meses
- linfocitos > 1.200/mm<sup>3</sup>.
- no sometidos a radioterapia.
- sin quimioterapia 1 semana antes y otra después de la vacunación.
- niños con tumores sólidos malignos.
- niños con enfermedades crónicas que no reciban inmunosupresores ni corticoides sistémicos a dosis altas (> 2mg/kg/d.).
- niños en programa de trasplante de órgano sólido, previa al trasplante.
- personas seronegativas (familia, sanitarios) en contacto con inmunodeprimidos.

### ¿Cuándo está contraindicada la vacuna?

La vacuna está contraindicada ante inmunodepresiones graves como las inmunodeficiencias congénitas, infección por VIH, leucemia linfoblástica aguda (LLA), quimioterapia de inducción y tratamiento con corticoides a dosis altas. En estos casos la administración de una vacuna de virus vivos atenuados podría de-

sencadenar la enfermedad pudiendo ser ésta grave ante lo cual es preferible evitar este riesgo y no vacunar.

Los pacientes que reciben salicilatos pueden padecer el síndrome de Reye si entran en contacto con el virus VVZ por lo cual aunque no se ha descrito ningún caso relacionado con la vacuna, se recomienda no administrar salicilatos durante las seis semanas siguientes a la administración de la vacuna. Si es necesario utilizar antitérmicos, analgésicos, éstos serán de otros grupos. En los niños que reciben salicilatos como terapia de largo plazo y entran en contacto con el virus VVZ, se sopesará el riesgo de la exposición al virus y la posibilidad de desarrollar síndrome de Reye en cuyo caso el CDC recomienda la vacunación ya que parece que el riesgo de este síndrome es mayor ante el virus salvaje que ante el vacunal.

La administración reciente de inmunoglobulinas interfiere con la inmunogenicidad de la vacuna por lo que es recomendable espaciar esta vacunación.

Durante el embarazo y la lactancia está contraindicada esta vacuna como así lo están otras de virus vivos.

Reacción anafiláctica a Neomicina (no dermatitis de contacto).

- Inmunodeprimidos graves: (Congenitos, VIH, LLA).

- Quimioterapia fase inducción.
- Tratamiento corticoideo dosis altas: > 2mg/kg/d.
- Tratamiento crónico con salicilatos.
- Embarazo y lactancia.
- Niños en contacto con embarazadas susceptibles a varicela.
- Administración reciente (< 5 meses) de inmunoglobulina humana.
- Enfermedad aguda intercurrente.

### ¿Las pautas de vacunación y las dosis de las mismas son iguales para todos los individuos vacunados?

La pauta de administración es distinta según la edad. En niños menores de 13 años debe administrarse una dosis de 0,5 ml de forma subcutánea y en mayores de 13 años 2 dosis de 0,5 ml subcutáneas separadas 1-2 meses. Una vez reconstituida la vacuna debe administrarse de forma rápida (<30 minutos), ya que de lo contrario la vacuna se inactiva. Su almacenamiento y conservación es de forma liofilizada a  $-20^{\circ}$ , pudiendo alcanzar los  $-2^{\circ}$  a  $-8^{\circ}$ , pero no más de 72 horas (vacuna MSD) y a  $-2^{\circ}$   $-8^{\circ}$  (vacuna GSK).

Esta vacuna puede administrarse conjuntamente con otras vacunas

inactivadas de virus vivos que sería lo deseable en un futuro, la administración de la tetravírica (MMRV), si se instaurara la vacunación sistemática. Se han hecho estudios que demuestran que la inmunogenicidad obtenida es buena y que no aumentan los efectos secundarios.

### ¿La duración limitada de la eficacia protectora de la vacuna podría aumentar el riesgo de enfermedad en los adultos, con una gravedad clínica mayor?

En Japón se ha demostrado la persistencia de anticuerpos protectores 20 años después de la vacunación a títulos protectores, estando indicada en todo caso una revacunación al inicio de la edad escolar, paralelamente a la vacuna triple vírica. Hallaron en su estudio sobre el tema refiere como las inmunizaciones de rutina en niños en edad preescolar podría reducir de forma significativa el número de casos de varicela primaria, lo que supondría una disminución de virus salvaje circulante, este cambio en la redistribución de edad podría resultar en una ausencia de aumento global de la morbilidad medido por el número de hospitalizaciones. La información sobre los efectos de la vacuna cuenta ya con más de 20 años de experiencia, la combinación de supo-

siones acerca de un aumento de la morbilidad es improbable, un programa realizado en niños mayores que todavía no hayan sufrido la varicela puede ser importante para aclarar dicho punto. El número y edad de distribución de los casos en personas vacunadas nos asesoran en cuanto al grado y distribución de la protección parcial frente a la infección, a la relativa infecciosidad residual y al aclaramiento de la inmunidad conferida con la administración de la vacuna. La confianza depositada en el efecto booster que se ejerce con el contacto con la infección tipo VVZ fue especialmente importante para reducir el número de casos en adolescentes y adultos, las ventajas conferidas por el efecto booster dependen fundamentalmente del grado de transmisión.

Asano analiza 96 pacientes con 20 años postvacunación. La persistencia de la inmunidad y la duración de la protección a causa de que la disminución de la inmunidad pueda crear un riesgo de más severas infecciones a edades mayores. Los datos del presente estudio muestran resultados esperanzadores, ya que tan solo dos de los 96 pacientes preguntados desarrollaron una varicela al año de la vacunación, ninguno de los 20 pacientes con exposición a contactos caseros desarrollaron la enfermedad (85-90% de contagiosidad

en niños susceptibles con contactos domiciliarios), además los hallazgos clínicos de los 2 niños afectos fueron de una varicela muy leve. Los 26 pacientes a los que se realizaron test inmunológicos tenían anticuerpos frente al VVZ y reacción positiva dérmica a los antígenos VVZ, lo que indica que los mecanismos de inmunidad humoral y celular están conservados manteniendo la protección frente al desarrollo de la varicela y el Herpes Zoster, además dichos títulos de Ac fueron el doble de los hallados a los 10 años de la vacunación, lo que sugiere que reinfecciones asintomáticas pueden ocurrir en estos pacientes y estas pueden influir en la persistencia a largo plazo de la inmunidad para VVZ: en el momento del estudio tan sólo un 18-20% de los niños japoneses estaba vacunado, si la tasa de cobertura fuera la actual los receptores de las vacunas tendrían disminuido su exposición al virus de la varicela. Esteve y Pardo con la vigilancia activa de 4.142 niños vacunados revelaron que un 2,1 a 3,6 % de los mismos presentaron una infección al año, por un 8,3 a 9,1 estimado para niños no vacunados, lo que supone una disminución del 67% de los casos (55-77%), además la mayoría de los casos de varicela en vacunados son leves y de menor duración. La protección que dicha vacuna confiere es del 70-90% frente a la infección y

del 97% frente a la infección severa a los 7-10 años de la vacunación.

La vacunación rutinaria de niños entre los 12 y los 18 meses de edad con la vacuna atenuada de la varicela se espera que reduzca drásticamente la morbilidad y las complicaciones severas de la varicela entre los niños vacunados. La posibilidad de que los fallos en la protección alcanzada entre los niños vacunados pueda dar lugar al aumento de complicaciones serias si los pacientes no vacunados, o a aquellos vacunados con pérdidas de anticuerpos protectores llegan a adolescentes o adultos sin haber sufrido la varicela. Esta posibilidad fue estudiada por Halloran en un estudio donde muestra un modelo matemático de transmisión de la varicela, estudiando la cobertura vacunal, la duración de la protección, el efecto booster, la transmisibilidad y la vacunación sistémica de rutina, encontrando que la misma produce una disminución tanto de la morbilidad como de la hospitalización a pesar de la teórica disminución de los Ac protectores, el virus vacunal está circulando y puede estimular el nivel de anticuerpos, por ello se está realizando un extenso control serológico de individuos vacunados después que la vacuna fuera autorizada para obtener la seguridad de que si los niveles de protección vacunal disminuyen con el tiempo poder aplicar dosis de recuerdo de rutina.

**¿La vacunación sistemática podría disminuir significativamente las posibilidades de exposición al virus salvaje, considerada de gran importancia para mantener una inmunidad activa permanente, capaz de evitar la reinfección en personas que han padecido previamente una infección primaria por el VVZ?**

Existe como mínimo un segundo mecanismo que contribuiría a mantener dicha inmunidad, como son las reinfecciones por virus endógeno latente, el cual no sería interceptado por la vacuna. una revacunación podría obviar tal inconveniente, si los trabajos en curso lo confirmasen.

La morbilidad debida a la varicela en niños normales incluida la aparición de encefalitis, sobreinfecciones bacterianas por *Staphylococcus* o *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A, y pérdidas de días de escuela son datos suficientes como para indicar la vacunación en niños sanos. En diversos análisis coste beneficio publicados se llegó a la misma conclusión. En individuos normales la vacunación es inocua, eficaz, y no parece dar lugar a una mayor proporción de casos de Herpes Zoster que tras la enfermedad natural. Los principales problemas se sitúan en la posible pérdida de la inmunidad con el tiempo y la posible aparición de casos de varicela en edades superiores, donde la enfermedad cursa de forma más grave

y con mayor número de complicaciones. Es posible que la inmunidad pueda desvanecerse más rápidamente que tras la enfermedad natural, pero los casos aparecidos por fallos tardíos de la vacunación suelen ser enfermedades modificadas de leve intensidad

### **¿Los virus vacunales atenuados podrían permanecer latentes y favorecer un aumento de la incidencia de Herpes Zoster a largo plazo?**

Los trabajos realizados hasta el momento en niños sanos muestran una disminución de casos en los pacientes vacunados 7/100.000 respecto a los no vacunados 66-110/100.000, en niños leucémicos la disminución es también claramente inferior 2,46/100 vacunados/año, siendo aún menor en los que han recibido dos dosis vacunales. además el Herpes Zoster aparecido en personas vacunadas es leve y a menudo localizado en el punto de inyección vacunal.

En pacientes leucémicos se ha demostrado que la incidencia de zoster también es menor en los sujetos vacunados. El estudio colaborativo efectuado por el Instituto Internacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas La frecuencia de zoster observada tras la vacunación fue de un 2% en los sujetos vacunados y de un 15% en los controles. De este modo la vacuna puede considerarse

protectora contra el zoster en los niños leucémicos. Esto puede explicarse porque el virus se encuentra atenuado y además al no infectarse la piel, éste no tiene acceso a los ganglios sensoriales. El zoster es por ello más frecuente en los niños que desarrollan rash como efecto secundario, 16%, que en los que no lo hacen, 2%. Se ha observado que el zoster en los vacunados que no desarrollan rash puede brotar en el lugar de la inoculación de la vacuna. Como la vacunación en los niños y adultos inmunocompetentes no suele producir rash secundario y la varicela es poco frecuente, es de preveer, y así lo han demostrado los trabajos, que la incidencia de zoster sea excepcional en este grupo. Otro hecho observado es que después de la administración de una segunda dosis de vacuna en los pacientes leucémicos, la incidencia de zoster es menos frecuente que en los que sólo han recibido una dosis, lo que indica que el efecto booster de la vacuna previene el desarrollo de zoster.

### **¿Los virus vacunales podrían transmitirse secundariamente a contactos susceptibles, con un especial peligro para personas de alto riesgo?**

La transmisión del VVZ vacunal a partir de niños sanos, en caso de



producirse sería excepcional. Alrededor del 17% de los contactos íntimos de pacientes leucémicos inmunizados adquieren el virus vacunal a través del exantema postvacunal, en tales condiciones la enfermedad es leve y solo se adquiere a partir de estrechos contactos con los pacientes ya que el contagio por vía respiratoria es prácticamente nulo.

### **Una vez administrada la vacuna de la varicela, ¿cuánto tarda el paciente en estar inmunizado?**

La inmunización que produce la vacuna de la varicela es prácticamente inmediata, no existe una regla igual para todos los individuos, pero si parece ser que todos los pacientes mayores de 12-15 meses responden mejor que los adolescentes y los adultos a los que se recomienda poner dos dosis mejor que una. Incluso se han hecho ensayos clínicos en pacientes recién infectados a los que se ha administrado la vacuna y se ha podido evitar la enfermedad o reducir de forma importante su sintomatología.

### **Si no has tenido alergia a la administración de otras vacunas, ¿qué posibilidades tienes de tener alergia a la vacuna de la varicela?**

Si un niño no ha tenido reacciones especiales con otras vacunas,

no implica que con esta vacuna no tenga las descritas en la ficha técnica de la misma y que son leves, como son: lesiones similares a las de la varicela en un número más reducido, algo de fiebre, o malestar, aunque su frecuencia de aparición es muy pequeña.

### **¿La vacuna se puede adquirir en la farmacia con receta médica normal, o necesita ser sellada por el inspector?**

La vacuna es de uso hospitalario, lo que quiere decir que sólo se puede administrar por las farmacias de hospitales o clínicas y sus indicaciones de la ficha técnica son para niños con enfermedades de base en los que la varicela compromete gravemente su vida. Esto no quiere decir que la vacuna de la varicela se deba limitar a este tipo de niños. Está incluida en el último calendario de vacunaciones sistemáticas recomendado por la Asociación Española de Pediatría para todos los niños susceptibles de pasar esta enfermedad.

### **¿Se dispensa en alguna oficina de farmacia de la calle. Cómo puede hacerse?**

La vacuna de la varicela sigue siendo una vacuna de uso exclusiva-

mente hospitalario. La venta directa en farmacias es irregular. Actualmente se está pendiente de que la Administración Sanitaria atienda a las recomendaciones del CAV para incluirla en el Calendario Vacunal subvencionado por el Sistema Nacional de Salud.

**Si la vacuna de la varicela está a la venta en ciertas farmacias, ¿qué se debe contestar a los padres, cada vez más numerosos, que preguntan sobre la posibilidad de ponérsela en el centro de salud comprándola por su cuenta? Si existiera una infrecuente y lejana complicación de la varicela, ¿qué ocurre del contacto con familiares con inmunodeficiencias, embarazadas, madres y cuidadoras? ¿Cuál sería la situación del Pediatra al recomendarla si la venta es irregular?**

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) se ha pronunciado por la inclusión de la vacuna antivariélica en el calendario vacunal universal. Sin embargo hasta que llegue el momento de dicha inclusión, que se nos asegura será próximo, las autoridades sanitarias sólo admiten las indicaciones de dicha vacuna en determinados pacientes con riesgo que hayan sido diagnosticados en un hospital y cuyos servicios hayan indicado la vacunación. No es misión

del CAV velar por el cumplimiento o denunciar las trasgresiones a las instrucciones que dimanen de la administración sanitaria.

**La vacuna antivariélica comercializada en España no es exactamente la misma que actualmente se usa en EE.UU. y que se encuentra incluida en el calendario vacunal de ese país. Parece ser que la vacuna disponible en España no está aprobada para su uso por la FDA y que no existen suficientes estudios para aconsejar su introducción en el calendario vacunal, no siendo extrapolables los estudios realizados con la vacuna que sí está aprobada en EE.UU. Teniendo en cuenta estos datos ¿es oportuno insistir en la inclusión de esta vacuna en el calendario vacunal en España? ¿Está indicada la vacunación en niños sanos, sin factores de riesgo asociados?**

La vacuna de la varicela utilizada en los Estados Unidos es una vacuna atenuada, liofilizada, de la cepa Oka que contiene 10.000-15.000 unidades formadoras de placas y se administra por vía subcutánea. Está comercializada por la casa MSD con el nombre de «Varivax®», requiriendo para su conservación -15 °C. La comercializada en España también es de virus atenuados de la cepa Oka,

propagados en células diploides humanas, liofilizadas, para administración subcutánea y contiene aproximadamente el mismo número de unidades formadoras de placas que la de los Estados Unidos. Está comercializada por la casa GSK con el nombre de «Varilrix®» y puede conservarse entre +2 y +8 °C. Tanto la eficacia protectora como la seguridad es muy similar en ambas vacunas. El hecho de que se comercializaran unas en unos países y otras en otros países se debe a razones económicas y comerciales más que a razones de eficacia y seguridad. Por estas razones nos parece conveniente para evitar la enfermedad en niños sanos, seguir insistiendo en su inclusión en el calendario vacunal de la AEP y recomendarla para niños sanos sin factores de riesgo, y evitarles pasar la enfermedad y sus posibles complicaciones que no son infrecuentes.

### ¿Tiene utilidad el administrar a algunos niños sanos la vacuna de la varicela, mientras no se haga una campaña masiva?

Vacunar a un niño con la vacuna de la varicela tiene una utilidad individual evidente al ser eficaz en prevenirle la enfermedad de forma segura. Desde el punto de vista colectivo es claro que el beneficio de

erradicar la enfermedad o de disminuir notablemente su incidencia, está en función directa del número de vacunados en la comunidad. En definitiva tiene un beneficio claro para los niños que la reciben.

### ¿Qué grado de evidencia soporta la recomendación de la AEP sobre la administración universal de la vacuna de la varicela?

La recomendación universal de la vacuna de la varicela hecha en el calendario vacunal recomendado por la AEP soporta el siguiente grado de evidencia: Actualmente se dispone de una buena evidencia para recomendar la implantación de una sola dosis de vacuna en niños entre los 12 y 15 meses y administrar un recuerdo a los niños entre los 2 y los 12 años para prevenir la enfermedad causada por el virus de la Varicela-Zoster. Recomendación de categoría A y nivel de evidencia (1,11-2). Se dispone de pruebas razonables para justificar la vacunación de los adolescentes y adultos susceptibles de pasar la enfermedad. Recomendación de categoría B y un nivel de evidencia (11-1, 11-2). En pacientes mayores de 12 años y basados en datos inmunológicos, se deberán administrar dos dosis separadas de 4 a 8 semanas, para conseguir

mayor efectividad que con tan solo una dosis.

### **¿En qué países está incluida la vacunación contra la varicela en el calendario de vacunaciones sistemáticas en la infancia?**

La vacunación de la varicela se autorizó para su uso sistemático en la infancia por primera vez en Japón y Corea en el año 1989, posteriormente la FDA, en 1995, autorizó la vacunación en EE.UU. incluyéndola en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la infancia en Enero de 1997. Actualmente está también incluida en el calendario oficial de inmunizaciones en Canadá, Finlandia y Uruguay. En Alemania, el Comité del Instituto Robert Koch, encargado de elaborar las recomendaciones sobre inmunizaciones, indica la vacunación de adolescentes susceptibles de 12 a 15 años, y señala que la vacunación universal se realizará cuando esté disponible la vacuna tetravírica.

