



## 1º Consenso Mexicano de Vacunación en el Adulto

Luis Miguel Gutiérrez-Robledo<sup>1\*</sup>, Elizabeth Caro-López<sup>1</sup>, María de Lourdes Guerrero-Almeida<sup>2</sup>, Margarita Dehesa-Violante<sup>3</sup>, Eduardo Rodríguez-Noriega<sup>4</sup>, Juan Miguel García-Lara<sup>2</sup>, Zaira Medina-López<sup>5</sup>, Renata Báez-Saldaña<sup>6</sup>, Elsa Díaz-López<sup>7</sup>, Flor María de Guadalupe Avila-Fematt<sup>1</sup>, Miguel Betancourt-Cravioto<sup>8</sup> y Lourdes García-García<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Geriátría, Ciudad de México; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>3</sup>Hospital Star Médica, Ciudad de México; <sup>4</sup>Hospital Civil Fray Antonio Alcalde Guadalajara, Jal.; <sup>5</sup>Sanatorio Florencia, Toluca, Edo. de México; <sup>6</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México; <sup>7</sup>Grupo Especializado en Salud Femenina, Ciudad de México; <sup>8</sup>Fundación Carlos Slim, Ciudad de México; <sup>9</sup>Instituto Nacional de Salud Pública, Ciudad de México. México

### Resumen

*Durante años, nuestros esfuerzos se han enfocado en la vacunación durante la infancia. Hoy sabemos que ello no basta para asegurar la salud en el resto de la vida; la infancia es tan importante como cualquier otra etapa y, por tanto, la vacunación debe ser permanente y diferenciada, de acuerdo a nuestra edad, a lo largo de la vida. El introducir una perspectiva de curso de vida en los programas de vacunación, con énfasis en la vacunación de los adultos, particularmente de los adultos mayores, nos ofrece la oportunidad de revisar el desempeño de programas, acciones y servicios de salud en el ámbito de la vacunación, así como de fortalecer acciones de promoción de la salud. En este contexto se realizó el Primer Consenso Mexicano de Vacunación en el Adulto, en un esfuerzo del Instituto Nacional de Geriátría, reuniendo a un grupo de especialistas que trabajaron en tres objetivos centrales: establecer lineamientos de vacunación a lo largo del curso de la vida con énfasis en las nuevas vacunas, definir grupos prioritarios de acuerdo a sus factores de riesgo y contribuir al esfuerzo de la promoción de un envejecimiento saludable.*

**PALABRAS CLAVE:** Vacunación. Adulto. Consenso. Vacunas. México.

### Abstract

*For years our efforts have been focused on vaccination during childhood. Today we know that this is not enough to ensure health in the rest of the life. Childhood is as important as any other stage and, therefore, vaccination must be permanent and differentiated, according to our age, throughout life. Introducing a life course perspective in vaccination programs, with emphasis on adult vaccination, particularly in older adults, offers us the opportunity to review the performance of health programs, actions, and services in the field of immunization, as well as strengthening health promotion actions. In this context, the first Mexican Consensus on Adult Vaccination was carried out in a joint effort of the National Institute of Geriatrics, bringing together a group of specialists who worked on three central objectives: establishing vaccination guidelines throughout the life course, with emphasis on new vaccines; defining priority groups according to their risk factors; and contributing to the effort to promote healthy aging. (Gac Med Mex. 2017;153:5-70)*

**Corresponding author:** Luis Miguel Gutiérrez-Robledo, [gutierrezrobledoluismiguel@gmail.com](mailto:gutierrezrobledoluismiguel@gmail.com)

**KEY WORDS:** Adult. Consensus. Mexico. Vaccination. Vaccine.

#### Correspondencia:

\*Luis Miguel Gutiérrez-Robledo  
Instituto Nacional de Geriátría  
Anillo Periférico, 2767  
Del. Magdalena Contreras, Col. San Lorenzo Lidice  
C.P. 10200, Ciudad de México, México  
E-mail: [gutierrezrobledoluismiguel@gmail.com](mailto:gutierrezrobledoluismiguel@gmail.com)

Fecha de recepción: 06-12-2016  
Fecha de aceptación: 13-12-2016

## GENERALIDADES

*«El siglo pasado fue el siglo del tratamiento y tuvo como resultado una reducción considerable de la morbilidad y mortalidad gracias al descubrimiento y la utilización de los antibióticos, uno de los más importantes factores de cambio en materia de salud. Este siglo promete ser el de las vacunas, con la posibilidad de erradicar, eliminar o controlar numerosas enfermedades infecciosas graves, potencialmente mortales o debilitantes y con la inmunización como núcleo de las estrategias de prevención»<sup>1</sup>.*

### Introducción

A lo largo de la historia muchos han sido los avances en materia de salud que han impactado en el aumento de la esperanza de vida y en los años de vida saludable ganados. Sin duda, uno de los más importantes es el uso de las vacunas para erradicar o controlar enfermedades tan devastadoras como la poliomielitis o el sarampión. Actualmente nos encontramos frente a un nuevo reto: el uso sistemático de todas las vacunas disponibles. Es paradójico que ahora que hay más vacunas disponibles no las usamos tanto como pudiéramos y mantenemos a la vacunación tan solo como pilar de la salud de la infancia, cuando constituye también un elemento clave para promover el envejecimiento saludable de la población. De ahí la iniciativa de realizar el Primer Consenso Mexicano de Vacunación en el Adulto, mismo que reunió a un amplio grupo de especialistas con tres objetivos centrales: establecer los lineamientos de vacunación a lo largo del curso de la vida con énfasis en las nuevas vacunas, definir los grupos prioritarios para vacunar de acuerdo a sus factores de riesgo, y contribuir así al esfuerzo de la promoción de un envejecimiento saludable.

### **Nuevo paradigma: vacunación con perspectiva de curso de vida**

La perspectiva de curso de vida no solo se refiere a nuestra historia de vida, sino a la forma en que interactúa nuestro desarrollo biológico y psicológico con nuestro contexto socio-histórico y el propio modelo de curso de vida de la sociedad en la que nos desarrollamos<sup>2</sup>. En este sentido, resulta claro que la expresión «ciclo de vida» (entendido como nacer, crecer, reproducirse y morir) pareciera ser insuficiente, pues solo toma como principal referencia las cuestiones

biológicas. En cambio, la perspectiva de «curso de vida» nos permite analizar y entender nuestro estado de salud como resultado de nuestra situación física-biológica, ligada a las circunstancias sociales, culturales, políticas, tecnológicas, familiares y, particularmente, la situación del sistema de salud que impere en nuestra sociedad.

Teniendo la perspectiva de curso de vida como referente es que la vacunación toma un sentido diferente. Hemos estado acostumbrados por años a que la vacunación corresponde solo a una etapa de nuestra vida, la de la infancia, como si lo que hiciéramos en esta etapa fuera suficiente para prever la salud en la juventud, la adultez y la adultez mayor. Nada más alejado de la realidad. Desde la perspectiva de curso de vida se puede entender que la infancia es tan importante como cualquier otra etapa y, por tanto, la vacunación debe ser permanente y diferenciada, de acuerdo a nuestra edad, a lo largo de la vida.

Adicionalmente, la vacunación durante todo el curso de vida se convierte tanto en una protección individual que ofrece cada una de las vacunas a lo largo de la vida como en una protección colectiva, incluso con efecto en las siguientes generaciones. Un ejemplo de ello es la erradicación de la viruela<sup>3</sup>.

Ahora bien, ¿por qué no todas las personas se vacunan a lo largo de la vida? ¿Por qué la mayoría no cuenta con su cartilla de vacunación al día? ¿Cuántos mitos hay en torno a la vacunación? Analizaremos estas y otras cuestiones con el objetivo de entender todos los factores involucrados en la vacunación y resaltar que, para la vacunación, la edad no es importante; las vacunas no solo nos protegen contra enfermedades infecto-contagiosas como el herpes zóster, sino que ayudarían a disminuir la exposición a riesgos e influir en la promoción de un envejecimiento saludable.

Asimismo, se perfilarán las bases de lo que implicaría diseñar, implementar y evaluar un programa de vacunación alineado al Plan de Acción Mundial sobre vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

### **Vacunación y envejecimiento saludable**

Al igual que la mayoría de las vacunas se tienen presentes solo en la infancia, el tema del envejecimiento por lo general se vincula solo a una edad, de los 60-65 años en adelante. La realidad es que todos estamos en un continuo proceso de envejecimiento durante toda la vida, y cómo lleguemos a la vejez depende de diversos factores tanto propios (sexo, origen étnico, carga genética, estilos de vida, enfermedades

y lesiones) como del entorno (tipo de sistema de salud, situación socioeconómica personal y de la sociedad, presencia o no de conflictos, entre otros). Es la combinación de estos factores, tanto propios como del entorno, lo que da como resultado ciertas condiciones de salud al envejecer, inclusive desde la vida intrauterina y especialmente en la infancia temprana<sup>4</sup>.

El *Informe sobre el Envejecimiento y la Salud* define el envejecimiento saludable como «el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez»<sup>5</sup>. A su vez, la capacidad funcional se compone de la interacción de la capacidad intrínseca de la persona (factores propios) y las características del entorno que afectan dicha capacidad (factores externos).

La vacunación puede contribuir en buena medida a promover un envejecimiento saludable, principalmente porque previene enfermedades transmisibles, que si bien no son las presentes en la población adulta y adulta mayor (sino que son las enfermedades crónicas no transmisibles), ayuda a estar en mejores condiciones para hacer frente a ellas. Como ejemplo, no es lo mismo enfrentar una insuficiencia cardíaca con buena salud en general que adicionalmente hacerlo con una neumonía que bien pudo prevenirse.

El tema cobra mayor peso cuando la OMS reporta que las enfermedades infecciosas y potencialmente prevenibles mediante la vacunación siguen estando entre las primeras diez causas de muerte en todos los países, independientemente de que su nivel de ingreso sea alto, medio o bajo<sup>6</sup>. La vacunación a lo largo de la vida permitiría reducir la mortalidad por enfermedades infecciosas prevenibles, la incidencia de complicaciones y hospitalizaciones, el uso de antibióticos, la generación de resistencias a los antibióticos e incluso, de manera indirecta, la morbimortalidad cardiovascular<sup>2</sup>.

Tal y como propone el *Informe sobre el Envejecimiento y la Salud*, la oportunidad para la acción de salud pública, en el curso de vida, debe tener mayor énfasis en la prevención de las enfermedades, con el objetivo de mantener la capacidad funcional alta y estable. Una forma, no la única, pero sí disponible y por tanto viable, es la vacunación<sup>4</sup>.

A lo largo de cada uno de los capítulos se presentó evidencia suficiente para demostrar que la vacunación es eficaz, es decir, funciona; es eficiente, es decir, hay una relación costo-beneficio favorable; y es efectiva, es decir, hay logros comparables en el tiempo con y sin vacunación. A continuación se revisarán aquellos aspectos o determinantes que han limitado y aún limitan su utilización.

## Determinantes

De acuerdo a los datos de la OMS, de 2006 a la fecha se han vacunado más personas que nunca gracias al alcance en la cobertura y al desarrollo de nuevas vacunas. Existen actualmente vacunas autorizadas para prevenir 25 infecciones<sup>7</sup>. Sin embargo, como se mencionó antes, las enfermedades prevenibles por vacunas siguen siendo causa de muerte y enfermedad. Algunos de los motivos de la falta de vacunación son los siguientes:

- **Distancia geográfica y desigualdad.** México es un territorio muy amplio, y a pesar de los esfuerzos de cobertura de los servicios de salud, la mayoría se sigue concentrando en las capitales de los Estados y cabeceras municipales. Las localidades más lejanas cuentan por lo regular con un centro de salud, pero es común que no haya suficiente personal para su atención. Asimismo, las condiciones en las que se encuentran estos centros no son suficientes para asegurar la correcta refrigeración de las vacunas. Esta situación no es exclusiva de nuestro país, pues la OMS la reporta en diversas partes del mundo: «En las áreas rurales de algunos países, la cobertura de la vacuna antisarampionosa es un 33% inferior a la de las áreas urbanas. [...] La cobertura también puede ser muy baja en asentamientos urbanos pobres, en particular en ciudades con poblaciones migrantes transitorias y en comunidades indígenas»<sup>8</sup>.
- **Determinantes sociales de la salud.** En materia de salud en general hay una relación directa entre nivel de educación, nivel de ingresos, estado de salud y acceso a servicios. La *Encuesta Mundial de Salud* de la OMS abarcó 12 países europeos y arrojó datos muy reveladores, entre ellos que «en los adultos mayores con igual nivel de necesidad, el nivel socioeconómico más bajo se asociaba con una menor frecuencia de consultas a especialistas»<sup>4</sup>, e indica que en los países de ingresos bajo y medios-bajos el principal obstáculo para acudir a un servicio de salud es el costo de la consulta médica y no poder pagar el transporte. Entre quienes tienen ingresos altos, el principal motivo para no acudir a la consulta fue el haber sido maltratado anteriormente y no estar enfermo. El acudir al servicio de salud solo cuando se está enfermo y no como parte de una revisión preventiva parece ser una constante de todo el mundo y de todas las edades. En definitiva, no

Tabla 1. Determinantes sociales de la salud

Determinante	Influye de manera positiva (facilitadores)	Influye de manera negativa (barreras)
Ser beneficiario de un programa social o de salud	x	
Mujer	x	
Personas de mayor edad		x
Vivir solo		x
Escolaridad alta	x	
Origen indígena		x
Nivel socioeconómico alto	x	
Con empleo o jubilación	x	
Presencia de enfermedades crónicas	x	
Valoraciones médicas periódicas (mastografía, Papanicolaou, determinación de antígeno prostático)	x	
Dependencia funcional		x
Residencia en área rural	x	
Adscripción a algún servicio de salud (IMSS, ISSSTE)	x	
Autopercepción de la salud «pobre»	x	
Hospitalización por accidente (caídas)	x	
Recomendación de personal de salud	x	

Fuente: elaboración propia a partir de García García L, et al. Determinantes sociales de la salud y su influencia como barreras o facilitadores de la vacunación. En: Gutiérrez Robledo LM, García García L, editores. Vacunación en el adulto mayor: perspectiva de curso de vida. México: Academia Nacional de Medicina; 2015. pp. 84-7.

acudir a consulta médica de manera regular es un factor que limita de forma importante el poder dar seguimiento a un programa de vacunación.

La Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud de la OMS establece que, si bien el hecho de no poder ofrecer y acceder a los servicios de salud es uno de los determinantes sociales de la salud, también las grandes diferencias de las condiciones de vida son consecuencia de políticas y programas sociales insuficientes, acuerdos económicos injustos y una mala gestión pública<sup>9</sup>.

En la tabla 1 se resumen los determinantes sociales de la salud que influyen en el acceso a la vacunación en adultos de 65 años de edad y más<sup>10</sup>.

La acción conjunta entre los aspectos de salud y los aspectos sociales es clave para subsanar las desigualdades de la población.

- **Discriminación por edad.** La *Encuesta Mundial de la Salud* revela dos datos interesantes reportados por quienes tienen ingresos altos y que generan la falla en el acceso a los servicios de salud:

anteriormente ser maltratado (23.8%) e intentar recibir asistencia médica, pero serle negada (20%). En complemento a estos datos, la *Encuesta Nacional sobre Percepción del Envejecimiento* revela que para el 37% de los encuestados el principal problema que enfrentan los adultos mayores es la discriminación, el abandono o el maltrato<sup>11</sup>. El 73% piensa que muchos adultos mayores tienen un deterioro de su memoria, el 60% que su salud es mala y el 36% que ya no aprenden. El 54.5% considera que en la atención médica se da la discriminación por edad<sup>10</sup>. Si bien no hay evidencia contundente, la condición de discriminación por edad podría generar un sesgo en la cantidad de información que se ofrece a las personas adultas mayores para la toma de sus decisiones personales en cuanto a su salud en general y a decidir o no ponerse vacunas.

- **Actitudes ante las vacunas.** A pesar de la extensa estadística que respalda los beneficios de la vacunación, desde su origen ha habido cierta

oposición hacia la misma. Teorías sobre enfermedades detonadas a partir de las vacunas, riesgos de enfermedades diferentes o conspiraciones políticas<sup>12</sup>, entre otras, han impactado en una pequeña pero importante idea de que las vacunas no son necesarias o de que hay más efectos adversos que beneficios. Respecto a esto último, es oportuno señalar que el sistema inmunitario de las personas responde de manera distinta a las vacunas en función de diversos factores, como lo son la edad, el estado de nutrición, el estar cursando una o varias enfermedades crónicas, o el uso de otros medicamentos. De ahí que para determinar los efectos de una vacuna en las personas sea necesario tomar en cuenta el estado fisiológico, patológico y farmacológico de cada individuo<sup>13</sup>.

No obstante lo anterior, en el caso de México, un estudio<sup>14</sup> realizado en el año 2009 en cuatro ciudades (área metropolitana de la Ciudad de México, Monterrey, Guadalajara y Mérida) en el contexto de la pandemia por la influenza AH1N1, mostró que algo más del 75% consideraron que la vacuna contra la influenza era segura; solo el 14% opinó lo contrario. De estos últimos, cerca de la mitad (46.5%) dijo no confiar en la vacuna, el 10.6% no consideró a la influenza como un riesgo para la salud y solo el 17% no cree en las vacunas en general.

Las diferencias entre las ciudades incluidas en el estudio son interesantes. Es en Guadalajara donde existe un mayor porcentaje de quienes dijeron no creer en las vacunas en general (39.5%), en tanto que en la zona metropolitana de la Ciudad de México ese porcentaje tan solo es del 6%<sup>14</sup>. Pareciera que, en el caso mexicano, una buena estrategia de comunicación contribuiría a disminuir los temores en torno a la vacunación, ya que no hay grupos claramente identificados en contra de las vacunas, sino más bien la difusión mediante las así llamadas redes sociales de información que se genera en otros países. Y en el caso de la encuesta citada, deja ver que algunas enfermedades no parecen ser un riesgo real salud o que con tomar otras medidas preventivas es suficiente.

– **Retos para la ampliación de las coberturas.** En otros capítulos se revisa la situación de las vacunas contra el dengue, DPT (difteria, pertussis y tétanos), hepatitis B, herpes zóster, influenza, meningococo, neumococo y virus de papiloma humano (VPH). Ahora bien, ampliar la cobertura de estas vacunas requiere de un análisis no solo de la salud, es decir, en función de las necesidades

de la población (lo cual es indiscutible en caso de una epidemia), sino también un análisis desde la política pública que permita valorar la viabilidad de una decisión que implica en primera instancia un aumento del gasto público:

- a) *Dimensiones y causas de la enfermedad para la cual existe vacuna.* En este análisis se debe destacar si hay suficientes medidas preventivas y por lo tanto solo es necesario aumentar los programas de vacunación. Cuáles son las particularidades de la enfermedad por Estados, municipios y localidades, para optimizar el aumento de las vacunas. Verificar que la vacuna existente esté siendo distribuida de manera eficaz, eficiente y efectiva.
  - b) *¿A quiénes afecta y cuánto?* Particularmente, tener identificados los grupos de edad y, de ser posible, identificar las épocas del año o las circunstancias que detonan la enfermedad. Por ejemplo, el dengue en época de lluvia o la influenza en época de frío.
  - c) *Costos y beneficios de ampliar la cobertura.* Esta relación depende de otras variables, principalmente de la viabilidad. Es decir, el costo de la vacuna puede ser bajo, pero si no se consolida su aplicación debido a la poca aceptación, habrá sido un gasto inútil.
  - d) *Viabilidad técnica, política y social.* Técnica: analizar si se cuenta con suficiente producción de la vacuna. Política: si su distribución se acompaña de un programa de gobierno con recursos económicos, materiales y humanos, y si este toma en cuenta el tamaño y las diferencias de todo el país. Social: si la comunidad está bien informada sobre los beneficios de su aplicación y acepta acudir a los centros para recibirla.
  - e) *Responsables.* Asegurar que cada centro de salud cuente con personal a cargo de la coordinación de todo el proceso, desde la recepción y la aplicación hasta el seguimiento y la evaluación de un programa o campaña de vacunación.
  - f) *Metas.* Cuantificables y, de ser posible, medibles en diferentes tiempos (corto, mediano y largo plazo).
  - g) *Evaluación.* La evaluación del diseño de intervención, del proceso, de los resultados y del impacto en la población.
- **Priorización de vacunas.** Este aspecto tiene una relevancia mayor, ya que cualquier cambio en el programa de inmunización de un país tiene un efecto dominó en todos los aspectos involucrados en el proceso de vacunación y que fueron revisados en el apartado anterior. Estos cambios

pueden consistir en asignar prioridad a una vacuna, pero también introducir una nueva vacuna; una nueva formulación de una vacuna ya existente; una nueva vacuna combinada; o bien una nueva vía de administración. Al menos son tres los aspectos a tomar en cuenta para priorizar la aplicación de las vacunas:

- 1) *Carga de la enfermedad.* Se refiere al estimado de la magnitud de la enfermedad y su impacto en la salud de un país. Es por ello un aspecto crucial a la hora de decidir la prioridad de una vacuna. Los datos sobre la carga de la enfermedad incluyen, entre otros, la incidencia anual, la mortalidad, la hospitalización y las tasas de discapacidad por grupo de edad, y las tasas de prevalencia en el caso de las enfermedades crónicas (p. ej., la infección crónica por el virus de la hepatitis B)<sup>15</sup>. En este sentido, los sistemas nacionales de información en salud y la vigilancia epidemiológica cobran central importancia, ya que son la fuente principal de datos para determinar la carga de la enfermedad. La OMS publica estimaciones por país de la carga de enfermedad por rotavirus, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo, cáncer cervicouterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH.
- 2) *Eficiencia de la vacuna.* La seguridad de la vacuna, reacciones adversas que puede inducir; su eficacia (prevención de la enfermedad), eficiencia (análisis costo-beneficio), efectividad (impacto de su aplicación en la población objetivo) y duración de la protección; la edad a la que se puede administrar o es más eficaz; beneficios adicionales, tales como la inmunidad colectiva y la protección cruzada contra otras enfermedades, son aspectos a tomar en cuenta para priorizar una vacuna. Como ya se ha mencionado, muchos son los factores que influyen para que una vacuna pruebe su eficiencia, como la edad, el estado de salud, el lugar de residencia, etc. Es por ello que la eficacia, la eficiencia y la efectividad de una vacuna varían de una región a otra. La efectividad, de acuerdo a la OMS, puede verse afectada por factores ajenos a la vacuna misma, como los errores en su almacenamiento, preparación o administración, o bien una cobertura incompleta de su aplicación.
- 3) *Costo.* La comprensión y la comparación de las características de cada vacuna pueden ayudar a evaluar mejor los costos directos e indirectos, es decir, los relacionados con su almacenamiento,

transporte, tasas de desperdicio, equipo auxiliar necesario, perfil y preparación del personal, entre otros.

- **Situación actual de la Cartilla Nacional de Salud.** Los esquemas de vacunación están incluidos en la Cartilla Nacional de Salud; no hay una cartilla de vacunación *per se*. La cartilla para mujeres de 20 a 59 años de edad incluye el control de las siguientes vacunas: sarampión y rubéola (SR); tétanos y difteria (TD); tétanos, difteria y tosferina (TDPA) e influenza estacional. La Cartilla Nacional de Salud para hombres de 20 a 59 años de edad incluye el control de las siguientes vacunas: SR, TD e influenza estacional. La Cartilla Nacional de Salud para personas de 60 años y más da seguimiento a tres vacunas: neumocócica polisacárida; TD e influenza estacional. Las vacunas que se incluyen son las que establece el cuadro básico, es decir, las que se ofrecen de manera gratuita. Tres aspectos centrales han de analizarse para saber si las actuales Cartillas Nacionales de Salud contribuyen a la vacunación: su actualización en función de las vacunas disponibles, su puntual manejo en las instituciones tanto públicas como privadas y la conveniencia de separar la cartilla de salud de la cartilla de vacunación.
- **Financiamiento y recursos públicos.** En un análisis *a priori*, posiblemente la mayoría de los profesionales de la salud opinen que se requieren más recursos públicos para mejorar o ampliar los esquemas de vacunación. Sin embargo, y volviendo a la eterna discusión de eficacia, eficiencia y efectividad, no es suficiente solo contar con más recursos, es decir, hay que tomar en cuenta los aspectos revisados en el apartado de retos para la ampliación de la cobertura y adicionalmente tener claro en qué parte del proceso de vacunación se requieren más recursos y de qué tipo, no solo económicos. Contar con un procedimiento de principio a fin es sustantivo para la toma de decisiones. Los aspectos básicos a evaluar en el procedimiento son las condiciones de los centros de salud o puestos de vacunación; la distribución de los mismos; el personal de salud; los horarios de atención; la capacitación permanente del personal; la disponibilidad de las vacunas; la conservación de las vacunas (incluye la revisión de toda la cadena de frío); los medios para la difusión de la vacunación; y los esquemas de registro de vacunación y cobertura.

## **Actores/alianzas estratégicas/marketing social**

La sociedad mexicana tiene muy interiorizado el beneficio de las vacunas en los primeros años de vida. Fuertes campañas de vacunación prácticamente en todos los medios de comunicación (principalmente radio y televisión) se realizan cada año. ¿Qué hacer para que esta «cultura de la vacunación», por llamarla de alguna manera, tenga el mismo éxito durante todo el curso de vida? Ya fueron revisados algunos de los determinantes que impactan en la no vacunación. En un caso hipotético, donde todos esos aspectos no existieran, ¿cuál sería la estrategia central para lograr la vacunación en adultos y en adultos mayores?

El *Manual de Vacunación 2008-2009*<sup>16</sup> ofrece la respuesta: hay que reforzar las competencias de los profesionales de la salud a este respecto. En el capítulo dedicado a las oportunidades perdidas de vacunación queda claro el porqué. La oportunidad perdida en este caso se define como «cuando una persona, de cualquier grupo de edad elegible para ser vacunada, asiste por el motivo que sea a una unidad de salud y no recibe la o las vacunas requeridas»<sup>15</sup>; a lo que convendría agregar: y no se le pregunta sobre su historial de vacunación, se solicita su Cartilla Nacional de Salud y se le ofrece la aplicación de las vacunas disponibles.

El *Manual de Vacunación* establece recomendaciones para evitar oportunidades perdidas de vacunación, que siguen siendo vigentes y que son las siguientes:

- Capacitar al personal de salud sobre las contraindicaciones reales de las vacunas.
- Cada trabajador de las instituciones de salud debe ser un promotor de la vacunación.
- Informar a la población sobre el esquema de vacunación y las enfermedades que se previenen.
- Revisar cartillas y esquemas de vacunación cuando la población establece contacto con el personal de salud, para así poder aplicar las vacunas que se requieran, de acuerdo con el grupo de edad y el estado vacunal de la población.
- Ofrecer los servicios de vacunación todos los días hábiles del año en un mismo horario.
- Garantizar la existencia de las vacunas y de los insumos necesarios para su aplicación

En el proceso que culmina con la vacunación destaca, prácticamente en todas sus etapas, el papel del personal de enfermería como actor central. Desde la participación en las cuestiones administrativas (disponibilidad del biológico, cadena de frío) hasta recordar al médico o hacer efectivas sus indicaciones relativas a la

vacunación a través de la aplicación misma y el seguimiento. Es natural pensar que, para evitar las oportunidades perdidas de vacunación, el personal de enfermería tiene un papel clave como elemento de enlace, participe además de la capacitación y la promoción.