En España en 1984 se comercializó la primera vacuna de la varicela para su utilización exclusiva en pacientes inmunodeprimidos. En 1998 se autorizó una nueva vacuna como especialidad farmacéutica de uso hospitalario, con unas indicaciones restringidas para la inmunización de pacientes de alto riesgo y

de sus contactos inmediatos. El CAV de la AEP recomienda su inclusión en el calendario de inmunizaciones sistemáticas (2001-2002), así como los Comités de Expertos en Vacunaciones de las Consejerías de Cataluña (1999) y de Ceuta (2002).

### **Si se administra la vacuna de la varicela en un intervalo inferior a un mes de la vacunación con triple vírica ¿se debe repetir alguna de las dosis de vacuna?**

Si la vacunación se ha realizado simultáneamente, el mismo día, con jeringas y lugares anatómicos diferentes, no se produce ninguna interferencia antigénica entre ambos preparados. Si no es así, el intervalo entre las dos vacunas debe ser como mínimo de 30 días, ya que la vacuna del sarampión puede producir una disminución transitoria de la respuesta de la inmunidad celular. En estos casos se ha observado un aumento de la incidencia de varicela modificada de 2.5 veces. Por tanto si el intervalo entre ambas vacunas es inferior a 1 mes, se recomienda administrar una segunda dosis de la vacuna de la varicela transcurrido dicho periodo de tiempo.

La administración simultánea o no de la vacuna de la varicela con las vacunas DTP, antipoliomielítica.

Antihepatitis B, y anti Hib no se asocia a pérdida de inmunogenicidad ni de efectividad vacunal.

### **¿Se puede administrar la vacuna de la varicela a los contactos de pacientes inmunodeprimidos? ¿Hay riesgo de transmisión del virus vacunal?**

Una de las indicaciones de la vacuna de la varicela es la inmunización de los contactos susceptibles de pacientes inmunodeprimidos, ya que la única forma de proteger a estos enfermos es asegurara la inmunidad de los convivientes. En este grupo se incluyen los familiares, personal sanitario y los cuidadores que los atienden.

El riesgo de transmisión del virus vacunal es remoto. Aunque el virus vacunal se ha aislado en las lesiones vesiculosas o maculopapulosas que aparecen en ocasiones como reacción adversa postvacunal (6-10% de los casos), su transmisión a los contactos es poco frecuente. Los niños leucémicos, al desarrollar con más frecuencia un exantema vacunal, tienen una capacidad de transmisión mayor (13-15% de los contactos familiares susceptibles). Sin embargo solo se han documentado tres casos de transmisión secundaria del virus vacunal a partir de pacientes sanos

En un caso un lactante de 12 meses con aproximadamente 30 lesiones vesiculosas transmitió el virus vacunal a su madre embarazada de 5-6 semanas; después de un aborto programado la reacción en cadena de polimerasa (PCR) no puso de manifiesto la presencia de virus vacunal.

### **¿Puede administrarse la vacuna de la varicela a las personas infectadas por el VIH?**

Las personas infectadas por el VIH se pueden vacunar de la varicela si están asintomáticos o con sintomatología leve, no tienen una inmunodepresión grave, y su porcentaje de linfocitos CD4 es igual o superior al 25%.

### **¿Se puede vacunar de varicela a un niño cuya madre esté embarazada de 10 semanas?**

Sí. Las personas susceptibles que viven con una mujer embarazada susceptible pueden ser vacunada. La única precaución a tener en cuenta es el caso de que aparezca un exantema vacunal, ya que en ese caso teóricamente el virus vacunal puede transmitirse a la embarazada y al feto. Por este motivo y aunque la frecuencia de este hecho es excepcional, se recomienda la separación del vacunado y la embarazada sus-

ceptible hasta la curación de las lesiones.

### **Si un niño padece una varicela a las 24 horas de la administración de la vacuna, ¿hay que revacunarlo?**

No. Aunque la vacuna de la varicela produce una disminución transitoria de la inmunidad, no interfiere con la inmunogenicidad de la vacuna. En general las enfermedades febriles agudas justifican el retraso de la vacunación, pero el motivo es por si se produce una reacción vacunal, que pudiera agravar la enfermedad de base o considerar como una reacción secundaria a la vacuna, una complicación de la propia enfermedad.

### **¿Deben vacunarse de varicela los adultos?, ¿cuál es la pauta correcta?, ¿son necesarias dosis de recuerdo en la inmunización de la varicela?**

Los adolescentes mayores de 12 años y los adultos susceptibles son un grupo de riesgo de padecer una varicela grave, con unas tasas de complicaciones, ingresos hospitalarios y de letalidad más elevadas que la población pediátrica. La letalidad viene condicionada, casi siempre, por la neumonía varicelosa, que es más frecuente en fumadores y emba-

razadas. Por tanto, la vacunación está totalmente indicada en los adultos susceptibles.

La pauta vacunal en el adulto es de dos dosis de 0,5ml, separadas por un intervalo de 4 a 8 semanas, administradas por vía subcutánea.

Por el momento no se recomienda la revacunación de la varicela.

Como resumen podríamos apuntar que a la hora de indicar la utilización sistémica de una vacuna debemos estudiar aspectos clínico, económicos y epidemiológicos. Los objetivos de una vacuna frente a la varicela son tres: 1.- proteger a los niños normales frente a las complicaciones de la varicela. 2.- proteger a los adultos normales frente a las complicaciones de la varicela. 3.- proteger a los niños inmunodeprimidos frente a la infección por varicela diseminada. Estos tres puntos están ampliamente cumplidos con la vacuna existente. En la actualidad se dispone de datos de control evolutivo de niños japoneses normales correspondientes a un periodo de más de 20 años, en los que se pone de manifiesto la persistencia ininterrumpida de la inmunidad humoral y celular, así como de la eficacia de la vacuna. Además la incidencia de Herpes Zoster postvacunal no ha sido superior a la que se observa después de la varicela natural.

En cuanto a los aspectos económicos, los estudios revisados nos muestran cómo los costes económicos que suponen para la Sociedad la enfermedad, superan ampliamente los costes que generarían la vacunación sistémica de la misma, con un ahorro cinco veces superior a la cantidad invertida en la vacunación.

En cuanto a los aspectos epidemiológicos, son muchos los trabajos realizados en nuestro país en donde

se estudian los casos de complicaciones e ingresos hospitalarios realizados por complicaciones secundarias a la varicela, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, así como trastornos sociales secundarios a la varicela, que podrían evitarse con la vacunación. Por todo esto el Comité Asesor de Vacunas de la AEP, ha propuesto la inclusión de dicha vacuna en el calendario vacunal del 2003, por entender que dicha vacuna es de gran interés socio-sanitario.

# HEPATITIS A

## Introducción

La hepatitis A es una enfermedad inflamatoria del hígado causada por el virus de la hepatitis A (VHA). En la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitada y da lugar a inmunidad duradera. Sin embargo, hasta en el 15 % de los casos, la enfermedad puede durar varios meses y en el 0.01 % puede dar lugar a un cuadro de fallo hepático fulminante.

A menudo la hepatitis A es asintomática pasando desapercibida, especialmente en niños. La frecuencia de síntomas clínicos aumenta con la edad. Cuando están presentes, los síntomas más frecuentes en niños son vómitos y diarrea, pudiendo ser confundidos con los de otras infecciones intestinales. De esta forma, los niños con infecciones asintomáticas juegan un importante papel en la transmisión de la infección.

En los adolescentes y adultos es más frecuente la presencia de ictericia y otros síntomas clásicos de hepatitis como orina oscura, cansancio y heces hipocólicas.

Típicamente, el curso clínico de la hepatitis A tiene cuatro fases:

- Periodo de incubación: suele durar unos 28 días (rango entre 15-50 días).
- Fase prodrómica: comienza 14-21 días después de la infección y dura aproximadamente una semana. Se presentan síntomas inespecíficos del tipo de fiebre, vómitos, letargia, pérdida de apetito, etc.
- Fase icterica: aparece coloración amarilla de piel y conjuntivas junto con orina oscura y heces claras. Puede durar desde varios días a varias semanas y puede estar acompañada de trastornos gastrointestinales, pérdida de apetito y febrícula. En esta fase los niveles séricos de bilirrubina y enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y transaminasas) están elevados y pueden detectarse anticuerpos contra el VHA de tipo IgM.
- Fase de recuperación: puede durar entre 6-12 meses, aunque



los parámetros bioquímicos vuelven a la normalidad antes. En suero aparecen anticuerpos contra VHA de tipo IgG que confieren inmunidad duradera.

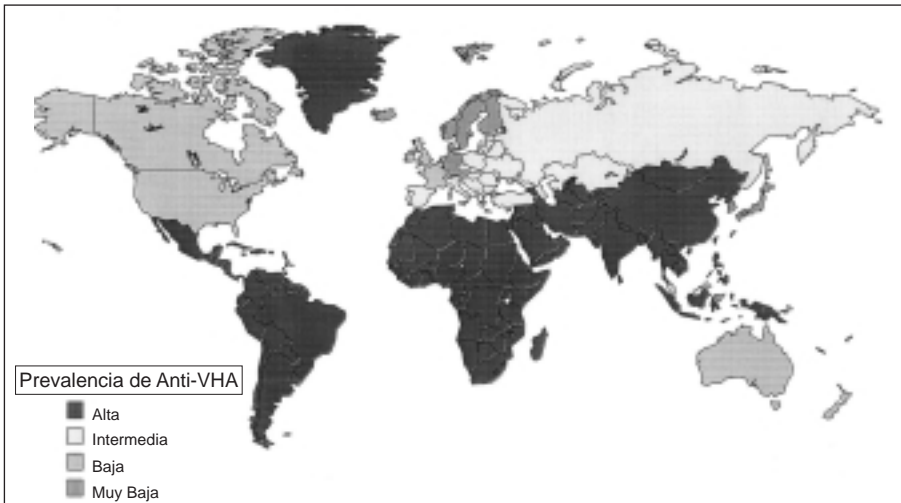
### ¿Qué características tiene el virus de la hepatitis A (VHA)?

El (VHA) es un picornavirus sin envoltura, de 27 nm de tamaño, consistente en una cadena de ARN rodeada por una cápside icosaédrica formada por cuatro proteínas virales. En las personas infectadas, el virus se replica en el hígado, siendo excretado en las heces a través de la bilis. Se ha descrito un solo serotipo y diversas variaciones genotípicas. El VHA no posee poder citopático, de manera que el daño celular está producido por la propia respuesta inmune celular del paciente. Se trata de un virus muy resistente a la inactivación, siendo infeccioso después de meses a temperatura ambiente y estable en medios ácidos. Igualmente resiste el calor moderado (60° durante una hora) y no es destruido en alimentos poco cocinados. Sin embargo se inactiva mediante cocción durante al menos cinco minutos, radiaciones ultravioleta y tratamiento con cloro (> 1mg/ml durante 30 minutos) y formaldehído (250 mcgr/ml).

### ¿Cuáles son la morbilidad y mortalidad de la hepatitis A?

La morbilidad y mortalidad de la hepatitis A aumentan con la edad, siendo la proporción de hospitalizaciones mayor en adultos que en niños, al igual que la hepatitis fulminante que se presenta en el 2.1 % de los casos de mayores de 40 años, con una alta mortalidad. En general la letalidad de la hepatitis A está en torno al 0.01 % siendo mayor en adultos.

La prevalencia de anticuerpos en la población general varía desde el 15 % de los países del norte de Europa hasta casi el 100 % en los países en desarrollo (**figura 1**). La prevalencia de infección está más relacionada con las condiciones socioeconómicas que con las características geográficas, pudiendo variar dentro de cada región. España ha sido clásicamente un país de elevada endemidad, presentándose la infección básicamente en la edad pediátrica. Sin embargo, en los últimos años, el patrón epidemiológico está cambiando, desplazándose la curva de seroprevalencia a la edad adulta debido a la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias y socioeconómicas. Debido a esto la hepatitis A ha dejado de ser una enfermedad de la infancia para convertirse en una enfermedad de adultos jóvenes y adolescentes. Las tasas de incidencia anual en nuestro país,



**Figura 1.** Distribución geográfica de la infección por VHA.

según los datos del sistema EDO, están en torno a los 5 casos/100.000 habitantes, aunque estas cifras probablemente sean mayores por la infradeclaración de casos. Sin embargo, en las comunidades de Ceuta y Melilla se han alcanzado tasas de 60.6 y 218.4 respectivamente.

### ¿Cómo se transmite la hepatitis A?

El ser humano es el único huésped natural del VHA, siendo transmitido fundamentalmente por la vía fecal-oral a través de agua o alimentos. Existen otras vías de transmisión menos frecuentes como a través de transfusiones de sangre o hemoderivados, uso común de jeringas o prácticas sexuales. El agua puede ser

contaminada por el VHA, especialmente en los casos en que no hay tratamiento adecuado del agua de consumo. La infección puede adquirirse a través del agua o de los productos no cocinados preparados usando esta agua, como ensaladas y frutas. También puede adquirirse la infección con la ingesta accidental de agua en piscinas no tratadas adecuadamente. Se han descrito numerosos brotes de hepatitis A en relación con la ingesta de bivalvos del tipo de ostras, mejillones y almejas crudos o poco cocinados, quienes filtran una importante cantidad de agua, así como otros pescados. Otra vía de transmisión puede ser la ingesta de alimentos crudos o poco cocinados preparados por una persona infectada, aún cuando el producto

haya sido congelado antes de su consumo. En el caso de la transmisión persona a persona, la infección puede adquirirse a través de cualquier objeto en contacto con la boca. Este tipo de transmisión es frecuente en colegios, guarderías, prisiones, hospitales, residencias y otras instituciones cerradas.

### ¿Cómo se diagnostica la hepatitis A?

La hepatitis A no puede ser diferenciada clínicamente del resto de hepatitis agudas víricas. Por este motivo, los datos epidemiológicos son de gran importancia a la hora de establecer la sospecha etiológica. De manera general, podremos encon-

trar un cuadro sugestivo de hepatitis acompañado de alteraciones en la bioquímica hepática con elevación de transaminasas y de fosfatasa alcalina. La presencia de anticuerpos contra el VHA de tipo IgM confirma el diagnóstico y significa infección reciente. A diferencia de la hepatitis B, el VHA no produce infección crónica ni estado de portador. El hallazgo de anticuerpos de tipo IgG significa infección pasada y por tanto curada (*figura 2*).

### ¿Existe tratamiento para la hepatitis A?

En el momento actual no existe ninguna terapia antiviral efectiva

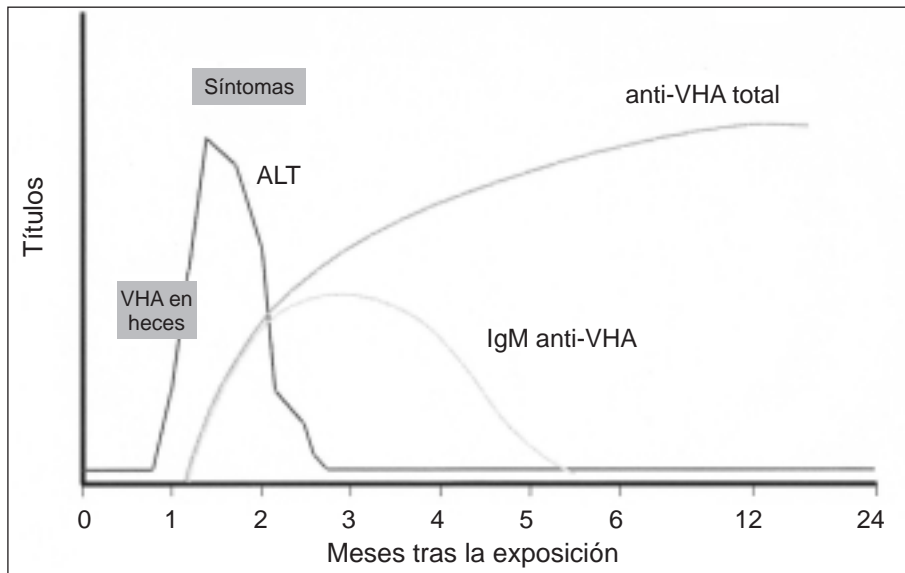


Figura 2. Evolución marcadores Hepatitis A.

contra el VHA. El tratamiento de la enfermedad no complicada está limitado a los cuidados de soporte junto a la prevención de la diseminación de la enfermedad. Los cuadros complicados de insuficiencia hepática aguda grave con necrosis hepática masiva precisan cuidados intensivos hospitalarios, pudiendo precisar trasplante hepático en algunos casos debido a la alta mortalidad de este cuadro.

### ¿Cuáles son los factores de riesgo para la infección por el VHA?

El principal factor de riesgo lo constituye el bajo nivel socioeconómico y las condiciones higiénico sanitarias deficientes. A pesar de ello, ocurren casos de hepatitis A en áreas con baja endemicidad y buenas condiciones higiénico sanitarias, por lo que se han identificado algunos factores de riesgo. En la mayoría de casos en los que se identifica algún riesgo, éste suele ser el contacto con una persona infectada dentro de un brote epidémico. Otros factores de riesgo menos frecuentes pueden ser viajes a regiones de alta endemicidad, contacto homosexual, uso de drogas intravenosas y consumo de aguas contaminadas. Este último factor es frecuente en los casos de desastres naturales y guerras donde la distribución de aguas resulta complicada.

La mejoría de las condiciones sanitarias en algunos países en los últimos 20-30 años ha provocado que en zonas donde la práctica totalidad de los niños resultaban infectados en edades tempranas, la prevalencia de anticuerpos anti-VHA haya caído con desplazamiento de la infección a edades superiores, donde el riesgo de infecciones severas es mayor. Este cambio epidemiológico ha sido descrito en numerosos países entre los que se encuentra España.

### ¿Cómo se puede prevenir la hepatitis A?

Debido a que en los países industrializados cada vez se contrae menos la enfermedad en edades tempranas, el porcentaje de personas no protegidas en edades adultas es cada vez mayor. El aumento del número de individuos susceptibles hace más fácil la diseminación de la infección y la aparición de cuadros de mayor gravedad, por lo que las medidas de prevención resultan de gran importancia. La prevención comprende medidas higiénicas y sanitarias, inmunización pasiva y la vacunación.

Las medidas higiénicas y sanitarias incluyen el uso de agua debidamente tratada para consumo, lavado o preparación de alimentos, instalación o mejoría de sistemas de eliminación de residuos fecales, control

de la distribución de alimentos posiblemente infectados y mejoría de las medidas personales de higiene. Sin embargo, algunas de estas medidas no son suficientes por sí solas para el control de la diseminación, especialmente en el caso de niños pequeños donde acciones como el lavado de manos son difíciles de controlar.

### ¿Cómo debe realizarse la inmunización pasiva?

En algunos casos puede utilizarse inmunoglobulina humana polivalente para uso muscular (IGIM) de manera profiláctica para prevenir la infección por VHA. Este tipo de profilaxis confiere inmunidad a través de la inyección intramuscular de un purificado de inmunoglobulina de tipo IgG procedente de un gran número de donantes. Sin embargo, tras la administración, el nivel de anticuerpos decae rápidamente limitando la inmunidad a un periodo de entre 2 y 5 meses con una eficacia en torno al 85 %. Otro tipo de inconveniente de esta forma de profilaxis es la posibilidad de transmisión de enfermedades a través de plasma humano, de manera que algunos países no tienen aprobada su utilización para este propósito. La mayor utilización de la inmunoglobulina polivalente en la

prevención de la hepatitis A ha sido en los casos de profilaxis postexposición. En estos casos debe administrarse en las dos semanas posteriores al contacto. Si el intervalo es superior a 15 días no está indicada la IGIM. Tras la administración, la concentración máxima de anticuerpos séricos se produce 48-72 horas después. La dosis de 0.02 ml/kg confiere protección durante 3 meses y una dosis de 0.06 ml/kg durante un máximo de 5 meses. También puede aplicarse en recién nacidos de madres que tengan enfermedad aguda por VHA o en personas que requieran protección y que presenten contraindicaciones para la vacuna.

Es posible que también la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a las dosis habituales (400 mg/Kg) proteja frente a la infección por VHA, pero no se ha definido su eficacia protectora ni la duración de la protección.

### ¿Qué medidas deben tomarse en la administración de (IGIM)?

Tras la administración de IGIM como profilaxis para hepatitis A, debe retrasarse la administración de la vacuna contra triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) durante al menos 3 meses y la de varicela al menos 5 meses. Igual-

mente, habrá que valorar cuidadosamente los beneficios de la IGIM en los casos en que se haya recibido la vacunación triple viral en las últimas dos semanas o tres semanas en el caso de la varicela. Si se administrara dentro de este tiempo, la persona debe ser revacunada una vez pasados tres meses en el caso de triple viral o 5 meses en el caso de varicela.

## ¿Qué vacunas contra hepatitis A están disponibles en nuestro país?

En la actualidad, en nuestro país existen varias vacunas disponibles de virus inactivados (**tabla I**) con varias presentaciones tanto para niños como para adultos según la dosificación del antígeno. También existe una vacuna comercializada combinada contra las hepatitis A y B (Twin-

Vacuna (laboratorio)	Presentaciones (edades)	Presentación. Administración	Esquema vacunal
Havrix® (GSK)	– Havrix 1440 UE (a partir de 19 años) – Havrix 720 UE (1-18 años de edad)	Suspensión para inyección. Jeringa precargada, 0,5 ml IM (720 UE) ó 1 ml (1440 UE) Agitar antes de usar. No congelar	2 dosis. 0, 6-12 meses
Vaqta® (Aventis Pasteur MSD)	– Vaqta 25 (2-17 años de edad) – Vaqta 50 (a partir de 18 años de edad)	Suspensión para inyección. Jeringa precargada, 0,5 ml IM (Vaqta 25) ó 1ml (Vaqta 50). Agitar antes de usar. No congelar	2 dosis. 0, 6-12 meses
Epaxal® (Berna)	– A partir de 2 años de edad	Suspensión para inyección. Jeringa precargada. 0,5 ml IM. Agitar antes de usar. No congelar	2 dosis. 0, 6-12 meses
Twinrix® (GSK) Vacuna combinada hepatitis A+B	– Pediátrico (1-15 años de edad) – Adultos (a partir de 16 años de edad)	Suspensión para inyección. Jeringa precargada, 0,5 ml ó 1 ml IM. Agitar antes de usar	3 dosis. 0, 1, 6 meses En viajeros adultos puede emplearse la pauta acelerada 0, 7, 21 días con refuerzo a los 12 meses

**Tabla I.** Los estudios clínicos muestran características similares entre las distintas vacunas en cuanto a eficacia y reactogenicidad.

rix®) de gran interés en circunstancias que requieran la inmunización contra estas dos infecciones.

### ¿Cuáles son la pauta y vía de administración recomendadas?

Se deben administrar dos dosis separadas por un intervalo entre 6 y 12 meses de duración. En el caso de que se utilice la vacuna combinada hepatitis A+B deben administrarse 3 dosis (0-1-6 meses). La administración es intramuscular y debe realizarse en región deltoidea en el caso de adultos y niños grandes y en cara anterolateral de muslo en niños pequeños. No se recomienda la administración en zona glútea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con trombocitopenia y otras alteraciones de la coagulación que produzcan sangrado.

### ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la hepatitis A?

La vacunación induce formación de anticuerpos en casi la totalidad de los vacunados con dos dosis separadas por 6-12 meses. Con una sola dosis, el 95 % de los niños vacunados presentan anticuerpos protectores a las 2-4 semanas de la administración. Aunque no existen datos de seguimiento a largo plazo, se estima que la duración de la protección es aproximadamente de 15-20 años.

### ¿Cuáles son las contraindicaciones para la administración de la vacuna de la hepatitis A?

La vacuna no debe administrarse a sujetos que padecen hipersensibilidad a cualquiera de los componentes así como en personas que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad en una dosis previa. Al igual que otras vacunas, la administración debe postponerse en personas que padecen enfermedad febril aguda. Sin embargo, las infecciones menores no la contraindican. Puede administrarse en pacientes VIH positivo y otras inmunodeficiencias, aunque algunos de estos casos pueden requerir dosis adicionales para conseguir unos niveles adecuados de protección. No se han realizado estudios sobre su efecto durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, como el resto de vacunas inactivadas, los riesgos para el feto o lactante pueden considerarse mínimos. La vacuna no debe administrarse a niños menores de un año por la posibilidad de que aún persistan anticuerpos maternos.

### ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de la vacuna de la hepatitis A?

En general, la vacuna es bien tolerada. En diversos estudios clínicos

controlados se monitorizó la presencia de efectos adversos en los cuatro días siguientes a la administración. La frecuencia de estos efectos es menor cuando se utiliza la vacuna como recuerdo de una dosis previa y no difiere de otras vacunas que utilizan como coadyuvante el hidróxido de aluminio. La mayoría de los efectos adversos comunicados fueron de carácter leve y no duraron más de 24 horas. Pueden presentarse reacciones locales del tipo de dolor, tumefacción y enrojecimiento en el lugar de la inyección aproximadamente en el 4% de los casos. Los efectos sistémicos descritos fueron dolor de cabeza, malestar, vómitos, fiebre, náuseas y pérdida de apetito variando entre 0.8% y 12.8% según los estudios. En casos excepcionales se han descrito fatiga, diarrea, mialgias, artralgias, reacciones alérgica y convulsiones como efectos adversos de la vacuna.

### ¿Dónde se realiza la vacunación contra hepatitis A de manera universal?

En nuestro país no se realiza la vacunación sistemática de la población infantil frente a hepatitis A salvo en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla debido a las altas tasas de incidencia registradas en estas regiones. Desde octubre de 1998 Cataluña desarrolla un programa de vacunación universal contra hepati-

tis A y B de manera combinada a los niños de 12 años de edad.

En el calendario de vacunaciones recomendado en EEUU se incluye la vacunación frente a hepatitis A en ciertas áreas a partir de los dos años de edad, donde la tasa de incidencia supera los 20 casos/100.000 habitantes. Otros países como Israel han iniciado recientemente un programa de vacunación universal en niños.

### ¿Cuáles son las indicaciones de vacunación frente a la hepatitis A?

Las indicaciones de vacunación contra hepatitis A incluyen los siguientes grupos:

- Viajeros internacionales a áreas de endemicidad intermedia o alta
- Varones homosexuales con contactos sexuales múltiples
- Uso de drogas vía parenteral
- Hemofílicos
- Contacto directo con pacientes con hepatitis A
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no depuradas
- Personal sanitario de hospitales e instituciones cerradas
- Personal de guarderías infantiles
- Pacientes con hepatopatía crónica.



## ¿Cuáles son las recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en guarderías?

Según la circular 12/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo se considera como grupo de riesgo para la hepatitis A al “personal de guarderías infantiles” recomendando la vacunación en todos los trabajadores de estos establecimientos. En estos supuestos los menores de 30 años podrían vacunarse directamente si no presentan contraindicaciones y en los mayores de esta edad es aconsejable la determinación analítica de anti-VHA de tipo IgG previamente.

Igualmente, según las recomendaciones del Comité Asesor de Vacuna de la AEP y de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, deben vacunarse los niños con edades comprendidas entre los 12 y 36 meses que acuden a guarderías antes de su ingreso, teniendo siempre en cuenta que la edad mínima de vacunación es 12 meses. Igualmente se recomienda realizar una información necesaria a los padres sobre los beneficios de la vacunación así como disponer en cada guardería de un registro actualizado de los niños vacunados frente a hepatitis A con el fin de facilitar las actuaciones sanitarias en un posible brote epidémico.

## ¿Cómo se realiza la profilaxis en los casos de exposición al VHA?

La vacunación contra la hepatitis A se ha demostrado eficaz en la interrupción de brotes epidémicos ocurridos en la comunidad, guarderías, hospitales, prisiones e instituciones cerradas. Los contactos domiciliarios, sexuales, dentro de instituciones cerradas, de guarderías, etc deben recibir una dosis de (IGIM) dentro de las dos semanas posteriores al contacto, siempre que no estén inmunizados previamente. Según algunos trabajos, la administración de vacuna frente hepatitis A como profilaxis postexposición es eficaz en los tres días posteriores al contacto. Sin embargo, con los datos disponibles en la actualidad, la vacuna debe administrarse junto con la IGIM en los casos de contacto con enfermos que además pertenezcan a grupos de riesgo o en zonas donde la vacunación se realice de manera sistemática. En estos casos deberá administrarse las inyecciones en sitios anatómicos distintos.

## ¿Puede administrarse la vacuna de la hepatitis A de manera simultánea junto con otras vacunas?

No se han descrito interferencias al administrarse conjuntamente con otras vacunas siempre que se realice

con diferentes agujas y jeringas y en sitios anatómicos distintos. Igualmente, la administración concomitante con una inmunoglobulina estándar no afecta a la proporción de seroconversión, pero puede tener como resultado un título ligeramente inferior de anticuerpos que cuando se administra la vacuna sola.

### ¿Qué medidas deben tomarse ante un viaje urgente a una zona de alta endemia para VHA?

Los viajeros a zonas de endemicidad alta o intermedia para VHA deben vacunarse frente a hepatitis A. Normalmente, la vacunación ofrece protección a partir de las 2-4 sema-

nas desde su administración, por lo que si el viaje va a realizarse dentro de este margen debe administrarse además (IGIM) a la vez, en sitios anatómicos distintos. Si la persona ha recibido la vacuna un mes antes de la posible exposición no es necesario administrar IGIM. En caso de programar el viaje con suficiente antelación, en los mayores de 30 años es recomendable la determinación de anticuerpos antes de proceder a la vacunación. Por debajo de esta edad, parece que el cribado serológico prevacunal no es eficiente. De todas maneras, la vacunación de personas previamente inmunes no incrementa el riesgo de reacciones adversas.

# GRIFE

## Introducción

La Influenza o Gripe, es una enfermedad del tracto respiratorio que afecta a personas de todas las edades y condición social. Es una infección de gran importancia desde el punto de vista sanitario por su elevada morbi-mortalidad ya que es causa de múltiples visitas médicas, de neumonías y otras sobreinfecciones bacterianas, de hospitalizaciones y de muertes, cada año en el mundo.-La Gripe afecta anualmente al 10-20% de la población de los EE.UU. Produce en este país unas 110.000 hospitalizaciones y causa entre 10.000 y 40.000 muertes, de las cuales el 90% son personas mayores y ancianos. Se calcula que los costos médicos de la Gripe son de alrededor de 3.000 millones de dólares, al año, en EE.UU.

Aunque la Gripe se da sobre todo en niños pequeños y adultos jóvenes, el mayor número de hospitalizaciones se da en menores de 1 año y en mayores de 65 años.

La historia ha demostrado que las pandemias de gripe son reales y

conllevan riesgos potenciales devastadores. Durante las epidemias de Gripe, el 10-40% de los niños sanos se infectan y el 1% son hospitalizados. Muchas veces el diagnóstico de Gripe en el niño pequeño se confunde con la infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Por otra parte los niños pequeños son los que a menudo llevan la Gripe a casa y la contagian a las personas mayores con las que conviven.

El control de la Gripe, es extremadamente importante, debido a las altas tasas de infección, la carga económica que supone, y la mortalidad significativa que se produce en los grupos de riesgo.

## *¿Es la Gripe una enfermedad viral?*

Sí, la Gripe está causada por un virus que se aisló en 1933. Se trata de un virus RNA que pertenece a la familia de los Ortomyxovirus.

Hay tres tipos de virus de la Gripe: A, B y C. El virus A da lugar a formas epidémicas y en ocasiones pandémicas. El virus B ori-

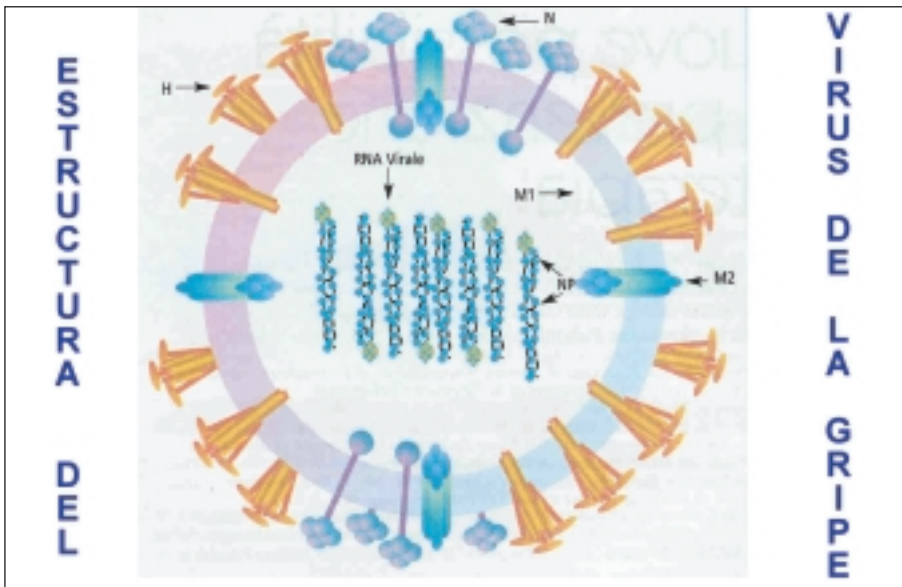
gina las formas esporádicas y pequeñas epidemias. El virus C tiene menor importancia epidemiológica y suele dar lugar a infecciones inaparentes.

### ¿Cuál es la estructura y constitución del virus de la Gripe?

El virus de la Gripe tiene la estructura que se muestra en la **figura 1**. Como podemos ver tiene un diámetro de 80-120 nm y presenta tres tipos de antígenos:

- la *nucleoproteína* (antígeno S) tipo específica y estable, idéntica en todas las cepas del mismo tipo, pero diferentes entre los virus A, B y C;
- la *hemaglutinina* (antígeno H), de la que existen tres variantes: H1; H2 y H3, subtipo-específica;
- la *neuraminidasa* (antígeno N), subtipo específico

El antígeno S, permite diferenciar los virus de la Gripe en A, B y C. Por una parte los antígenos N y



**Figura 1.** El virus de la Gripe contiene 8 segmentos de RNA que codifican 10 proteínas virales. Los segmentos de RNA, acoplados con la nucleoproteína (NP) y una polimerasa RNA dependiente, constituyen el core del virus, que está rodeado de un estrato proteico (proteínas M1 y M2). En la parte externa se encuentran las 2 proteínas virales: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).

H permiten la subdivisión en subtipos y cepas en los virus A y B, no existiendo subdivisión en los virus C.

Las H y N son glicoproteínas de superficie que forman proyección desde la doble capa fosfolipídica que cubre el núcleo viral y son la clave del mecanismo de infección del virus. La estructura antigénica de estas glicoproteínas, provoca una respuesta del sistema inmunitario del huésped con la producción de anticuerpos específicos, en respuesta a una infección o vacunación.

La H es necesaria para que el virus ataque a la célula huésped. La N está involucrada en la penetración y en la liberación de virus en la célula infectada.

El virus A se subclasifica en base a 3 subtipos H ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ) y 2 subtipos N ( $N_1$ ,  $N_2$ ). Los anticuerpos específicos contra estos distintos antígenos son lo que determinan la inmunidad frente a cada uno de los subtipos. Los anticuerpos anti-H neutralizan la infectividad del virus. Los anticuerpos anti-N, modifican la gravedad de la gripe.

El virus B también contiene H y N, pero no hay subtipos ya que estas glicoproteínas cambian más lentamente que las del virus A.

## ¿Son frecuentes las mutaciones en el virus de la Gripe?

Efectivamente, la capacidad de mutación de las glicoproteínas es la responsable de la variabilidad antigénica de los virus gripales, especialmente en el caso de las cepas gripales tipo A.

En estos virus se producen dos tipos de mutaciones o cambios antigénicos denominadas “*drift*” o *cambios antigénicos menores* (también llamados “*deriva antigénica*”) y “*shift*” o *cambios antigénicos mayores*.

Las mutaciones “*drift*” o menores ocurren en los virus A y B y estos cambios son más lentos en el B que en el A. Las mutaciones “*drift*” son mutaciones puntuales en las secuencias de nucleótidos que codifican los genes H y N, durante el ciclo de replicación viral. Es decir, se producen nuevas cepas en el ámbito del mismo subtipo. Ocurren cada 2-5 años. Cada nueva cepa causa epidemias más o menos grandes en las que más del 20% de la población puede resultar afectada, ya que el patrimonio de anticuerpos preexistentes es relativamente válido. Las cepas con mutaciones menores (*drift*) tienen los mismos subtipos H y N, pero tienen glicoproteínas diferentes en la superficie, lo cual hace que una persona pueda infectarse más de una vez y esto explica que las vacunas

deban adaptarse a las mutaciones menores que se producen.