No obstante lo anterior, no basta con que el personal de salud sea el principal promotor de la vacunación; otros actores son indispensables: el gobierno como principal garante de proveer recursos, así como de establecer y vigilar la normatividad para el abastecimiento de vacunas; las sociedades científicas y académicas como proveedoras de información y formación tanto para los profesionales de la salud como para la población en general; la población, como corresponsable activa de su autocuidado; y los medios de comunicación, como corresponsables de informar a partir de fuentes oficiales sobre los beneficios de la vacunación.

## **La vacunación como uno de los elementos articuladores del intercambio de servicios y promotor de la integración del sistema nacional de salud**

La vacunación, por su alto impacto en la prevención de enfermedades infecto-contagiosas, sigue siendo el núcleo de las estrategias de prevención y es un agente dinamizador de los diferentes actores involucrados: personal de salud; instituciones públicas, privadas y sociales; comunidad de investigadores y comunidad académica; proveedores; sociedad y usuarios/beneficiarios. En el ámbito nacional, las personas mayores se benefician ya de los programas de vacunación independientemente de su derecho-habencia o adscripción institucional, y ello constituye un ejemplo fehaciente de la factibilidad del intercambio de servicios cuando el objetivo último es la preservación de la salud de las personas. Este programa constituye un ejemplo vivo de la factibilidad de avanzar en la integración del sistema nacional de salud. Por otra parte, es claro que para seguir logrando avances es necesario revisar las responsabilidades y fortalecer a cada uno de los actores involucrados. A continuación se resumen dichas responsabilidades para el contexto mexicano, desde la perspectiva del plan de acción de vacunación de la OMS.

### 1) Individuos y comunidades:

- Informarse, comprender los riesgos y beneficios de las vacunas para los adultos, y asumirlo como su responsabilidad de autocuidado.
- Transmitir a sus comunidades los beneficios de la vacunación de los adultos, y a los tomadores de decisiones transmitirles las necesidades y

perspectivas de vacunación de los adultos en su comunidad.

2) Gobierno, como principal proveedor de las vacunas:

- Aumentar el apoyo a los programas de inmunización de adultos y asegurar la sostenibilidad financiera de los mismos.
- Acompañar los programas de vacunación con un marco jurídico sólido y actualizado.
- Elaborar los planes estatales y locales con la colaboración con las partes interesadas.
- Actualizar la Cartilla Nacional de Salud del adulto y del adulto mayor, y valorar la pertinencia de nombrarla Cartilla Nacional de Salud y Vacunación en un formato electrónico.
- Diseñar información oportuna sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas.
- Garantizar que los programas de vacunación sigan contando con personal adecuado para su gestión y distribución, bien capacitado y bien pagado.
- Inculcar la idea de que la vacunación en la edad adulta es importante para mejorar la salud al envejecer.
- Impulsar la demanda de vacunas por los adultos mediante campañas eficaces en las que participen las comunidades y los medios de comunicación.
- Promover y apoyar la investigación de vacunas con mejor inmunogenicidad para las personas mayores frágiles.
- Apoyar los programas de capacitación al personal de salud para que esté actualizado en vacunación de los adultos y oriente de manera asertiva a la población adulta sobre los beneficios de la vacunación y los cuidados que deben tenerse al aplicar vacunas en función del perfil de riesgos y de salud de cada uno de los usuarios.

3) Los profesionales de la salud:

- Ofrecer servicios de inmunización para adultos de alta calidad, con información sencilla y actualizada.
- Introducir cursos sobre vacunación de los adultos al personal en formación relacionado con la salud.
- Identificar áreas de mejora de los servicios de vacunación e introducir espacios para los adultos.
- Actuar como voz a favor de la vacunación de los adultos.
- Establecer un diálogo claro y permanente con las comunidades en torno al valor de la vacunación de los adultos.

4) La comunidad académica:

- Invertir en la innovación para acelerar el desarrollo de nuevas vacunas.

- Impulsar programas multidisciplinarios que se centren en el impacto transformador de la vacunación y se basen en un mejor conocimiento de las necesidades del usuario.
- Desarrollar programas para optimizar y maximizar el suministro y facilitar el acceso a las vacunas.
- Seguir promoviendo y mantener un diálogo permanente entre gobierno, legisladores y fabricantes de vacunas para responder a los desafíos nacionales y locales relacionados con la vacunación.
- Introducir la variable vacunación en los observatorios vigentes, por ejemplo en el Observatorio de Enfermedades Crónicas, que permita evaluar programas y mejorar el sistema de registro de vacunación que alimente un Sistema de Información dinámico sobre cobertura, así como generar nuevas líneas de investigación, evaluación de los programas y su impacto en la población.
- Promover nuevas formas de financiamiento para la investigación en vacunación de los adultos.

5) Los fabricantes:

- Apoyar programas para la investigación y educación en torno a la vacunación de los adultos.
- Fomentar procesos de fabricación y distribución innovadores y de bajo costo.
- Contribuir a financiar las campañas de vacunación.

6) Sociedad civil organizada:

- Educar y dar poder de decisión a los grupos de adultos y comunidades vulnerables sobre sus derechos a la salud y a la vacunación.
- Fortalecer los canales de comunicación con los tres órdenes de gobierno para dar a conocer las necesidades específicas de grupos y comunidades, con el fin de desarrollar mejores y más eficaces estrategias de vacunación.
- Contribuir a desarrollar sistemas de evaluación y vigilancia de la vacunación.
- Participar en campañas de vacunación como un derecho de las personas.

7) Medios de comunicación:

- Facilitar el acceso a una información fidedigna y actualizada.
- Evitar diseminar información alarmista y que carece de una fuente de información valedera y bien fundamentada.

## Consideración final

La vacunación tiene un impacto positivo en la salud y en el envejecimiento de la población. Su aplicación

no debe ser una cuestión limitada por la edad, sino una acción permanente concebida como parte de un modelo de prevención de enfermedades y de promoción del envejecimiento saludable a lo largo de todo el curso de la vida. A partir de la información analizada, es claro que son muchos los actores involucrados en un programa nacional de vacunación, que comprende al conjunto del sistema nacional de salud, con sus instituciones, programas de acción específicos, presupuesto y personal. Pero ello no basta; para ser exitoso, necesita de la participación activa, responsable e informada de las personas, las comunidades y los medios de comunicación.

Un programa de vacunación con perspectiva de curso de vida implica la necesidad de mejorar no solo el desempeño y la cobertura de los programas de vacunación, sino que nos da la oportunidad de revisar el conjunto de las acciones y la infraestructura, así como su monitoreo y permanente evaluación. También es una oportunidad de fortalecer las acciones para el desarrollo social y disminuir la brecha de la desventaja, a la par que mejoramos la educación para la salud, que representa la oportunidad o no de acceder a la información y por lo tanto a los servicios. A la vez hemos de generar información mucho más clara y sencilla para la población, que le permita empoderarse y asumir un compromiso más activo sobre la responsabilidad de su salud individual y colectiva.

Las vacunas pueden reducir significativamente la carga de las enfermedades expuestas a lo largo de este documento, pero una reducción significativa de las mismas requiere un enfoque integral que incluye la prevención y el control de las enfermedades combinando el uso de las vacunas con acciones básicas tan personales como el lavado de manos o la alimentación adecuada, y acciones colectivas, como la reducción de la contaminación.

Una vez más, el enfoque sincrónico social y de salud se plantea no como «una», sino como «la» estrategia que permite maximizar los beneficios de los programas de vacunación en la población.

## Bibliografía

1. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2020. OMS; 2013. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988_spa.pdf?ua=1)
2. Arango Lopera VE. El curso de vida. En: Gutiérrez Robledo LM, Kershenobich Stalnikowitz D, coordinadores. Envejecimiento y salud. Una propuesta para un plan de acción. 3ª ed. México: UNAM, Instituto Nacional de Geriatria, Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía; 2016. p. 45.
3. Medina Campos RH, Gómez León A. Principios de inmunización en adultos mayores. En: Gutiérrez Robledo LM, García L, editores. Vacunación en el adulto mayor: perspectiva de curso de vida. México: Academia Nacional de Medicina; 2015. p. 42.
4. Albert SM, Freedman VA. Public health and aging. Maximizing function and well-being. New York: Springer; 2010. pp. 35, 95.
5. Organización Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. p. 30.
6. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: WHO; 2008. Disponible en: [http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1)
7. OMS. Antrax, sarampión, rubéola, cólera, enfermedad meningocócica, gripe, difteria, parotiditis, tétanos, hepatitis A, tos ferina, tuberculosis, hepatitis B, enfermedad neumocócica, fiebre tifoidea, hepatitis E, poliomielititis, encefalitis transmitida por garrapata, Haemophilus influenzae tipo B, rabia, varicela y herpes zóster, virus del papiloma humano, gastroenteritis por rotavirus, fiebre amarilla, encefalitis japonesa. Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020. Ginebra; OMS; 2013. p. 14.
8. OMS. El panorama actual de la inmunización. En: Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020. Ginebra: OMS; 2013. p. 19.
9. OMS. Subsanan las desigualdades en una generación. Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud. OMS, Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud; 2008. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44084/1/9789243563701\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44084/1/9789243563701_spa.pdf)
10. García García L, Melchor Romero A, Cruz Hervert LP, et al. Determinantes sociales de la salud y su influencia como barreras o facilitadores de la vacunación. En Gutiérrez Robledo LM, García García L, editores. Vacunación en el adulto mayor: Perspectiva de curso de vida. México: Academia Nacional de Medicina; 2015:73-92.
11. Gutiérrez Robledo LM, Giraldo Rodríguez L, coordinadores. Realidades y expectativas frente a la nueva vejez. Encuesta Nacional de Envejecimiento. Col. Los mexicanos vistos por sí mismos. Los grandes temas nacionales. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2015. p. 42.
12. Thomson A. El lado humano del entendimiento de la vacunación. En: Gutiérrez Robledo LM, García García L, editores. Vacunación en el adulto mayor: perspectiva de curso de vida. México: Academia Nacional de Medicina; 2015. p. 137.
13. Ríos R, Carrillo Maravilla E, Atisha Fregoso Y. Inmunosenescencia. En: Gutiérrez Robledo LM, García García L, editores. Vacunación en el adulto mayor: perspectiva de curso de vida. México: Academia Nacional de Medicina; 2015. p. 35.
14. Jiménez Corona ME, Jiménez-Corona ME, Aguilar-Díaz FC, León-Solis LE, Morales-Virgen JJ, Ponce de León-Rosales S. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la influenza A(H1N1) 2009 y la vacunación contra influenza pandémica: resultados de una encuesta poblacional. Salud Pública de México. 2012;54:607-15. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342012000600009](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342012000600009)
15. OMS. Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización. De la decisión a la implementación y el monitoreo. Ginebra: OMS; 2014. pp. 16, 259. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136849/1/9789243506890\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136849/1/9789243506890_spa.pdf)
16. Manual de Vacunación 2008-2009. México: Secretaría de Salud, Secretaría de Marina, Secretaría de la Defensa Nacional; 2008. [Consultado el 20 de junio de 2016]. Disponible en: [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual\\_Vacunacion2008-2009b.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual_Vacunacion2008-2009b.pdf)

## DIFTERIA, TOSFERINA Y TÉTANOS EN ADULTOS

### Introducción

Entre las vacunas recomendadas para adultos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/>) y los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) y el Comité Asesor para Prácticas de Inmunización (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices) de los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.) (<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>) se encuentran las de la difteria, la tosferina (pertussis) y el tétanos (Tdap o Td y TT). En México, la Secretaría de Salud (SSA) ha establecido también los lineamientos para la aplicación de estas vacunas, los cuales se muestran en las cartillas de vacunación para adultos y para el adulto mayor (<http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/programas/cartillas.html>).

En general, las vacunas Tdap o Td se recomiendan como refuerzo en personas de 19 años o más de edad. La vacuna Tdap, que incluye pertussis además de los toxoides tetánico y diftérico, no sólo protege a la persona vacunada de la enfermedad, sino también a los miembros de la familia y a las personas con las que convive de manera cercana (<http://www.webmd.com/vaccines/tdap-vaccine-for-adults#1>; <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-td/t/hcp/recommendations.html>).

Es frecuente que las personas adultas no estén enteradas de que las vacunas que recibieron en la infancia no los protegerán durante toda su vida, o de que existen nuevas vacunas desde que ellos fueron vacunados por primera vez, o de que los esquemas de vacunación sean incompletos o simplemente que la persona adulta nunca se haya vacunado<sup>1,2</sup>. No es raro que los profesionales de la salud no consideren que la vacunación con Tdap sea importante<sup>3</sup>.

Consideremos, por ejemplo, la infección por *Bordetella pertussis*, o tosferina, una enfermedad altamente contagiosa de las vías áreas superiores caracterizada por espasmos o paroxismos de tos. Aunque es una enfermedad totalmente prevenible mediante la vacunación, los expertos estiman que se presentan 3.3 millones de casos cada año en adolescentes y adultos tan solo en los EE.UU.<sup>1</sup>. Los brotes de la enfermedad se presentan en escuelas, lugares de trabajo y hogares. Los adolescentes pierden clases y los adultos no pueden acudir al trabajo, sumándose a estos costos los inherentes a la propia enfermedad. Los adolescentes

y adultos son la principal fuente de contagio de la enfermedad<sup>4</sup>; se reporta que el 60% de los contagios en los niños menores de 1 año se deben a transmisores que tienen 20 años o más de edad, ocurriendo el 75% en el hogar y solo el 25% en la comunidad o en la guardería. Es importante recordar que los menores de 1 año no han sido vacunados o tienen un esquema incompleto de vacunación<sup>5</sup>, y por lo tanto esta población es la más susceptible a cuadros graves de la enfermedad y con cierta frecuencia pueden requerir hospitalización por complicaciones<sup>6</sup>.

Los trabajadores de la salud representan una población especial, ya que son un riesgo importante dada la posibilidad de contagio a otros trabajadores, enfermos o visitantes. Los brotes de tosferina se han reportado en diversas instituciones de salud, incluyendo hospitales, clínicas de atención ambulatoria, departamentos de urgencia y centros de atención de pacientes crónicos<sup>7</sup>.

Ante este panorama, la vacunación de los adultos con Tdap se vuelve una meta de salud muy importante. Williams<sup>8</sup>, en 2015, reportó que la tasa de vacunación en adultos en EE.UU. está por debajo de lo esperado, y enfatizó que «es necesario aumentar la cobertura para reducir la presentación de enfermedades prevenibles por vacunación entre los adultos».

### Importancia epidemiológica

#### Difteria

En la actualidad, la morbimortalidad por difteria se ha reducido significativamente mediante la vacunación, que sigue siendo esencial para prevenir la enfermedad y evitar epidemias. Los brotes de difteria que se presentaron en la década de 1990 en países de Latinoamérica y el Caribe, y en la antigua Unión Soviética, secundarios a un relajamiento de las políticas de vacunación<sup>9</sup>, refuerzan la importancia de mantener unas coberturas de vacunación adecuadas<sup>10</sup>.

Aunque en México no se han presentado casos de difteria desde 1991, la Secretaría de Salud considera muy importante evitar el resurgimiento de la enfermedad y hace énfasis en la vacunación de niños y niñas, así como en los refuerzos en los adultos y los adultos mayores (<http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquema.html>).

#### Tosferina

Existen diferentes reportes de que la tosferina continúa siendo endémica alrededor del mundo y de que

su incidencia ha ido en aumento en los últimos 30 años. Las principales causas que explican este incremento son la pérdida progresiva de la inmunidad inducida por la vacuna, los cambios genéticos en las cepas circulantes, una baja exposición a *B. pertussis* que circula en la naturaleza y que permitiría el refuerzo de manera natural<sup>11,12</sup>, y los mejores métodos diagnósticos y de vigilancia epidemiológica<sup>13</sup>.

El uso de nuevas tecnologías de laboratorio, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para el diagnóstico y la aplicación de encuestas serológicas para medir la presencia de seroconversión y enfermedad recientes, permiten medir con mayor exactitud la carga de enfermedad asociada a pertussis<sup>13,14</sup>.

De acuerdo con el comunicado de la Organización Panamericana de la Salud (*Alerta Epidemiológica de Tosferina del 2012*), la enfermedad en la Región de las Américas continúa siendo un problema de salud pública en varios países. El número total de casos anuales registrados oscila entre 15,000 y 34,000 en los últimos 10 años. A pesar de las altas coberturas de vacunación con DPT en niños, en el año de 2012 se registró un aumento del número de casos de tosferina en Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Guatemala, México, Paraguay, Venezuela y los EE.UU.<sup>15</sup>.

En México, el Grupo Técnico Interinstitucional del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica reportó una tendencia ascendente del síndrome coqueluchoide y de tosferina durante el análisis del periodo 2000-2009. A pesar del subregistro de la enfermedad, durante el año 2009 se detectó un brote de síndrome coqueluchoide (se registraron 258 casos en el año 2000 y 1769 casos en el año 2009) y de tosferina (53 casos en el año 2000 y 579 casos en el año 2009), con una tasa de incidencia nacional de 0.5 por 100,000 habitantes. El brote afectó principalmente a los estados de Nuevo León, Sonora, Tamaulipas, Jalisco, Durango, Chihuahua y Chiapas, con una mayor afectación del grupo de menores de 1 año (85% de los casos). El diagnóstico de la enfermedad se realizó en el 50% de los casos por criterios clínicos únicamente (casos sin muestra, con número insuficiente de contactos estudiados o con clasificación extemporánea)<sup>16</sup>.

En un estudio descriptivo realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) mediante el sistema especial de vigilancia epidemiológica de síndrome coqueluchoide/tosferina (periodo 1992-2011) se reportó la ocurrencia de ciclos epidémicos, cada 3-5 años, con una incidencia basal promedio (sin contar los años epidémicos) de 0.1 casos confirmados por cada 100,000 derechohabientes adscritos a medicina familiar, con la mayor incidencia en los años 1997 y 2009.

El grupo de edad más afectado fue el de los menores de 1 año, aunque en los brotes la enfermedad se presentó en individuos de mayor edad<sup>17</sup>.

Suárez-Idueta, et al.<sup>18</sup>, en 2012, consideraron que en México la tosferina es un problema de salud pública vigente, y su control presenta algunos obstáculos, como la sospecha clínica fuera de la etapa del lactante, la confirmación del diagnóstico, los esquemas de vacunación tardía o incompleta, y la dificultad para limitar su transmisibilidad. La introducción de nuevas estrategias de vacunación en adolescentes y adultos, así como en las mujeres embarazadas, puede contribuir al control de la enfermedad y a la limitación de sus complicaciones<sup>18</sup>.

## **Tétanos**

En todo el mundo, el tétanos ha tenido una tendencia decreciente en el número de casos y en las tasas de incidencia. En México, la vacunación con toxoide tetánico (TT) se inició en 1954 y al siguiente año se incluyó la vacuna DPT en el esquema de vacunación infantil. A partir de 1961 se observó un descenso de los casos por tétanos no neonatal, y hoy la tasa de incidencia estimada es menor de un caso por cada 100,000 habitantes, es decir, la enfermedad es poco frecuente. Aunque la tasa de letalidad por tétanos neonatal es alta (rebasa el 80%), de acuerdo con los datos de notificación, el tétanos neonatal en México tiende a disminuir. En 1990 se reportaron 147 casos, con una tasa de incidencia de 0.06 casos por cada 1000 nacimientos, y en el año 2010 se notificaron dos casos, posterior a un año en el que no se presentó ninguno<sup>16</sup>. Es prácticamente imposible lograr la eliminación de esta enfermedad debido a la amplia distribución de las esporas del tétanos en el medio ambiente. Por lo anterior, es importante recalcar que la eliminación sostenida del tétanos solo puede lograrse mediante la vacunación y la administración de profilaxis postexposición. Los recién nacidos se protegen contra el tétanos por medio de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos a través de la placenta, y las mujeres embarazadas que no han completado su esquema de inmunización requieren dosis de TT para generar suficientes anticuerpos para este propósito<sup>19</sup>.

## **Consecuencias, mortalidad y morbilidad relacionadas**

### **Difteria**

La mayoría de las complicaciones de la difteria son atribuibles a los efectos de la toxina. La gravedad de

la enfermedad y sus complicaciones están relacionadas generalmente con la extensión de la enfermedad local. La toxina, cuando se absorbe, afecta a órganos y tejidos distantes del sitio de invasión. Sus complicaciones más frecuentes son la miocarditis y la neuritis, que pueden comprometer la vida del paciente. La tasa de letalidad general es del 5-10%, con la mayor proporción (20%) entre las personas menores de 5 años y las mayores de 40 años (<http://www.nhs.uk/Conditions/Diphtheria/Pages/Complications.aspx>; <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>)

## Tosferina

La presentación clínica de la tosferina varía de acuerdo a la edad. En los niños, los paroxismos de tos son causa frecuente de crisis de hipoxia, hemorragias cerebrales, hipoglucemia y fracturas costales. En los adolescentes y adultos, varía desde una tos leve y prolongada (20-60 días) hasta el espectro clásico de la enfermedad<sup>20</sup>. Lo anterior afecta de manera importante la calidad de vida del enfermo y, en algunas ocasiones, estos síntomas pueden incluso comprometer la vida del paciente. Las complicaciones y las hospitalizaciones relacionadas con la tosferina se presentan en más del 2% de los casos, y además la enfermedad se relaciona con costos importantes<sup>21</sup>.

## Tétanos

El tétanos es una enfermedad grave caracterizada por la contracción espasmódica de los músculos voluntarios. Fortes-Déguénonvo, et al.<sup>22</sup> reportaron que las complicaciones más comunes fueron las infecciosas (127 casos, 69%), las cardiovasculares (84 casos, 45%) y las respiratorias (79 casos, 43%), con una mortalidad del 21% secundaria a infecciones, estrés respiratorio y laringoespasmo.

## Prevención primaria (vacunas)

### Características generales

Existen diversas vacunas que se utilizan para prevenir la difteria, el tétanos y la tosferina. Su nomenclatura varía de acuerdo al número y la concentración de sus componentes. En los niños menores de 7 años se utilizan DPwT, DTaP y DT, y en los adolescentes y adultos Tdap, Td y TT. Las mayúsculas en las abreviaturas denotan dosis con potencia completa para los toxoides

de difteria (D) y pertussis (P). Las minúsculas (d y p) denotan una concentración menor o un menor número de componentes de difteria y pertussis, respectivamente. La a de DTaP y Tdap indica «acelular», lo que significa que el componente de pertussis contiene solo una parte del organismo (<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pertussis/default.htm>). A su vez, la DPT se utiliza como base para el desarrollo de otras vacunas combinadas que contienen antígenos adicionales, como el de *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B y poliovirus inactivados, lo que permite administrar múltiples antígenos en una sola vacuna<sup>23</sup>.

Las vacunas de difteria y tétanos se componen de toxoides, que son elaborados a base de la exotoxina bacteriana, posteriormente modificada mediante procedimientos físicos para que pierda su toxicidad, pero retenga la capacidad de estimular la producción de antitoxina. La preocupación por la presentación frecuente de reacciones locales menores fue lo que condujo al desarrollo de vacunas acelulares (aP), y los estudios clínicos demostraron su eficacia en la década de 1980<sup>23</sup>. La vacuna contra la tosferina puede contener toxina de tosferina (TP), pertactina (PER), hemaglutinina filamentosa (HAF) y fimbrias 2 y 3, purificadas e inactivadas<sup>24</sup>.

Aunque diferentes combinaciones pueden contener los mismos toxoides o antígenos, cada vacuna puede variar sustancialmente según la dosis de TT o antígeno, el número de componentes de pertussis (vacunas acelulares), el método de purificación, la inactivación de las toxinas y la incorporación de coadyuvantes y excipientes. Todos estos factores pueden tener un impacto en la reactogenicidad de las diferentes combinaciones de la vacuna.

## Eficacia

La respuesta inmunitaria de los adolescentes y los adultos ante los antígenos de la vacuna contra la tosferina después de una sola dosis de Tdap se compara con la respuesta inmunitaria de los lactantes después de tres dosis de la dosis pediátrica de DTaP (vacuna combinada de difteria, tétanos y tosferina acelular)<sup>25,26</sup>.

El estudio *Adult Pertussis Trial* (APERT), patrocinado por los National Institutes of Health de EE.UU., demostró que las vacunas acelulares contra la tosferina son seguras y que su eficacia en la prevención en adultos y adolescentes es del 92%<sup>27</sup>. También se ha demostrado que la administración de Tdap en las semanas 30-32 del embarazo provocó concentraciones elevadas de anticuerpos en el suero materno al

**Tabla 2. Contraindicaciones y precauciones de la Tdap y Td**

Contraindicaciones	Precauciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción alérgica grave (anafilaxia) después de una dosis previa o ante un componente de la vacuna</li> <li>- Encefalopatía (p. ej., coma, disminución del nivel de consciencia, convulsiones prolongadas) que no se atribuye a otras causas identificables dentro de los primeros 7 días posteriores a la administración de una dosis previa de Tdap, DPT o toxoides de difteria y tétanos, y tosferina acelular (DTap); el causante de esto es el componente de pertussis, y estas personas deben de recibir en su lugar la vacuna Td</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad aguda moderada a grave con o sin fiebre</li> <li>- Antecedente de síndrome de Guillain Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una dosis previa de vacuna que contenga toxoide tetánico</li> <li>- Antecedente de reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus después de una dosis previa de vacuna que contenga toxoides de tétanos y difteria; postergar la vacunación al menos 10 años después de la última vacuna con toxoide tetánico</li> <li>- Para las vacunas que contengan antígenos de tosferina: trastorno neurológico progresivo o inestable, convulsiones no controladas o encefalopatía progresiva hasta que se haya establecido el esquema de tratamiento y se haya estabilizado la enfermedad</li> </ul>

Adaptada de Kim D, Bridges CB, Harriman K. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med.* 2015;162:214-24.

momento del parto, las cuales persistieron 2 meses después del parto, lo que aporta protección a la madre durante el embarazo y en el periodo posparto. Estos hallazgos sugieren que la inmunización materna durante el tercer trimestre con Tdap provoca una eficiente transferencia placentaria de anticuerpos para el feto, y además hay mayores concentraciones de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical del recién nacido que en el suero materno en el momento del parto<sup>28</sup>.

Lee, et al. consideran que la vacunación con Tdap en adultos entre 20 y 64 años de edad es costo efectiva, especialmente cuando la incidencia de pertussis es > 120 casos por 100,000 adultos ([http://www.ajp-monline.org/article/S0749-3797\(06\)00523-X/pdf](http://www.ajp-monline.org/article/S0749-3797(06)00523-X/pdf)). Usando un modelo que asemeja tanto el impacto epidemiológico como el económico de varias estrategias de vacunación con Tdap, Coudeville, et al.<sup>29</sup> concluyeron que: a) la incidencia de pertussis sin la vacunación de adolescentes y adultos podría duplicarse en 20 años; b) la vacunación de pertussis en adultos es económicamente viable y proporciona considerables beneficios para la salud; y c) la vacunación de los padres de recién nacidos con un único refuerzo parece ser la estrategia más costo-efectiva, aunque la vacunación sistemática cada 10 años puede tener costos similares y reducir la incidencia de pertussis<sup>30</sup>.