Las mutaciones “*shift*” o cambios antigénicos mayores, solo se producen en el virus A y dan lugar a distintos subtipos H y N, originando un “número virus gripal” frente al cual la población no está protegida. Se producen cada 11 años. Esto ocurre cuando virus de la gripe de los pájaros o del cerdo interactúan con las cepas humanas o desarrollan la capacidad de infectar directamente a los humanos. Si estos virus con mutaciones mayores (*shift*) se transmiten de persona a persona, se producen las pandemias que afectan a millones de individuos, como ya ha ocurrido a lo largo de la historia, ya que el patrimonio de anticuerpos precedente resulta totalmente ineficaz.

### ¿Cómo se individualizan o denominan los virus de la Gripe?

Los virus de la Gripe se denominan según su tipo, su origen geográfico, su número de cepa, año de aislamiento y subtipos H y N.

Por ejemplo el: A/New Caledonia/20/99 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) se trata de un virus de la Gripe A, cuyo origen fue Nueva Caledonia, su número de cepa era 20, de aisló en 1999 y era del subtipo H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>.

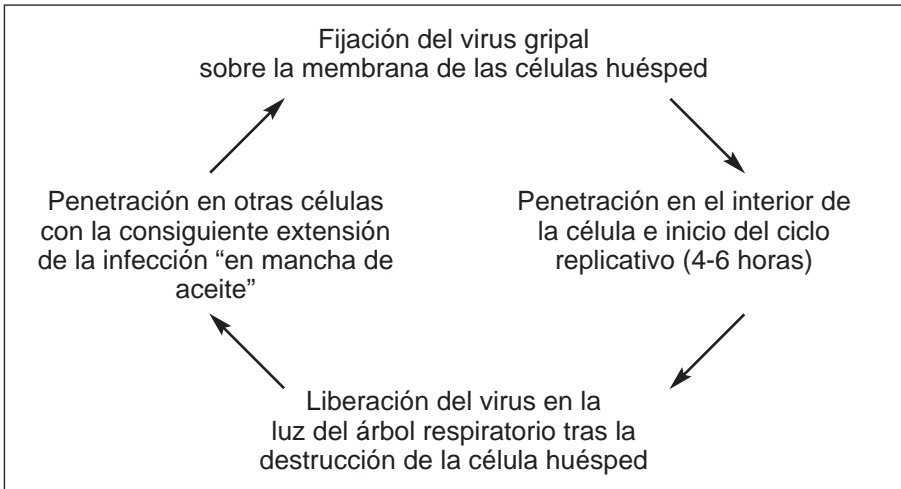
### ¿Cuál es el ciclo del virus en el interior de la célula huésped?

El virus gripal se implanta y replica en las células epiteliales de las vías aéreas superiores así como en otras del tracto respiratorio (células alveolares, glándulas mucosas) y en los macrófagos, siguiendo un ciclo como se recoge en la **figura 2**.

### ¿Cómo se transmite el virus de la Gripe?

El virus de la Gripe se disemina a través de partículas de aerosoles, pero también de forma directa a través de secreciones respiratorias. Un individuo infectado puede diseminar la infección a múltiples personas. El periodo de incubación de la Gripe es de 1-4 días, seguidos de una rápida aparición de los síntomas y una persona tiene capacidad de infectar desde un día antes hasta cinco días después del comienzo de estos últimos. Los niños y las personas inmunodeprimidas diseminan el virus de la Gripe durante más largos periodos de tiempo, (por ejemplo: los niños pueden ser contagiosos más de 6 días antes del inicio de la infección, lo que incrementa fuertemente la transmisibilidad de la misma).

Los virus gripales tienen una extraordinaria capacidad de difusión.



**Figura 2.** Ciclo del virus gripal en el interior de la célula huésped.

Las epidemias suelen alcanzar su acmé a los 15 días de aparecer los primeros casos y puede llegar a afectar al 40% de la población. Los niños en edad escolar son los primeros en enfermar.

La Gripe suele observarse en los meses fríos, de Octubre a Marzo.

### ¿Cuáles han sido las pandemias de Gripe más importantes?

A lo largo del siglo XX hubo epidemias de Gripe, que asolaron el planeta y alguna de ellas tuvo una extraordinaria repercusión.

Por ejemplo la mal llamada “Gripe Española” ya que no tuvo su origen en España, de 1918, produ-

jo más de 20 millones de muertos en todo el mundo, por lo que fue más mortífera que la I Guerra Mundial. En EE.UU. esta epidemia produjo más de 500.000 muertes sobre todo en adultos jóvenes y no existe todavía una explicación a este hecho.

Otras pandemias importantes de Gripe por virus A ( $H_2N_2$ ) se produjeron en 1957 (Gripe Asiática); en 1968 (Gripe de Hong Kong) por el subtipo  $H_3N_2$  y la Gripe rusa de 1977 por el subtipo  $H_1N_1$ . Esta última fue una pandemia benigna y afectó sobre todo a personas que nacieron después de los años 50.

En la **tabla I** se recogen las principales epidemias de Gripe desde 1889.

**Tabla I. VIRUS GRIPALES**

**Prevalencia de los principales subtipos y cepas causantes de Epidemias desde 1889 a 2000.**

<b>SUBTIPO</b>	<b>TIPO A</b>	<b>Periodo de prevalencia</b>
H2N2 (A2)		1889
Hsw1N1 (A0)	Gripe española (?)	1918
H1N1 (A0)	A/PR/8/34	1933-46
H2N1 (A1)	A/F/M/1/47	1947-57
	A Japón/305/57	
H2N2 (A2)	Gripe asiática	1957-68
H3N2 (A2)	Gripe Hong Kong	1968-72
H3N2 (A2)	A/Port Chalmers/1/73	1973-75
H3N2 (A2)	A/Victoria/3/75	1975-78
Hsw1N1	A/New Jersey/8/76	1976
H3N2	A/Texas/1/77	1977-78
H1N1	A/URSS/90/77	1977-78
H3N2	A/Bangkok 1/79	1979-81
H1N1	A/Brasil/11/78	1979-82
H3N2	A/Bélgica/2/81	1981-83
H3N2	A/Filipinas/2/82	1982-85
H3N2	A/Chile/1/83	1983-85
H3N2	A/Christchurch/4/85	1985-87
	A/Taiwan/1/86	
H1N1	A/Singapur/6/86	1986-96
H3N2	A/Sichuan/2/87	1987-88
H3N2	A/Shangai/11/87	1989-90
H3N2	A/Inglaterra/427/88	1989-90
H3N2	A/Pekín/353/89	1991-92
H3N2	A/Pekín/32/92	1993-94
H3N2	A/Johanesburgo/33/94	1995-96
H3N2	A/Wukan/359/95	1996-97
H1N1	A/Bayern/7/95	1996-97
	<b>TIPO B</b>	
B	B/Victoria/102/85	1985-86
B	B/Quingdao/102/91	1993-95
B	B/Pekín/187/93	1995-97
	<b>TIPO C</b>	
C	C/Taylor/1223/47	1947



## ¿Hay niños y adolescentes de alto riesgo para la Gripe?

Ya hemos comentado como por su epidemiología, la Gripe es una enfermedad de gran interés en Pediatría, sobre todo en los niños muy pequeños, menores de 1 año, los cuales en las epidemias de Gripe generan tantas hospitalizaciones como los adultos con factores de riesgo. La severidad de los síntomas clínicos, es por lo general, mayor que la observada en ancianos. La fiebre suele ser más alta, y otros síntomas como, los gastrointestinales, otitis media y miositis, son más frecuentes. Los niños también se identifican como uno de los principales vectores de la transmisión de la Gripe en la comunidad. Se ha demostrado que los niños en edad escolar, son la vía principal de introducción de la Gripe en el seno familiar, ya que los ratios de infección gripal son de 2 a 4 veces mayores en niños en edad escolar que en adultos. Los niños, liberan una mayor cantidad de virus gripal durante más tiempo que los pacientes de otros grupos de edad, contribuyendo, en mayor medida, a la diseminación de la Gripe. Además existen pacientes infanto-juveniles que son de alto riesgo y que por lo tanto deben ser vacunados anualmente, tales como:

- niños y adolescentes con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, incluida el asma

- niños y adolescentes con enfermedad metabólica crónica, enfermedad renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión incluidas infección VIH y cáncer
- niños y adolescentes en tratamiento prolongado con Aspirina
- niños por debajo de 2 años
- adolescentes gestantes que estarán en el 2º ó 3º trimestres de gestación durante la estación epidémica

Asimismo la vacunación antigripal se deberá administrar a los adultos en las siguientes situaciones:

- mayores de 55 años
- mujeres que estén en el 2º o 3º trimestres de embarazo durante la estación gripal
- trabajadores sanitarios y personas que pueden transmitir la enfermedad a otras de alto riesgo tales como trabajadores de Instituciones geriátricas, cuidadores y familiares de enfermos crónicos, de personas mayores, etc.

## ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la Gripe?

La Gripe puede tener manifestaciones clínicas de muy variada naturaleza. Sin embargo, la forma clásica

ca cursa con fiebre elevada (38-40°C), de comienzo agudo, escalofríos, tos, rinorrea, dolor de garganta, malestar, mialgias, cefalea, anorexia, etc.

En los niños la Gripe también puede manifestarse con crup, bronquiolitis, conjuntivitis, enfermedad febril inespecífica. En los niños pequeños y lactantes puede cursar con un síndrome simil-sepsis o con un cuadro gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc.

En el adulto las manifestaciones clínicas son similares aunque algunos síntomas y signos predominan en determinadas edades (**tabla II**).

La Gripe suele tratarse de una enfermedad autolimitada, de varios días de duración aunque se pueden prolongar durante semanas la tos y la sensación de malestar. En los sujetos inmunodeprimidos la evolución es más prolongada.

### ¿Cuáles son las principales complicaciones de la Gripe en la edad pediátrica?

La Gripe suele predisponer a Otitis media aguda (OMA) en más del 20% de los niños menores de 6 años y estas OMA son bacterianas en 2/3 de los casos. Por esto toda

OMA asociada a Gripe, debe ser tratada con antibióticos. Otras complicaciones de la Gripe son: exacerbación del asma, de la fibrosis quística, de las neumopatías crónicas. Asimismo puede complicarse la gripe con una bronquiolitis, neumonía por el virus de la Gripe o por sobreinfección bacteriana; con miositis (sobre todo por virus B); con miocarditis, mielitis transversa, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones febriles y con síndrome de Reye en los niños que reciben Aspirina. A pesar de estas complicaciones, en muchos países, solamente se vacunan anualmente la mitad o menos de los pacientes de alto riesgo.

Debemos sospechar una complicación en caso de persistencia del síndrome febril. Las más habituales de todas las anteriormente referidas son las neumonías bacterianas secundarias a la infección viral que se produce como consecuencia de la afectación de los mecanismos de defensa del aparato mucociliar y de las lesiones necróticas de la mucosa respiratoria que facilitan la colonización bacteriana, especialmente en las personas de edad avanzada y en los que presentan factores de riesgo. Estas neumonías bacterianas que complican la Gripe suelen deberse a *S. aureus*, *H. influenzae b* y *S. pneumoniae*.

**Tabla II. FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS Y SIGNOS DE LA GRIPE EN NIÑOS Y ADULTOS.**

SIGNOS Y SINTOMAS	NIÑOS %	ADULTOS %
Comienzo súbito	66*	46
Manifestaciones sistémicas		
Fiebre elevada	93	71
Cefalea	81	72
Anorexia	69*	37
Malestar	68	67
Astenia	37	64•
Mialgia	33	62•
Síntomas respiratorios		
Tos	86	90
Rinorrea	67	82
Odinofagia	62	62
Obstrucción nasal	54	52
Rinitis	38	67•
Afonía	22	37
Tos productiva	19	41•
Otros síntomas		
Dolor abdominal	31*	0
Vómitos	26*	7
Náusea	23*	4
Diarrea	2	0
Temperatura axilar máxima		
≤ 37,7° C	11	13
37,8 – 38,8° C	29	58•
≥ 39,9° C	60*	29
Hiperemia conjuntival	61	56
Hiperemia faríngea	60	68
Hiperemia y edema de mucosa nasal	50	64
Rinorrea	38	20
Adenopatía cervical	38*	8
Estertores y/o roncus	2	0
Exudado faríngeo	1	0

(\*) significativamente más frecuente en niños  
(•) significativamente más frecuente en adultos

Tomada de Azzari C et al (2000).

Estas sobreinfecciones bacterianas son las responsables de la mortalidad que acompañó a determinadas epidemias, como la mal llamada “Gripe española”, que en la época pre-antibiótica produjo 20 millones de muertes en todo el mundo.

### ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de Gripe?

El diagnóstico de Gripe se basa en la clínica y en las pruebas de laboratorio. La prueba fundamental es el aislamiento y cultivo viral previa aspiración nasofaríngea, tampón faríngeo o expectorado. Sin embargo se trata de un método costoso, que requiere un laboratorio bien equipado y una espera de varios días.

Existen *test diagnósticos rápidos*, aunque su negatividad no excluyen el diagnóstico de Gripe (**tabla III**); *cultivos virales* que necesitan días; *PCR* (reacción en cadena de polimerasa) que se aplica en investigación y en laboratorios de salud pública y *serología*, que requiere dos muestras y que siempre se trata de un diagnóstico retrospectivo.

### ¿Cuál es el tratamiento de la Gripe?

Como hemos adelantado la Gripe suele ser una enfermedad autolimitada y el tratamiento es sintomático con aporte de líquidos, reposo y a fin de aliviar los síntomas constitucionales (fiebre, mialgias, cefalea,

**Tabla III. GRIPE. Test diagnósticos rápidos**

Test y Productor	Método	Gripe detectada
Directigen Flu A (Becton Dickinson)	Enzimo inmunoensayo	A
Directigen Flu A+B (Becton Dickinson)	Enzimo inmunoensayo	A o B (*)
Flu OIA (Biostar)	Inmunológico óptico	A y B
Quick Vue (Quidd)	Inmunoensayo con AC monoclonales	A y B
ZstatFlu (Zyme Tx)	Colorimetría Neuroaminidasa	A y B

(\*) Directigen Flu A+B es la única prueba disponible que puede diferenciar la Gripe A de la Gripe B.

dolor de garganta, etc.) con Acetaminofeno. Se debe evitar la administración de Aspirina, por su posible relación con el síndrome de Reye, aunque este cuadro también se ha visto cuando se han administrado otros antipiréticos. El uso de antibióticos, debería restringirse a las infecciones bacterianas secundarias o a la profilaxis en personas de alto riesgo, como son, los pacientes con Fibrosis Quística.

### ¿Cuándo está indicada la terapia antiviral en la Gripe?

La terapia antiviral en la Gripe, está indicada en las siguientes situaciones:

- niños y adolescentes no embarazadas con riesgo elevado de complicaciones
- niños y adolescentes con Gripe grave
- pacientes con situaciones familiares, sociales o escolares especiales, tales como exámenes importantes, viajes o competiciones atléticas
- pacientes que estén en contacto con personas de alto riesgo cuyo tratamiento puede reducir el riesgo de transmisión.

En caso de indicarse tratamiento debe iniciarse en las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas de la enfermedad.

El tratamiento debe durar 5 días o hasta 24-48 horas, después de la resolución de los síntomas. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe prolongarse.

### ¿Qué antivirales se utilizan en el tratamiento de la Gripe?

En la actualidad disponemos de 4 drogas antigripales:

- Amantidina
- Rimantadina
- Oseltamivir
- Zanamivir

Si se administran en las primeras 48 horas de la enfermedad disminuyen la fiebre y la intensidad de los síntomas, reducen la duración de la enfermedad, la posibilidad de transmisión y el riesgo de complicaciones bacterianas.

La *Amantidina* y la *Rimantadina* son los *antigripales clásicos* y solo son eficaces contra el virus A. Actúan bloqueando la proteína M2, que es necesaria para la iniciación de la replicación viral. Ambas drogas se dan por vía oral.

Los *nuevos antigripales* son *Zanamivir* y *Oseltamivir* los cuales son activos frente a los virus A y B y actúan inhibiendo la neuraminidasa.

## ¿Cómo debe hacerse la elección de los antigripales?

La elección de un antigripal debe basarse en:

- el tipo de virus A ó B, que produce la Gripe

- el costo del tratamiento
- los posibles efectos secundarios
- el perfil de seguridad

En la **tabla IV** se recogen las indicaciones de los distintos antigripales, su presentación, indicaciones y dosificación.

Tabla IV. TERAPIA ANTIVIRAL FRENTE A LA GRIPE					
Tipo de Gripe	Preparado	Fórmula	Edad aprobada por la FDA	Dosificación por la FDA	Comentarios
A	Amantidine (Symmetrel)	Tabletas (100 mg) Jarabe (50 mg/5 mL)	> 1 año para tratamiento o profilaxis	1-9 años: 5 mg/kg/día (en 2 dosis), sin superar 150 mg/día > 10 años: 100 mg/2 veces al día	Reducir dosis en pacientes con insuficiencia renal En niños $\geq 10$ años, con peso < 40 kg., la dosis debería ser de 5 mg/kg/día
A	Rimantidina (Flumadine)	Tabletas (100 mg) Jarabe (50 mg/5 mL) Jarabe (50 mg/5 mL)	$\geq 13$ años: tratamiento $\geq 1$ año: profilaxis	1-9 años: 5 mg/kg/día (en 2 dosis), sin superar 150 mg/día $\geq 10$ años: 100 mg (2 veces al día)	Considerar uso de Rimantidina para el tratamiento en niños < 13 años. Reducir dosis en paciente con aclaramiento de creatinina en $\leq 10$ mL/m o en caso de insuficiencia hepática grave. En niños $\geq 10$ años con peso < 40 kg, la dosis debería ser de 5 mg/kg/día
A y B	Oseltamavir (Tamiflu)	Cápsulas (75 mg) Solución (12 mg/m)	$\geq 1$ año: tratamiento $\geq 13$ años: profilaxis	Tratamiento: $\leq 15$ kg.: 30mg x 2/día 15-23 kg.: 45 mg x 2/día 24-40 kg.: 60 mg x 2/día > 40 kg.: 75 mg x 2/día Profilaxis ( $\geq 13$ años) 75 mg x 1 al día	Reducir la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/m
A y B	Zanamivir (Relenza)	Inhalador (5 mg) ampollas en polvo	$\geq 7$ años para tratamiento	$\geq 7$ años: 10 mg (2 ampollas), 2 veces al día	

## ¿Qué posibles efectos secundarios tienen los antigripales?

Los viejos preparados Amantidina y Rimantidina bloquean la proteína M2 y de esta forma impiden la iniciación de la replicación viral.

La Amantidina al actuar sobre las catecolaminas tiene efectos secundarios de tipo neurológico tales como insomnio, ansiedad y depresión en el 10-15% de los pacientes especialmente en los que tienen insuficiencia renal. Incluso si se consiguen altas concentraciones en suero pueden producirse alucinaciones y convulsiones.

Rimantidina produce efectos secundarios neurológicos solo en el 2% de los pacientes.

Tanto Amantidina como Rimantidina pueden dar lugar a manifestaciones gastrointestinales. Ambos preparados desarrollan resistencias rápidamente en el 25-35% de los pacientes tratados.

Los nuevos antigripales Zanamivir y Oseltamivir inhiben la neuraminidasa y son eficaces frente a los virus A y B de la Gripe. Zanamivir tiene pocos efectos secundarios, aunque puede dar lugar a broncoespasmo y reducción del flujo pulmonar en pacientes con neumopatía de base. Oseltamivir puede producir náuseas y vómitos en el 10-20% de los pacientes que lo usan.

Aunque Zanamivir y Oseltamivir también pueden desarrollar resistencias lo hacen con menor frecuencia que los antigripales clásicos.

## ¿Qué son las vacunas inactivadas contra la Gripe?

En la actualidad hay tres tipos de vacunas inactivadas contra la Gripe (**figura 3**).

El primer tipo contiene virus enteros inactivados que son muy inmunogénicos pero al ser enteros altamente reactogénicos, lo que limita su aplicación y por eso ya no se comercializan en España. El segundo tipo son las vacunas de virus inactivado fragmentado (split), que son menos reactogénicas que las de virus enteros. El tercer tipo corresponde a las vacunas formadas por subunidades y están compuestas por los antígenos de superficie, del virus de la Gripe, purificados H y N que varían en función de las cepas recomendadas cada temporada por la OMS. Estas vacunas son mucho menos reactogénicas que las anteriores, aunque también son menos inmunogénicas.

## ¿Qué mejoras se han conseguido en las vacunas antigripales?

Los intentos de incrementar la inmunidad, aumentando la canti-

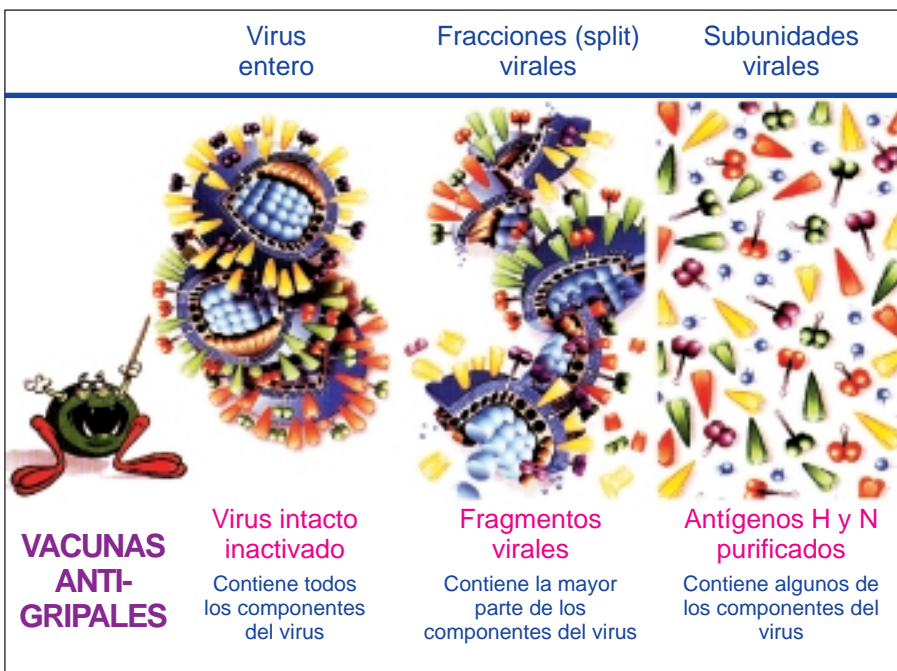


Figura 3.

dad de antígeno por dosis, no siempre producen una mejoría en la respuesta de los anticuerpos. Con el fin de disminuir la reactividad y de mejorar la inmunogenicidad de las vacunas se han llevado a cabo distintas modificaciones.

Recientemente se ha producido una vacuna antigripal, ya comercializada en España, que está compuesta por los antígenos de superficie inactivados (H y N) a los que se ha añadido como adyuvante MF59 con lo que esta vacuna de subunidades ha mejorado su inmunogeni-

dad aunque sigue siendo reactivogénica.

Por otra parte se ha desarrollado una vacuna compuesta por antígenos de superficie inactivados con virosomas, que actúan como adyuvantes y sistemas de liberación de antígenos (transportadores) mejorando la inmunogenicidad y evitando la reactividad de los adyuvantes tradicionales como el MF59. Estos virosomas, constituyen una nueva generación de adyuvantes, cuyas características permiten una óptima presentación de los antígenos.



nos simulando la vía natural de infección del virus de la Gripe, induciendo una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular.

Otros avances en las vacunas antigripales corresponden a las formas de administración intranasal que están desarrollando distintos grupos de trabajo, con virus atenuados “adaptados al frío”, que tienen grandes perspectivas de futuro ya que: inducen inmunidad a nivel de la mucosa nasal y respiratoria alta; es especialmente eficaz en niños pequeños; su administración intranasal es muy cómoda, evita pinchazos y aumenta su cumplimiento y tienen leves y escasos efectos secundarios.

### ¿Cómo se administra la vacuna antigripal inactivada?

Los virus de la Gripe crecen en huevos de pollo y posteriormente vienen purificados e inactivados. La producción de estos virus es consecuencia de un largo proceso. Estas vacunas suelen contener 3 cepas de virus (habitualmente 2 de tipo A y 1 de tipo B) y su composición se modifica de acuerdo a las mutaciones observadas y que se prevén para el próximo invierno.

La vacuna inactivada se administra por vía intramuscular y sus dosis

varían con la edad. En los niños menores de 12 años se debe dar la forma “split” (de virus fraccionados), o la vacuna de, subunidades o subviriones ya que la vacuna del virus entero es más reactogénica en niños pequeños.

También se puede dar la nueva vacuna de subunidades adyuvada con virosomas, válida para todas las edades a partir de los 6 meses. Esta vacuna tiene buena inmunogenicidad y muestra una baja reactogenicidad local.

En la **tabla V** se recogen las recomendaciones de la vacuna antigripal inactivada en niños y en la **tabla VI** las dosis de vacuna antigripal inactivada que deben administrarse, dependiendo de la edad.

### ¿Qué efectos secundarios tiene la vacuna antigripal inactivada?

Estas vacunas suelen tener pocos efectos secundarios, salvo una moderada inflamación en el lugar de la inyección que aparece en el 25% de los casos.

Manifestaciones sistémicas del tipo de fiebre, mialgias, malestar, etc. pueden verse en niños vacunados por primera vez. Estos síntomas pueden observarse 6-12 horas después de la vacunación y suelen durar 1-2 días. Conviene recordar que no

**Tabla V. RECOMENDACIONES DE LA VACUNA ANTIGRI PAL  
INACTIVADA EN NIÑOS**

<b>Población</b>	<b>A quién vacunar</b>	<b>Cuándo empezar a vacunar</b>
Individuos con riesgo elevado de infección o de enfermedad grave o complicaciones	Niños ( $\geq 6$ meses) y adolescentes con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, incluida asma	Octubre
	Niños ( $\geq 6$ meses) y adolescentes con enfermedad metabólica crónica, renal, hemoglobinopatía, inmunodepresión (incluyendo infección VIH, SIDA y cáncer)	Octubre
	Niños ( $\geq 6$ meses) y adolescentes que reciben Aspirina de forma prolongada	Octubre
	Lactantes entre 6-23 meses de edad	Octubre
	Adolescentes embarazadas que estarán en su 2 <sup>o</sup> -3 <sup>er</sup> trimestre de gestación en época epidémica	Octubre
Individuos que pueden Transmitir la Gripe a Personas de riesgo	Contactos familiares y cuidadores de niños desde el R.N. a los 23 meses	Octubre
	Contactos familiares y cuidadores de personas de alto riesgo	Octubre
	Cuidadores de salud y empleados de residencias	Octubre
Otros	Niños de 6 meses a 8 años que reciben la vacuna antigripal por primera vez	Octubre (2 <sup>o</sup> dosis, un mes más tarde)
	Residentes de Centros de Asistencia Sanitaria	Octubre
	Cualquier persona que quiera evitar la Gripe	Noviembre

**Tabla VI. VACUNA ANTIGRI PAL. DOSIS SEGÚN EDAD**

<b>Dosis recomendadas en distintas edades</b>			
<b>Edad</b>	<b>Producto</b>	<b>dosis</b>	<b>nº dosis</b>
6 - 35 meses	split o subunidad	0,25 ml	1 o 2
3 - 8 años	split o subunidad	0,5 ml	1 o 2
9 - 12 años	split o subunidad	0,5 ml	1
$\geq 13$ años	entero o split o subunidad	0,5 ml	1

En niños < 9 años que reciben la vacuna por primera vez se aconsejan 2 dosis.

se trata de una “gripe atenuada”, ya que la vacuna inactivada no contiene virus y por lo tanto no puede dar lugar a Gripe.

Rara vez las vacunas antigripales inactivadas dan lugar a urticaria, angioedema, asma y anafilaxia.

Por otra parte debemos señalar que las actuales vacunas antigripales no producen un riesgo elevado de síndrome de Guillain-Barré. Estos si ocurría anteriormente cuando se utilizaba la vacuna suina. Las actuales vacunas antigripales no tienen este riesgo y se produce 1 caso de síndrome de Guillain-Barré por cada millón de vacunas en mayores de 45 años.

### ¿Cuál es la eficacia de la vacuna antigripal inactivada?

El pico de protección se alcanza a las dos semanas de la vacunación y dura 4-6 meses. Se obtienen niveles de anticuerpos protectores en el 60-90% de los vacunados. La eficacia vacunal alcanza entre el 30-80% dependiendo de: la edad del paciente; de su capacidad para producir anticuerpos y del tipo y cepa utilizada en la vacuna. La vacuna es ineficaz en niños menores de 6 meses y es menos inmunogénica en las personas mayores.

La vacuna antigripal disminuye la incidencia de infecciones respiratorias altas, sobre todo de OMA, las pérdidas de escolaridad y laborales y toda la patología y complicaciones que se derivan de padecer la Gripe por lo que también tiene un evidente interés socio-económico, por la importante disminución de la carga económica que puede suponer.

### ¿Cuáles son las ventajas de las vacunas antigripales atenuadas con virus vivos?

Las vacunas vivas atenuadas, adaptadas al frío, se pueden administrar por spray por vía nasal. Estas vacunas fabricadas con cepas adaptadas al frío permiten la replicación viral en las vías respiratorias altas e inducen respuesta inmunitaria humoral y celular a nivel de mucosas. Sin embargo, al igual que todas las vacunas vivas atenuadas, es esencial obtener una atenuación estable que prevenga la reversión de la virulencia del virus.

Es una vacuna tan eficaz como la inactivada y es altamente inmunogénica ya a partir de los 15 meses de edad y produce anticuerpos a nivel de la mucosa respiratoria. Por otra parte al administrarse por vía nasal evita la vía parenteral, lo que siempre es un alivio dado el número de

inyecciones a los que hay que someter a los niños para cumplir con el calendario vacunal.

Como efectos secundarios la vacuna antigripal en spray nasal, pueden dar lugar a febrícula, rinorrea y congestión nasal en los siete días que siguen a su administración.

### ¿Cuándo están recomendadas las vacunas antigripales?

Hay que reconocer que todavía la vacuna antigripal tiene una escasa difusión, incluso entre las personas de riesgo.

En la **tabla VII** se recogen las recomendaciones de la vacuna antigripal inactivada en niños.

### ¿Qué interés tiene vacunar contra la Gripe a niños sanos?

Creemos que la vacunación antigripal se incluirá en los próximos años en los calendarios vacunales de los países desarrollados, en los niños sanos. Con esta política se disminuirá la morbilidad por Gripe, disminuirá la incidencia de OMA en niños, disminuirán las hospitalizaciones por Gripe, disminuirá la incidencia de Gripe en adultos (padres) y ancianos (abuelos) familiares de los niños y se perderán menos jornadas de trabajo y de escolaridad. No olvidemos que el riesgo de hospitalización para lactantes y niños sanos infectados por Gripe, es comparable al de los adultos mayores y es más elevada en los niños menores de 1 año.

**Tabla VII. INDICACIONES DE LA VACUNA ANTIGRIPAL EN NIÑOS**

**1. Sujetos en edad pediátrica que deben ser vacunados anualmente porque están afectados de:**

- a) Fibrosis quística, Asma y otros trastornos respiratorios crónicos
- b) Trastornos cardiocirculatorios
- c) Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías
- d) Paciente en tratamiento con inmunodepresores

**2. Sujetos en edad pediátrica con riesgo de complicaciones debidas a la Gripe, porque están afectados de:**

- a) Infección VIH
- b) Diabetes mellitus
- c) Patología renal o metabólica crónica
- d) Pacientes en tratamiento prolongado con Aspirina (AII, etc.)

**3. Personas que pueden entrar en contacto con sujetos de alto riesgo:**

- a) Personal sanitario en contacto con pacientes pediátricos
- b) Convivientes con niños de alto riesgo incluidos los hermanos
- c) Niños que viven con pacientes adultos de alto riesgo

## ¿Cuándo está indicada la quimioprofilaxis con antivirales en la Gripe?

La mejor profilaxis contra la Gripe es la vacunación y solo se utilizará quimioprofilaxis con Amantidina, Rimantadina o Oseltamivir, cuando no esté indicada la vacunación (**tabla IV**).

Dado que la quimioprofilaxis no interfiere con la vacunación, se puede utilizar conjuntamente en las epidemias o brotes de Gripe.

La quimioprofilaxis con Adamantinas (Amantadina y Rimantadina) previene contra la infección por virus A en el 50% de los casos y contra la enfermedad gripal clínica en el 70-90%.

La quimioprofilaxis con Oseltamivir, inhibidor de la neuraminidasa, tiene una eficacia similar.

El desarrollo de resistencias con la administración de Amantidina, no influye en una enfermedad gripal más grave ni en un mayor número de complicaciones.

## ¿Existen mitos sobre la Gripe?

Evidentemente, como en muchas otras enfermedades y situaciones clínicas, sobre la gripe existen una serie de mitos que deberían estar superados por la sociedad e incluso por los sanitarios. Por ejemplo:

- *hay quien cree que los niños no padecen Gripe: esto es un grave error ya que la Gripe produce un elevado número de hospitalizaciones e incluso muertes en niños, sobre todo en los menores de un año.*
- *solo las personas mayores deberían vacunarse contra la Gripe: tampoco esto es cierto ya que la vacuna antigripal está especialmente indicada en enfermedades cardiopulmonares incluida el asma, cáncer, diabetes, infección VIH/SIDA, que tienen riesgo de presentar complicaciones con la Gripe. También estaría indicada en todas las situaciones que se recogen en la **tabla VIII**.*
- *se puede padecer Gripe como consecuencia de la vacuna: es otro error ya que la vacuna inactivada no contiene virus vivos y por lo tanto no puede producir Gripe.*
- *los antibióticos permiten que la Gripe se cure antes: al ser la Gripe una enfermedad viral, la administración de antibióticos es, en principio, innecesaria. Sí debemos recurrir a ellos si se producen infecciones bacterianas secundarias. La Gripe deberá ser tratada con antivirales cuando se den las circunstancias en las cuales están indicadas.*

**Tabla VIII. PERSONAS EN LAS QUE ESTA INDICADA LA VACUNA ANTIGRIPIAL**

- Personas con más de 64 años
- Sujetos en edad pediátrica o adultos afectados de bronconeumopatías crónicas (comprendidos pacientes con asma), enfermedades crónicas renales y cardiovasculares, enfermedades hematopoyéticas, diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas, síndromes de malabsorción intestinal, fibrosis quística e inmunodeficiencias (incluida la infección VIH).
- Personas que trabajen en servicios públicos de atención colectiva
- Personal asistencial y contactos familiares de sujetos de alto riesgo
- Niños afectados de Fiebre Reumática o de otras patologías que requieran tratamientos prolongados con salicilatos (riesgo de Síndrome de Reye)

# VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

## Introducción

El virus respiratorio sincicial (VRS) es un mixovirus RNA, del género Pneumovirus, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae.

El VRS es un virus altamente contagioso, que puede sobrevivir hasta 7 horas en superficies no porosas. Se difunde con las secreciones nasofaríngeas de los individuos infectados por contacto directo o a través de las gotas de saliva. Las puertas de entrada del virus son la conjuntiva ocular y la mucosa nasal y oral. La transmisión se suele producir por contacto directo, pero también es posible a través de las manos o por contacto con objetos contaminados.

El VRS es un patógeno ubicuo capaz de causar grandes epidemias de bronquiolitis y neumonías, que afectan a todas las edades, especialmente a los niños pequeños en todo el mundo, tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados.

Una característica muy típica de estas epidemias es su marcado ritmo estacional, ya que sólo se presentan en los meses de invierno: en los países del hemisferio norte la mayor incidencia se da desde principios de noviembre hasta mediados de febrero.

La máxima morbilidad y gravedad se presenta en los niños menores de dos años. Se calcula que en los EE.UU. el VRS es responsable anualmente de 90.000 hospitalizaciones pediátricas y de 4.500 muertes infantiles. La posibilidad de que un niño de dos años haya sido infectado por el VRS es mayor del 95% y el riesgo de que un niño de un año haya sido hospitalizado en EE.UU. por una infección debida al VRS es del 2%. En España se estima que las infecciones por el VRS originan anualmente entre 15.000 y 20.000 visitas pediátricas de urgencia y de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones. El número de niños fallecidos por infecciones por el VRS se cifra en nuestro país entre 70 y 250 al año.