### **Seguridad y tolerabilidad**

Las contraindicaciones y las precauciones de las vacunas Tdap y Td se muestran en la tabla 2.

Al igual que con otras vacunas de componentes que no contienen agentes vivos, la presencia de cuadros infecciosos banales con o sin fiebre y la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras inmunodeficiencias no contraindican la vacunación con Tdap.

### **Guías relevantes de la vacuna DPT**

Las guías relevantes acerca de la vacuna DPT se muestran en la tabla 3.

### **Esquema de vacunación propuesto**

#### **Indicaciones**

Las recomendaciones del ACIP incluyen la administración universal y específica de la vacuna Tdap en adolescentes y adultos. El objetivo principal es proteger contra la tosferina y al mismo tiempo mantener el estándar de atención contra el tétanos y la difteria. El objetivo secundario de la vacunación es reducir el reservorio de tosferina en la población y la incidencia de tosferina en otros grupos de edad, incluyendo la población menor de 1 año de edad que no ha sido vacunada o tiene esquemas incompletos<sup>1</sup>.

Las recomendaciones específicas son:

- Vacunar a los adultos de 19 a 64 años de edad, y a partir del 2012 se hace una ampliación a la población de 65 años o más; para reducir la morbilidad en adultos y la transmisión a lactantes y en instituciones de salud.

Tabla 3. Guías relevantes sobre la vacunación contra difteria, tosferina y tétanos

Autores	Año/país	Objetivo del estudio	Método	Resultados	Comentarios
The Joint Commission <sup>1</sup>	2011 EE.UU.	Reportar las estrategias de vacunación con Tdap en adolescentes y adultos y personal de atención a la salud	Revisión de expertos	Se revisan epidemiología, esquemas de vacunación y estrategias para su implementación	
Kim, et al. <sup>31</sup>	2015 EE.UU.	Recomendaciones de los esquemas de inmunización en los adultos	Revisión de expertos	Se realizan las recomendaciones sobre qué vacunas deben proporcionarse a los adolescentes y adultos, y a poblaciones vulnerables	Representa la opinión del Advisory Committee on Immunization Practices
OMS*	2015	Recomendaciones sobre vacunación en adultos y trabajadores de salud	Revisión de expertos	Establece los criterios y las dosis	
SSA†	2015 México	Lineamientos sobre el uso de vacunas en mujeres, hombres y adultos mayores de 65 años	Revisión de expertos	Se realizan las recomendaciones sobre qué vacunas deben proporcionarse	

\*<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/>

†[http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/cartillas/Cartilla\\_Adultos\\_Mayores\\_Completa\\_2015.pdf](http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/cartillas/Cartilla_Adultos_Mayores_Completa_2015.pdf)

- Los adultos que se encuentran en contacto o que anticipen tenerlo con niños menores de 12 meses deben vacunarse, incluyendo los abuelos y el personal que atiende niños.
- Vacunar al personal de atención a la salud para evitar la transmisión de pertussis a los pacientes. La Tdap puede ser administrada independientemente del intervalo transcurrido desde la última vacunación conteniendo toxoides de difteria y tétanos<sup>1</sup>.
- El 22 de febrero de 2013, el ACIP revisó las recomendaciones de Tdap para las mujeres embarazadas y concluyó que la edad gestacional óptima es entre las semanas 27 y 36 para evitar la tosferina en los recién nacidos. La vacuna debe aplicarse en cada embarazo<sup>32,33</sup>.
- Dado que los pacientes con heridas contaminadas tienen un riesgo mayor de tétanos, deben recibir una vacuna que incluya TT.

## Dosis y administración

Las dos vacunas Tdap comercializadas son Adacel<sup>®</sup>, de Sanofi Pasteur, y Boostrix<sup>®</sup>, de GlaxoSmithKline Biologicals, ambas de una sola aplicación. La dosis estándar de las vacunas Tdap y Td es de 0.5 ml. La concentración de sus componentes varía dependiendo del fabricante.

En todo adulto con indicación o candidato a recibir Tdap debe confirmarse si ha recibido su esquema de vacunación primario completo (tres o más dosis durante la infancia); en caso de no cumplir con este punto, deberá iniciar o completar el esquema.

Los esquemas recomendados son los siguientes:

- Vacunación universal: de los 19 a los 64 años de edad, iniciar con una dosis de Tdap y aplicar refuerzos con Td cada 10 años.
- El paciente con 65 años o más deberá recibir una dosis adicional de Tdap seguida de un refuerzo con Td cada 10 años.
- La mujer embarazada deberá recibir una dosis de Tdap al final del segundo o en el tercer trimestre de cada embarazo.

Conforme a la evidencia científica generada recientemente en todo el mundo, será importante considerar la sustitución de Td cada 10 años por Tdap, con la finalidad de no dejar a la población sin protección contra pertussis<sup>34</sup>. Otro punto a considerar será el acortamiento de los intervalos entre los refuerzos, ya que la evidencia dice que la inmunidad conferida por la vacuna es de aproximadamente 7 años, por lo que habría un tiempo considerable en el cual el paciente se encuentre desprotegido. Los individuos que han adquirido la infección natural también deben de ser inmunizados, pues la enfermedad tampoco confiere inmunidad permanente.

## Bibliografía

1. The Joint Commission: Tdap vaccination strategies for adolescents and adults, including health care personnel. *Strategies from Research and Practice*. 2011;1-142.
2. Swanson KA, Schmitt HJ, Jansen KU, Anderson AS. Adult vaccination current recommendations and future prospects. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:150-5.
3. Hoffait M, Hanlon D, Benninghoff B, Calcoen S. Pertussis knowledge, attitude and practices among European health care professionals in charge of adult vaccination. *Hum Vaccin*. 2011;7:197-201.
4. Gabutti G, Azzari Ch, Bonanni P, et al. Pertussis: current perspectives on epidemiology and prevention. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:108-17.
5. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:985-9.
6. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccination coverage among adults, excluding influenza vaccination – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:95-102.
7. Sandora TJ, Gidengil CA, Lee GM. Pertussis vaccination for health care workers. *Clin Microbiol Rev*. 2008;426-34.
8. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A et al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations — United States, 2014 consultado en internet en la siguiente liga: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6501a1.htm>
9. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:539-50.
10. Garib Z, Danovaro-Holliday C, Tavarez Y, et al. Diphtheria in the Dominican Republic: reduction of cases following a large outbreak. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38:292-9.
11. Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, et al. Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: an open randomized controlled trial in Japan. *Clin Vacc Immunol*. 2013;20:1799-804.
12. Aguas R, Gonçalves G, Gomes MG. Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:112-7.
13. Quishui H, Mersola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol*. 2008;3:329-39.
14. Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, et al. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States. *PLoS Computational Biology*. 2015;11:e1004138.
15. Organización Panamericana de la Salud. Alertas epidemiológicas: 16 Noviembre 2012. Tosferina (Coqueluche). Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=7481%3A16-november-2012-pertussis&catid=2103%3A--hsd0104d-most-recent-aea&Itemid=2291&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7481%3A16-november-2012-pertussis&catid=2103%3A--hsd0104d-most-recent-aea&Itemid=2291&lang=es)
16. Cortez Alcalá R, Luna Guzmán P, Grajales Muñoz C, et al.; Grupo Técnico Interinstitucional del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE). Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades prevenibles por vacunación. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; 2012.
17. Pérez-Pérez GF, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán DA, Grajales-Muñiz C. Panorama epidemiológico de la tosferina: 9 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53:164-70.
18. Suárez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Richardson-López Collada V. Tosferina, un problema vigente de salud pública en México. Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69:314-20.
19. Thwaites CL, Loan HT. Eradication of tetanus. *Br Med Bull*. 2015;116:69-77.
20. Von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:744-50.
21. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182:174-9.
22. Fortes Déguénonvo L, Leye MMM, Dia NM, et al. Complication of Tetanus: Report of 402 Cases at the Fann University Hospital Center of Dakar in Senegal. *J Trop Dis*. 2015;4(1):1-5.
23. WHO. Observed rate of vaccine reactions. Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. *Global Vaccine Safety Essential Medicines & Health Products*. World Health Organization; 2014. p. 1-10.
24. Manual de vacunación 2008-2009. Consejo Nacional de Vacunación; 2008. :p. 1-409.
25. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1555-63.
26. Wei SC, Tatti K, Cushing K, et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:315-21.
27. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al.; APERT Study Group. Bordetella pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006;43:151-7.
28. Muñoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1760-9.
29. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One*. 2009;4:e6284.
30. McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G. Cost-effectiveness of tdap vaccination of adults aged ≥ 65 years in the prevention of pertussis in the US: a dynamic model of disease transmission. *PLoS One*. 2014;9:e72723.
31. Kim D, Bridges CB, Harriman K. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med*. 2015;162:214-24.
32. Koepke R, Kahn D, Petit A, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis and influenza vaccination among insured pregnant women – Wisconsin, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:746-50.
33. Farhat F, Wortmann G. Vaccinating adults who are pregnant, older, or immunocompromised, or have chronic kidney disease. *Clev Clin J Med*. 2015;82:341-7.
34. Trucchi C, Zoppi G. Decennial diphtheria-tetanus adult boosters: are they really necessary? *J Prev Med Hyg*. 2015;56:E44-8.

## PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS B EN ADULTOS MAYORES

### Introducción

Las hepatitis virales son producidas por los denominados virus hepatotrópicos, lo que significa que el hígado es su órgano blanco. Se han identificado los siguientes tipos de virus: A, B, C, D y E. Existen vacunas contra las hepatitis por virus A y B, pero desafortunadamente aún no se dispone de vacunas contra los virus de las hepatitis C y E. La vacuna contra la hepatitis B también confiere protección frente a la hepatitis D<sup>1</sup>.

La tabla 4 muestra un resumen con las principales características, epidemiológicas y clínicas, de las hepatitis virales.

El presente documento se enfocará en la vacuna contra la hepatitis por virus B (HB) en las poblaciones de adultos y de adultos mayores.

### Epidemiología de la HB

La HB es una de las enfermedades infecciosas más comunes en todo el mundo. Se estima que la han padecido más de 2000 millones de personas y que hay aproximadamente 240 millones de portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB). Las vías de transmisión varían de acuerdo con la endemicidad de la infección por el VHB. En áreas con alta endemicidad, la transmisión perinatal (vertical) es la principal vía de transmisión, mientras que en las zonas con baja endemicidad la vía

predominante es el contacto sexual entre adultos de alto riesgo (horizontal), además del uso de drogas intravenosas. La transmisión de la enfermedad ocurre a través de la sangre o de secreciones corporales contaminadas. México es considerado un país de baja endemicidad: se estima una prevalencia de 0.8 casos por cada 100,000 habitantes en la población general<sup>3,4</sup>.

Existe además la hepatitis B oculta, que se define como aquella que tiene negativo el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en las pruebas habituales de los de los bancos de sangre, lo que permite la transmisión inadvertida de la enfermedad<sup>5-7</sup>.

### Diagnóstico y evolución clínica de la HB

La infección produce un cuadro clínico de gravedad muy variable; puede ser desde subclínica o asintomática y anictérica (especialmente en los menores de edad) hasta un proceso grave, con ataque al estado general, insuficiencia hepática e inclusive la muerte por falla hepática fulminante (más frecuente en los adultos).

La evolución natural de la enfermedad en adultos conduce a la eliminación (o depuración) del virus de la sangre. La seroconversión es la aparición del anticuerpo contra el antígeno s (de superficie) y generalmente ocurre de manera espontánea.

El diagnóstico de la infección por el VHB se basa en la determinación en suero de los antígenos y los anticuerpos asociados al virus, así como en su correlación con los valores de las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa),

**Tabla 4. Características epidemiológicas y clínicas, y consecuencias más relevantes, de las hepatitis por virus A, B, C, D y E<sup>2</sup>**

Características	A	B	C	D	E
Incubación (días)	15-45	30-180	15-150	30-150	30-60
Transmisión	Fecal, oral	Sangre, sexual, perinatal,	Sangre, sexual (rara), perinatal	Sangre, sexual (rara), perinatal	Fecal, oral
Grupos de riesgo	Residentes y viajeros a zonas endémicas, hacinamiento	Promiscuidad, HSH, drogas intravenosas, RN por transmisión vertical	Transfusiones, drogas intravenosas	Personas con hepatitis B, drogas intravenosas	Residentes y viajeros a zonas endémicas
Mortalidad (%)	1	1	< 0.1	2-10	1
Portadores	No	Sí	Sí	Sí	No
Hepatitis crónica (%)	No	90 en < 5 años 2-10 adultos	70-85	Variable	Variable
Cirrosis	No	Sí	Sí	Sí	No

RN: recién nacidos; HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

**Tabla 5. Epidemiología y características clínicas de la HB<sup>8</sup>**

Hepatitis		Características y evolución clínica
Aguda		Desde asintomática hasta ataque grave al estado general, con vómito, náusea, prurito, cefalea, dolor abdominal, etc., hasta hepatitis fulminante fatal; en adultos, el 5-10% progresarán a hepatitis crónica
Crónica	Inmunotolerante	Replicación viral activa, antígeno e positivo, alta carga de VHB evidenciada por HBeAg positivo; predomina en menores y puede durar varias décadas
	Inmunoactiva	Replicación viral activa, antígeno e positivo, aunque predomina la respuesta inmunitaria, con elevación de las aminotransferasas; fibrosis mínima; puede durar varios años
	Baja replicación	Bajos valores de ADN del VHB con HBeAg negativo, usualmente tienen aminotransferasas normales y poca inflamación; puede ocurrir la reactivación a la forma inmunoactiva o continuar con antígeno HBe negativo
	HBeAg negativo, mutación core o pre-core	Los pacientes albergan al VHB en la mutación core o pre-core (gen C), con HbeAg negativo; cursa con elevados niveles de ADN del VHB, elevación de aminotransferasas y actividad histológica importante

**Tabla 6. Interpretación típica de los resultados de las pruebas serológicas para el VHB<sup>9</sup>**

HBsAg	Anti-HBc total	IgM anti- HBc	Anti-HBs	Interpretación
Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Nunca infectado
Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Infección aguda temprana, reacción transitoria hasta 18 días pos vacunación
Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Infección aguda
Negativo	Positivo	Positivo	Negativo/positivo	Infección aguda en resolución
Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Recuperado de infección pasada e inmune
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Infección crónica
Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Falso positivo (susceptible); infección pasada; infección crónica de bajo nivel; transferencia pasiva de anti-HBc a infante nacido de madre HBsAG positiva
Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Inmune si la concentración >10 mUI/ml, después del esquema completo de vacunación o transferencia pasiva de la inmunidad con inmunoglobulina

además de la carga viral, que es determinada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN del VHB. Los marcadores séricos antigénicos e inmunológicos permiten precisar la fase de la enfermedad en que se encuentra un individuo infectado.

En la tabla 5 se muestran la epidemiología y las características clínicas de la HB.

La infección produce un cuadro clínico muy variable. La gama de manifestaciones varía desde un cuadro subclínico o asintomático hasta un proceso grave, y este puede manifestarse como hepatitis aguda clásica o evolucionar a la cronicidad, con el riesgo de desarrollar cirrosis y sus complicaciones. El diagnóstico de la

infección por el VHB se basa en la determinación en suero de los antígenos y anticuerpos asociados al virus, así como su correlación con los valores de las enzimas hepáticas (ALT) y la carga viral determinada mediante PCR del ADN-VHB. La presencia o ausencia de estos marcadores permite determinar la fase de la enfermedad en que se encuentra un individuo infectado.

Los Centers for Disease Control and Prevention de los EE.UU. diseñaron un protocolo que permite establecer la condición de cada paciente de acuerdo con los resultados de los paneles virales e inmunológicos del VHB (Tabla 6). Los hallazgos deben correlacionarse con las alteraciones de las aminotransferasas y la carga viral para

determinar la condición de los pacientes, su inmunidad (pasiva o activa) o la presencia de infección crónica.

Además de la identificación de los antígenos, también existen pruebas para identificar a los correspondientes anticuerpos, detectables mediante las respectivas técnicas de laboratorio. En los pacientes con infección activa deben determinarse periódicamente la carga viral y los títulos de anticuerpos.

## Prevención de la HB

La prevención primaria de la HB, la más importante, se efectúa mediante la educación para la salud y la vacuna contra la HB, principalmente. La prevención secundaria y la prevención terciaria se muestran también en la figura 1.

## Características generales de la vacuna contra la HB

Es una vacuna obtenida por síntesis recombinante. Se compone de subunidades virales del antígeno s (de superficie), no infectantes, pero altamente inmunogénicas. Los antígenos s obtenidos por ingeniería genética constituyen la vacuna recombinante de la HB<sup>4,13</sup>.

Las principales vacunas disponibles comercialmente en México requieren en general una dosis inicial y dos refuerzos, o sea, tres dosis cuando la presentación es de 5-10 µg o solo dos dosis cuando es de 20 µg, con un intervalo entre dosis de 1-5 meses. Se aplican por vía intramuscular en el músculo deltoides.

## Eficacia de la vacuna contra la HB

Los datos de la eficacia se obtuvieron de la Información de Prescripción Amplia (IPPA) de cada una de estas vacunas (IPPA Vacuna H-B-Vx II® de MSD<sup>14</sup>, IPPA Engerix B® de GSK<sup>15</sup>, IPPA Twinrix® de GSK<sup>16</sup> (Tabla 7).

Otra forma de evaluar la eficacia de la vacuna contra la HB es mediante el análisis de la probabilidad (porcentual) de contraer HB a lo largo de los años posvacunación. La figura 2 muestra la probabilidad de no ser infectado (determinado por la falta de anti-HBc) según el tiempo desde la vacunación y la respuesta pico para anti-HBs, en un estudio efectuado en Gambia en 1508 pacientes vacunados antes de los 5 años de edad<sup>17</sup>. Se observó una eficacia global del 95.1% contra la infección crónica y del 85.4% para no adquirir la infección.

En el estudio de Bialek, et al., después de recibir dos dosis de la vacuna recombinante, un mes después aparecen los anticuerpos contra el antígeno s en el 99% de los pacientes adolescentes. Se consideran protectores los

**Tabla 7. Eficacia de las principales vacunas contra la HB disponibles en México**

Vacuna	H-B-VAX II® (MSD)	Engerix B® (GSK)	Twinrix® (GSK)
Seroconversión	96% (3 dosis)	>96% (3 dosis)	99%

títulos de anticuerpos anti-HBs mayores de 10 mUI/ml. La revacunación, por lo general, no es recomendable en los adultos inmunocompetentes. Este estudio demuestra las respuestas anamnésicas entre aquellos sujetos con valores bajos o indetectables de anticuerpos anti-HBs después de la estimulación con la vacuna contra la HB, junto con la producción de anti-HBs en las células B circulantes por técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), lo que confirma la memoria inmunitaria entre los vacunados. Las respuestas anamnésicas anti-HBs se correlacionan estrechamente en cinética y magnitud con las respuestas proliferativas de las células T específicas<sup>18</sup>.

El empleo de la vacuna contra la HB ha mostrado un impacto favorable en la incidencia de la enfermedad, con una declinación en dos diferentes grupos de riesgo.

La vacuna se empezó a aplicar masivamente en EE.UU. a principios de la década de 1990<sup>20,21</sup>, y la figura 3 muestra el drástico descenso en la incidencia. En México, la vacuna contra la HB se declaró de aplicación universal a los niños y adolescentes en el año 1998.

## Seguridad y tolerabilidad de la vacuna contra la HB

En EE.UU., para el monitoreo de la seguridad de las vacunas se cuenta con sistemas informáticos específicos, como el Sistema de Notificación de Eventos Adversos a Vacunas (VAERS, *Vaccine Adverse Events Report System*) y el Enlace de Datos de Seguridad de las Vacunas (VSD, *Vaccine Safety Datalink*). La vacuna de la HB se considera segura y efectiva no solo en niños y adolescentes, pues ya se dispone de un metaanálisis de estudios en población adulta que igualmente ha confirmado su perfil de seguridad<sup>22</sup>.

## Estudios clínicos relevantes de la vacuna contra la HB

En un estudio con 105 adolescentes que fueron vacunados (tres dosis) desde el nacimiento se concluyó

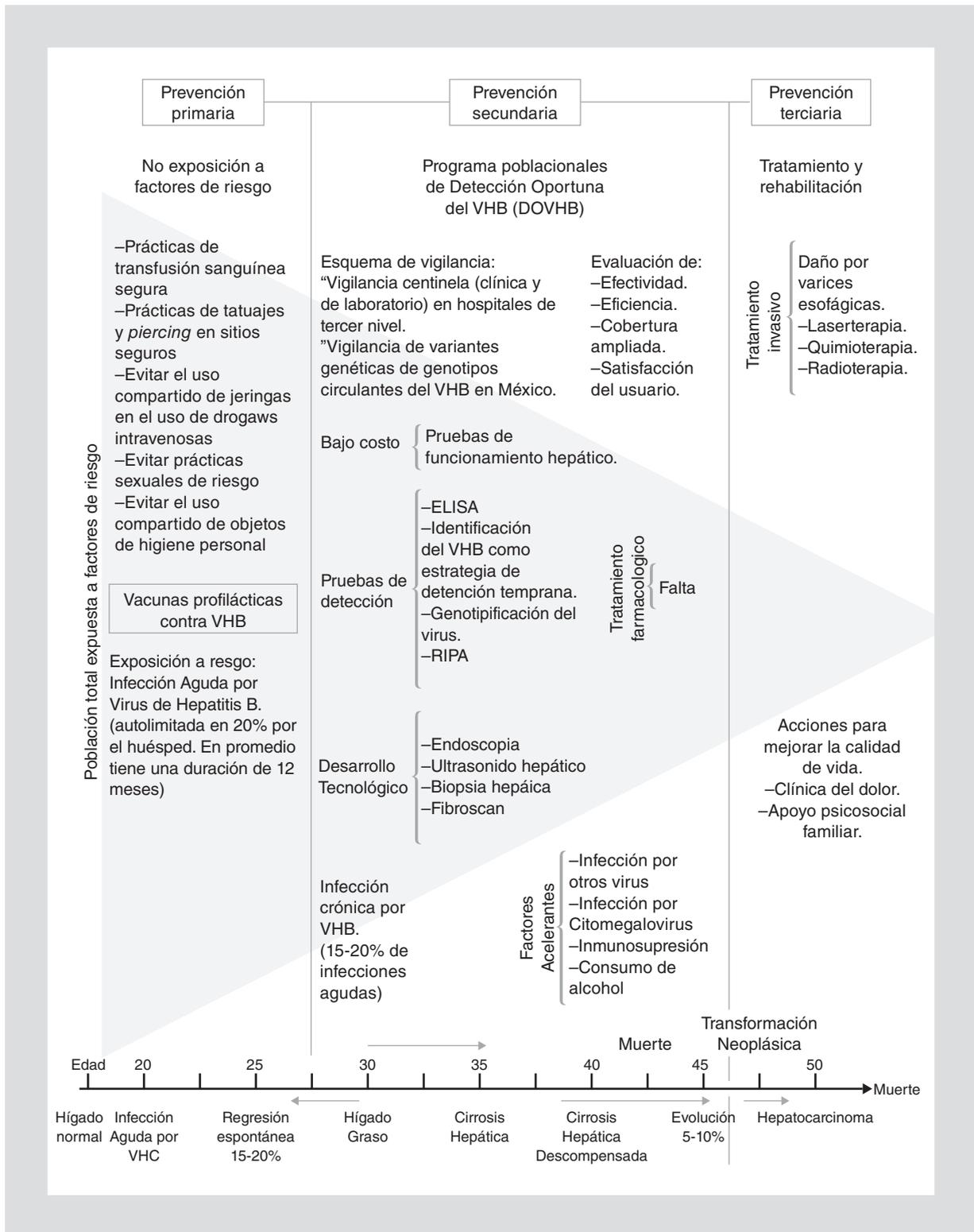
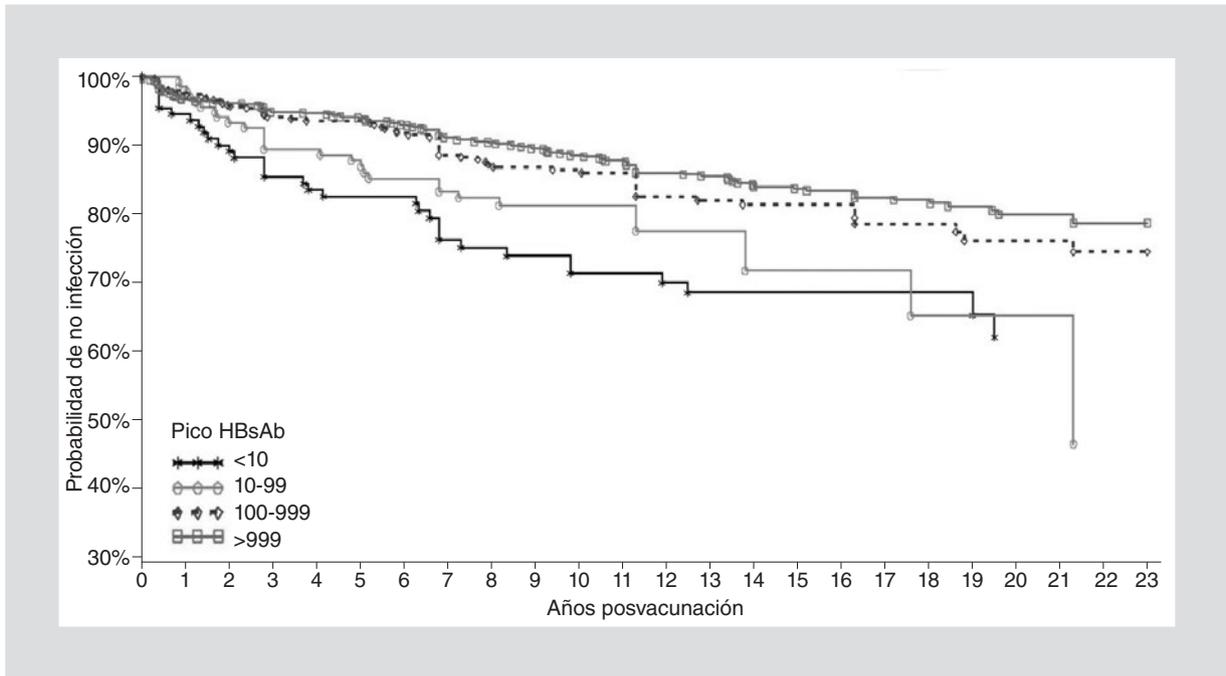


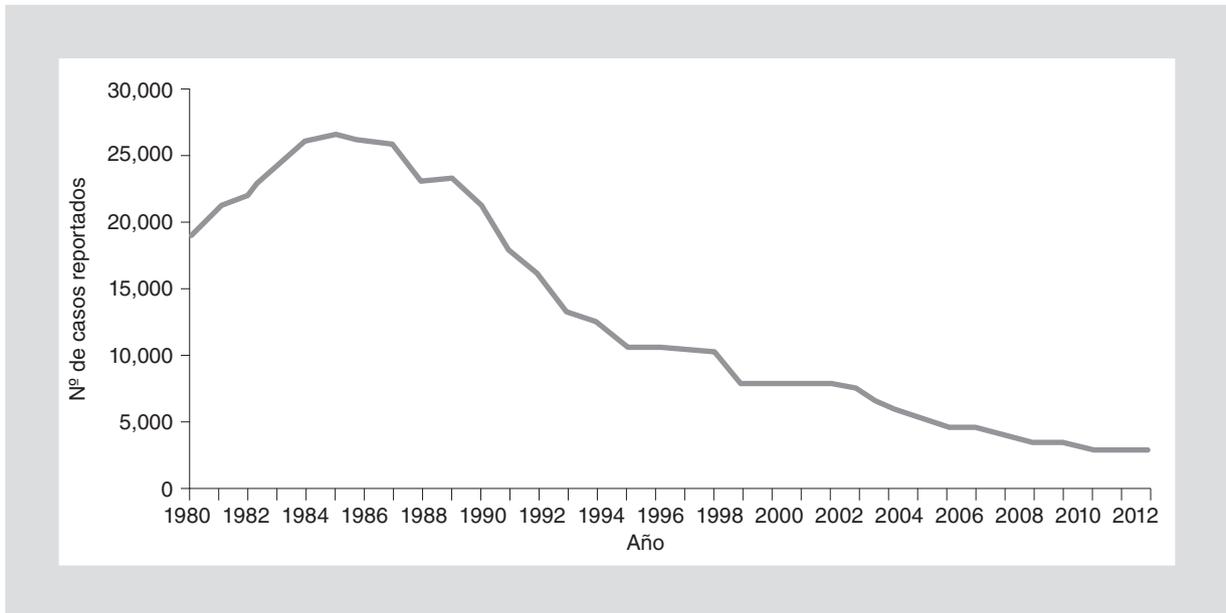
Figura 1. Evolución natural de la infección crónica por VHB<sup>10-12</sup>.

que, 15 años después de la vacunación primaria desde el nacimiento, solo el 8% de los participantes tenían evidencia de infección pasada por el VHB, pero ninguno desarrolló la infección crónica. En la mitad de los

participantes se observó una ausencia de respuesta anamnésica a la dosis adicional (*booster*) de vacuna administrada para este estudio, lo que podría indicar una declinación de la inmunidad<sup>18,19</sup>.



**Figura 2.** Probabilidad (%) de no infección por el VHB a lo largo de los años posvacunación. Las diferentes curvas se relacionan con los picos de HBsAg (en mU/ml) (tomada de Mendy M. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. PLOS-One. 2013;8:e58029).



**Figura 3.** Incidencia anual de HB en EE.UU. (años 1980-2013)<sup>19</sup>.

En virtud de la comprobada eficacia de la vacunación contra la HB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se incorpore a los esquemas de vacunas de la población infantil, ya que ha disminuido significativamente la prevalencia y la incidencia de la enfermedad. De manera adicional, esta vacunación ha reducido la posibilidad de desarrollar hepatocarcinoma<sup>3,22</sup>.

### Esquemas de uso de la vacuna contra la HB (Tabla 8)

Es importante destacar que, en México, no se indica la vacunación contra la HB específicamente a los adultos mayores en la NOM 036 de la SS<sup>26</sup>, ni figura esta medida en la Cartilla Nacional de Salud del Adulto Mayor<sup>27</sup>.

**Tabla 8. Esquemas de uso recomendados por la OMS, la SS, el IMSS y USA para la vacuna contra la HB en adultos**

Institución/organismo	Recomendación
OMS, HB - Nota descriptiva 204, julio de 2015 <sup>3</sup> ; recomienda La vacunación a menores de 18 años y adultos con factores de riesgo	Aplicación inicial con vacuna monovalente y 2-3 dosis de refuerzo (sola vs. HB o formulación combinada HA y HB)
Manual de Vacunación 2008-2009, SS <sup>13</sup> : solo a menores de 18 años, adultos no vacunados y con factores de riesgo; no se indica la vacunación universal	Dos dosis (20 µg) o tres dosis (10 µg)
GPC Diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B <sup>23</sup> : solo a menores de 18 años, adultos no vacunados y con factores de riesgo; no se indica la vacunación universal	Tres dosis
<i>Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2015</i> <sup>25</sup>	Tres dosis

## Indicaciones de la vacuna contra la HB

### **Personas, incluyendo adultos, que deben vacunarse contra la HB**

- Todos los niños al nacer.
- Menores de 19 años que no hayan sido vacunados previamente.
- Parejas sexuales susceptibles de personas HBsAg positivas
- Personas sexualmente activas que no están en una relación mutuamente monógama a largo plazo (p. ej., más de una pareja sexual durante los 6 meses anteriores).
- Personas que requieren evaluación o tratamiento de una enfermedad de transmisión sexual.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.
- Usuarios de drogas inyectables.
- Contactos familiares susceptibles de personas con HBsAg positivo.
- Trabajadores de la salud pública y la seguridad en riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales contaminados con sangre.
- Personas con enfermedad renal en fase terminal, incluyendo prediálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal, y convivientes en el hogar de pacientes en diálisis.
- Residentes y personal de las instalaciones para personas con discapacidad.
- Viajeros a regiones con tasas intermedias o altas de infección por el VHB endémica (deben consultar en <http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-HepB.aspx>).
- Personas con hepatopatías crónicas.

- Personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Adultos no vacunados con diabetes mellitus que tienen entre 19 y 59 años de edad (a discreción de los médicos para los adultos  $\geq$  60 años no vacunados y con diabetes mellitus).
- Personas que buscan protección frente a la infección por VHB por reconocimiento de algún factor de riesgo específico, aunque esto no es un requisito para la vacunación (<http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#vaccFAQ>).

### **Vacuna contra la HB en poblaciones especiales**

#### **Pacientes hepatópatas**

Es muy importante evitar una infección hepática adicional, como la HB, ya que sus consecuencias serían devastadoras. Por esta razón, si el panel serológico de HB indica ausencia de protección, el paciente debe recibir el esquema completo<sup>28</sup>.

#### **Pacientes con VIH**

Las vías de transmisión del VHB y el VIH son similares, y debe descartarse la coinfección. Se procederá a la vacunación si no hay anticuerpos anti-HBs. Para ser inmunizados frente a la HB, los portadores del VIH deben contar con más de 200 CD4+. La respuesta inmunitaria de los portadores del VIH puede reducir la tasa de eficacia, por el descenso de linfocitos CD4+. Los pacientes deben recibir el esquema habitual de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses<sup>29</sup>.

**Tabla 9. Formulaciones y dosis de las vacunas contra la HB disponibles en México, según la IPPA de cada vacuna<sup>12-14</sup>**

Nombre comercial	Formulaciones	Dosis
H-B-VAX II® (MSD)	Presentaciones de: 5 o 10 µg/ml	Dos dosis: con la formulación de 10 µg/ml Tres dosis: con la formulación de 5 µg/ml
Engerix-B® (GSK)	Suspensiones: 1.0 ml con 20 µg o 0.5 ml con 10 µg de AgsHB	Adultos (>18 años): tres dosis, incluyendo un refuerzo
Twinrix® (GSK)	Formulación combinada: 720 U Elisa (virus A) + 20 µg antígeno s Hepatitis B Fco., amp. o jeringa prellenada con 1 ml	Adolescentes >16 años y adultos: tres dosis La segunda dosis al mes y la tercera a los 6 meses

En todos los casos debe tomarse en cuenta lo indicado en el Manual de Vacunación 2008-2009 y en la NOM-036<sup>13,26</sup> de la SS, que recomiendan solo aplicar vacuna a adultos no vacunados y con factores de riesgo. Se omitieron las dosis pediátricas de todas las formulaciones.

## Pacientes nefrópatas

La vacunación de los pacientes nefrópatas susceptibles se explica por el mayor riesgo de infección por el VHB asociado a los tratamientos: hemodiálisis, diálisis peritoneal e incluso la posibilidad de trasplante con el esquema subsecuente de inmunosupresión para evitar el rechazo. Además, se recomienda aplicar doble dosis o administrar refuerzo, o ambos, por su deficiente respuesta inmunitaria<sup>30</sup>.

## Pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores (receptores de trasplantes, oncológicos, hematooncológicos, etc.)

Se ha informado de una mayor susceptibilidad a la infección por el VHB e incluso de casos de reactivación de esta en portadores. Se recomienda efectuar pruebas serológicas para conocer si es necesario vacunar o reforzar la protección contra la HB antes de iniciar tratamientos a pacientes receptores de trasplantes y oncológicos potencialmente inmunosupresores<sup>31,32</sup>.

## Pacientes adultos mayores (>60 años)

Se ha planteado la necesidad de un refuerzo de la vacuna contra la HB a quienes la recibieron en la edad adulta, por la tendencia a presentar menores títulos de anticuerpos protectores<sup>33</sup>.

## Dosis y administración de la vacuna contra la HB

Generalmente se aplican tres dosis. En todo caso, se recomienda seguir las indicaciones de los fabricantes, ya que hay variaciones de acuerdo a las

distintas formulaciones y su potencia (consultar las respectivas IPPA de H-B-VAX II®, Engerix-B® y Twinrix®) (Tabla 9)<sup>12-14</sup>.

## Conclusiones

Los adultos y los adultos mayores deben recibir la mejor protección a su salud, por lo que las acciones preventivas en estos grupos de edad son esenciales. Debe investigarse si pertenecen a alguno de los grupos de riesgo (por sus actividades, sus enfermedades y los tratamientos médicos que reciben). Además de conocer sus antecedentes de vacunación, sería deseable que se les sometiera a las pruebas serológicas que verifiquen si cuentan con la respectiva protección serológica contra la infección por el VHB y actuar en consecuencia.

La vacunación en el adulto mayor representa un reto, ya que *per se* la respuesta inmunitaria de estos individuos se encuentra disminuida por la inmunosenescencia<sup>34</sup>. Además, muchos adultos mayores cursan con diversa comorbilidad, como obesidad o diabetes, y reciben medicamentos que disminuyen la respuesta inmunitaria.

La vacunación universal contra la HB en México se estableció en 1998, por lo que la mayoría de los nacidos antes de esa fecha no están vacunados, lo que significa un enorme riesgo para la población de adultos y de adultos mayores de nuestro país.

Las vacunas son la inversión más costo-efectiva en salud. La prevención de la HB en los adultos y los adultos mayores es un elemento sustantivo en su atención integral y contribuye a una mejor calidad de vida y, en muchos casos, a una mayor esperanza de vida.

Sería deseable conocer la condición de inmunidad de los adultos y los adultos mayores en México; sin

embargo, se necesitaría invertir costosos recursos en las determinaciones respectivas, para vacunar solo a aquellos carentes de inmunidad y a los que tengan condiciones o factores de riesgo. Se debe promover la vacunación al menos de todos los adultos >60 años diabéticos<sup>35</sup>. La vacunación no solo prevendría las HB crónicas, sino tendría un importante papel en la prevención del hepatocarcinoma asociado a la infección por este virus.

Las enfermedades del hígado son la sexta causa de mortalidad (la influenza y la neumonía son la séptima) de los adultos mayores<sup>36</sup> y no se contempla la vacunación contra la HB específicamente en los adultos mayores en la NOM-036-SSA2-2012 ni en la Cartilla Nacional de Salud del adulto mayor. Esta medida fue sugerida para los mayores de 60 años por la *Coalition of advocates to vaccinate of Western European citizens aged 60 years and older*<sup>37</sup>.

## Bibliografía

- Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis D 2012.
- The Washington Manual of Medical Therapeutics, Dr. Hemant Godara M.D. Washington University of St. Louis. Editorial Lippincott, 34th Edition. 2014. Pág. 668.
- Hepatitis B, Julio 2015. Nota descriptiva 204. Centro de Prensa. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
- Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales 2012. Secretaría de Salud. [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig\\_epid\\_manuales/12\\_2012\\_Manual\\_HepVirales\\_1nov12.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/12_2012_Manual_HepVirales_1nov12.pdf)
- Shire AM, Roberts LR. Occult hepatitis B: bit player or role player? *Hepatology*. 2011;54:760-3.
- Escobedo M, Panduro A. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2014;109(6).
- Spennato N, Boulinguez S, Mularczyk M, et al. Hepatitis B screening: who to target? A French sexually transmitted infection clinic experience. *J Hepatol*. 2013;58:690-7.
- The Washington Manual of Medical Therapeutics, 2014. p. 672.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1-33. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5516.pdf>
- Moon JC, Kim SH, Kim IH, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy. *Gut Liver*. 2015;9:395-404.
- Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ*. 2015;351:h4263.
- Wiegand J, van Bömmel F, Berg T. Management of chronic hepatitis B: status and challenges beyond treatment guidelines. *Semin Liver Dis*. 2010;30: 361-77.
- Manual de Vacunación 2008-2009, Secretaría de Salud. [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual\\_Vacunacion2008-2009b.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual_Vacunacion2008-2009b.pdf)
- Información para prescribir amplia Vacuna H-B-VX II (MSD) [http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/h\\_b\\_vax\\_ii\\_solucion\\_inyectable/114/101/7988/162](http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/h_b_vax_ii_solucion_inyectable/114/101/7988/162)
- Información para prescribir amplia Engerix B (GSK) <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/21959.htm>
- Información para prescribir amplia Twinrix (GSK) [http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/twinrix\\_suspension\\_inyectable/64/101/10232/201](http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/twinrix_suspension_inyectable/64/101/10232/201)
- Mendy M. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS-One*. 2013;8:e58029.
- Bialek SR. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:881-5.
- Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need boosters? *J Viral Hepat*. 2003;10:1-6.
- Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci*. 2005;2:50-7.
- Ogholikhan S, Schwarz KB. Hepatitis vaccines review. *Vaccines*. 2016;4(1). pii: E6.
- Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:907-17.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S56-60.
- Guía de Práctica Clínica IMSS Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Hepática Crónica por Virus B, IMSS 419-10.
- Kim DK. ACI for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med*. 2015;162:214-9.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. Secretaría de Salud.
- Cartilla Nacional de Salud del Adulto Mayor, 2014. Secretaría de Salud.
- Cardell K, Akerlind B, Sällberg M, et al. Excellent response rate to a double dose of combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis*. 2008;198:299-304.
- AIDS Info. Consultado el 5 de febrero de 2016. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- Hashemi B, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi M, Hosseini-Moghaddam SM, Zinat NH, Ahmadi F. Efficacy of HBV vaccination in various stages of chronic kidney disease: is earlier better? *Hepat Mon*. 2011;11:816-20.
- Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, Samuel D. Rational basis for optimizing short and long-term hepatitis B virus prophylaxis post liver transplantation: role of hepatitis B immune globulin. *Transplantation*. 2015;99:1321-34.
- Reddy KJ. Treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:215-9.
- Dehesa M. Hepatitis B. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(Supl 1):90-2.
- Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007;211:144-56.
- CDC. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60:1709-11.
- Los adultos mayores en México. Perfil sociodemográfico. INEGI; 2005. p. 107.
- Michel JP, Chidiac C, Grubeck-Loebenstien B, et al. Coalition of advocates to vaccinate of Western European citizens aged 60 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21:254-7.

## VACUNA CONTRA EL HERPES ZÓSTER

### Introducción

El virus varicela-zóster (VVZ) causa dos enfermedades distintas:

- La infección primaria por VVZ provoca varicela, una enfermedad febril altamente contagiosa que se caracteriza por un eritema vesicular acompañado de prurito, principalmente en la infancia<sup>1</sup>.
- El herpes zóster (HZ) es una enfermedad de los ganglios sensoriales, los nervios y la piel causada por la reactivación y la replicación del VVZ que se mantuvo latente después de la varicela<sup>1</sup>. Esta enfermedad es el objetivo de la revisión que se hará a continuación.

El HZ se caracteriza por un exantema vesicular unilateral, doloroso, que se distribuye en dermatomas<sup>2</sup> y cuya evolución se autolimita en cerca de 4 semanas<sup>3</sup>. Es una manifestación de la reactivación del VVZ latente, producto de una varicela previa<sup>2</sup>. Después de la recuperación de la varicela, el virus se mantiene latente de por vida en los ganglios de las raíces dorsales<sup>3,4</sup>, y conforme avanza la edad puede reactivarse y manifestarse como un resultado de la disminución de la inmunidad de las células T específica al VVZ<sup>3</sup>. El riesgo de por vida de desarrollar HZ se reporta que es de aproximadamente un 25-35%, pero desproporcionadamente afecta a los adultos mayores y las personas inmunocomprometidas. Los adultos de 50 años o más representan cerca de la mitad de todos los casos de HZ, y se espera que la incidencia de este trastorno se incremente en los países con poblaciones envejecidas; además, la gravedad del HZ y de la neuralgia posherpética (NPH) se incrementa con la edad<sup>4</sup>. Los cambios en la inmunidad mediada por células específicas al VVZ tienen un papel crucial en la patogénesis del HZ. El envejecimiento se asocia con inmunosenescencia, la declinación natural del sistema inmunitario innato y adaptativo para producir una respuesta inmunitaria eficaz. En consecuencia, conforme avanza la edad se es más susceptible, y en la senectud los individuos son más sensibles a padecer enfermedades infecciosas<sup>5</sup>.

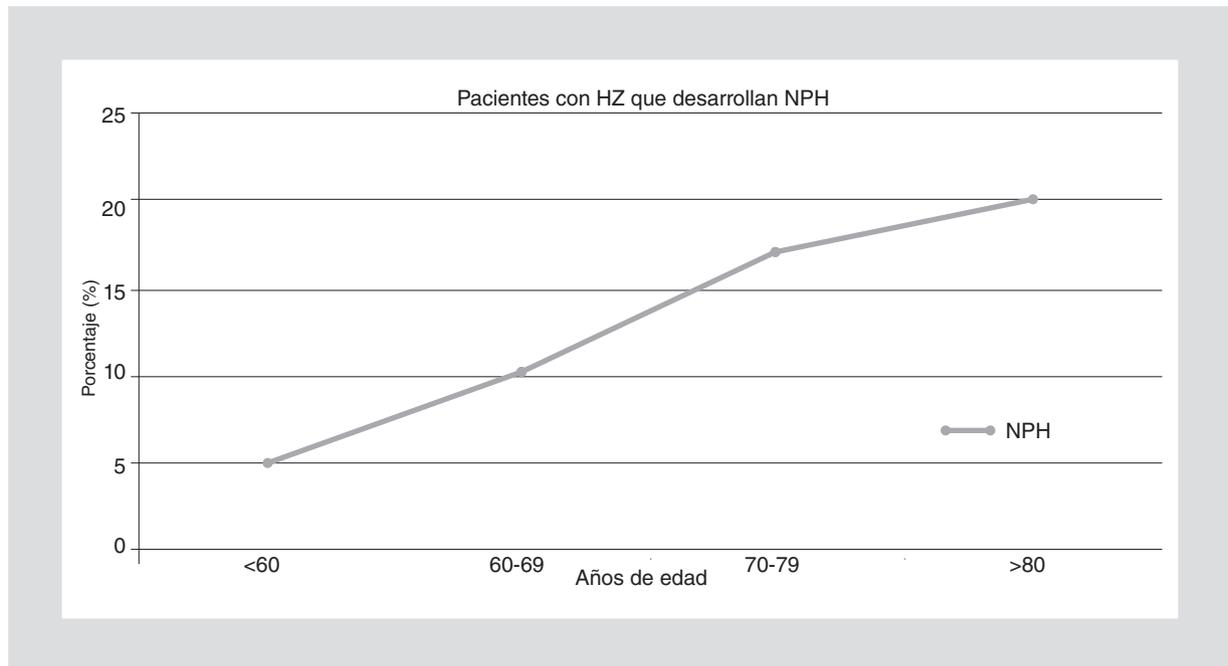
Si bien el exantema es la característica más distintiva que va más allá de las manifestaciones, el dolor que produce (agudo y crónico) puede ser debilitante y con mala respuesta al tratamiento, una vez establecido<sup>2</sup>. Una complicación temida del HZ es la NPH, el dolor que persiste después de que se resolvió el exantema (que suele definirse específicamente como dolor que persiste por 90 días o más después del inicio del exantema). Las

consecuencias del dolor, que impide la realización de las actividades de la vida diaria, se relacionan con anorexia, pérdida de peso corporal, fatiga, depresión, aislamiento de las actividades sociales y laborales, y pérdida de vida independiente<sup>6</sup>. De hecho, el impacto del HZ sobre la calidad de vida de los pacientes es al menos tan importante como el observado en padecimientos médicos crónicos tales como la insuficiencia cardiaca congestiva y la depresión<sup>5</sup>.

El tratamiento temprano con fármacos antivirales sistémicos es clave en el tratamiento del HZ, ya que la eficacia de estos fármacos es incierta cuando se utilizan >72 horas después de la aparición del exantema, situación que puede ocurrir cuando no se ha establecido oportunamente el diagnóstico<sup>4</sup>. Los antivirales aceleran la resolución de las lesiones, reducen la formación de nuevas lesiones, limitan la diseminación viral y disminuyen la intensidad del dolor agudo<sup>6</sup>.

### Importancia epidemiológica

- El HZ es esporádico, sin una prevalencia estacional<sup>1</sup>.
- En una revisión se encontró que la incidencia global de HZ en sujetos inmunocompetentes varió de 1.2 a 4.8 por 1000 personas/año. La incidencia se incrementa marcadamente con la edad, estimándose hasta una tasa de 14.2 por 1000 personas/año a partir de los 50 años de edad<sup>7</sup>.
- En los pacientes con inmunosupresión, las tasas de incidencia varían de 14.5 a 53.6 por 1000 personas/año<sup>7</sup>.
- La carga por la enfermedad es del 61.1%, con NPH en el 66.5% y una incidencia del 51.3%<sup>8</sup>. La magnitud del problema en EE.UU. es importante, pues se reporta una tasa de incidencia global de 4.47/1000 personas/año. Esta tasa global fluctúa entre 0.86 en los menores de 19 años y 12.78 en los mayores de 80 años, con una tasa de 8.46 en los mayores de 50 años y de 10.46/1000 personas/año en los mayores de 60 años<sup>9</sup>. La tasa mundial de seroprevalencia del VVZ es del 95-100% en los adultos de 30 años o más de edad<sup>4</sup>.
- En México se encontró que la seroprevalencia global del VVZ fue del 85.8% en una muestra de 3658 sujetos con una mediana de 29 años de edad (intervalo 1-95 años de edad)<sup>10</sup>.
- Factores de riesgo: edad, inmunosupresión, sexo (más frecuente en mujeres), dietas escasas en micronutrientes, estrés<sup>7</sup>, depresión<sup>11</sup>, enfermedades inflamatorias o de la colágena (lupus eritematoso



**Figura 4.** Porcentaje de pacientes con HZ que desarrollan NPH (adaptada de Sacks GM. Unmet need in the treatment of postherpetic neuralgia. Am J Manag Care. 2013;19[1 Suppl]:S207-13).

diseminado, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante)<sup>12</sup>, diabetes mellitus<sup>13,14</sup> y enfermedad renal crónica (la vacuna debe ser aplicada antes del inicio de la diálisis)<sup>15</sup>. Los pacientes mayores de 65 años con cáncer tienen una incidencia de HZ 1.2-2.4 veces mayor que la población general; constituyen un grupo con mayor morbilidad y deben de ser vacunados<sup>16</sup>.

- En México, la enfermedad no es de notificación obligatoria, por lo que no se tienen datos estadísticos confiables. Los Estados con mayor número de casos de varicela y HZ son Chihuahua, Sinaloa, Jalisco, Ciudad de México, Guanajuato, Puebla, Oaxaca y Veracruz<sup>17</sup>.
- Si bien el HZ es menos contagioso que la varicela, es indispensable tomar medidas preventivas, ya que el VVZ puede transmitirse a personas susceptibles<sup>6</sup>.
- La reducción de la carga de la enfermedad, la incidencia de HZ y la incidencia de NPH en los sujetos vacunados contra el VVZ es del 61%, el 51% y el 67%, respectivamente<sup>4,8</sup>.

### Consecuencias de la enfermedad

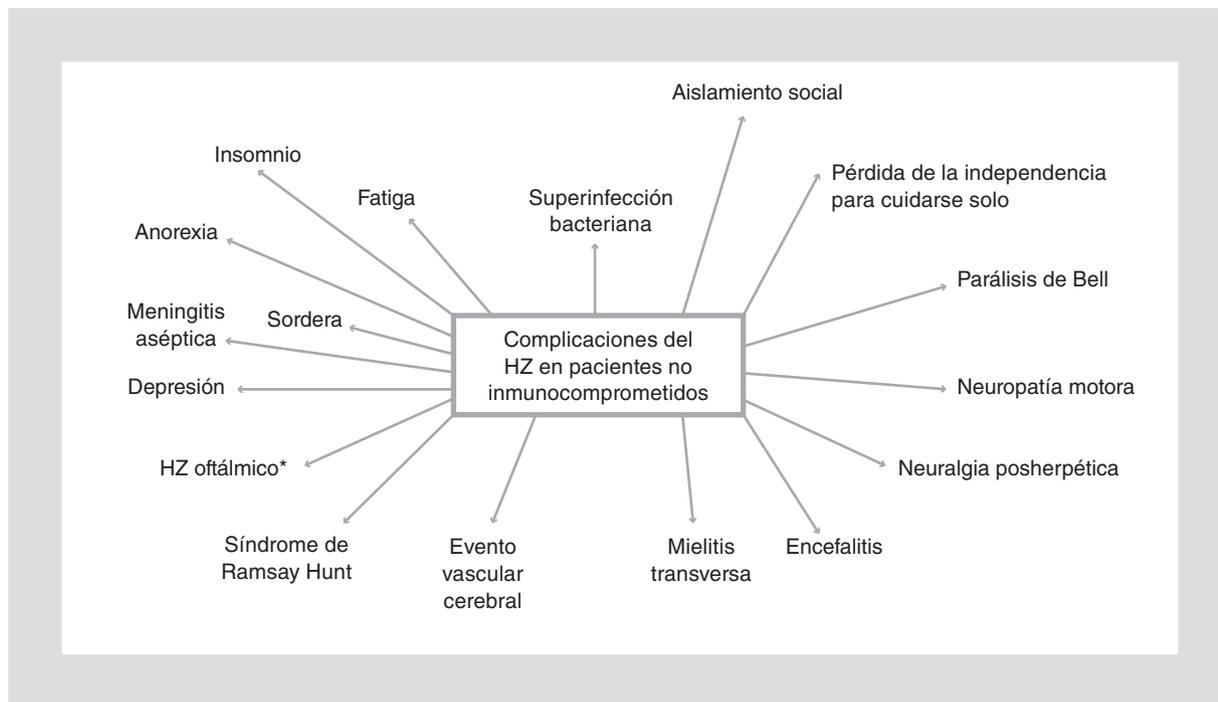
Tanto el HZ como la NPH provocan limitaciones en la calidad de vida. Cerca del 20-30% de los individuos presentan al menos un episodio de HZ en su vida. El

riesgo y la carga del HZ se incrementan con la edad, siendo la mayoría de los casos después de los 50 años<sup>3</sup>. La principal complicación del HZ es la NPH, que se caracteriza por un síndrome doloroso crónico que puede desarrollarse después de un episodio de HZ; es un dolor neuropático que persiste más allá de la desaparición del exantema y se define como al menos 90 días de dolor documentado<sup>6</sup>. Es de anotar que en México no se cuenta con los medicamentos analgésicos de primera línea disponibles en otros países.