En los niños mayores y en los adultos la infección puede ser asin-

tomática o manifestarse simplemente como un resfriado común. Sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos de cualquier edad la infección puede revestir suma gravedad.

### ¿Por qué se llama “sincicial”?

La palabra “sincicial” procede de dos términos griegos: el adverbio “syn” que significa “con” y transmite la idea de “fusión”, y el sustantivo “cytos” que significa “célula”. Así queda descrita la principal lesión anatómopatológica que produce este virus: al destruir las membranas celulares en los puntos de contacto de unas células con otras se forman grandes masas protoplasmáticas que contienen los numerosos núcleos celulares que pertenecían a las células intactas: son los llamados “sincicios”.

### ¿Qué sabemos sobre el VRS?

Como ya hemos comentado, el VRS forma parte de la familia de los Paramixovirus, a la que también pertenecen los virus del Sarampión y de la Parotiditis. Los VRS son virus RNA relativamente grandes (150-300 nm), con envoltura de doble capa muy frágil. Tienen dos proteínas de superficie denominadas F y G de especial interés, ya que confieren al VRS sus características anti-

génicas induciendo la síntesis de anticuerpos neutralizantes.

La proteína F (fusión) es responsable de la penetración del VRS en la célula huésped y de la formación de sincicios.

La proteína G es una glicoproteína de gran tamaño responsable de la adhesión del virus a la célula que va a infectar y tiene capacidad de interactuar con la hemaglutinina (H) y con la neuraminidasa (N), aunque su receptor es todavía desconocido.

Los paramixovirus penetran por el aparato respiratorio y producen infecciones agudas que afectan sobre todo a la población infantil. Según su mecanismo patogénico se dividen en dos grupos perfectamente diferenciados: los que producen infecciones *localizadas* en las vías respiratorias (virus parainfluenza y VRS) y los que producen infecciones *generalizadas* (virus del sarampión y de la parotiditis).

Los paramixovirus que producen infecciones localizadas son los virus que más precozmente infectan al recién nacido. La inmunidad frente a estos virus depende de la existencia de anticuerpos en la mucosa respiratoria (IgA) y, en general, es poco intensa y de corta duración, por lo que las reinfecciones son frecuentes y la preparación de vacunas difícil.



El VRS es un virus muy frágil: se destruye rápidamente por la congelación por variaciones de pH y de la temperatura.

En base a sus diferencias antigénicas se identifican dos grupos principales de VRS: A y B, que se diferencian sobre todo en la glicoproteína G. Las diferentes secuencias de la proteína G dan lugar a 6 subgrupos en el grupo A y a tres subgrupos en el B.

No se han demostrado diferencias clínicas ni epidemiológicas entre ambos grupos, aunque es posible que haya unas cepas más virulentas que otras.

Los subgrupos predominantes pueden cambiar de un año a otro y esto explica la posibilidad de reinfección por distintos subgrupos.

### ¿Qué acción patógena desarrolla el VRS?

En general, el VRS se multiplica en la mucosa nasal o faríngea produciendo infecciones inaparentes detectables sólo por serología o bien cuadros banales de infección respiratoria alta. Sin embargo, en los pacientes de riesgo, tales como: lactantes pequeños, sobre todo prematuros, cardiopatas, sobre todo los que cursan con hipertensión pulmonar, en los que padecen displasia

broncopulmonar, inmunodeprimidos, etc. se afecta el tracto respiratorio inferior originándose un proceso inflamatorio a nivel bronquiolar con necrosis y descamación del epitelio celular junto a edema de la mucosa e hipersecreción que origina un cuadro de bronquiolitis que es la forma clínica más característica de infección por VRS en niños pequeños.

### ¿Cuáles son los factores que dan lugar a las formas graves de infección por VRS?

Las situaciones de riesgo para el desarrollo de formas graves de infección por VRS son: prematuridad, enfermedades congénitas (cardiopatías, neumopatías, inmunopatías, etc.), niños menores de 6 meses y niños con factores de riesgo social.

### ¿Qué cuadros clínicos presenta la infección por el VRS en el lactante pequeño?

En los niños menores de un año la primoinfección suele producir infecciones graves de las vías aéreas inferiores. Es responsable del 50% de las bronquiolitis y del 25% de las neumonías, cuadros no siempre fáciles de diferenciar. El pronóstico es especialmente grave en niños con antecedentes alérgicos familiares. El

VRS se ha relacionado con algunos casos de muerte súbita del lactante.

Según algunos estudios, los niños que han padecido cuadros de bronquiolitis durante la época de lactante presentan tres veces más disposición a padecer asma en edades posteriores que el resto de los niños. Otros estudios no corroboran estos resultados.

Excepcionalmente en lactantes y con mucha mayor frecuencia en niños mayores de tres años pueden producirse cuadros benignos de rino-faringitis y bronquitis. En los adultos el VRS puede dar sinusitis afebril con las manifestaciones clínicas de un catarro común; sin embargo, en bronquíticos crónicos y asmáticos puede ser causa de reactivaciones de sus patologías básicas.

### ¿Es contagioso el VRS?

Sí, mucho. El virus se elimina durante mucho tiempo, por lo que la propagación es muy fácil. Esto representa un importante problema en las salas de hospitalización pediátrica, sobre todo en las de cuidados intensivos.

La inmunidad que produce la infección es local en la mucosa respiratoria, vehiculada por una IgA, poco intensa y de corta duración, lo cual explica la frecuencia de reinfecciones. En general, las reinfecciones

son de curso más benigno que las primoinfecciones.

### ¿Cómo se contagia el VRS?

La única fuente de contagio es el paciente infectado, ya que no se ha demostrado su presencia en animales domésticos. Las secreciones de las vías respiratorias altas están muy cargadas de virus y son muy contagiosas. Sin embargo, la transmisión directa por gotitas no es el mecanismo más importante. Mucha mayor importancia tienen la contaminación de las manos y objetos que han estado en contacto con estas secreciones. Por esta razón hay que extremar las medidas higiénicas en el trato con estos niños (lavado de manos, uso de guantes, batas protectoras, etc.).

La eliminación de virus a través de las secreciones de los pacientes puede durar de 3 a 8 días, si bien en los lactantes muy pequeños se puede prolongar hasta 3 ó 4 semanas.

El virus persiste en las superficies de objetos contaminados durante varias horas y en las manos al menos durante media hora.

### ¿Cómo se diagnostica la infección por el VRS?

Existen métodos de diagnóstico rápido basados en la inmunofluores-

cencia y en el inmunoensayo enzimático en muestras de moco nasal. Son muy útiles en los Centros de Asistencia de Urgencias Pediátricas en épocas de brote epidémico. La sensibilidad de estos métodos puede llegar al 80 ó 90 %. Los resultados pueden estar disponibles al cabo de pocos minutos.

El aislamiento del virus en cultivos celulares de secreciones respiratorias requiere de 3 a 5 días. También se dispone de pruebas serológicas para confirmar la infección en pacientes con infección aguda y convalescentes, pero la sensibilidad es baja en los niños pequeños. A nivel experimental se han realizado pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, pero todavía no están disponibles comercialmente.

### ¿Hay algún tratamiento para las infecciones por el VRS?

Desde el punto de vista etiológico el único tratamiento que se ha ensayado ha sido la ribavirina en aerosol con resultados discordantes. Los mejores resultados se han obtenido cuando este tratamiento se ha instaurado muy precozmente, lo cual es posible sólo en casos excepcionales dada la inespecificidad de los síntomas iniciales. Por otra parte, es una medicación muy cara y no está exenta de efectos secundarios,

incluso entre el personal sanitario que atiende al paciente.

Mucha más importancia práctica tiene el tratamiento de soporte a base de administración suplementaria de oxígeno y ventilación mecánica cuando sea necesario. No se ha demostrado ningún beneficio con el tratamiento corticoideo ni con antibióticos.

### ¿Se puede prevenir la infección por el VRS?

En gran medida, sí. La profilaxis de exposición es una medida eficaz: evitar el contagio a base de extremar las medidas higiénicas con lavado de manos antes y después de tocar al niño infectado y evitar el hacinamiento de niños en poco espacio.

Respecto a la profilaxis de disposición hemos de hablar de la inmunización activa, hasta ahora sin grandes éxitos, y de la pasiva con anticuerpos monoclonales.

### ¿Existe una vacuna frente al VRS?

A pesar de los numerosos intentos realizados, hasta el momento no disponemos de una vacuna eficaz frente a las infecciones por el VRS.

Uno de los inconvenientes que tiene la preparación de una vacuna

anti-VRS es que ha de ser eficaz en los niños menores de tres meses, que es cuando la infección tiene más alta incidencia y mayor gravedad. Sin embargo, a estas edades pueden persistir algunos anticuerpos transmitidos desde la madre que neutralizarían la acción de la vacuna. Otro inconveniente sería la muy probable necesidad de administrar varias dosis de vacuna, dada la facilidad con que se presentan las reinfecciones.

Los primeros intentos de vacuna anti-VRS se hicieron a base de inactivar el virus con formalina. Los resultados fueron muy negativos, ya que los niños vacunados que se infectaron padecieron unas formas de enfermedad más graves que los no vacunados. Evidentemente, esta vacuna no llegó a utilizarse de forma masiva. La explicación de tan negativos resultados no está clara pero parece relacionada con la liberación de mediadores inflamatorios en el pulmón con el consiguiente daño pulmonar.

En la actualidad se están siguiendo tres líneas de investigación para conseguir una vacuna eficaz:

1.- *Vacunas con virus vivos atenuados por pases a baja temperatura y mutagénesis química.* Así se obtiene un virus que se replica con dificultad a la temperatura corporal. Estas vacunas se administran por vía nasal y estimulan tanto la inmunidad local secretora como la sistémi-

ca. Los pocos ensayos realizados con esta vacuna están dando resultados prometedores.

2.- *Vacunas de subunidades preparadas con la glicoproteína F o proteína de fusión purificada.* Hay preparados para usar por vía nasal y por vía intramuscular. También ofrecen resultados esperanzadores.

3.- *Vacunas preparadas por ingeniería genética y asociadas a vectores.* Están todavía en fases iniciales de investigación y no han pasado de la experimentación animal.

## ¿En qué situación se encuentra la inmunización pasiva?

Los primeros métodos de inmunización pasiva se realizaron con *gammaglobulina policlonal anti-VRS* para uso endovenoso. Se consiguieron unas gammaglobulinas con capacidad neutralizante seis veces superior a la de las gammaglobulinas endovenosas inespecíficas. Se administraban a dosis de 750 mg/kg una vez al mes durante la estación epidémica. Con ella se consiguió disminuir un 40% las hospitalizaciones debidas al VRS y un 50% los días de hospitalización y el número de días con oxígeno. Tiene el inconveniente de requerir la vía endovenosa, además de todos los problemas que lleva consigo el uso de inmunoglo-

bulinas humanas. Gran parte de estos inconvenientes se ven superados con el uso de anticuerpos monoclonales murinos.

### ¿Qué eficacia tienen los anticuerpos monoclonales en las profilaxis de la infección por VRS?

En espera de una vacuna segura y eficaz, la medida preventiva más oportuna frente a las infecciones por el VRS es la aplicación del anticuerpo monoclonal murino humanizado específico frente a la proteína F *Palivizumab*. Se administra una vez al mes a dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular y tiene unos efectos similares a los de la gammaglobulina policlonal sin muchos de sus inconvenientes. Su principal indicación son los niños con riesgo de padecer la infección por el VSR: grandes prematuros, displasias broncopulmonares y cardiopatías congénitas.

El *Palivizumab* previene la infección al impedir al VRS penetrar en

la célula y pasar de una célula a otra, dando lugar a la formación de sincicios.

Respecto a la gammaglobulina tiene la ventaja de la administración intramuscular una sola vez al mes con lo que se evita la sobrecarga de líquidos y los riesgos inherentes al uso de hemoderivados humanos.

Según las más prestigiosas Sociedades Científicas de Pediatría, en este momento la profilaxis con *Palivizumab* estaría altamente recomendada en lactantes y niños con broncodisplasia hasta los 2 años y en los prematuros con edad gestacional inferior a 28 semanas hasta 1 año de edad. También estaría recomendada en los prematuros con edad gestacional de 29 a 32 semanas en presencia de factores de riesgo (padres fumadores, hacinamiento, familias numerosas, etc.) hasta 1 año de edad y, a juicio del Pediatra, en los prematuros con edad gestacional de 33-36 semanas hasta los 6 meses de edad.



# VACUNAS COMBINADAS: HEXAVALENTES

## Introducción

Con el término de *Vacunas Combinadas* nos referimos a preparaciones en las que dos o más antígenos, pertenecientes a cepas diferentes de microorganismos patógenos que causan la misma enfermedad o a patógenos que causan enfermedades diferentes, se combinan físicamente en una sola preparación. Esto significa que los antígenos se administran de forma simultánea en la misma sede.

Cuando hablamos de *vacunas asociadas* se trata de vacunas físicamente separadas, que se administran en distintas sedes, con distintas jeringas, pero en el mismo acto médico. Por ejemplo cuando expresamos la administración de DTP/VPI nos referimos a la administración de una vacuna tetravalente combinada. Sin embargo DTP + VPI, serían vacunas asociadas de triple y antipolio inactivada, administradas por separado aunque en el mismo momento.

Las vacunas combinadas están cobrando un extraordinario interés, ya que la gran cantidad de vacunas disponibles en la actualidad supone

un mayor número de controles médicos y un gran número de pinchazos con el rechazo que esto supone por parte de los familiares y los niños. Las vacunas combinadas permiten mejorar el cumplimiento de los calendarios vacunales, incrementando de forma significativa las coberturas al disminuir estos inconvenientes. Evidentemente disponer de *vacunas hexavalentes* permite la posibilidad de proteger contra seis enfermedades: cuatro bacterianas y dos víricas, la cual es un hecho inimaginable hace solo pocos años. En la **tabla I** se recogen las principales ventajas de las vacunas hexavalentes.

## ¿Cuál es la composición de las vacunas hexavalentes disponibles en la actualidad?

Las vacunas hexavalentes combinan 6 distintos antígenos o si se quiere 6 distintas vacunas en una: DTPa/Hib/VPI/HB. Es decir la trivalente con Pertussis acelular, la Hib conjugada, la VPI y la Hepatitis B (**tabla II**).

VACUNAS HEXAVALENTE: DTP/a VPI/Hib/HB Principales ventajas
• Permite administrar seis vacunas distintas con una sola inyección.
• Permite administrar la vacuna antipertussis acelular con lo que disminuye significativamente la re-actogenicidad
• Permite administrar VPI, evitando los riesgos de la VPO
• Permite la incorporación de nuevas vacunas monovalentes
• Facilita la administración, mejora la aceptación, incrementa la cobertura, ahorra sufrimientos al niño y a su familia, disminuye el número de visitas, ahorra gastos de administración, de personal y de almacenamiento
• Es una vacuna altamente eficaz y segura
• Facilitará en consenso para llegar a la aplicación de un calendario vacunal único

Tabla I.

VACUNA HEXAVALENTE	}	DTPa	Acelular
		Hib	Conjugada
		VPI	Inactivada
		HB	

Tabla II. Vacuna hexavalente. Composición.

La vacuna hexavalente incorpora la Pertussis acelular (Pa) que es tan inmunógena como la Pertussis completa (Pw), pero mucho menos reactogena.

La vacuna Pertussis clásica de células completas (Pw) está constituida por *B. pertussis* inactivada y contiene centenares de antígenos diferentes que son los responsables de la reactogenicidad de la vacuna. Sin embargo la Pertussis acelular se obtiene utilizando los antígenos más importantes de la *B. pertussis* que

producen la enfermedad. En Inmunología estos antígenos se denominan *antígenos protectores* ya que es la respuesta inmunitaria dirigida contra ellos la que protege de la enfermedad. Entre los antígenos protectores debemos considerar:

- la *toxina pertúsica* (PT) o *linfotoxina*: contenida en la pared de la *B. pertussis*, es la responsable de los daños de la mucosa respiratoria que causa la tos que caracteriza a la enfermedad y cuando pasa al círculo da lugar



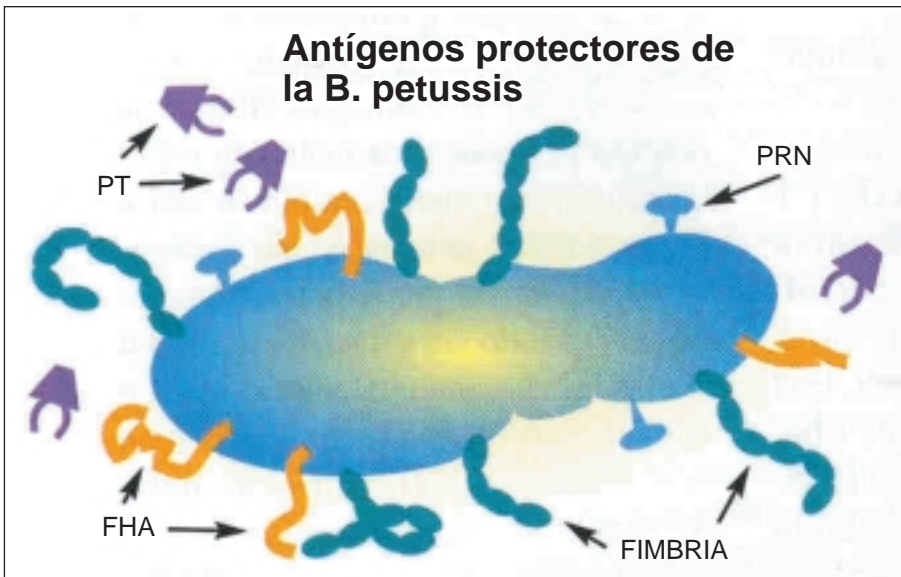
a la linfocitosis típica de la tosferina. La PT es una toxina que para formar parte de la vacuna debe ser inactivada con formaldehído, glutaraldehído y agua oxigenada, transformándose en un toxoide.

La *B. pertussis* se adhiere a las células de la mucosa respiratoria mediante unas moléculas de superficie que también forman parte de los antígenos protectores y para que la bacteria pueda causar la enfermedad es fundamental que se produzca esta adherencia, la cual es posible gracias a:

- la *hemaglutinina filamentosa* (HEF), la *pertactina* (PRN)

también llamada proteína 69 Da (p-69K Da) y las *fimbrias*, sobre todo los serotipos 2 y 3.