Dependiendo de la edad y de la definición utilizada, la NPH se presenta en el 10-50% de las personas con HZ<sup>6</sup>, y el riesgo se incrementa con la edad<sup>18</sup> (Fig. 4).

La duración del dolor que se requiere para el diagnóstico de NPH varía de 1 a 6 meses después del inicio del eritema y, en algunos pacientes, el dolor puede persistir por más tiempo (años). La tasa de remisión espontánea disminuye en forma marcada después de 6 meses<sup>18</sup>. Otras complicaciones del HZ en personas no inmunocomprometidas se muestran en la figura 5.

En el adulto mayor existe una fuerte relación bidireccional entre el HZ y el deterioro funcional; sin embargo, esta relación es poco conocida. Para la comprensión de estas complejas interacciones se ha planteado un modelo integrador multidimensional con la siguiente fundamentación: el estado funcional de las personas mayores está determinado por la propia carga del proceso de envejecimiento, la multimorbilidad que puede



**Figura 5.** Complicaciones del HZ en pacientes no inmunocomprometidos (adaptada de Cohen JI. Herpes zoster. N Engl J Med. 2013;369:255-63). \*Incluye queratitis, episcleritis, iritis, conjuntivitis, uveítis, necrosis retiniana aguda, neuritis óptica y glaucoma agudo.

acompañarlo (deterioro cognitivo, enfermedad cardiovascular y pulmonar crónicas, entre otras, trastornos del estado de ánimo, alteraciones del estado nutricional, polifarmacia y otros síndromes geriátricos), el soporte social que reciba del entorno y los propios recursos psicológicos para afrontar estos procesos<sup>19</sup>.

En este contexto, el advenimiento de un evento como la presentación de un HZ en su fases aguda y crónica, dominadas ambas por el dolor, contribuye de manera muy importante a la pérdida de las reservas funcionales físicas y psicológicas, que se manifiesta en esta población como un deterioro de las condiciones de salud, una descompensación y un agravamiento de las condiciones comórbidas, graves alteraciones del estado de ánimo (como depresión y trastornos del sueño) y un mayor uso de medicamentos<sup>19</sup>. Estos fenómenos dan como resultado abatimiento funcional, pérdida de la autonomía, estado de dependencia y, finalmente, deterioro de la calidad de vida. Además, la cronicidad altamente probable de la enfermedad que impone la NPH ensombrece aún más este panorama.

**Prevención primaria: vacuna contra el VVZ**

En vista de que hay una declinación relacionada con la edad de la inmunidad celular al VVZ, la vacunación es un avance importante en la prevención primaria del

HZ, ya que favorece incrementos en los títulos de anticuerpos contra las glucoproteínas del VVZ. El objetivo de la vacuna es provocar la inmunidad suficiente contra el virus inactivo, de tal forma que, cuando se reactiva, la enfermedad que normalmente induce se atenúe<sup>20</sup>, además de reducir los elevados costos médicos y psicosociales del HZ y sus complicaciones<sup>21</sup>.

**Características generales**

La vacuna contra el VVZ es una vacuna de virus vivos atenuados<sup>22</sup>.

**Eficacia**

La vacuna contra el VVZ reduce marcadamente la morbilidad del HZ y la NPH en los adultos mayores<sup>8</sup>. La efectividad de la vacuna se demostró en un estudio extenso, aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 38,546 adultos ≥ 60 años de edad con 3 años de seguimiento, y se encontró que la vacuna redujo la incidencia de HZ en un 51%. Los beneficios secundarios incluyeron una reducción de la incidencia de NPH en el 67% de los vacunados que habían desarrollado HZ<sup>8</sup>. Si bien la eficacia de la vacuna disminuye con la edad, la eficacia para prevenir la NPH se mantuvo en todas las edades estudiadas<sup>21</sup>. En el estudio de Schmadher,

et al.<sup>22</sup> se encontró una eficacia para la prevención del HZ del 69,8%, con una población estudiada de 11,211 individuos entre 50 y 59 años de edad. La media de la calificación de la intensidad por duración del dolor fue menor (0.13) en el grupo con la vacuna contra el VVZ que en el grupo que recibió placebo (0.49), con una reducción relativa estimada de esta calificación del dolor entre los dos grupos del 73%<sup>22</sup>.

Esto mismo se encontró en un estudio de seguimiento, en el que se demostró que la reducción del riesgo de HZ se mantuvo significativamente al menos por 5 años después de la vacunación. En personas vacunadas frente a no vacunadas que desarrollaron HZ, el dolor duró significativamente menos y fue menos intenso<sup>6</sup>. En el *Short-term Persistence Study* se incluyó a 7320 receptores de la vacuna contra el VVZ y a 6950 de placebo que habían participado en el *Shingles Prevention Study*, y se encontró que la vacuna fue eficaz para reducir la incidencia de HZ y su carga asociada de la enfermedad hasta el año 7 de seguimiento. Por cada año de seguimiento hasta el año 4, la eficacia de la vacuna para la incidencia de HZ y la carga de la enfermedad de HZ fue significativamente mayor que cero<sup>4</sup>.

En 2015, se encontró que la disminución de la eficacia de la vacuna después de 11 años fue del 61.1% al 37.3% para la carga de enfermedad, del 66.5% al 35.4% para la NPH y del 51.3% al 21.1% para la incidencia de HZ<sup>23</sup>.

La vacuna reduce la carga de la enfermedad asociada con HZ en adultos mayores. En el *Shingles Prevention Study* se encontró que las personas vacunadas presentaron una calificación de carga de la enfermedad de menos de la mitad que los receptores de placebo ( $p < 0.001$  vs. placebo), y la variable de interés primaria de carga de la enfermedad de la eficacia de la vacuna fue del 61%, que cumple con los criterios preestablecidos de eficacia<sup>4</sup>.

## Seguridad y tolerabilidad

En el *Shingles Prevention Study*, un estudio de eficacia controlado con placebo en el que participaron 19,270 vacunados del HZ y 19,276 con placebo, se encontró que el número y los tipos de eventos adversos serios fueron similares en ambos grupos. Las reacciones en el sitio de la inyección fueron más frecuentes en quienes recibieron la vacuna, pero resultaron en general leves. En un estudio con 22,000 sujetos de 50-59 años de edad (11,211 vacunados del HZ y 11,228 con placebo) no se observaron diferencias en los eventos adversos serios reportados en los 6 meses

posteriores a la vacunación en ambos grupos (2.1% y 1.9%, respectivamente), así como en los 42 días después de la vacunación<sup>24</sup>.

Los efectos secundarios locales en el sitio de la inoculación, como eritema, dolor, hinchazón y prurito, se reportaron con mayor frecuencia en los sujetos vacunados (48%) que en los no vacunados (16%), y fue más frecuente tener al menos un evento adverso en el sitio de la inoculación en los sujetos de 60-69 años de edad (56.6%) en comparación con los de 70 años o más. Los eventos rara vez fueron prolongados o graves. El seguimiento a largo plazo mostró unas tasas de hospitalización y muerte similares en los dos grupos<sup>25</sup>.

## Esquema de uso

### Indicaciones

- La vacuna VVZ contra el virus de la varicela zóster actualmente se encuentra disponible en México y en la información para prescribir, autorizada por COFEPRIS establece que sus indicaciones son:
  - Prevenir el HZ.
  - Prevenir la NPH.
  - Disminuir el dolor asociado con HZ agudo o crónico<sup>26</sup>.
- Se recomienda una sola dosis de la vacuna en adultos de 60 años o más, sin importar si hubo un episodio previo de HZ.
- Las personas de 60 años de edad o mayores con un padecimiento médico crónico pueden vacunarse, excepto que se presente una contraindicación, como inmunodeficiencia grave.
- La vacuna para el HZ puede darse en adultos de 50-59 años de edad, y sistemáticamente se recomienda para adultos de 60 años o más<sup>27</sup>.
- Puede administrarse a personas con antecedentes de HZ, aunque se desconoce cuál sería el tiempo óptimo para la aplicación de la vacuna después de un cuadro agudo. Debido a que el riesgo de HZ recurrente después de un episodio reciente de la enfermedad es relativamente bajo, y considerando que la respuesta inmunitaria celular al VVZ durante los primeros 3 años después de la vacunación es similar a la que se presenta después de un episodio de HZ, podría retrasarse la vacunación por 3 años en las personas inmunocompetentes con antecedente reciente de HZ, siempre y cuando el diagnóstico de HZ esté bien documentado por el profesional de salud<sup>6</sup>.

- La vacuna está contraindicada en personas con cánceres hematológicos cuya enfermedad no está en remisión y en quienes recibieron quimioterapia citotóxica en los últimos 3 meses; en personas con inmunodeficiencia de células T (p. ej., infección por el VIH con una cuenta de células CD4  $\leq 200/\text{mm}^3$  o  $< 15\%$  de la cuenta linfocitaria total); y en quienes están recibiendo terapia inmunosupresora de dosis alta (p.ej.,  $> 20$  mg de prednisona al día por  $\geq 2$  semanas o terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral)<sup>6</sup>.
- Los pacientes con trasplante de órgano sólido en tratamiento con diversos inmunosupresores no deben recibir la vacuna<sup>28</sup>.
- Puede coadministrarse con otras vacunas, incluyendo la de la influenza, en sitios separados de inyección y con jeringas distintas. Sin embargo, la vacuna contra el neumococo no debe administrarse simultáneamente con la vacuna para el HZ, debido a la evidencia que sugiere que se presenta una respuesta reducida de anticuerpos a la vacuna para el HZ en estos casos<sup>29</sup>.

## Dosis y administración

La vacuna para el HZ debe administrarse en una sola dosis por vía subcutánea, que se reconstituye de inmediato al retirarla del refrigerador (información para prescribir)<sup>26</sup>.

## Alternativas en el futuro próximo

Las vacunas de subunidades recombinantes son una alternativa a las vacunas de virus vivos atenuados y también pueden ser adecuadas para personas con inmunosupresión, pues previenen el riesgo de enfermedad que resulta de la replicación del virus de la vacuna. Actualmente está en evaluación una vacuna recombinante que contiene la glucoproteína E del VVZ y el sistema adyuvante AS01<sub>B</sub> (llamado HZ/su,) para la prevención del HZ en adultos mayores. Los estudios clínicos previos de I-II que se llevaron a cabo en adultos mayores y en personas con inmunosupresión mostraron que HZ/su tuvo un perfil de seguridad clínicamente aceptable y produjo una respuesta inmunitaria robusta, que persistió al menos por 3 años en los adultos mayores. La vacuna mostró una eficacia del 96.6-97.9% para todos los grupos de edad<sup>30</sup>.

## Conclusiones/recomendaciones

- La población en riesgo en México para el HZ va en aumento progresivo debido al envejecimiento poblacional y al incremento de las enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus.
- El 90% de la población mexicana tiene antecedentes de infección por VVZ y, por lo tanto, está en riesgo de reactivación y de presentar HZ.
- La complicación más frecuente y discapacitante del HZ es la NPH, que suele incrementarse y ser más grave en el paciente mayor de 60 años.
- La vacuna de la varicela no es adecuada para la prevención del HZ.
- La vacuna del HZ es, hasta el momento, la única medida de prevención primaria. Los estudios clínicos han demostrado que en población adulta mayor de 60 años disminuye el desarrollo de NPH y la incidencia de enfermedad activa por HZ.
- Con una media de 3.1 años de vigilancia del HZ, la vacuna:
  - Redujo la carga de la enfermedad en 61%.
  - Redujo la incidencia de herpes zóster en 51%.
  - Redujo la incidencia de NPH en 67%.
- Los sujetos que recibieron la vacuna y que desarrollaron HZ tuvieron una enfermedad con una duración más corta y de menor gravedad que los receptores de placebo que desarrollaron HZ.
- A pesar de que la eficacia de la vacuna va disminuyendo con la edad, el impacto en la reducción de la carga de la enfermedad y de la incidencia de NPH se mantiene a edades avanzadas, demostrándose su impacto en la calidad de vida de las personas adultas mayores.
- El uso de vacunas para el HZ tendrá que individualizarse en ciertos grupos de riesgo.
- En ocasiones, la vacuna para el HZ puede ofrecerse en adultos de 50-59 años, y se recomienda su uso sistemático para adultos de 60 años o más de edad.

## Resumen

El HZ se caracteriza por un exantema vesicular unilateral, doloroso, que se distribuye en dermatomas y cuya evolución se autolimita en cerca de 4 semanas. Es una manifestación de la reactivación del VVZ latente, producto de una varicela previa. El virus se mantiene latente de por vida en los ganglios de las raíces dorsales y, conforme avanza la edad, puede reactivarse y se manifiesta como un resultado de la disminución de la

inmunidad de las células T específica a VVZ. Desproporcionadamente afecta a los adultos mayores y a personas inmunocomprometidas: la incidencia de HZ en los sujetos inmunocompetentes varía de 1.2 a 4.8 por 1000 personas/año; en las personas  $\geq 50$  años de edad se estima que es de 14.2 por 1000 personas/año y en los pacientes inmunosuprimidos es de hasta 53.6 por 1000 personas/año. La principal complicación del HZ es la NPH, que se caracteriza por un síndrome doloroso crónico que puede desarrollarse después de un episodio de HZ; es un dolor neuropático que persiste más allá de la desaparición del exantema y se define como al menos 90 días de dolor documentado, y se presenta en un 10-50% de las personas con HZ. En vista de que hay una declinación relacionada con la edad de la inmunidad celular al VVZ, la vacunación es un avance importante en la prevención primaria del HZ, ya que favorece incrementos en los títulos de anticuerpos contra las glucoproteínas del VVZ. El objetivo de la vacuna es provocar la inmunidad suficiente contra el virus inactivo, de tal forma que, cuando se reactive, la enfermedad se atenúe, reducir los elevados costos médicos y psicosociales del HZ y sus complicaciones. Con la vacuna Oka/Merck de virus vivos atenuados, la reducción de la carga de la enfermedad, la incidencia de HZ y la incidencia de NPH en los sujetos vacunados es del 61%, el 51% y el 67%, respectivamente. Se recomienda una sola dosis de la vacuna en los adultos de 60 años o más de edad, sin importar si hubo un episodio previo de HZ. La vacuna está indicada en personas de 60 años de edad o mayores con un padecimiento médico crónico, a menos que su condición constituya una contraindicación, como inmunodeficiencia grave, y se recomienda en adultos de 50-59 años y sistemáticamente a partir de los 60 años de edad.

## Bibliografía

- Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *CID*. 2010;51:197-213.
- Cunningham AL, Breuer J, Dwyer DE, et al. The prevention and management of herpes zoster. *MJA*. 2008;188:171-6.
- Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:359.
- Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (Zostavax®). A review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Drugs Aging*. 2010;27:159-76.
- Arnou R, Fiquet A, Thomas S, Sadorge C. Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX® approaching expiry potency in individuals aged  $\geq 50$  years. *Hum Vaccin*. 2011;7:1060-5.
- Cohen JL. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369:255-63.
- Forbes H, Thomas SL, Langan SM. The epidemiology and prevention of herpes zoster. *Curr Derm Rep*. 2012;1:39-47.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *NEJM*. 2005;352:2271-84.
- Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta C. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis*. 2015;15:502.
- Conde-González, Lazcano-Ponce E, Rojas R, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. *Vaccine*. 2013;31:5067-74.
- Irwin M, Levin MJ, Laudenslager ML, et al. Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. *CID*. 2013;56:1085-93.
- Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of herpes zoster in auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2328-37.
- Ke CC, Lai HC, Lin CH, et al. increased risk of herpes zoster in diabetic patients comorbid with coronary artery disease and microvascular disorders: a population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11:e0146750.
- Suaya JA, Chen SY, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu049.
- Tseng HF, Luo Y, Shi J, et al. Effectiveness of herpes zoster vaccine in patients 60 years and older with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*. 2016;62:462-7.
- Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2015;15:106.
- Gutiérrez LM, García L, editores. Vacunación en el adulto mayor: perspectiva de curso de vida. México: Intersistemas, SA de CV; 2015.
- Sacks GM. Unmet need in the treatment of postherpetic neuralgia. *Am J Manag Care*. 2013;19(1 Suppl):S207-13.
- Herpes Zoster and Functional Decline Consortium. Functional decline and herpes zoster in older people: an interplay of multiple factors. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27:757-65.
- Aspinall R, Lang PO. Vaccine responsiveness in the elderly: best practice for the clinic. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:885-94.
- Pilkinton MA, Talbot HK. Update on vaccination guidelines for older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:584-8.
- Schmader K, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922-8.
- Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60:900-9.
- Baxter R, Nam TT, Hansen J, et al. Safety of Zostavax™ – A cohort study in a managed care organization. *Vaccine*. 2012;30:6636-41.
- Forbes H, Thomas SL, Langan SM. The epidemiology and prevention of herpes zoster. *Curr Derm Rep*. 2012;1:39-47.
- Información para prescribir amplia de Zostavax® (Oka/Merck) [http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zostavax\\_suspension\\_inyectable/114/101/53941/201](http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zostavax_suspension_inyectable/114/101/53941/201)
- Advisory Committee Statement (ACS) – National Advisory Committee on Immunization (NACI), Update on the use of herpes zoster vaccine. January 2014. Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/herpes-zoster-vaccine-update-2014-mise-a-jour-vaccin-zona/index-eng.php>
- Advisory Committee Statement. Statement on the recommended use of herpes zoster vaccine. *CCDR RMTC*. 2010;36:ACS-1.
- Komara FA. Herpes zoster vaccination: benefits and barriers. *JAOA*. 2009;109(Suppl 2):522-4.
- Lai H, Cunningham AL, Godeauz O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087-96.

## VACUNA CONTRA LA INFLUENZA

### Introducción

La influenza es una enfermedad ancestral causada por un virus. El nombre proviene de la epidemia que azotó a Italia en el siglo xv, en la que se describió una enfermedad respiratoria sumamente contagiosa e inespecífica atribuida a la *influenza* (influenza) que ejercían las estrellas en la salud de la población<sup>1</sup>. Desde entonces, las epidemias de influenza tienen un fuerte impacto en la salud pública, debido a la morbilidad, la mortalidad, los requerimientos de atención médica y hospitalaria, la inestabilidad social y las consecuencias económicas que ocasionan<sup>2</sup>.

Existen tres diferentes virus de la influenza (A, B y C) que comparten varias características; una de ellas es la variación antigénica viral causada por mutaciones y rearrreglos genéticos constantes, que producen cambios menores anuales conocidos como *drift* (deriva genética) y ocasionalmente cambios mayores o *shift* (salto antigénico). A través de estos mecanismos, el virus elude al sistema inmunitario adaptativo del hospedero<sup>3</sup>, lo que produce cada año la llamada influenza estacional y de forma esporádica epidemias y pandemias causadas por los virus A y B<sup>4,5</sup>. La vacunación anual es la estrategia más eficaz para prevenir la influenza<sup>6</sup>.

En esta revisión se abordan las generalidades de la influenza y de las vacunas actualmente disponibles en México.

### Influenza

La influenza estacional es una enfermedad transmisible que ocurre durante todo el año, predominando en la temporada invernal. Es causada por tres tipos de virus de ARN que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*: los virus de la influenza A, B y C<sup>3</sup>. Con fines de clasificación, y dependiendo de las proteínas de superficie, el virus de la influenza A se designa acorde a los subtipos de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) que posee, de los cuales se conocen 16 subtipos de la H y 9 subtipos de la N<sup>7</sup>. Hasta ahora se han descrito tres combinaciones, pero solo circulan dos linajes (secuencia de especies que son el resultado de la evolución de sus predecesores inmediatos) de la influenza A humana: H1N1 y H3N2. Con relación a la influenza B, se encuentran dos linajes: Victoria y Yamagata<sup>8</sup>. Las vacunas actuales incluyen a los virus A y B, ya que el virus C no tiene impacto en la salud pública<sup>9</sup>.

La infección por los virus de la influenza involucra predominantemente a las vías respiratorias altas, pero en casos graves puede haber compromiso pulmonar. La principal vía de contagio son los aerosoles diminutos que expelen una persona enferma al hablar, estornudar o toser, los cuales son capaces de colonizar e invadir el epitelio respiratorio del receptor. Otros medios de transmisión son el contacto directo con secreciones y superficies contaminadas. El virus puede inactivarse fácilmente cuando se expone a la luz solar, desinfectantes y detergentes<sup>10</sup>. La gravedad de la enfermedad depende de la virulencia del agente, la edad de las personas y la comorbilidad asociada. Las manifestaciones clínicas varían de una persona a otra, y no todas las personas afectadas presentan el mismo cuadro clínico (Fig. 6). La mayoría de las hospitalizaciones, complicaciones y defunciones se presentan en los niños, los adultos mayores, las embarazadas e individuos de otros grupos de edad con patología asociada, como enfermedades crónicas cardiacas, pulmonares, renales o del sistema nervioso, diabetes mellitus u obesidad<sup>11</sup>.

### Importancia epidemiológica de la influenza

El virus de la influenza se propaga rápidamente por todo el mundo, causando epidemias estacionales que se repiten cada año, aunque son más comunes durante el otoño y el invierno. Se recomienda aplicar la vacuna durante el otoño para que la población esté inmunizada en el invierno<sup>3</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año en el mundo se presentan alrededor de 1000 millones de casos de influenza estacional, de los cuales entre 3 y 5 millones son casos graves que producen de 300,000 a 500,000 muertes por influenza. En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) es la instancia que registra y monitorea los casos sospechosos y confirmados de influenza, así como las defunciones sospechosas o confirmadas debidas a este padecimiento<sup>3</sup>.

La definición operacional de la OMS menciona que la enfermedad tipo influenza (ETI) es un padecimiento de inicio súbito caracterizado por fiebre  $\geq 38$  °C, tos o dolor faríngeo, en ausencia de otro diagnóstico. El caso confirmado de influenza es un caso de ETI con resultado de laboratorio positivo para el virus de la influenza<sup>7</sup>.

En México, con información obtenida a través de la Vigilancia Epidemiológica, se conocen los casos

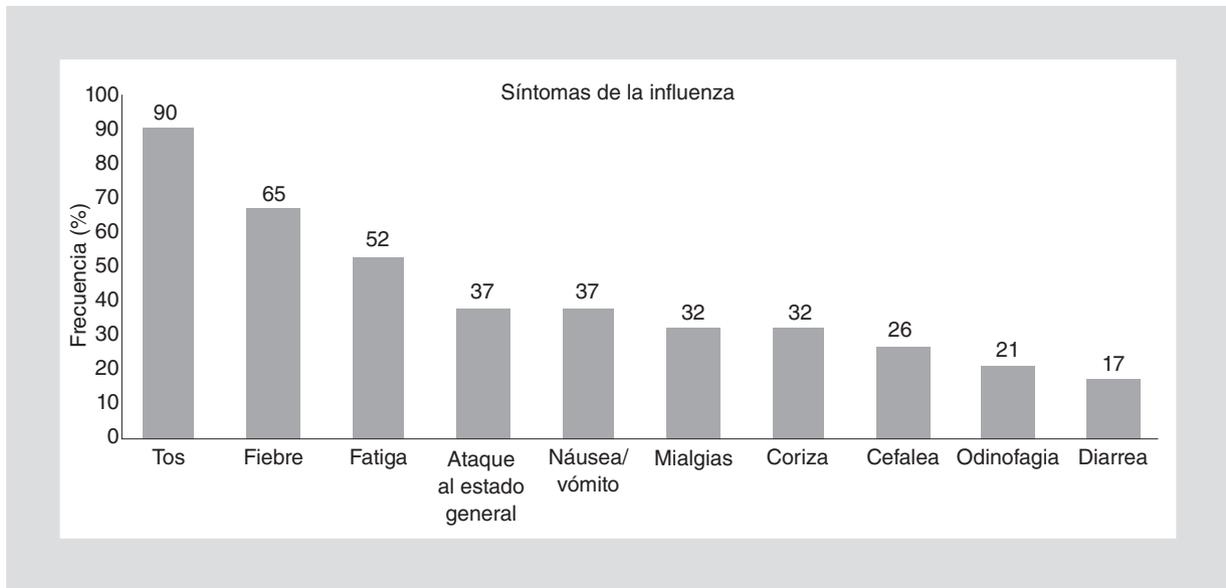


Figura 6. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de la influenza<sup>6</sup>.

confirmados de influenza y la comorbilidad que presentan (diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cardiopatía, inmunosupresión o asma). Destaca que, de las personas que fallecen por esta causa, la mayoría no están vacunadas<sup>12</sup>. Como se describió, la enfermedad es altamente contagiosa y genera costos en salud muy altos, razón por la que toda iniciativa que implique su control siempre será en beneficio de cualquier sistema económico y de salud.

### Consecuencias de la influenza

Las principales complicaciones de la influenza son la neumonía primaria por influenza y la neumonía bacteriana secundaria causada por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Otras complicaciones, aunque menos frecuentes, involucran a las vías respiratorias (sinusitis bacteriana, bronquitis, traqueo-bronquitis y otitis media) y, muy rara vez, al sistema nervioso (mielitis transversa y polirradiculoneuritis)<sup>5</sup>.

Todos los infectados tienen riesgo de presentar alguna de las consecuencias, aunque existen grupos susceptibles, primordialmente durante los brotes estacionales o epidémicos. Estos grupos son<sup>6</sup>:

- Niños < 5 años, en particular < 2 años de edad.
- Adultos ≥ 65 años de edad.
- Pacientes con enfermedades crónicas pulmonares, cardiovasculares, renales, hepáticas, hematológicas, neuromusculares o trastornos metabólicos.

- Pacientes con inmunosupresión (primaria o secundaria, por citotóxicos y por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).
- Embarazadas.
- Personas < 19 años de edad en tratamiento con salicilatos en forma prolongada.

### Prevención primaria de la influenza

La vacunación anual es la principal medida de prevención y control de la influenza, tanto en personas sanas como en aquellas con factores de riesgo<sup>5</sup>, personal de salud, pacientes hospitalizados y residentes de asilos y unidades de cuidados prolongados. La vacunación está ampliamente recomendada en el personal de la salud, debido al alto riesgo de transmisión a pacientes y a la comunidad<sup>6</sup>.

Respecto a la eficacia de la vacuna, hay que destacar que la protección conferida por las vacunas disponibles no siempre es homogénea y su eficacia varía en virtud de la diferencia antigénica que suele haber entre los virus circulantes y los empleados para la elaboración de las vacunas<sup>13</sup>. La eficacia de la vacunación contra la influenza está sustentada en la disminución de los casos y la reducción del riesgo de hospitalización y muerte.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, se puede administrar cualquiera de los tres tipos de vacunas contra la influenza disponibles: vacuna inactivada trivalente (IIV3) o tetravalente (IIV4), vacuna tetravalente atenuada de virus vivos (LAIV4) y vacuna trivalente recombinante (RIV3)<sup>6</sup>.