Existen distintas vacunas antiper-tussis acelulares disponibles en el mercado y unas contienen solo PT (monocomponentes); otras tienen PT + HEF (bicomponentes); otras contienen PT + HEF + PRN (tricomponentes) e incluso las hay con cinco elementos (PT + HEF + PRN + fimbrias 2 y 3) (**figura 1**). Algunos datos parecen sugerir que la Pa, es tanto más eficaz cuanto mayor sea el número de sus componentes, aunque otros estudios lo ponen en duda, por lo que más adelante analizaremos más detenidamente estos aspectos.



**Figura 1.** PT: toxina pertúsica; FHA: hemaglutinina filamentosa; PRN: pertactina (p-69kDa).

La vacuna hexavalente también incorpora la vacuna conjugada frente a *H. influenzae b*.

### Antes de seguir analizando la vacuna hexavalente ¿qué se entiende por una vacuna conjugada?

Como sabemos los antígenos polisacáridos como *H. influenzae b*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, se comportan de forma distinta a los antígenos proteicos. De hecho los antígenos polisacáridos solo vienen reconocidos por los linfocitos B. Se trata por tanto de antígeno timo-independientes, que solo dan lugar a anticuerpos (AC) de tipo IgM, con escasa afinidad, que no son capaces de inducir memoria inmunológica y que además no son capaces de dar respuesta inmunitaria, ni siquiera de tipo IgM, en menores de 2 años. Los antígenos de *H. influenzae b*, *N. Meningitidis* y *S. pneumoniae* son antígenos polisacáridos y como tales se comportan como timo-independientes. Esta limitación que tienen los antígenos polisacáridos de estos gérmenes ha sido afortunadamente superada gracias a la moderna tecnología de las llamadas *vacunas conjugadas*. Conjugando la molécula polisacárida con un *transportador* o *carrier proteico*, por ejemplo toxoide tetánico, se transforma de antígeno timo-independiente en antígeno timo-dependiente y por lo tanto con

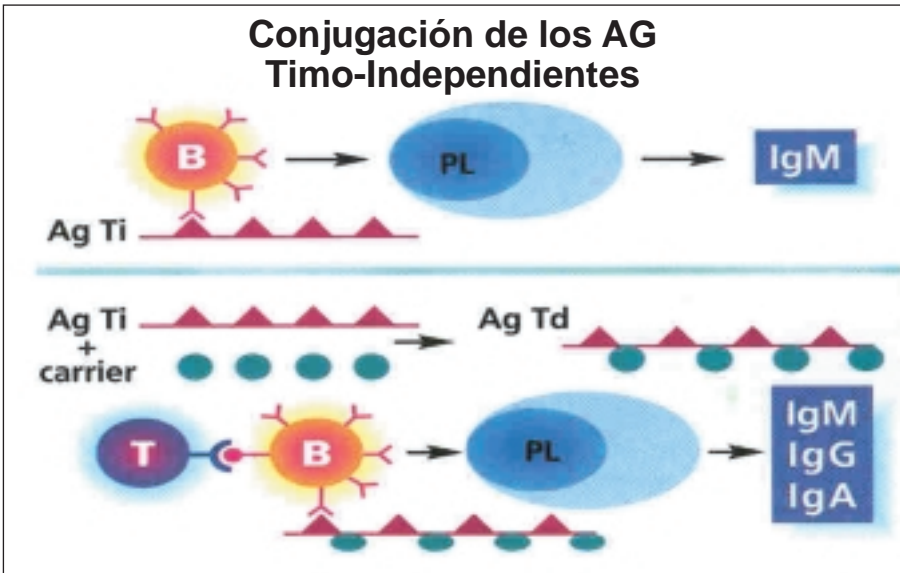
capacidad de dar lugar a la formación de anticuerpos incluso en niños menores de 2 años y de inducir memoria inmunológica y por lo tanto respuesta secundaria (**figura 2**).

### ¿Qué otros componentes tienen las vacunas hexavalentes?

Otro componente de la hexavalente es la vacuna antipolio inactivada (VPI), que en los países donde se ha erradicado la Poliomieltitis, tiene evidentes ventajas respecto a la vacuna antipolio oral (VPO). En la **tabla III** se recogen las características de la VPO y VPI.

El principal inconveniente que tiene en la actualidad la VPO en los países desarrollados es la posibilidad de producir una Poliomieltitis Paralítica Asociada a Vacuna (PPAV). La VPO contiene virus vivos atenuados que pueden mutar y dar lugar a formas neurovirulentas. Este virus mutante puede causar una PPAV con un cuadro clínico superponible al de la Poliomieltitis producida por el virus salvaje. Esta PPAV puede afectar tanto a los que reciben la VPO como a los contactos que se infectan por la excreción oral o fecal del virus por los vacunados. El riesgo de PPAV es muy remoto (1 de cada 2,5 millones de dosis de VPO administradas), pero es mucho más elevado en los sujetos inmunodeprimidos.

## Conjugación de los AG Timo-Independientes



**Figura 2.** B: linfocitos B; T: linfocitos T; Ag Ti: antígeno timo-independiente; Ag Td: antígeno timo-dependiente; PL: plasmacélula; IgM; IgG, IgA: inmunoglobulina M, G, A; ● “carrier” proteico ▲▲▲ antígeno polisacárido-independiente.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS VACUNAS ANTI-POLIOMIELITIS		
	SABIN (VPO)	SALK (VPI)
Tipo de virus	Vivo atenuado	Muerto
Suministración (vía)	Oral	Inyectada
Inmunidad sistémica	Elevada	Elevada
Inmunidad mucosa	Elevada	Moderada
Inmunidad población	Presente	Ausente
Competición ecológica con los virus salvajes	Presente	Ausente
Complicaciones menores	Ausentes	2-3% (fiebre,eritema, dolor)
Parálisis flácida por vacunación	1 de cada 2,5 millones de dosis	0
Costo económico	Bajo	Elevado

**Tabla III.**

En la **tabla IV** se analizan las ventajas de la VPI frente a la VPO.

### ¿Disponemos en la actualidad en España de vacunas hexavalentes?

Sí, afortunadamente disponemos en nuestro país de dos vacunas hexavalentes: *Hexavac*<sup>®</sup>, de Aventis-Pasteur MSD e *Infanrix Hexa*<sup>®</sup> de Glaxo Smith Klein, cuya composición y principios activos se recogen en la **tabla V**.

### ¿Respecto a la vacuna Pertussis acelular (Pa) que forma parte de la hexavalente es mejor cuanto más componentes contenga?

Existen distintas vacunas anti-pertussis acelulares (Pa) disponibles en el mercado y una contiene sólo PT (monocomponentes); otras tienen PT + HEF (bicomponentes); otras contienen PT + HEF + PRN (tricomponentes) e incluso la hay con 5 componentes (PT + HEF + PRN + fimbrias 2 y 3). Teóricamen-

te cuantos más componentes tenga la Pertussis acelular más completa sería, y por lo tanto más inmunogénica. Sin embargo recientes estudios han puesto de manifiesto que el componente fundamental de la Pa es el PT, es decir el toxoide pertúxico y que el añadir otros componentes tales como HEF, PRN y fimbrias no supone una mejora significativa desde el punto de vista práctico, por lo que incluso la Pa monocomponente, siempre que éste sea PT, da excelentes resultados.

### En definitiva, ¿cuáles son las ventajas que aportan las vacunas hexavalentes?

Como síntesis de lo anteriormente referido, las vacunas hexavalentes permiten por una parte combinar 6 vacunas en una sola, con lo que esto tiene de interés desde el punto de vista cuantitativo y de mejor aceptación por parte de las familias y de los niños y como conse-

VENTAJAS DE LA VPI FRENTE A LA VPO (*)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún riesgo de Polio Parálitica asociada a vacuna (VPO)</li> <li>• No está contraindicada durante el embarazo, ni en pacientes inmunodeprimidos</li> <li>• Mayor precisión de la dosis administrada por inyección (VPI), que oralmente (VPO)</li> <li>• No hay necesidad de una dosificación adicional de la VPI si se incorpora en una vacuna combinada</li> <li>• Supone un ahorro si se incorpora a una vacuna combinada</li> <li>• Mayor periodo de caducidad y mayor resistencia a la luz y al calor</li> </ul>
(*) SOLO VALORABLES EN PAISES QUE HAN ERRADICADO LA POLIOMIELITIS

**Tabla IV.**

cuencia de mejora de coberturas vacunales. Por otra parte las vacunas hexavalentes disponibles sustituyen la Pertussis completa (Pw) por la Pertussis acelular (Pa) y además permiten abandonar la VPO para sustituirla por la VPI, por lo que también supone una gran mejora desde el punto de vista cualitativo.

### ¿Qué repercusión puede tener la incorporación de las vacunas hexavalentes en los Calendarios Vacunales?

No cabe duda de que la introducción de la vacuna hexavalente en el

calendario vacunal en la infancia supone una extraordinaria mejora en todos los sentidos, ya que no sólo supone una mejor aceptación por parte del niño y de sus familiares, sino que disminuye el número de visitas médicas, mejora las coberturas vacunales, supone una mayor facilidad de almacenaje, disminuye los posibles errores, etc., lo que supone evidentes y objetivas ventajas que deben ser tomadas en consideración por parte de las Autoridades Sanitarias. De hecho la Asociación Española de Pediatría a través de su Comité Asesor de Vacunas propugna la utilización de la vacuna hexavalente en su Calendario Vacunal de 2003.

VACUNAS HEXAVALENTES (DTPa/VPI/Hib/VHB).			
Principios activos			
ANTIGENOS	PROTECCION FRENTE A LA ENFERMEDAD	HEXAVAC®	INFANRIX HEXA®
T.D. purificado	Difteria	20 IU	≥ 30 UI
T.T. purificado	Tétanos	40 IU	≥ 40 UI
T.P. purificado	Tosferina	25 µg	25 µg
HEF purificada	Tosferina	25 µg	25 µg
Pertactina	Tosferina	-	8 µg
Polio 1 inactivado	Poliomielitis	40 UD	40 UD
Polio 2 inactivado	Poliomielitis	8 UD	8 UD
Polio 3 inactivado	Poliomielitis	32 UD	32 UD
Polisacárido capsular PRP Hib (*)	Inf. Invasora Hib	12 µg	10µg
HBs Ag purificado	Hepatitis B	5 µg (recombinante)	10 µg (recombinante)
(*) Conjugado con Toxoide Tetánico			

Tabla V.

# VACUNAS Y VIAJES INTERNACIONALES\*

## Introducción

Antes de iniciar un viaje es imprescindible comprobar que el viajero está inmunizado adecuadamente ya sea contra las enfermedades contempladas en los calendarios vacunales habituales como contra otras enfermedades endémicas o epidémicas en el país de destino. Existe una Reglamentación Sanitaria Internacional que establece disposiciones encaminadas a evitar la propagación de ciertas enfermedades. En este sentido, varios países de África, Sudamérica y Asia exigen un Certificado Internacional de Vacunación contra la fiebre amarilla que esté emitido por un centro autorizado.

La consulta del viajero significa una excelente oportunidad para revisar el historial de inmunizaciones y completar dosis perdidas de vacunas. Por lo tanto, las inmunizaciones recomendadas en el viajero dependen tanto de factores personales como re-

ferentes al propio viaje, por lo que deberá realizarse una valoración individualizada. En la mayoría de los casos, es conveniente realizar la consulta con suficiente antelación (al menos 1-2 meses) con el fin de que se puedan realizar pautas aceleradas de vacunación en caso de ser necesarias.

Existen situaciones especiales como el embarazo que contraindican de manera general el empleo de vacunas de virus vivos y aconsejan precauciones con ciertos tipos de vacunas inactivadas. Los casos de inmunodeficiencias deberán ser valorados de manera individual.

## ¿Es aconsejable la vacunación anti-tetánica y antidiftérica antes de un viaje internacional?

El tétanos es una enfermedad neurológica producida por una neurotoxina con una alta mortalidad y cuya puerta de entrada suele ser una

---

\* con la colaboración del Dr. Rogelio López Vélez. Unidad de Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

herida contaminada. La difteria es una enfermedad que se transmite por secreciones especialmente respiratorias y cuya presentación más frecuente es la forma faringoamigdalar. El tétanos es una enfermedad de distribución global por lo que resulta aconsejable la correcta inmunización ante cualquier viaje, especialmente si hay riesgo de heridas. La difteria es una enfermedad rara en países industrializados, aunque en los años 90 ha sufrido un notable incremento en la zona de Europa del Este (antigua URSS). Por tanto, es recomendable tener actualizada la inmunización contra estas enfermedades antes de iniciar un viaje.

Vacunas:

–Niños:

- Existen varias vacunas que contienen tanto el toxoide tetánico como el diftérico, generalmente asociados al componente antipertussis (tos ferina) ya sea en su presentación celular completa o acelular. También existen vacunas que asocian la inmunización de estas tres enfermedades a hepatitis B, poliomielitis, *Haemophilus influenzae*, con el fin de inmunizar en un solo pinchazo.
- Dosis recomendadas: la pauta vacunal del niño y adolescente

incluye la administración de 6 dosis, las 3 primeras antes del primer año a intervalos de 4-8 semanas, la cuarta entre los 15-18 meses de edad, la quinta entre los 3-6 años y la sexta entre los 14-16 años. Dosis de recuerdo cada 10 años.

- Pauta acelerada: El niño recibirá al menos 4 dosis. La primera a los 6 meses de edad aunque puede ponerse al nacimiento en algún caso, la segunda a las cuatro semanas, la tercera a las cuatro semanas y la cuarta a las seis semanas.
- Contraindicaciones: las habituales de todas las vacunas.

### ¿Cuándo es recomendable la vacunación antipoliomielitis?

La poliomielitis es una infección vírica de transmisión fecal-oral que puede originar formas paralíticas con resultado de muerte o graves secuelas. El agente etiológico es el virus de la poliomielitis de los tipos 1, 2 y 3. Es un enterovirus de la familia de los picornavirus. Esta enfermedad se encuentra en proceso de erradicación mundial por la OMS. Existen casos en algunos países de África y Asia, aunque recientemente hubo un brote epidémico en Haití y República Dominicana. Es recomendable la vacunación en todos los menores de 18

años y mayores en caso de viajar a países con casos de poliomielitis.

**Vacunas:** se dispone de dos tipos de vacunas: oral, de virus vivos o tipo Sabin y parenteral o inactivada tipo Salk. La tendencia en los países desarrollados es utilizar la vacuna parenteral, especialmente en adultos dado el pequeño riesgo de parálisis flácida secundaria a vacunación oral (1 de cada 3 millones de dosis). En determinadas situaciones como un viaje a zona de alto riesgo puede ser recomendable una sola dosis vía oral. Con la administración de 3 dosis se induce inmunidad en prácticamente el 100 % de los casos.

**Pauta de vacunación:** 3 dosis separadas por 4-8 semanas en menores de un año. En mayores de un año la tercera dosis se recomienda 6-12 meses después.

**Pauta acelerada:** el niño no inmune recibirá cuatro dosis. La primera al nacer si se trata de la vacuna oral, pero no antes de las seis semanas de vida si se trata de la vacuna parenteral, la segunda a las cuatro semanas, la tercera a las cuatro semanas y la cuarta a las cuatro semanas (no precisaría la cuarta dosis si la tercera la recibió siendo mayor de 4 años).

**Contraindicaciones:** la de la vacuna oral son las habituales de las vacunas vivas (embarazo, inmunodeficien-

cia) así como convivencia con personas inmunodeficientes. La vacuna parenteral no tiene contraindicaciones específicas.

### ¿Es recomendable la vacunación contra la hepatitis B?

La hepatitis B es una enfermedad vírica de distribución mundial con más de 300 millones de portadores crónicos del virus, produciendo más un millón de muertes anuales en el mundo. La infección aguda puede presentarse de varias formas oscilando entre un cuadro asintomático hasta la insuficiencia hepática aguda grave con una alta mortalidad. La transmisión puede ser horizontal a través del contacto con sangre (transfusiones, heridas, jeringas, etc), secreciones (contacto íntimo diario o intrafamiliar) o contagio sexual y vertical de madre a hijo, fundamentalmente en el momento del parto. El agente etiológico es el virus de la hepatitis B (VHB). La infección por el VHB puede dar lugar a hepatitis aguda o crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular primario. La vacunación está indicada especialmente en viajeros a países de alta endemicidad en donde existe una alta tasa de portadores del virus (fundamentalmente Asia, Amazonía y Africa) o en el caso de posible contacto con sangre, hemo-



derivados u otras secreciones corporales (profesiones de riesgo: sanitarios, policía, trabajadores institucionales cerradas, etc.).

Vacunas: vacuna recombinante de hepatitis B. Existen 2 vacunas comercializadas en nuestro país: HBV Axpro® (Aventis-Pasteur-MSD) y Engerix B® (GSK), ambas con presentaciones tanto para niños como para adultos. Existe una presentación con dosis mayores de antígeno para pacientes en hemodiálisis. Presentación en vial monodosis de aplicación IM. Existen presentaciones de vacunas combinadas que incluyen el antígeno de hepatitis B junto a otras vacunas (ver vacunas combinadas). Igualmente existe comercializada una vacuna contra la hepatitis A y B de manera combinada (ver más adelante), cuya administración puede tener gran interés en pautas aceleradas en viajeros.

Pautas de vacunación: la administración es vía IM en la región anterolateral del vasto externo en el caso de recién nacidos y lactantes y en el deltoides en el caso de adultos y niños mayores. La pauta más utilizada es 0, 1 mes, 6 meses.

Pauta acelerada: tres dosis, la primera al nacimiento, la segunda a las cuatro semanas y la tercera a las ocho semanas (debe haber transcurri-

do un mínimo de cuatro meses desde la primera dosis y el niño ha de tener como mínimo seis meses de edad). A los adolescentes (11-15 años) bastarían dos dosis separadas cuatro-seis meses.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los componentes. Puede administrarse en embarazadas.

### ¿En qué niños está indicada la vacuna anti-Hib?

En todos los niños sanos a partir de los 2 meses de edad hasta los 5 años. Actualmente forma parte del calendario vacunal de aplicación universal en muchos países, entre ellos España.