## La vacuna contra la influenza

Las vacunas de mayor uso se producen a partir de tres productos: virus inactivados, virus atenuados y antígenos recombinantes<sup>5</sup>.

### Características generales de la vacuna contra la influenza

Las vacunas contra la influenza estacional son trivalentes y están formuladas con virus o proteínas virales de la influenza: dos subtipos A y uno B. Para incluir los virus, estos se seleccionan de acuerdo con la actualización anual que coordina la OMS en conjunto con los centros epidemiológicos de distintas naciones, basados en la información de una red internacional de vigilancia. Lo anterior se fundamenta en los virus de la influenza que circulan y en los pronósticos sobre los virus que serán los más comunes durante la próxima temporada, la manera en que se diseminan y la efectividad de los componentes de la vacuna para brindar protección contra los virus recién identificados. Estas recomendaciones se actualizan cada año en ambos hemisferios. Para la elaboración de la vacuna se utilizan procesos de amplificación, inactivación y purificación, los cuales requieren más de 6 meses<sup>13</sup>.

La mayoría de los programas de vacunación en el mundo comprenden a las vacunas trivalentes, aunque algunos países comienzan a introducir vacunas tetravalentes. Las vacunas trivalentes incluyen los virus de la influenza humana A H1N1 y H3N2, y el virus de la influenza B, linaje Victoria. En algunas temporadas invernales no ha existido coincidencia entre el linaje B incluido en la vacuna y el linaje B dominante en la población, observándose menor protección contra los casos de influenza B; de ahí que la formulación tetravalente incluya también los dos subtipos de influenza A y los dos linajes de influenza B antes mencionados<sup>8</sup>.

### Eficacia de la vacuna contra la influenza

Existe una gran cantidad de estudios clínicos publicados con resultados variables. Frecuentemente se reporta una eficacia del 70-90%<sup>14</sup>, y un metaanálisis reciente refiere una eficacia del 59%<sup>15</sup>. Nichol, et al.<sup>16</sup> analizaron retrospectivamente los datos de 18 cohortes de ancianos residentes en asilos comunitarios empleando un modelo de regresión logística para estimar el impacto de la vacuna contra la influenza en la prevención de la hospitalización y la neumonía asociadas con la enfermedad, durante 10 temporadas de influenza (desde la temporada 1990-1991 hasta la temporada

1999-2000). En este estudio se observó que la vacunación contra la influenza redujo significativamente el riesgo de hospitalización (27%) y de muerte (48%). En dos de estas 10 temporadas de influenza (1992-1993 y 1997-1998), las cepas de la vacuna coincidieron muy poco con las circulantes y se observó que la eficacia de la vacuna fue del 37%. Desde luego, la eficacia fue mayor (52%) cuando hubo más coincidencia entre las cepas de la vacuna y las circulantes.

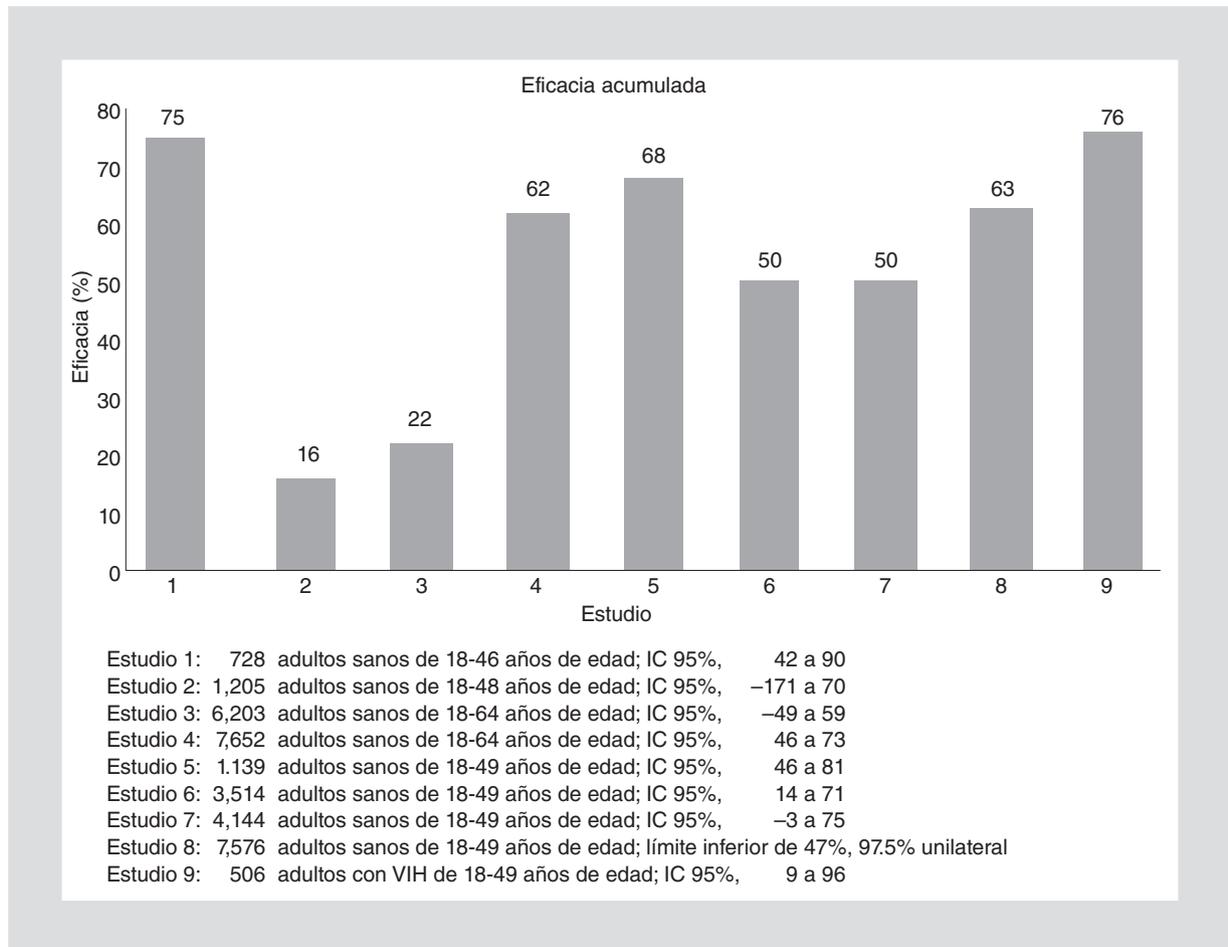
Otros estudios de cohortes y de casos y controles han presentado resultados favorables: eficacia del 60% en la disminución de la enfermedad, menor riesgo de defunción durante el invierno en ancianos vacunados comparados con no vacunados, y disminución de hasta un 50% en la tasa de defunciones invernales<sup>17</sup>, así como una eficacia del 51% en personas de 9-49 años de edad<sup>18</sup>.

En México, Kuri-Morales, et al.<sup>17</sup> analizaron la mortalidad por influenza y por neumonía asociada con las defunciones relacionadas con influenza registradas durante 1990 y 2005. El análisis reveló que enero es el mes en que más defunciones ocurren a causa de la influenza en personas mayores de 65 años (media: 1,154), comparado con los meses en que se observa la mortalidad más baja, es decir, agosto (media: 471) y junio (media: 455). Los autores concluyeron que la vacunación tiene costos positivos en la disminución de muertes y hospitalizaciones.

En un estudio realizado en México durante la pandemia de influenza A H1N1 en 2009 se observó que los pacientes hospitalizados que habían recibido la vacuna de la temporada invernal 2008-2009 tuvieron formas menos graves de influenza<sup>19</sup>.

### Seguridad y tolerabilidad de la vacuna contra la influenza

La vacuna contra la influenza es muy segura y rara vez produce reacciones alérgicas graves o anafilácticas. Las reacciones adversas más frecuentes son locales: dolor, enrojecimiento, inflamación o sensibilidad en el sitio de aplicación. Con menor frecuencia se presentan reacciones sistémicas, como cefalea, fatiga, dolor muscular, malestar general y fiebre<sup>6</sup>. Otra reacción, denominada síndrome oculorrespiratorio, ha sido descrita en algunos pacientes y se caracteriza por la ocurrencia de síntomas respiratorios y oculares, de intensidad y frecuencia variables, que se manifiestan pocas horas después de la aplicación de la vacuna y se resuelven aproximadamente en 48 horas sin tratamiento<sup>20</sup>. Es conveniente advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de esta complicación.



**Figura 7.** Eficacia de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza en los nueve estudios realizados en adultos, de acuerdo con el metaanálisis de Osterholm, et al.<sup>15</sup>.

Existe una contraindicación relativa para la aplicación de la vacuna contra la influenza en las personas alérgicas al huevo, ya que la mayoría de las vacunas son cultivadas en huevo y las proteínas residuales de este pueden producir alergia en receptores de la vacuna<sup>6</sup>. En vista de la baja probabilidad que tiene la vacuna contra la influenza de producir reacciones alérgicas, en México solo se contraindica la vacunación en personas con antecedente de alergia grave al huevo o a una dosis previa de la vacuna, en pacientes con fiebre > 38.5 °C y personas con antecedente de síndrome de Guillain-Barré. En las que refieren alergia al huevo, la aplicación de la vacuna requiere vigilancia postadministración durante 30 minutos<sup>21</sup>.

### **Tipos de vacuna contra la influenza en México**

La tabla 10 presenta las vacunas contra la influenza autorizadas en México por la Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)<sup>22</sup>.

### **Estudios clínicos relevantes de la vacuna contra la influenza**

Osterholm, et al.<sup>15</sup> realizaron un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados y observacionales publicados durante un periodo de 44 años, los cuales se sometieron a un riguroso proceso de selección para evaluar la eficacia y la efectividad de las vacunas contra la influenza autorizadas en los EE.UU., en pacientes con diagnóstico de influenza confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y cultivo. Se definió la eficacia como la reducción del riesgo relativo de influenza después de la vacunación evaluada en un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo, y la efectividad como la reducción del riesgo relativo de influenza en sujetos vacunados en estudios observacionales cuya variable primaria fuera la influenza confirmada por laboratorio. Diez estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad y solo uno se realizó en niños de 6-24 meses de

Tabla 10. Vacunas contra la influenza autorizadas en México y esquemas de uso<sup>22</sup>

Denominación distintiva (registro sanitario)	Denominación genérica	Tipo de vacuna	Fabricante	Esquema de uso*
AGRIPPAL S1 (355M99 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipo A y B	AgS inactivados	Novartis Farmacéutica	0.5 ml IMd o SCp
AREPANRIX (244M2009 SSA)	Vacuna antiinfluenza pandémica	AgS inactivados	GlaxoSmithKline	0.5 ml IMd
FLUAD (187M2003 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipo A y B	AgS inactivados	Novartis Farmacéutica	0.5 ml IMd
FLUARIX (503M96 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B	AgS inactivados	GlaxoSmithKline	0.5 ml IMd o SCp
FLUVACSIN-SV (051M2013 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B	AgS inactivados	Laboratorios Imperiales	0.5 ml IMd
FLUVIRENE (130M2008 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipo A y B	AgS inactivados	Novartis Farmacéutica	0.5 ml IMd o SCp
FLUZACTAL TETRA (223M2014 SSA)	Vacuna antiinfluenza tipos A y B	AgS inactivados	GlaxoSmithKline	0.5 ml IMd
FLUZONE (295M95 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B, subvirión	AgS inactivados	Sanofi Aventis	0.5 ml IMd
FLUZONE QUADRIVALENT (146M2014 SSA)	Vacuna antiinfluenza tipos A y B	AgS inactivados	Sanofi Aventis	0.5 ml IMd
IDFLU (057M2010 SSA)	Vacuna trivalente antiinfluenza de virus fraccionados e inactivados tipos A y B	AgS inactivados	Sanofi Aventis	0.1 ml IDd
INFLUVAC (355M2002 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B	AgS inactivados	Abbott Laboratories	0.5 ml IMd o SCp
OLLINFLU (210M2011 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipo A y B	AgS inactivados	Laboratorios Biológicos y Reactivos de México	0.5 ml IMd o SCp
PANFLU (242M2009 SSA)	Vacuna influenza pandémica	AgS inactivados	Laboratorios Imperiales	0.5 ml IMd
VACUNA INFLUENZA PANDÉMICA (241M2009 SSA)	Vacuna influenza pandémica	AgS inactivados	Sanofi Aventis	0.5 ml IMd
VAXIGRIP (478M96 SSA)	Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B	AgS inactivados	Sanofi Aventis	0.5 ml IMd o SCp

\*De acuerdo con el Sistema Nacional de Cartillas de Salud, la vacunación contra la influenza debe aplicarse<sup>23</sup>:

En mujeres embarazadas durante cualquier trimestre del embarazo.

En mujeres adultas no embarazadas (20-59 años), dosis única anualmente.

En hombres adultos (20-59 años), dosis única anualmente.

En adultos mayores (60 años y más), dosis única anualmente.

AgS: antígenos de superficie; IMd: intramuscular en el músculo deltoides; SCp: subcutánea profunda; IDd: intradérmica en la zona del músculo deltoides.

edad. En los estudios realizados en adultos (ocho en sujetos sanos y uno en pacientes con VIH) se observó que la eficacia acumulada de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza fue del 59% (Fig. 7).

Una de las fortalezas de este análisis fueron los rigurosos criterios de inclusión empleados para

disminuir los sesgos y los potenciales factores de confusión. Se analizaron estudios con muestras muy grandes, lo cual otorga un poder estadístico alto que permite identificar diferencias entre los grupos. Dos aspectos que hacen más atractivo a este metaanálisis, comparado con otros, son que las variables primarias

de los estudios se basaron solo en métodos directos de detección viral (RT-PCR y cultivo, ambos con especificidad del 100% y sensibilidad un poco más baja), y que se excluyeron estudios controlados aleatorizados en los que el grupo comparador no recibió placebo ni otra vacuna que no fuera contra la influenza. Esto cobra relevancia al considerar que las variables primarias en muchos estudios incluidos en los metaanálisis realizados por la Cochrane Collaboration se basan en pruebas serológicas, lo cual subestima o sobreestima la eficacia y la efectividad de las vacunas trivalentes contra la influenza. Además, las revisiones Cochrane definen la eficacia como la reducción del riesgo relativo de influenza sintomática confirmada por laboratorio, y la efectividad como la reducción del riesgo relativo de enfermedad tipo influenza. Este criterio de efectividad es una manifestación clínica inespecífica de muchas enfermedades causadas por virus respiratorios, y resulta ser un potencial factor de confusión cuando se evalúa el efecto de las vacunas contra la influenza<sup>15</sup>.

### **Esquemas de uso de la vacuna inactivada contra la influenza**

En los adultos, la vacuna contra la influenza se administra en dosis de 0.5 ml cada año por vía intramuscular en la región deltoidea (Tabla 10).

### **Indicaciones**

En México, el Programa Nacional de Vacunación establece que los grupos blanco de vacunación son<sup>6</sup>:

- Personas con alto riesgo de contraer influenza grave o complicada.
- Todos los niños de 6-59 meses de edad y los adultos  $\geq 65$  años de edad.
- Adultos con enfermedades crónicas pulmonares, cardiovasculares (excepto hipertensión controlada), renales, hepáticas, metabólicas, hematológicas, neurológicas y tumores malignos.
- Personas con inmunosupresión, incluida la causada por fármacos o por infección por VIH.
- Mujeres que están o estarán embarazadas durante la temporada de influenza.
- Residentes de asilos de ancianos y otras unidades de cuidados prolongados.
- Personas con obesidad mórbida (índice de masa corporal  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).
- Trabajadores de la salud y, en general, el personal dentro del ámbito de los cuidados de la salud.

En conclusión, la influenza es una enfermedad infecciosa, altamente contagiosa y de distribución mundial, considerada un problema de salud pública debido a la enorme cantidad de casos y de defunciones asociadas. El agente causal es un virus con mutaciones constantes que hacen necesaria la aplicación anual de la vacuna, que ha demostrado ser eficaz y segura. En caso de un salto antigénico (*shift*) y del desarrollo de una pandemia, se requiere una producción específica de una vacuna monovalente. Respecto a la influenza, es fundamental reforzar el mensaje y asegurar la vacunación para adultos.

### **Glosario**

- **Caso confirmado de influenza.** Todo sujeto de quien se tenga una muestra con resultado de laboratorio positivo para este virus.
- **Caso sospechoso de influenza.** Todo caso o defunción que cumpla los criterios de enfermedad tipo influenza (ETI) o infección respiratoria aguda grave (IRAG).
- **Cepa.** Organismo que presenta un fenotipo característico reproducible de una generación a la otra.
- **Eficacia.** Grado en que una intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado.
- **Enfermedad tipo influenza (ETI).** Persona de cualquier edad que presente o refiera haber tenido fiebre  $\geq 38$  °C, tos y cefalea acompañadas de uno o más de los siguientes signos o síntomas: rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, odinofagia, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal o diarrea.
- **Epidemia.** Aparición de una enfermedad o trastorno infeccioso que afecta a muchas personas al mismo tiempo, en la misma área geográfica.
- **Factor de confusión.** Variable que está simultáneamente y de manera independiente asociada con el factor de riesgo estudiado y la enfermedad estudiada, que puede modificar el resultado del estudio.
- **Infección respiratoria aguda grave (IRAG).** Persona de cualquier edad que presente dificultad al respirar, con antecedente de fiebre  $\geq 38$  °C y tos, con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico, polipnea o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
- **Pandemia.** Propagación mundial de una nueva enfermedad.

- **Reacción anafiláctica.** Reacción inmediata de hipersensibilidad (tipo I) ante la exposición al antígeno apropiado por parte de un sujeto sensibilizado.
- **Tasa de defunción.** Número de defunciones que ocurren por cada 100,000 habitantes en un año.
- **Virulencia.** Poder y grado relativo de patogenicidad que posee un microorganismo para producir una enfermedad.

## Bibliografía

1. Ayora-Talavera G. Influenza: historia de una enfermedad. *Rev Biomed.* 1999;10:57-61.
2. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4. Geneva: World Health Organization; 2005.
3. Geier D, King PG, Geier MR. Influenza vaccine: review of effectiveness of the U.S. Immunization Program, and policy considerations. *J Am Phys Surg.* 2006;11:69-74.
4. Influenza. Documento Técnico. Secretaría de Salud, México; 2014.
5. Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Influenza. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66:461-73.
6. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la influenza estacional. Guía de evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud, CENETEC-Salud; 2015. Fecha de publicación 02/julio/2015. Consultado el 15 de enero de 2016. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/384\\_SS\\_09\\_influenza\\_estacional/EyR\\_SS\\_384\\_09.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/384_SS_09_influenza_estacional/EyR_SS_384_09.pdf)
7. OPS-CDC. Protocolo genérico para la vigilancia de la influenza. Washington D.C.; 2009. Consultado el 15 de enero de 2016. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Protocolo\\_Gen\\_ESP.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Protocolo_Gen_ESP.pdf)
8. Wang L, Chandrasekaran V, Domachowske JB, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in US children 6-35 months of age during 2013-2014: results from a phase II randomized trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:170-9.
9. World Health Organization. Influenza virus infection in humans. July 2013. Disponible en: [www.who.int/influenza/GIP\\_InfluenzaVirusInfectionsHumans\\_Jul13.pdf](http://www.who.int/influenza/GIP_InfluenzaVirusInfectionsHumans_Jul13.pdf)
10. Lade KS, Sawant SD, Singh MC. Review on influenza with special emphasis on swine flu. *Int J Curr Pharm Res.* 2011;3:97-107.
11. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-8):1-52.
12. Aviso Epidemiológico de Influenza. CONAVE/016/Influenza. Actualización de la situación de influenza durante la temporada 2015-2016. Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica, 10 de febrero de 2016.
13. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med.* 2010;363:2036-44.
14. The compelling need for game-changing influenza vaccines. An analysis of the influenza vaccine enterprise and recommendations for the future. Center for Infectious Disease Research & Policy; October 2012.
15. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:36-44.
16. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med.* 2007;357:1373-81.
17. Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, et al. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990- 2005). *Salud Publica Mex.* 2006;48:379-84.
18. Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis.* 2012;55:951-9.
19. García-García L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ.* 2009;339:b3928.
20. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, et al. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine-associated adverse event? *Clin Infect Dis.* 2003;36:705-13.
21. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-2016 influenza season. *MMWR.* 2015;64:818-25.
22. Vacunas autorizadas en México incluyendo fichas técnicas. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Actualización del 27 de julio de 2015. Secretaría de Salud, 2015. Disponible en: <http://www.gob.mx/cofepris/documentos/registros-sanitarios-medicamentos>
23. Cartillas Nacionales de Salud. Secretaría de Salud, México; 2015. Consultado el 20 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/programas/cartillas.html>

## VACUNA CONTRA EL MENINGOCOCO

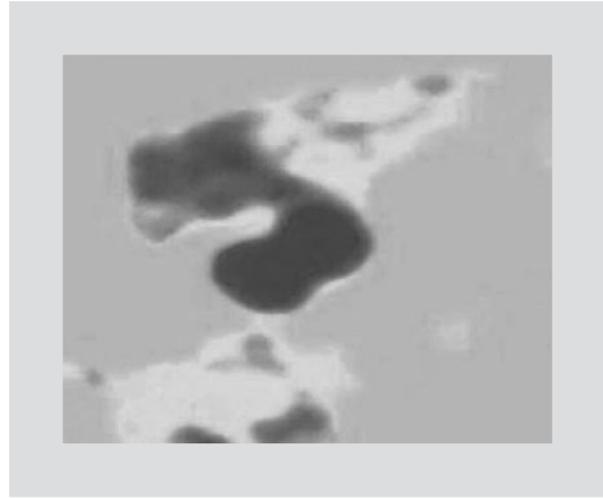
### Introducción

*Neisseria meningitidis* es un patógeno humano obligado y su importancia radica en que es el agente etiológico de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), situación clínica considerada un problema de salud pública en el mundo por su distribución global, potencial epidémico, predominancia en grupos vulnerables y manifestaciones clínicas potencialmente fatales. *N. meningitidis* fue identificada por primera vez por Anton Weichselbaum en 1887, quien la aisló del líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que fallecieron por meningitis (Fig. 8). *N. meningitidis* es un diplococo intracelular, gramnegativo, aerobio y capsulado. Según la reacción inmunológica de los polisacáridos capsulares, se clasifica en 12 serogrupos, y de acuerdo con la composición proteica de la membrana externa se clasifican en subtipos. Mediante análisis molecular se identifican diversos tipos genéticos o complejos clonales; esto se relaciona con la virulencia de las cepas<sup>1</sup>.

### Enfermedad

#### **Crterios operacionales de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para el diagnóstico de enfermedad meningocócica<sup>2</sup>**

- a) Caso sospechoso:
  - i) Púrpura clínica fulminante en ausencia de un hemocultivo positivo.
  - ii) Presencia de diplococos gramnegativos en líquido estéril (LCR o sangre).
- b) Caso probable:
  - i) Detección de antígeno de *N. meningitidis* por inmunohistoquímica o por aglutinación en látex.
- c) Caso confirmado:
  - i) Caso sospechoso o probable y
  - ii) aislamiento de *N. meningitidis* en cultivo o detección de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un líquido corporal estéril.
- Concepto de brote: tres o más casos confirmados en un periodo de 3 meses en la misma región geográfica<sup>3</sup>.
- Concepto de endemicidad<sup>4</sup>:
  - 1) Baja: menos de 2 casos por 100,000 habitantes por año.



**Figura 8.** Tinción de Gram de una muestra de LCR de un paciente con meningitis meningocócica (cortesía del Dr. Chacón, Hospital General de Tijuana).

- 2) Intermedia: 2-10 casos por 100,000 habitantes por año.
- 3) Alta: >10 casos por 100,000 habitantes por año.
- Concepto de epidemia: zona localizada por encima del límite superior o umbral epidémico en cada unidad de tiempo<sup>3</sup>.

### Importancia epidemiológica actual

#### La enfermedad por *N. meningitidis* en el mundo

En el siglo xx ocurrieron grandes epidemias durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales, con una mortalidad cercana al 90% de los casos. En el continente africano, particularmente en la región subsahariana («el cinturón de la meningitis», que se extiende desde Gambia hasta Etiopía), se han presentado epidemias de meningococo. La meningitis epidémica meningocócica constituye actualmente un reto de salud pública en esta zona. En las últimas décadas han ocurrido brotes durante peregrinaciones religiosas a La Meca<sup>5,6</sup>. No obstante, esta variedad persiste con un impacto devastador en África subsahariana. Los serogrupos A y X actualmente son endémicos en África, pero otros serogrupos (B, C, Y y W) son los que circulan mundialmente.

Cuando la enfermedad es endémica, afecta predominantemente a los lactantes. La enfermedad epidémica es más frecuente en los adultos jóvenes y en los adolescentes.

El impacto epidemiológico de la EMI es significativo por su elevada letalidad (10-35%) a pesar de recibir tratamiento antibiótico hospitalario. Sin embargo, en los sobrevivientes se han descrito secuelas como déficit neurológico focal, deterioro cognitivo (30%), hipoacusia grave con necesidad de implantes cocleares (2.5-10%), daño a otros nervios craneales y diversos problemas neurológicos (retraso psicomotor, epilepsia, etc.)<sup>7,8</sup>. Además, se han documentado secuelas no neurológicas, como amputaciones.

Reportes recientes han estimado que el costo económico de cada caso de EMI es de US\$ 41,857 en los países desarrollados y de US\$ 2,222 en los países en vías de desarrollo. Estrategias como la vacunación en los países donde ocurren principalmente los brotes representan una inversión de US\$ 579,851 por año, lo cual, ante una enfermedad devastadora, definitivamente constituye una estrategia adecuada de salud pública, sobre todo en las áreas endémicas<sup>9</sup>.

### La enfermedad por *N. meningitidis* en la última gran epidemia de meningitis registrada en México

De 1945 a 1949, en la ciudad de San Luis Potosí se registró la última gran epidemia de enfermedad meningocócica en México. Durante este brote hubo aproximadamente 753 casos en todos los grupos de edad, con una mortalidad de 30%<sup>10</sup>.

Desde entonces, los informes sobre casos de meningococemia y meningitis por meningococo han sido escasos en el ámbito nacional. México ha figurado como uno de los países que ha registrado menos casos de esta enfermedad en el mundo. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de un subregistro debido a la vigilancia pasiva que se realiza. Recientemente se han comunicado a la Secretaría de Salud un número creciente de casos asociados a *N. meningitidis* del serogrupo C<sup>11</sup>.

Existen regiones endémicas en el país, como Tijuana, donde se demostró una elevada endemicidad en lactantes y con la presencia de un brote en el año 2013. Esta información procede de estudios locales y nacionales basados en vigilancia activa, con predominio del serogrupo C (42-53%)<sup>12</sup>.

### Espectro clínico de la enfermedad

El mecanismo de transmisión de *N. meningitidis* es por contacto estrecho de persona a persona. Al no sobrevivir en el ambiente y no tener reservorio en

animales, los seres humanos constituyen su única posibilidad de sobrevivir y propagarse. El contacto es usualmente con un enfermo o un portador asintomático que aloja a la bacteria en la nasofaringe y que la transmite por gotas respiratorias o secreciones orales. *N. meningitidis* es susceptible a cambios de temperatura y a la desecación, y por lo tanto la infección no se transmite por fómites. El índice de colonización se incrementa con la edad, de tal forma que el 0.71% de los niños menores de 4 años son portadores y hasta el 32% de los adolescentes y adultos jóvenes. En ciertas poblaciones de la Ciudad de México se conocen reportes de colonización de adolescentes y lactantes con una prevalencia del 1.6%, y en estudios recientes, en centros de readaptación social, la prevalencia en los individuos sanos no vacunados es de hasta el 10.4%<sup>13</sup>. Se calcula que en el mundo existen cerca de 500 millones de portadores de la bacteria en la nasofaringe. La prevalencia del estado de portador es variable y no se correlaciona con el riesgo de un brote o de una epidemia.

Al igual que en la evolución natural de otros padecimientos, existen factores inherentes a la bacteria, como su virulencia (capacidad que tiene el agente infeccioso para producir casos graves y fatales), que influyen en el curso de la enfermedad; por ejemplo, se sabe que algunas cepas meningocócicas, como el complejo clonal ST-11, entre otras, son hipervirulentas y se han identificado en dos brotes en México (Ciudad de México y Tijuana)<sup>14,15</sup>. Sin embargo, la enfermedad generalmente comienza después de un periodo de incubación aproximado de una semana (2-10 días), con síntomas leves como coriza, faringitis, fiebre, anorexia, náusea y vómitos, que evolucionan rápidamente a la presentación clínica más común de la EMI, que es la meningitis, la cual ocurre en el 30-60% de los individuos con EMI.

Las manifestaciones clínicas no son diferentes a las de otras meningitis e incluyen fiebre, cefalea, datos de hipertensión intracraneal, fotofobia, irritabilidad, agitación y rigidez de cuello. Sin embargo, los lactantes, los neonatos, los pacientes en coma y los inmunocomprometidos pueden no tener los signos meníngeos clásicos.

Se presentan secuelas neurológicas, que incluyen déficit neurológico focal isquémico por vasculitis, crisis convulsivas, deterioro cognitivo por aracnoiditis e hidrocefalia no obstructiva o vasculitis, y afectación de nervios craneales secundaria a aracnoiditis (diplopía, parálisis facial, hipoacusia o anacusia)<sup>16</sup>.



**Figura 9.** Paciente con EMI y púrpura fulminante (cortesía del Dr. Chacón, Hospital General de Tijuana).

La septicemia ocurre en el 20-30% de los pacientes con EMI. La aparición de petequias o púrpura, o ambas, es un signo clásico de septicemia meningocócica y se observa en el 40-80% de los casos (Fig. 9).

La replicación del meningococo en el torrente sanguíneo ocasiona la liberación de grandes cantidades de endotoxina que, a su vez, genera la activación de la inmunidad innata y adquirida. El resultado es daño endotelial en la microvasculatura y fuga capilar, vasoconstricción y vasodilatación inapropiadas, coagulación intravascular diseminada con la consiguiente depresión de la función miocárdica, falla orgánica múltiple y posible muerte. Algunos de los predictores de mal pronóstico son hipotermia, choque en la presentación inicial, leucocitopenia, trombocitopenia, coagulopatía y púrpura fulminante<sup>9</sup>.

Un porcentaje variado de pacientes pueden presentar, además, hemorragia de la cápsula suprarrenal que genere colapso circulatorio y muerte (síndrome de Rupert Waterhouse y Carl Friderichsen).

*N. meningitidis* puede infectar otros sitios anatómicos de manera poco frecuente y ocasionar neumonía, conjuntivitis, artritis, pericarditis y miocarditis de forma aislada o conjunta con la afección meníngea. La neumonía meningocócica es más frecuente en los adultos mayores de 50 años y es causada por los serogrupos W e Y<sup>17</sup>. Por otro lado, la artritis, la pericarditis y la miocarditis predominan en adultos jóvenes.

Otro cuadro importante a considerar en población adulta lo constituye la septicemia meningocócica crónica, que se presenta con pirexia intermitente,

exantema localizado o generalizado, y artralgias migratorias sin evidencia de meningismo. El diagnóstico suele ser tardío debido a lo transitorio de la sintomatología; tiene una duración aproximada de 4-12 semanas y generalmente el pronóstico es benigno, aunque existen casos que progresan a carditis y meningitis potencialmente fatales<sup>9</sup>.

El depósito de inmunocomplejos compuestos por el antígeno polisacárido capsular, inmunoglobulinas y C3 en los tejidos inflamados puede complicar el 6-15% de los casos de meningitis o de septicemia. Este tipo de reacciones de hipersensibilidad de tipo III ocurren 4-12 días después del inicio de la enfermedad y se pueden manifestar como artritis, vasculitis cutánea, iritis, episcleritis, pleuritis y pericarditis. Son más comunes en población adulta, siendo la más común la artritis aséptica monoarticular, que puede afectar la rodilla, el tobillo o el codo, aunque puede presentarse como poliartritis<sup>9</sup>.

El reconocimiento temprano de los signos y síntomas de la enfermedad es esencial para asegurar que los pacientes reciban tratamiento oportuno e implementar medidas para controlar un posible brote. El análisis del LCR permite la identificación del meningococo. Sin embargo, no es imprescindible el aislamiento bacteriano para iniciar tratamiento antibiótico. A este respecto, durante epidemias se ha recomendado la administración profiláctica de ciprofloxacino en mayores de 18 años no embarazadas, rifampicina en menores de 18 años y ceftriaxona en embarazadas.

### **Prevención primaria**

Entre los factores de riesgo (Tabla 11) de adquirir meningitis por *N. meningitidis*, más que el grupo étnico, se identifican la pobreza y el hacinamiento. Los brotes ocurren en sitios donde los individuos permanecen agrupados, como cárceles, manicomios, cuarteles, residencias universitarias y en algunas otras poblaciones cerradas; sin embargo, son poco comunes en guarderías.

### **Vacuna**

#### **Características generales**

Las vacunas de polisacáridos capsulares disponibles tienen utilidad demostrada únicamente en brotes, dado que no modifican el estado de portador ni proporcionan inmunidad de rebaño<sup>2,6,8</sup>.

Tabla 11. Personas con riesgo de contraer la enfermedad<sup>18</sup> (jerarquización en escala de grises por grupos)

Riesgo	Población en riesgo
Riesgo alto	Habitantes de zonas hiperendémicas de meningococo. Turistas internacionales que viajen a regiones del mundo donde la enfermedad meningocócica es común (zonas hiperendémicas o epidémicas, incluyendo el cinturón de la meningitis de África subsahariana durante la estación seca [diciembre-junio]), como algunas partes de África o Arabia Saudí. Individuos susceptibles con antecedente de exposición reciente a un brote de meningitis meningocócica (contacto estrecho en los últimos 14 días). Microbiólogos que están constantemente expuestos a las bacterias meningocócicas. Individuos que sufran de asplenia anatómica (cirugía) o funcional. Individuos con deficiencia terminal del sistema de complemento C3, C5-C9.
Riesgo intermedio	Pacientes con VIH/sida. Reclutas militares de los ejércitos de países desarrollados y en vías de desarrollo. Pacientes con algún otro estado de deficiencia inmunológica
Riesgo menor	Estudiantes universitarios de primer año que viven en residencias (dormitorios estudiantiles). Personas internas en centros de readaptación social.

Las vacunas conjugadas con un antígeno proteico confieren inmunidad prolongada, disminuyen el estado de portador y generan inmunidad de rebaño. Actualmente son las únicas recomendadas internacionalmente y, por ese motivo, son las que se comentarán a continuación.

### Protección específica con vacunas

Hay diversos tipos de vacunas<sup>19</sup>:

- Las vacunas a base de polisacáridos, que pueden ser bivalentes (grupos A y C), trivalentes (grupos A, C y W) o tetravalentes (grupos A, C, Y y W).
- En el Reino Unido, desde 1999 se dispone de una vacuna monovalente conjugada contra el serogrupo C. Desde 2005 se utiliza en los EE.UU., Canadá y algunos países de Europa una vacuna conjugada tetravalente (grupos A, C, Y y W) para niños y adultos.
- El desarrollo de una vacuna conjugada contra el serogrupo B ha sido difícil debido a que los polisacáridos del grupo B son poco inmunogénicos. Esto se ha atribuido a la semejanza existente entre el polisacárido del grupo B y los antígenos del sistema nervioso central. Existen dos vacunas contra el serogrupo B, basadas en vacunología reversa, con dos a cuatro antígenos proteicos. Se ha autorizado la aplicación de esta vacuna recombinante meningocócica del grupo B en países de la Unión Europea, Australia, Canadá y recientemente en los EE.UU. Actualmente están en vías de autorización en otros países.

### Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Todas las vacunas conjugadas contra *N. meningitidis* disponibles en el mercado son altamente inmunogénicas, eficaces y efectivas, con evidencia sólida<sup>20</sup>.

### Composición

- Vacuna conjugada tetravalente-Td: cada dosis contiene 4 µg de cada polisacárido capsular de los serogrupos A, C, Y y W conjugados a 48 µg de toxoide diftérico (*Corynebacterium diphtheriae*), 0.6 mg de fosfato de sodio y 4.4 mg de cloruro de sodio. Se presenta en frascos de suspensión inyectable estéril con turbidez ligera, de 0.5 ml.
- Vacuna conjugada tetravalente-CRM197: cada dosis contiene 4 µg de cada polisacárido capsular de los serogrupos A, C, Y y W conjugados a proteína mutante de toxoide diftérico. Se presenta en frascos de suspensión estéril con turbidez ligera, de 0.5 ml.
- Vacuna conjugada monovalente-CRM197: es idéntica a la previa, pero solo protege contra el serogrupo C.
- Vacuna conjugada monovalente-TT: está conjugada a toxoide tetánico y solo protege contra el serogrupo C.

Existen otras vacunas conjugadas que se usan en otros países, pero no están disponibles en México.

### Conservación

Como todas las vacunas, debe ser conservada entre 2 y 8 °C.

## **Seguridad y tolerabilidad<sup>21</sup>**

El riesgo de que las vacunas contra el meningococo provoquen daños graves, o la muerte, es sumamente bajo. No se han identificado riesgos de seguridad en la aplicación de vacunas meningocócicas en mujeres embarazadas o en sus productos. El embarazo o la lactancia no deben impedir la aplicación de las vacunas antimeningocócicas.

### **Problemas leves**

El 50% de las personas que se ponen las vacunas contra el meningococo tienen efectos secundarios leves, como enrojecimiento o dolor en el lugar de la inyección. Si se producen estos problemas, por lo general duran 1-2 días. Menos del 5% de las personas que reciben la vacuna presentan fiebre.

### **Problemas graves**

Las reacciones alérgicas, después de unos minutos o unas horas de ponerse la vacuna, son muy poco frecuentes. Pueden ocurrir episodios de síncope o incluso crisis convulsivas en < 5%; estos suceden más a menudo en adolescentes y pueden provocar caídas y lesiones. Sentarse o recostarse por unos 15 minutos después de la aplicación la vacuna, en especial si se siente mareado, puede ayudar a prevenir estas lesiones.

## **Precauciones y contraindicaciones**

Se recomienda precaución en pacientes con antecedente de síndrome de Guillain-Barré. La vacunación está contraindicada para personas que presentan una reacción alérgica grave a cualquier componente de las vacunas. Las vacunas meningocócicas conjugadas no contienen microorganismos viables y son seguras en personas con inmunodeficiencia. No parece haber interacción con ninguna otra vacuna y se puede administrar con cualquiera de ellas, incluso con las de microorganismos vivos (atenuadas); solo se recomienda la inoculación en sitios diferentes. Las nuevas vacunas conjugadas han demostrado su compatibilidad con el resto del calendario de inmunizaciones. Para vacunar con vacuna conjugada deberán pasar al menos 6 meses de la administración de una vacuna de polisacáridos. Si se administra primero la vacuna conjugada, se debe esperar 3 meses para administrar la vacuna de polisacáridos. Todos los trabajadores de la salud

deben reportar cualquier efecto supuestamente asociado a vacunación o inmunización (ESAVI).<sup>22</sup>

## **Estudios clínicos relevantes: estudios comparativos entre las vacunas con polisacáridos y las conjugadas**

El uso de vacunas conjugadas provee persistencia de la memoria inmunitaria a largo plazo. La implementación de programas de vacunación reduce de forma significativa (64-98%) la enfermedad invasiva por el serogrupo C y tiene un impacto sustancial en la inmunidad «de rebaño» (de grupo o colectiva, la inmunidad que se produce cuando al vacunar a una parte de la población se proporciona protección indirecta a los individuos no vacunados).

Las tasas de ataque de la infección por meningococo del serogrupo C disminuyeron sustancialmente desde 1998 hasta 2002 en los niños y adolescentes no vacunados, con reducciones del 66-80% debido a la inmunidad de rebaño. La eficacia global de la vacunación fue de alrededor del 93% para los niños entre 3 y 4 años, y del 90% para aquellos entre 11 y 16 años. Hubo una disminución de las muertes atribuidas a enfermedad meningocócica, de 67 a 5, entre 1999 y 2001<sup>23</sup>.

Actualmente no existen estudios sobre la EMI en adultos mayores en nuestro país. Los registros comentados previamente corresponden en su mayoría a pacientes pediátricos.

## **Recomendaciones de uso**

### **Indicaciones**

En México no se recomienda la vacunación universal de los adultos, sino la vacunación de acuerdo a factores de riesgo, por ejemplo antecedente de exposición a brote, residencia en condiciones de hacinamiento (residencias estudiantiles, cárceles, cuarteles, etc.), riesgo profesional e inmunodeficiencias anteriormente mencionadas. Asimismo, se recomienda la vacunación en personas que viajan a zonas hiperendémicas o a regiones geográficas donde se presente un brote activo.

Basándose en los hallazgos después de 10 años de vigilancia activa en Tijuana<sup>24</sup>, se sugiere fuertemente la vacunación en zonas de México con alta prevalencia, tomando en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, incluyendo la aplicación de la vacuna por cualquier médico independientemente de la presencia de factores de riesgo.

Tabla 12. Esquemas para adultos de las vacunas conjugadas disponibles en México

Vacuna	Marca (fabricante)	Dosis	Ruta	Esquema
Vacuna meningocócica conjugada de polisacárido y toxoide diftérico (MenACWY-D)	Menactra® (Sanofi Pasteur)	0.5 ml	IM	1 dosis*
Vacuna meningocócica conjugada del oligosacárido CRM197 y toxoide diftérico (MenACWY-CRM)	Menveo® (Novartis)	0.5 ml	IM	1 dosis*
Vacuna meningocócica conjugada para serogrupo C	Menjugate® (Novartis)	0.5 ml	IM	1 dosis*
Vacuna meningocócica conjugada para serogrupo C	Neissvac® (Baxter)	0.5 ml	IM	1 dosis*

IM: intramuscular.

\*Se recomienda dosis de refuerzo cada 5 años en caso de asplenia o inmunodeficiencia de cualquier otra índole.

## Dosis y administración

Las dosis y los esquemas de administración de las vacunas conjugadas disponibles en México se indican en la Tabla 12.

## Bibliografía

- Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:567-72.
- Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease (*Neisseria meningitidis*) 2015 case definition. Consultado el 7 de abril de 2016. Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/meningococcal-disease/case-definition/2015/>
- Centers for Disease and prevention. Epidemiology and prevention of Vaccine-Preventable Diseases. En: *The Pink Book CDC, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. Washington DC. Public health Foundation, 2007. 271-282 pp.
- WHO. Meningococcal vaccines: position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;47:521-39.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2003;344:1378-88.
- Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 2): B26-36.
- Viner RM, Booy R, Johnson H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11:774-83.
- Epidemiological information about epidemic meningococcal disease. Consultado el 6 de marzo de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/epidemiological/en/>
- Pollard AJ, Pace D. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30:3B3-9.
- Cabrera CR. Prevención de la meningocelofalitis por *Haemophilus influenzae b* y por *Neisseria meningitidis*. En: Escobar E, Espinosa E, Moreira M, editores. *El niño sano. México: JGH Editores, S.A. de C.V., y El Manual Moderno, S.A. de C.V.; 2001. p. 700-5.*
- Espinosa de los Monteros LE, Jiménez LV, Villaseñor I, et al. Prevalence of *N. meningitidis* carriers in two prisons in Mexico during the epidemiological emergency of a meningitis outbreak in Mexico City (2010). XVIIth International Pathogenic *Neisseria* Conference, Wurzburg, Alemania; 2012: póster 135.
- Chacón-Cruz E, Sugerman DE, Ginsberg MM, et al. Surveillance for invasive meningococcal disease in children, US-Mexico border, 2005-2008. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:543-6.
- Espinosa de los Monteros LE, Aguilar-Iruarte F, Jiménez-Rojas LV, Kuri P, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in children under five years of age and teenagers in certain populations of Mexico City. *Salud Pública Mex.* 2009; 51:114-8.
- Chacón-Cruz E, Espinosa-De Los Monteros LE, Navarro-Álvarez S, et al. An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico. *Ther Adv Vaccines.* 2014;2:71-6.
- Espinosa de los Monteros LE, Jiménez Rojas LV, Gómez Barreto D, et al.; Grupo Mexicano de Trabajo en Enfermedad Meningocócica. Unusual increase in meningococcal disease associated with serogroup C ST11/ET37 in Mexico City. 52th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California; 2012: póster L1-1653.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369:2186-210.
- Winstead JM, McKinsey DS, Tasker S, De Groote MA, Baddour LM. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years. *Clin Infect Dis.* 2000;30:87-94.
- Becka CM, Chacón-Cruz E. Meningococcal disease. *J Infect Dis Ther.* 2015;5:1-7.
- Dirección General de Epidemiología. Perfil epidemiológico en México de meningitis meningocócica. 2013. Consultado el 7 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletín/2013/semanas/sem13/pdf/edit1313.pdf>
- Wilder-Smith A. Meningococcal disease: risk for international travelers and vaccine strategies. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6:182-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62:1-28.
- Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med.* 2015;162:214-25.
- Consejo Nacional de Vacunación. Vacuna antimeningocócica. En: *Manual de Vacunación 2008-2009.* México: Secretaría de Salud; 2008. p. 158-63.
- Chacón-Cruz E, Rivas-Landeros RM, Volker-Soberanes ML. Pediatric meningococcal disease in a northern Mexican hospital: results of nine years of active surveillance. *ID-Week 2015 (IDSA Meeting).* San Diego, California; 2015: póster 1755.

## VACUNA CONTRA EL NEUMOCOCO EN EL ADULTO

### Introducción

El proceso del envejecimiento se asocia con una disminución de la función inmunitaria (inmunosenescencia) y un incremento en la frecuencia de trastornos comórbidos, que junto con los factores ambientales apropiados produce un aumento en el riesgo y la gravedad de enfermedades infecciosas, que repercuten en la morbilidad, la discapacidad, la calidad de vida y la mortalidad. Las enfermedades causadas por la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) son prevenibles por vacunación y, sin embargo, la adopción de este tipo de estrategias preventivas en los adultos mayores ha sido limitada. La vacunación de esta población tiene que ser un componente clave de una estrategia de envejecimiento saludable, puesto que hay evidencia científica de que este enfoque puede tener un impacto importante en la morbilidad, la mortalidad y calidad de vida del adulto.

En el presente documento se revisará la evidencia científica que apoya los beneficios de la inmunización contra las enfermedades producidas por el neumococo en el adulto, particularmente la neumonía. Para ello se describirán la epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto, generalidades sobre la microbiología, la patogénesis y sus enfermedades asociadas. Con respecto a la vacunación, se revisarán los tipos de vacunas y su eficacia, las indicaciones, los esquemas de vacunación, los efectos secundarios, la administración concomitante con otras vacunas, las vías de administración y las precauciones.

### Epidemiología

Las infecciones de vías respiratorias bajas, entre las que se incluye a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el adulto. Actualmente suponen la cuarta causa de mortalidad global, y la mayor parte de las defunciones por esta enfermedad ocurren en sujetos mayores de 65 años. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, hospital de referencia de enfermedades respiratorias de la Ciudad de México, en los últimos 5 años la NAC ha sido la primera causa tanto de hospitalización como de mortalidad, con un 14.7% y un 25.6% de todas las causas, respectivamente (Departamento de Archivo y Bioestadística, 2016). El riesgo de neumonía y de mortalidad

relacionada se incrementa con la edad y es mayor en los adultos > 65 años, quienes son particularmente susceptibles a la infección debido a la comorbilidad asociada y a la inmunosenescencia<sup>1,2</sup>.

*S. pneumoniae* es la causa más frecuente de NAC en el mundo y se estima que causa el 30-50% de los casos de NAC en adultos que requieren hospitalización<sup>3</sup>.

### Generalidades sobre microbiología, patogénesis y enfermedades

*S. pneumoniae* es una bacteria grampositiva alfa hemolítica y de forma lanceolada. Posee una cápsula de polisacáridos que es su principal factor de virulencia, ya que lo protege de la fagocitosis. Así mismo, es la base de la serotipificación y el blanco de todas las vacunas conjugadas y no conjugadas<sup>4</sup>. Crece en medios de cultivo enriquecidos, como gelosa sangre de carnero al 5%, y con atmósfera al 5% de CO<sub>2</sub>.

El neumococo coloniza la nasofaringe desde etapas muy tempranas y permanece a lo largo de la vida. El grado de colonización es mayor en los niños < 5 años y en los adultos mayores que tienen contacto con niños.

El neumococo es causante de enfermedad invasiva (neumonía bacteriémica, bacteriemia, meningitis, sepsis) y no invasiva (neumonía, sinusitis, otitis media).<sup>4</sup>

La frecuencia de la enfermedad neumocócica, en general, varía con la época del año, siendo mayor en los meses fríos de los climas templados. También es mayor en los varones que en las mujeres, en personas que tienen cierta comorbilidad, como asplenia (anatómica o funcional), neumopatía crónica, cardiopatía crónica, nefropatía crónica, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, implantes cocleares, inmunodeficiencias o inmunodepresiones, alcoholismo o desnutrición, y en personas que habitan en cuarteles, albergues para indigentes, asilos o cárceles<sup>5</sup>.

El tratamiento para las enfermedades causadas por el neumococo es variable, ya que depende del grado de resistencia a los antibióticos, siendo la penicilina y sus derivados los de primera elección. La enfermedad diseminada sigue teniendo una elevada mortalidad, ya que su manejo no depende solo del uso de los antibióticos, sino de muchas otras modalidades terapéuticas de apoyo y del control de la comorbilidad de base; así mismo, con mucha frecuencia en el adulto mayor no se realiza un diagnóstico clínico precoz. Por todo ello, la estrategia más efectiva de control para estas enfermedades sigue siendo la prevención mediante la vacunación; también se recomienda que todo paciente adulto de cualquier edad hospitalizado por neumonía

reciba las vacunas contra el neumococo y la influenza al momento de su egreso<sup>3</sup>.

## Tipos de vacunas y eficacia

En 1977, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. autorizó el uso de una vacuna polivalente de polisacáridos purificados de neumococo contra 23 serotipos (PPSV23). La evidencia científica sobre la eficacia de la vacuna en estudios observacionales demuestra que es útil en la enfermedad invasiva por neumococo, tanto en personas inmunocompetentes como en pacientes inmunocomprometidos<sup>6,7</sup>.

Durante muchos años, la PPSV23 fue muy utilizada para prevenir la enfermedad invasiva por neumococo, sobre todo en niños  $\geq 2$  años y en adultos con algún tipo de inmunosupresión o con padecimientos crónicos, en especial en pacientes con asplenia anatómica (por extirpación debida a enfermedad hematológica o por un accidente) o funcional (por algún padecimiento, como la drepanocitosis)<sup>6,7</sup>.

En México, la PPSV23 se incorporó al esquema nacional de vacunación del adulto en 1993. Actualmente está disponible la vacuna de polisacáridos purificados de neumococo (Pneumovax<sup>®</sup> MSD) que contiene 25  $\mu\text{g}$  de cada uno de los siguientes 23 serotipos disueltos en solución isotónica: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23 y 23F<sup>8,9</sup>.

Las vacunas derivadas de polisacáridos purificados de neumococo se comportan como antígenos independientes del timo, produciéndose anticuerpos que son de respuesta primaria IgM e IgG1, anticuerpos que no son de memoria, por lo que se hizo necesario conjugar los polisacáridos a proteínas acarreadoras, ya que de esta forma se comportan como antígenos dependientes del timo, capaces de inducir respuestas inmunitarias primarias y de memoria. Así surgieron las vacunas de serotipos conjugados de neumococo, que fueron utilizadas por primera vez para la inmunización universal de niños  $< 2$  años. Así mismo, a partir del año 2000 se contó con una vacuna conjugada proteína-polisacárido (PCV7), de Wyeth/Pfizer, que protegía contra siete de los serotipos capsulares más frecuentemente productores de enfermedad invasiva en población pediátrica, y además con perfiles de multirresistencia microbiana (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). Esta vacuna se comenzó a utilizar en el consultorio privado y se incluyó en el programa universal de vacunación en México en el año 2008. Poco tiempo después se comercializó otra vacuna conjugada de 10 serotipos (PCV10: PCV7 + 1, 3 y

7F), de GlaxoSmithKline, que se empleó en nuestro país en 2010 y 2011 en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Finalmente, la PCV7 fue sustituida por una conjugada de 13 serotipos (PCV13: PCV7 + 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A), de Pfizer, que es la que se aplica a todos los  $< 2$  años en nuestro país, con un esquema de 2 + 1<sup>10</sup>.

La PCV13 también ha demostrado su efectividad para la prevención de enfermedades invasivas en la población de adultos; resultados que han sido confirmados y validados en la clínica en una serie de diversos estudios de fase III, siendo uno de los más importantes el ensayo CAPiTA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*)<sup>11</sup>, efectuado en más de 84,400 adultos de 65 años de edad y mayores, en el que se demostró una eficacia del 46% para prevenir la neumonía adquirida en la comunidad y del 75% para prevenir la enfermedad invasiva por neumococo. La tolerabilidad de la vacuna fue buena, y los efectos indeseables más importantes, que consistieron en dolor en el sitio de la aplicación y dolor muscular en la misma zona, fueron similares a los reportados en otros estudios<sup>11</sup>. La eficacia de la vacuna conjugada también se evaluó en adultos de 75 años y más de edad, mediante un análisis *post hoc* del mismo ensayo CAPiTA, y se documentó que la eficacia declinó del 65 al 40%, pero aun así fue considerada como buena respuesta<sup>12</sup>.

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) autorizó el uso de la PCV13 para adultos de 50 años y más de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica, incluyendo la neumonía y la enfermedad invasiva, así como su uso en niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad para la prevención de la enfermedad invasiva y de la otitis media.