### ¿En qué casos debe recomendarse la vacuna contra la hepatitis A?

La hepatitis A es una infección vírica de transmisión fecal-oral que produce un cuadro agudo de afectación hepática (astenia, ictericia, vómitos, hipocolia, coluria, etc) pudiendo llegar a la insuficiencia hepática aguda grave en aproximadamente el 1% de los casos. El periodo de incubación oscila entre 10 y 50 días. Es importante resaltar que la distribución mundial de la infección está directamente asociada al nivel de desarrollo socioeconómico de los países. La infección es endémica en países en

vías de desarrollo. Aunque la hepatitis A es una enfermedad poco grave en niños, éstos pueden actuar como fuente de contacto para adultos, por lo que se recomienda la vacunación en niños viajeros a zonas de riesgo. Por interferencia con los anticuerpos maternos, la primera dosis no debe administrarse antes del año (preferiblemente dos años) de edad.

Vacunas: de virus inactivados con varias presentaciones comerciales en nuestro país. Existe una vacuna comercializada combinada contra las hepatitis A y B (Twinrix®) de gran interés en viajeros. La pauta utilizada normalmente es de una dosis con un recuerdo entre los 6 y 12 meses. En el caso de utilizar vacuna combinada A+B la pauta habitual es 0-1-6 meses.

Los viajeros a zonas de endemicidad alta o intermedia para VHA deben vacunarse frente a hepatitis A. Normalmente, la vacunación ofrece protección entre las 2 y 4 semanas después de su administración, por lo que si el viaje va a realizarse dentro de este margen debe administrarse además inmunoglobulina intramuscular (IGIM) a dosis de 0,02-0,06 mL/Kg en el mismo momento aunque en sitios anatómicos distintos. Si la persona ha recibido la vacuna un mes antes de la posible exposición no es necesario administrar IGIM. En caso

de programar el viaje con suficiente antelación, en los mayores de 30 años es recomendable la determinación de anticuerpos antes de proceder a la vacunación. Por debajo de esta edad, parece que el cribado serológico prevacunal no es eficiente. De todas maneras, la vacunación de personas previamente inmunes no incrementa el riesgo de reacciones adversas.

### ¿Cuándo es aconsejable la Vacunación contra el cólera?

El cólera es una enfermedad bacteriana que se transmite por la ingestión de agua o alimentos contaminados y cuyo reservorio fundamental es el hombre. El agente etiológico que la produce es el *Vibrio cholerae*, una bacteria gramnegativa capaz de producir una enterotoxina responsable del cuadro tóxico. En la actualidad el cólera es endémico en ciertas regiones de Asia, África, Centroamérica y Sudamérica, aunque presenta brotes epidémicos esporádicos responsables de una alta mortalidad en países en vías de desarrollo. En los países desarrollados se detectan casos importados de manera ocasional.

La vacuna del cólera sólo se indica muy excepcionalmente a los viajeros. La vacuna CVD103-HgR se administra en una sola dosis, siempre a niños mayores de dos años (dosis de recuerdo

cada 6 meses). Contiene aspartato por lo que está contraindicada en los casos de fenilcetonuria.

### ¿Es aconsejable vacunarse contra la meningitis meningocócica?

La meningitis meningocócica es una enfermedad bacteriana transmitida por vía respiratoria que produce afectación del SNC con posibilidad de muerte o secuelas. Su agente etiológico es *Neisseria meningitidis*. Este germen tiene una distribución mundial aunque existen serogrupos prevalentes (A+C) de manera endémica en zonas de África (cinturón meningocócico) y del interior de Brasil que pueden ser prevenidas por vacunación. La vacunación está indicada en los viajeros a países del cinturón meningocócico de África (Kenia, Uganda, Republica Centroatricana, Camerún, Nigeria, Costa de Marfil, Liberia, Sierra Leona, Gambia, Guinea, Togo, Benim, Senegal, Mali, Níger, Chad, Sudán, Etiopía, Burundi, Tanzania y Zambia). También está indicada la vacunación tetravalente en los peregrinos a La Meca por los casos detectados en los últimos años. En este caso se exige vacunación certificada. Debe utilizarse la vacuna tetravalente polisacárida contra los serogrupos A, C, Y y W-135. Se puede obtener como medicación extranjera y es comercializada por

Aventis-Pasteur-MSD con el nombre de Menomune®. Esta vacuna presenta baja eficacia en menores de 2 años, por lo que estos casos deben valorarse de manera individual. Se administra una sola dosis vía subcutánea. En menores de 4 años es preciso realizar refuerzo a los 1-3 años. En viajeros a países altamente endémicos debe valorarse la revacunación a los 3-5 años. No existen contraindicaciones específicas.

### ¿Qué es la encefalitis centroeuropea o encefalitis producida por garrapatas?

La encefalitis centroeuropea es una infección viral transmitida por la picadura de garrapatas, fundamentalmente del género *Ixodes ricinus*, aunque también puede estar producida por consumo de productos lácteos no pasteurizados infectados. El agente etiológico es un virus perteneciente al grupo de los arbovirus. En Europa existen 8 especies de garrapatas capaces de transmitir la enfermedad. *Ixodes ricinus* es responsable de los casos en Europa Central y del Este, mientras que *Ixodes persulcatus* transmite la infección en zonas del este de Rusia y Asia. El reservorio natural del virus lo constituyen los roedores y otros pequeños mamíferos. Esta enfermedad es endémica en Rusia y países del Centro y Este de Europa. La mayoría de casos se da entre mayo y noviem-

bre, época de mayor actividad de las garrapatas. Existe una vacuna de virus inactivados: (FSME-INMUN inject de laboratorios Baxter). Vacuna pediátrica EncepurKinder (0,25 mL) La vacuna está indicada en viajes a zonas de bosque de Europa Central y del Este durante la época estival (fundamentalmente de mayo a noviembre). La pauta de vacunación es 3 dosis: 0, 1-3 meses, 9-12 meses vía IM. La primera dosis se debe administrarse antes del año de edad. Dosis de recuerdo cada 3 años en función de la exposición a la infección. Esta vacuna sólo debe aplicarse en embarazadas en casos de alto riesgo y no debe aplicarse en casos de hipersensibilidad al huevo y menores de un año.

### ¿Qué es la encefalitis japonesa?

La encefalitis japonesa es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos de la especie *Culex* y producida por un virus perteneciente a los flavivirus. Esta enfermedad se ha encontrado en Asia y algunas islas del Pacífico occidental. Existe una vacuna de aplicación subcutánea (Je-Vax de Connaught Lab Inc.), disponible como medicación extranjera. La vacuna pediátrica para niños de uno a tres años de edad contiene el 50% de la dosis de la vacuna de los adultos. Esta vacuna está indicada en estancias superiores a 1 mes en áreas rurales de ciertos países

de Asia, como Corea del Norte, República de Myanmar (antes Birmania), Vietnam y Laos. Los viajeros de corta duración o los que van a zonas urbanas tienen un bajo riesgo de contraer la infección. La pauta de vacunación consiste en la administración subcutánea de tres dosis: la primera no antes del año de edad, la segunda a los 7 días y la tercera a los 14-30 días, con refuerzo a los 12-18 meses. Está contraindicada en embarazadas, salvo alto riesgo, inmunodeprimidos, hipersensibilidad en vacunaciones anteriores y menores de un año. Las personas con alergias múltiples tienen mayor riesgo de complicaciones.

### ¿En qué situaciones es aconsejable la vacunación antirrábica?

La rabia es una enfermedad vírica del SNC propia de animales mamíferos que produce un cuadro de encefalomielitis aguda que sin tratamiento lleva a la muerte en el 100 % de los casos. El virus de la rabia puede ser transmitido al hombre por mordedura o lamidos de animales infectados. Aunque menos frecuente, es posible la transmisión por inhalación de partículas contaminadas, fundamentalmente en cuevas habitadas por murciélagos hematófagos infectados o con el manejo de muestras de laboratorio. La enfermedad se

da en el Sureste Asiático (Filipinas, Tailandia, Bangladesh) y China, en África (fundamentalmente Etiopía), en el subcontinente indio, América Central y Sudamérica así como en vampiros-murciélagos hematófagos en Méjico, América Central y Sudamérica. En Norteamérica y Europa Occidental ocurren casos esporádicos. Existe una vacuna de virus inactivados (HDCV, Human Diploide Cell Vaccine), comercializada en nuestro país por Aventis-Pasteur-MSD con el nombre de Vacuna antirrábica Mérieux. La vacunación pre-exposición está indicada en viajeros e zonas enzoóticas, especialmente si son visitas prolongadas, en medios rurales y selváticos, desplazamientos en moto o bicicleta, contacto con animales o visitas a cuevas. La indicación estará reforzada en los viajes con difícil accesibilidad a los servicios médicos. La pauta pre-exposición es de 3 dosis (0, 7, 28 días), seguidas de un recuerdo a los 12 meses. Valorar serología y refuerzo cada 3 años en caso de persistencia del riesgo.

### ¿Qué hacer en caso de mordedura o algún grado de exposición a animales o murciélagos agresores en un viaje en zona de riesgo para rabia?

En primer lugar es importante realizar un lavado enérgico de la he-

rida con agua y jabón, desinfección, no suturar la herida, profilaxis anti-tetánica e inmunoprofilaxis activa/pasiva. La posología recomendada es la misma para niños y adultos. La profilaxis antirrábica postexposición se realiza con las siguientes pautas:

- Individuos previamente inmunizados de manera completa: dos dosis a aplicar en los días 0 y 3. No es necesario administrar inmunoglobulina.
- No inmunizados previamente o esquema vacunal incompleto: 5 dosis 0, 3, 7, 14, 21 ó 28 días. Los pacientes con riesgo elevado de infección deberán recibir inmunoglobulina humana específica (IGR) (20 UI/Kg peso corporal) o suero antirrábico purificado de origen animal (40 UI/kg peso corporal). La mitad deberá ser inyectada en un punto diferente de la vacuna y la otra mitad en el área de herida si es posible.

La vacuna se administra de manera intramuscular en deltoides o en niños pequeños en cara antero lateral del muslo. No se debe administrar en región glútea. Respecto a las contraindicaciones, la gravedad de la enfermedad prevalece sobre toda contraindicación. En el caso

de vacunación preventiva debe posponerse en caso de fiebre o enfermedad aguda.

### ¿En qué viajes está recomendada la vacuna contra la fiebre tifoidea?

La fiebre tifoidea es una enfermedad bacteriana de transmisión fecal-oral (ingestión de agua, bebidas o alimentos contaminados) con un periodo de incubación habitual de 10-14 días. El agente etiológico es *Salmonella typhi* que tiene una mayor incidencia en países de baja renta, fundamentalmente pertenecientes a Iberoamérica, Asia y África®. En los países industrializados ocurren brotes de manera esporádica. Existen 2 vacunas disponibles en nuestro país:

- Vacuna atenuada Ty21a (Vivotif® de laboratorios Berna): presentación en cápsulas de cubierta entérica. Produce unas tasas de protección entre 43%-70% durante 5-7 años. La pauta de vacunación consiste en la administración de tres dosis por vía oral en días alternos. Contraindicada en edad inferior cuatro-seis años, GEA aguda, inmunodeficiencias, embarazo.

- Vacuna de polisacárido capsular (Typhim Vi® de Aventis Pasteur MSD): presentación en jeringa precargada de aplicación IM. Proporciona inmunidad protectora durante un mínimo de 3 años en el 55%-80% de los casos. Contraindicaciones: las habituales de las vacunas. Se administra en una dosis intramuscular a niños mayores de dos años.

La vacuna está indicada en viajeros a zonas con alto riesgo de exposición, fundamentalmente en casos de ingesta prolongada de agua y comida que podrían estar potencialmente contaminadas, como viajes a zonas rurales y pequeñas ciudades.

### ¿Cuándo es obligatoria la vacunación contra la fiebre amarilla?

La fiebre amarilla es una enfermedad vírica de gravedad variable (desde infección asintomática hasta cuadro de fiebre hemorrágica, ictericia y fiebre con una alta mortalidad). Se trata de una enfermedad de declaración internacional. El agente etiológico es el virus de la fiebre amarilla (arbovirus del grupo flavivirus) transmitido por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Esta enfermedad se da en regiones tropicales de África y Sudamérica. Esta vacuna se exige al entrar directa-

mente en ciertos países endémicos y en ocasiones en países no endémicos si se procede de áreas infectadas (ej: a un viajero procedente del continente Africano en tránsito en India o Pakistán). Los países que exigen el certificado de vacunación a viajeros desde un vuelo directo de occidente son: Benin, Burkina Faso, Camerún, Congo, Costa de Marfil, Gabón, Ghana, Guyana Francesa, Liberia, Malí, Mauritania, Níger, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Ruanda, Santo Tomé - Príncipe y Togo.

En España, existe una vacuna de virus vivos disponible en los Centros de Vacunación Internacional. Se emplea una sola dosis que debe repetirse cada 10 años para la validez del Certificado Internacional, que debe ser expedido en un Centro de Vacunación autorizado.

La vacuna está contraindicada en los menores de 6 meses y ha de utilizarse con extrema precaución antes de los 9 meses salvo en situaciones especiales epidémicas, en embarazadas (salvo en situaciones

especiales epidémicas), inmunodeprimidos.

### **¿Es recomendable la vacunación con BCG en algún viaje internacional?**

Hasta el momento, la BCG es la única vacuna disponible contra la tuberculosis. Esta vacuna está indicada en el caso de niños que van a residir largos periodos de tiempo en zonas de alta endemicidad. Antes de la vacunación es importante comprobar que la reacción a PPD es negativa. La vacuna se administra vía intradérmica en una sola dosis en la zona del deltoides. Está contraindicada en inmunodeficiencias, infección o enfermedad tuberculosa, enfermedades cutáneas generalizadas y embarazadas.

### **¿Es recomendable la vacunación contra varicela?**

La varicela es una enfermedad exantemática de alta contagiosidad transmitida por vía respiratoria que en raras ocasiones puede producir complicaciones fundamentalmente en adultos y pacientes inmunodeprimidos. El agente etiológico es el virus de la varicela-zóster perteneciente al grupo de los herpesvirus que tiene una distribución mundial global. Algunos países tienen la vacuna de varicela introdu-

cida dentro del calendario habitual (Corea, Japón, EEUU, Canadá). La vacuna es recomendable en individuos viajeros sin historia previa de padecimiento de la enfermedad, por las complicaciones que pueden presentarse, especialmente en adultos. En nuestro país existe una vacuna autorizada para diagnóstico hospitalario comercializada con el nombre de Varilrix® por GSK y está a punto de disponerse de otra denominada Varivax,® de Aventis Pasteur MSD . Se debe administrar una sola dosis en menores de 13 años y la edad mínima de vacunación es 12 meses. En adultos y adolescentes se recomiendan 2 dosis separadas por 1-2 meses. No debe administrarse a menores de 1 año, embarazadas, inmunodeficiencias celulares, tratamiento inmunosupresor, tratamientos crónicos con salicilatos o alergia a neomicina.

### ¿En algún caso se adelanta la vacuna del sarampión?

En muchas zonas del trópico el sarampión es una enfermedad de

niños pequeños, produciendo graves complicaciones. Se recomienda vacunar con vacuna monovalente antisarampión a partir de los seis meses de edad y revacunar con la triple vírica a los 12-15 meses de edad (si se puso la primera vacuna antes de los 12 meses), para luego revacunar a los cuatro-seis años.

### ¿Deben vacunarse los viajeros contra la gripe?

En individuos con frecuencia de viajes al extranjero es conveniente valorar la vacunación anual contra la gripe en base a los componentes de vacuna recomendados por la OMS en cada temporada. Los brotes de gripe se originan de septiembre a marzo en el hemisferio norte y de abril a agosto en el hemisferio sur. La edad mínima para la vacunación infantil es seis meses y aquellos menores de siete años precisan dos dosis separadas cuatro semanas. Estaría indicada en niños con enfermedades respiratorias o inmunodeprimidos.



**EDAD MÍNIMA DE VACUNACIÓN Y PAUTAS  
ACELERADAS EN NIÑOS VIAJEROS**

<b>Vacuna</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de recuerdo</b>
Sarampión	- 6 meses - 12 meses si triple vírica	-Triple vírica a los 12-15 meses (si 1ª dosis antes de los 12 meses) y a los 4-6 años
DPT/DTPa	- 6 semanas (puede administrarse al nacimiento)	-2ª a las 4 semanas, 3ª a las 4 semanas de la 2ª y la 4ª a las 6 semanas de la 3ª
Poliomielitis	- nacimiento la oral - 6 semanas la parenteral	-2ª a las 4 semanas de la 1ª, 3ª a las 4 semanas de la 2ª -4ª dosis no necesaria si las tres dosis han sido administradas siendo mayor de 4 años
Hib	-6 semanas	-2ª a las 4 semanas de la 1ª, 3ª a las 4 semanas de la 2ª, 4ª a las 8 semanas de la 3ª -4ª dosis no dar antes del año de edad y como mínimo a las 8 semanas de la 3ª
Hepatitis B	-nacimiento	-2ª a las 4 semanas de la 1ª, 3ª a las 8 semanas de la 2ª -3ª dosis no dar antes de que hayan transcurrido 4 meses de la 1ª dosis y a la edad mínima de 6 meses -a los adolescentes (11-15 años) 2 dosis separadas 4-6 meses
Hepatitis A	-2 años (puede administrarse al año de edad)	-2ª a los 6-12 meses de la 1ª -vacuna combinada VHA+VHB a los 0,1,6 meses
Fiebre amarilla	-contraindicada si <6meses -valorar de 6-9 meses	-revacunar cada 10 años
Meningitis meningocócica A/C/Y/W-135	-2 años	-revacunar cada 3 años -vacuna conjugada A/C a los 2,4,6 meses de edad
Rabia	-nacimiento	-pauta preexposición: 3 dosis los días 0,7,28
Fiebre tifoidea	-4-6 años si vacuna oral viva Ty21a -2 años si vacuna parenteral polisacáridica Vi	-La pauta de vacunación oral consiste en 3 dosis administradas en días alternos. Revacunar cada 5 años -La pauta de vacunación parenteral consiste en 1 dosis. Revacunar cada 2-3 años

<b>Vacuna</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de recuerdo</b>
Encefalitis japonesa	-1 año (vacuna con el 50% de la dosis a niños de 1-3años)	-2 <sup>a</sup> a los 7 días de la 1 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> a los 14-28 días de la 2 <sup>a</sup>
Influenza	-6 meses	-si <7 años administrar 2 <sup>a</sup> dosis a las 4 semanas de la 1 <sup>a</sup>
Cólera	-2 años	-Revacunar cada 6 meses
Encefalitis centro-europea	-1 año (vacuna infantil de 1-11 años)	-2 <sup>a</sup> a los 1-3 meses de la 1 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> a los 9-12 meses de la 2 <sup>a</sup>