La protección que ejercen las vacunas contra el neumococo es específica de serotipo, y la distribución de los serotipos causantes de enfermedad es un proceso dinámico. Así, se ha demostrado la disminución de la mayoría de los serotipos incluidos en las vacunas en los países que las emplean, pero algunos serotipos, como el 19A, siguen ocasionando enfermedades y se espera que su disminución sea más lenta que la de los demás. También es un hecho que existe reemplazo de los serotipos vacunales por otros no vacunales o no incluidos en ninguna vacuna. Por lo tanto, resulta de suma importancia mantener y fortalecer la vigilancia epidemiológica poblacional para identificar el reemplazo de nuevos serotipos. Para ello contamos con el Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas

(SIREVA II), coordinado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en la cual México participa de forma conjunta con otros países de Latinoamérica y cuyos resultados se pueden consultar tanto en la página de la OPS como en la del Instituto Nacional de Salud Pública.

Así mismo, es importante mencionar que las vacunas conjugadas proteína-polisacáridos, cuando se administran con por lo menos tres dosis y con coberturas elevadas en los niños < 2 años, inciden en la disminución de la portación nasofaríngea de los serotipos incluidos en ellas. Esto genera una protección en la población de adultos por un efecto de rebaño, ya que al no ser transmitidos por gotitas de saliva se protege de forma indirecta a los convivientes adultos del niño vacunado<sup>13,14</sup>. Sin embargo, a pesar de una cobertura elevada de inmunización en la población pediátrica, la carga de adultos mayores y de grupos de alto riesgo se mantiene elevada, por lo que sigue siendo necesaria la inmunización contra el neumococo en estos grupos<sup>15</sup>.

En una revisión sobre la utilidad de la vacuna en adultos y ancianos, en cuanto al costo implícito de la atención por neumonía y por enfermedad invasiva por neumococo, se documentó que, al disminuir la incidencia de estos padecimientos, la reducción en los costos era más que significativa por la aplicación oportuna de la vacuna<sup>16</sup>. Se ha visto que los costos por estas patologías son muy importantes<sup>17</sup>, y de ahí que, al disminuir la frecuencia de las infecciones causadas por el neumococo, con todo lo que ellas implican, se obtenga un gran beneficio con un impacto muy positivo en la salud pública de los países que implementan la vacunación contra el neumococo.

## Indicaciones y esquema de vacunación actual

El esquema de vacunación en México con la PPSV23 recomienda que se aplique una sola dosis a los sujetos de 65 años o más de edad, y a las personas con cualquiera de los siguientes factores de riesgo<sup>9</sup>:

- Personas de 2-64 años con enfermedades crónicas de tipo cardiovascular, pulmonar, diabetes, alcoholismo o cirrosis, o con fístulas de líquido cefalorraquídeo: una dosis, sin revacunación.
- Personas de 2-64 años con asplenia funcional o anatómica: una dosis con una sola revacunación 5 años después de la primera dosis en los pacientes > 10 años, o 3 años después de la primera en los pacientes < 10 años.

- Personas de 2 años o más de edad inmunosuprimidos: una dosis con una sola revacunación 5 años después de la primera dosis en los pacientes > 10 años, o 3 años después de la primera en los pacientes < 10 años.
- Personas de 2-64 años que residen en casas de cuna o asilos.

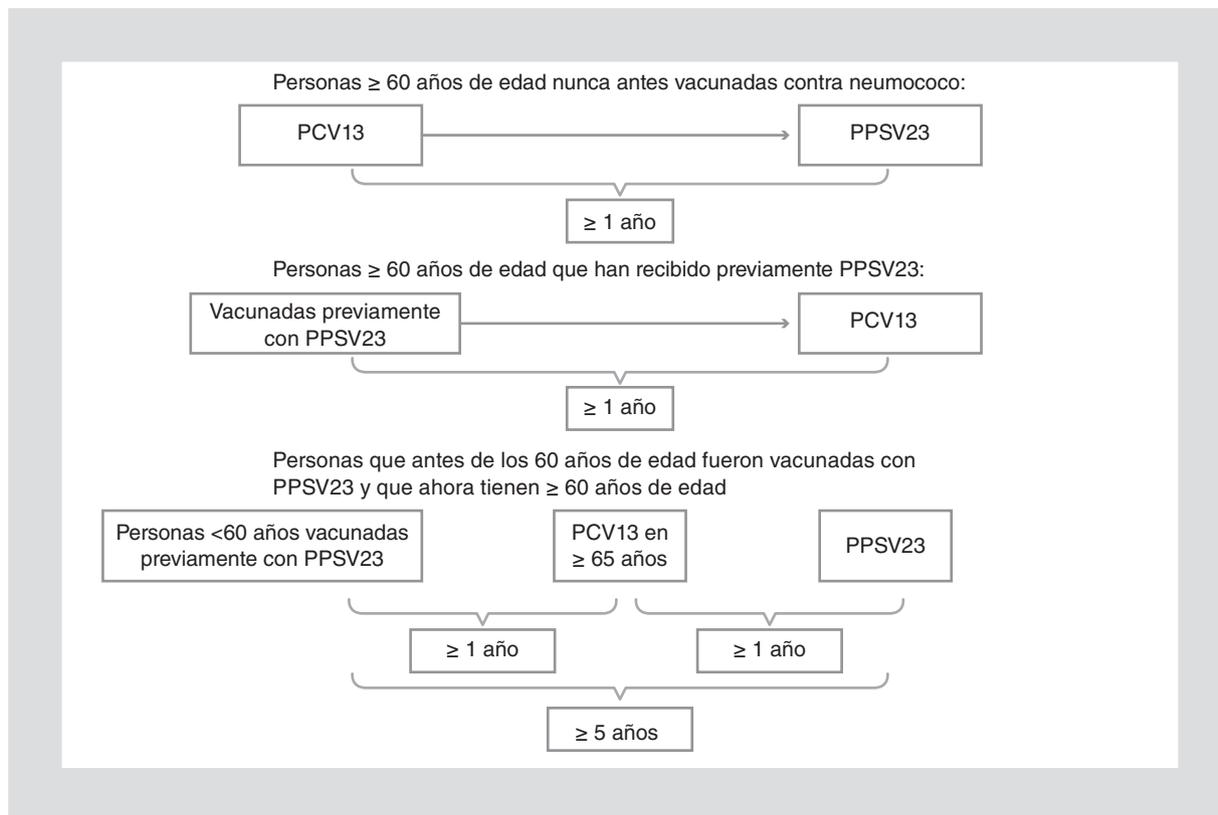
En otros países, desde la aparición de la primera vacuna contra el neumococo han surgido diversos esquemas recomendados tanto para niños como para adultos. La PCV13 se ha incorporado gradualmente en el programa de inmunización en el adulto<sup>18</sup>.

Las estrategias de inmunización contra el neumococo varían con respecto a los grupos de edad, los grupos de riesgo para ser inmunizados y el tipo de vacuna utilizada (PPSV23, PCV13 o ambas)<sup>18,19</sup>. Según la evidencia epidemiológica disponible, la mejor estrategia de inmunización neumocócica para reducir la carga de infección de vías respiratorias bajas debe sustentarse en la edad y los factores de riesgo. De hecho, aunque la estrategia de riesgo tiene muchas desventajas, como la dificultad de acceso a los servicios de salud, la participación necesaria de diferentes profesionales de la salud y la dificultad para lograr una cobertura elevada, esta debe implementarse a gran escala y asociarse a la estrategia de la edad<sup>19</sup>.

En agosto de 2014, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los EE.UU. recomendó el uso sistemático de una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23. El intervalo para la aplicación entre una y otra vacuna, de acuerdo a las últimas recomendaciones del ACIP publicadas en febrero de 2016<sup>20,21</sup>, es de 1 año o más. Así, para adultos de 65 años y mayores, inmunocompetentes, sin ninguna inmunización previa, se debe aplicar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 después de 1 año. Este mismo esquema se recomienda para menores de 65 años con padecimientos crónicos o con algún tipo de inmunosupresión. A un paciente inmunocompetente que ya recibió antes de los 65 años alguna dosis de PPSV23 en algún momento de su vida, a partir de los 65 años se le puede administrar una dosis de PCV13 y otra de PPSV23 después de 1 año, siempre y cuando hayan pasado al menos 5 años desde la primera administración de PPSV23 (Fig. 10).

Los adultos de 19 años y mayores con asplenia anatómica o funcional, fuga de líquido cefalorraquídeo o implante coclear, o inmunodeprimidos, deben recibir PPSV23 al menos 8 semanas después de la PCV13<sup>20</sup>.

Actualmente no se dispone de estudios clínicos que evalúen la eficacia de la administración secuencial de



**Figura 10.** Intervalos recomendados para el uso secuencial de PCV13 y PPSV23 en adultos inmunocompetentes de 65 años y más de edad (adaptada de Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:944-7).

*Nota:* para adultos  $\geq 65$  años inmunocomprometidos (asplenia funcional o anatómica, fistulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares), el intervalo recomendado entre la PCV13 y la PPSV23 es  $\geq 8$  semanas. Para todos los adultos  $< 65$  años de edad que han sido vacunados con PPSV23 se recomienda una dosis adicional de PPSV23,  $\geq 1$  año después de la PCV13 y 5 años después de la última dosis que hayan recibido de PPSV23.

estas dos vacunas, pero esta recomendación se basa en los estudios de inmunogenicidad considerando la opsonofagocitosis, que demuestran una mejor respuesta a los serotipos comunes de ambas vacunas cuando se administra primero la PCV13<sup>20</sup>.

### Contraindicaciones de las vacunas contra el neumococo

Estas vacunas no deben administrarse si hay manifestaciones de un cuadro infeccioso declarado o febril agudo, ya que hay posibilidad de que no induzcan las reacciones inmunitarias deseadas. Se debe esperar a que cedan los cuadros agudos para su administración<sup>8,9</sup>. Tampoco deben aplicarse si hay antecedentes de alguna reacción previa a la vacuna. Así, las contraindicaciones para la PPSV23 son: fiebre  $> 38$  °C, antecedente de reacción grave a alguna dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna, antecedente de dosis previa en los 5 años anteriores si no se

requiere revacunación, primer trimestre del embarazo y niños  $< 2$  años de edad. En caso de esplenectomía programada, se recomienda administrar la vacuna cuando menos 2 semanas antes de la cirugía, iniciando con PVC-13 y revacunando a las 8 semanas con PPSV23.

Aunque no se sabe que tenga algún riesgo durante el embarazo o la lactancia, de momento es preferible no administrar las vacunas contra el neumococo en estas épocas de la vida. Si se está programando un embarazo, lo mejor es administrar las vacunas al menos 2 semanas antes de la gestación.

### Efectos secundarios

Tanto la PPSV23 como la PCV13 son vacunas bien toleradas. Los efectos secundarios más comunes observados en los diferentes ensayos clínicos han sido leves y consisten en dolor, rubor e inflamación en el sitio de la inyección ( $< 10\%$ ); cuadro de tipo gripal con fiebre, mialgias y artralgias generalizadas ( $< 5\%$ ); y náuseas,

vómitos y diarrea (< 5%). Todos estos efectos secundarios son leves, autolimitados y difícilmente requieren algo más que medidas generales y algún medicamento sintomático. Como puede suceder con cualquier producto farmacológico, han llegado a presentarse algunas reacciones alérgicas graves muy esporádicas (< 0.01%)<sup>6,8</sup>.

En un ensayo clínico reciente llevado a cabo por Jackson, et al.<sup>22</sup> sobre la inmunogenicidad y la seguridad comparadas de ambas vacunas se documentó que la PCV13 era más inmunogénica que la PPSV23, pero con una frecuencia un poco mayor de reacciones secundarias y también de mayor intensidad, sobre todo en personas > 60 años, pero no se registraron reacciones secundarias graves ni mortalidad por la aplicación de ninguna de las dos vacunas.

Al igual que con cualquier otro producto, continúa la vigilancia posterior a la comercialización. Los laboratorios fabricantes de las vacunas nuevas cuentan con planes de vigilancia poscomercialización para que tanto pacientes como médicos notifiquen alguna posible reacción adversa grave o rara. También los distintos países cuentan con sistemas de farmacovigilancia para estos mismos fines<sup>20</sup>.

### **Administración concomitante con otras vacunas**

Un ensayo clínico controlado demostró que la administración concomitante de PPSV23 junto con la vacuna contra la influenza estacional fue bien tolerada, y pese a que se encontraron respuestas más bajas de anticuerpos contra el neumococo, la respuesta clínica inmunitaria fue la misma. Esos títulos más bajos de anticuerpos fueron considerados como de importancia clínica desconocida<sup>23</sup>.

En otro estudio de base poblacional efectuado en Inglaterra y el País de Gales, la administración concomitante de PCV13 con la vacuna contra la influenza estacional también fue bien tolerada y eficaz<sup>24</sup>. En este estudio poblacional se vio de igual forma que en el periodo de vigilancia iniciado en 2010 había aumentado la proporción de pacientes que, habiendo recibido ya alguna de las vacunas contra el neumococo, se habían vacunado también contra la influenza. Todo esto se reflejó en la disminución de las hospitalizaciones por enfermedad invasiva por neumococo, las neumonías por neumococo y las neumonías por influenza<sup>24</sup>.

Aunque sí se ha estudiado la administración concomitante de PPSV23 con otras vacunas usualmente administradas en la infancia, la experiencia con PCV13

en los adultos prácticamente se limita a la administración concomitante con la vacuna de la influenza, ya que estas dos son de las pocas que se aplican en las etapas adultas tardías<sup>23,25,26</sup>.

No se recomienda la aplicación simultánea de PCV13 y de vacuna conjugada del meningococo debido a que la respuesta de producción de anticuerpos para la PCV13 no es adecuada.

### **Vía de administración, almacenamiento y consideraciones especiales de las vacunas**

Ambas vacunas, PPSV23 y PCV13, se administran en los adultos por vía intramuscular en la región deltoidea con la aguja a 90°. Se requiere una adecuada limpieza de la región.

En su presentación en jeringa prellenada, basta sacarla de su empaque, retirar la tapa de la aguja, limpiar la zona y aplicar de la forma convencional si se usa en la presentación de monodosis. Cuando se utilicen viales multidosis, tienen que emplearse jeringas desechables estériles con las agujas previamente referidas.

Las vacunas deben guardarse en refrigerador entre 2 y 8 °C, y no congelarse. En el propio refrigerador deben mantenerse alejadas de la zona cercana al congelador para evitar en lo posible su congelamiento.

No hay problema con la administración de estas vacunas en caso de inmunodeficiencias, por intensas o graves que sean, ya que se trata de polisacáridos purificados o de polisacáridos conjugados a una proteína transportadora, y no de microorganismos vivos atenuados<sup>8,25,26</sup>.

### **Recomendaciones del Consenso**

De acuerdo a la evidencia científica descrita previamente, en el presente consenso se recomienda fortalecer y aumentar la cobertura de vacunación para el neumococo, si es posible alcanzando al 100% de los adultos con la PPSV23 a partir de los 60 años de edad. El grupo de expertos consideró disminuir la edad de aplicación de la primera dosis de la vacuna a 60 años, tomando en cuenta que los padecimientos crónicos y la comorbilidad que producen inmunosupresión afectan de forma más temprana a nuestra población; así mismo, las indicaciones de la vacuna en los sujetos menores de 60 años se deben seguir sustentando conforme a los grupos de riesgo y el esquema de revacunación que se han considerado por el Consejo Nacional de Vacunación<sup>9</sup>.

Adicionalmente, considerando la mejor inmunogenicidad de la PCV13, cuando sea posible resulta muy deseable seguir el algoritmo de vacunación sugerido por el ACIP, con una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 con los intervalos indicados (Fig. 11).

Conforme a lo descrito previamente, el presente consenso emite la siguiente recomendación para la vacunación contra el neumococo en el adulto con PPSV23, a una edad de vacunación universal a partir de los 60 años y tomando en cuenta los grupos de riesgo y las indicaciones de revacunación emitidos por el Consejo Nacional de Vacunación<sup>9</sup>, como se describe a continuación:

- Edad de vacunación universal: a partir de los 60 años.
- Personas de 2-60 años de edad con enfermedades crónicas de tipo cardiovascular, pulmonar, diabetes, alcoholismo, cirrosis o fístulas de líquido cefalorraquídeo: una dosis sin revacunación.
- Personas de 2-60 años de edad con asplenia funcional o anatómica: una dosis con una sola revacunación 5 años después de la primera dosis en los pacientes > 10 años, o 3 años después de la primera en los pacientes < 10 años.
- Personas > 2 años de edad con inmunosupresión (incluyendo infección asintomática o sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico): una dosis con una sola revacunación 5 años después de la primera dosis en los pacientes > 10 años, o 3 años después de la primera en los pacientes < 10 años. En caso de que el paciente reciba algún tipo de terapia inmunosupresora, la administración de la vacuna será hasta 2 semanas después de haber recibido dicha terapia.
- Personas de 2-60 años que residen en casas de cuna o asilos: no requieren revacunación.
- Aplicar la vacuna al momento del egreso de todo paciente adulto hospitalizado por neumonía que no la haya recibido antes.
- Se puede aplicar simultáneamente con la vacuna de la influenza.
- En los casos en que sea posible, de acuerdo a la disponibilidad de la PCV13, se puede seguir el algoritmo de vacunación sugerido por el ACIP, con una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 con los intervalos indicados<sup>20,21</sup>.

## Resumen

Las enfermedades causadas por *S. pneumoniae* (neumococo), en su forma invasiva y no invasiva, son causa de gran morbilidad y mortalidad. Esta bacteria es la causa más frecuente de NAC en el mundo y se estima que produce el 30-50% de los casos de NAC que requieren hospitalización en adultos. El riesgo de neumonía y de mortalidad relacionada se incrementa con la edad y es mayor en los adultos > 60 años. Para la prevención de estas enfermedades se dispone de dos tipos de vacunas: la PPSV23 y la PCV13; esta última es más inmunogénica para los serotipos que contiene la PPSV23, siendo ambas seguras y bien toleradas. Con la inmunización contra el neumococo se ha logrado disminuir la morbilidad específica o la atribuible a sus complicaciones, la necesidad de hospitalización y la mortalidad asociada. De acuerdo a la evidencia científica actual, y considerando la epidemiología de nuestra población, en el presente consenso se recomienda la vacunación contra el neumococo en el adulto con la PPSV23, a una edad de vacunación universal a partir de los 60 años y tomando en cuenta los grupos de riesgo y las indicaciones de revacunación emitidos por el Consejo Nacional de Vacunación, como se describe a continuación:

- Edad de vacunación universal: a partir de los 60 años.
- Personas de 2-60 años de edad con enfermedades crónicas de tipo cardiovascular, pulmonar, diabetes, alcoholismo, cirrosis o fístulas de líquido cefalorraquídeo: una dosis sin revacunación.
- Personas de 2-60 años de edad con asplenia funcional o anatómica: una dosis con una sola revacunación 5 años después de la primera dosis en los pacientes > 10 años, o 3 años después de la primera en los pacientes < 10 años.
- Personas > 2 años con inmunosupresión (incluyendo infección asintomática o sintomática por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico): una dosis con una sola revacunación 5 años después de la primera dosis en los pacientes > 10 años, o 3 años después de la primera en los pacientes < 10 años. En el caso de que el paciente reciba algún tipo de terapia inmunosupresora, la administración de la vacuna será hasta 2 semanas después de haber recibido dicha terapia.
- Personas de 2-60 años que residen en casas de cuna o asilos: no se recomienda la revacunación.

- Aplicar la vacuna al momento del egreso de todo paciente adulto hospitalizado por neumonía que no la haya recibido antes.
- Se puede aplicar simultáneamente con la vacuna de la influenza.
- En los casos en que sea posible, de acuerdo a la disponibilidad de la vacuna PCV13, se puede seguir el algoritmo de vacunación sugerido por el ACIP, con una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 con los intervalos indicados.

## Bibliografía

1. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-63.
2. Millett ER, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One*. 2013;8:e75131.
3. Báez-Saldaña R, Gómez-Zamora C, López-Elizondo C, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Revisión y actualización con una perspectiva orientada a la calidad de la atención médica. *Neumol Cir Torax*. 2013;72(Supl 1):6-43.
4. Goldblatt D, O'Brien KL. Infecciones neumocócicas. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Principios de medicina interna de Harrison*. 18ª ed. México: McGraw Hill; 2012. p. 1151-9.
5. Echaniz-Avilés G, Peniche-Otero G, Rodríguez-Ábrego G, Gryzbowski E, Chi G, Galindo-Suárez RM. Epidemiology of pneumococcal diseases in Mexico in patients older than 50 years old. *Value Health*. 2012; abstract A-248.
6. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325:1453-60.
7. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis*. 2016;62:139-47.
8. Consultado el 13 de enero de 2016. Disponible en: [http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/pneumo\\_23\\_solucion\\_inyectable/161/101/9308/162](http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/pneumo_23_solucion_inyectable/161/101/9308/162)
9. Consejo Nacional de Vacunación. Vacuna polisacárida contra neumococo. En: *Manual de vacunación 2008-2009*. México: Secretaría de Salud; 2008. p. 106-10.
10. Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1241-7.
11. Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPITA, the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults. *Hum Vacc Immunother*. 2015;11:1825-7.
12. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1835-8.
13. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:760-8.
14. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Active Bacterial Core Surveillance/ Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
15. Elston JW, Santaniello-Newton A, Meigh JA, et al. Increasing incidence of invasive pneumococcal disease and pneumonia despite improved vaccination uptake: surveillance in Hull and East Yorkshire, UK, 2002-2009. *Epidemiol Infect*. 2012;140:1252-66.
16. Diemessropian S, Wood JF, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. *Human Vaccin Immunotherap*. 2015;11:818-25.
17. Peniche-Otero G, Echániz-Avilés G, Herrera-Rojas J, Ramírez-Ramírez MD, Mercado G, Galindo-Suárez RM. Cost of pneumococcal diseases in Mexico with patients older than 50 years old: a micro-costing approach. *Value Health*. 2012; abstract A-240.
18. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther*. 2014;31:1011-44.
19. Ansaldo F, Orsi A, Trucchi C, et al. Potential effect of PCV13 introduction on emergency department accesses for lower respiratory tract infections in elderly and at risk adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:166-71.
20. Kim DD, Bridges CB, Harriman K. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2016. *Ann Intern Med*. 2016;164:184-94.
21. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:944-7. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a.htm>
22. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31:3577-84.
23. Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccin Immunol*. 2012;19:1296-303.
24. Selya-Hammer C, Fleming D, Jiang Y, Durnall H, Keeping S, Carroll S. Co-administration of PPSV23 and influenza vaccines in England and Wales: a study based on the Royal College of General Practitioners Sentinel Surveillance Network. *J Vaccin Immunol*. 2015;1:43-9.
25. Consultado el 18 de enero de 2016. Disponible en: [www.aemps.gob.es/.../vacunas/.../docs/infUtilTerap\\_Prevenir13.pdf](http://www.aemps.gob.es/.../vacunas/.../docs/infUtilTerap_Prevenir13.pdf)
26. Consultado el 18 de enero de 2016. Disponible en: <https://www.diagnosia.com/.../prevenar-13-suspension-inyectable-vacuna-a>

## VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

### Introducción

El cáncer cervicouterino es la segunda enfermedad maligna más común en las mujeres en todo el mundo<sup>1</sup>. Se estima que cada día mueren 12 mujeres a causa de este padecimiento, y mundialmente se presentan unos 530,000 casos por año, con una mortalidad de 274,000 mujeres cada año<sup>2-7</sup>.

La infección persistente por virus del papiloma humano (VPH) oncogénicos es una causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervicouterino<sup>2,3</sup>. Los VPH constituyen un grupo de virus ADN relacionados con la aparición de lesiones benignas y malignas del tracto genital, las vías respiratorias y la piel. Se han identificado más de 150 tipos de estos virus y, de ellos, 15 son clasificados como oncogénicos. Los virus de alto riesgo más comunes son los VPH 16 y 18, que se relacionan con más del 70% de los casos de cáncer cervicouterino y el 90% de los de adenocarcinoma cervical, así como con un aumento en la incidencia de cáncer de vulva, vagina, pene, ano, cavidad oral, faringe y laringe. Los VPH 6 y 11, de bajo riesgo, se relacionan con más del 90% de las verrugas genitales<sup>4,5,8-14</sup>.

La cápside viral del VPH está formada por dos proteínas: la L1 o mayor, que representa el 80%, y la L2 o menor. Las vacunas profilácticas contra el VPH utilizan la proteína L1 como antígeno, ya que al ser expresada *in vitro* tiene la capacidad de autoensamblarse espontáneamente, adquiriendo una conformación estructural similar a la del virus nativo, pero sin ser infecciosa. Estas estructuras se conocen como VLP (*virus-like particles*) y se ha demostrado que son inmunógenas, bien toleradas y que ofrecen protección, la cual es mediada por la producción de anticuerpos neutralizantes<sup>4,5,11,12</sup>.

Por lo anterior, la prevención mediante la detección oportuna y la aplicación de vacunas permite disminuir la incidencia de infección por VPH, que por ser asintomática en la mayoría de los casos representa un riesgo sustancial de morbilidad en la población susceptible a contraerla<sup>4,14</sup>.

### Importancia epidemiológica y consecuencias de la enfermedad

El VPH es un virus ADN relativamente pequeño, con un genoma circular de doble cadena y un tamaño de

8 kb. Tiene la capacidad de infectar todo tipo de epitelio, originando diferentes lesiones que van desde lesiones benignas (verrugas genitales) hasta lesiones malignas asociadas con el desarrollo de cáncer cervicouterino, adenocarcinoma cervical, cáncer orofaríngeo y otros tipos de cáncer<sup>4,5,11,13</sup>.

La infección por VPH se transmite por contacto sexual. El virus penetra a las células basales epiteliales, se integra al genoma del huésped y se expresan los oncogenes E6 y E7, lo que origina inestabilidad citogenética y permite un crecimiento incontrolado de células y la transformación maligna a carcinoma cervical<sup>1</sup>. La persistencia de la infección por virus oncogénicos es clave para su progresión; los VPH 16 y 18 tienden a persistir por tiempo prolongado y progresan con más frecuencia a lesiones de alto grado.

Se ha demostrado la posibilidad de transmisión vertical del VPH de la madre al feto, lo cual se ha asociado a elevada carga viral de VPH en el tracto genital y a papilomatosis laríngea posterior en los hijos. Los VPH encontrados con más frecuencia en el papiloma laríngeo son el 6 y el 11<sup>5,10,11</sup>.

Las infecciones por VPH son comunes<sup>5</sup>. El riesgo acumulado de adquirir una infección en mujeres con un solo compañero sexual es del 46% a los 3 años de su primera relación sexual<sup>14</sup>, y el riesgo de adquirir una infección por VPH oncogénico continúa durante toda la vida de una mujer sexualmente activa. Se reporta que un 50 a 80% de las mujeres presentará una infección por VPH a lo largo de su vida<sup>5,14</sup>.

La inmensa mayoría de los cánceres cervicouterinos se atribuyen al VPH. Los tipos oncogénicos más frecuentes son el 16 y el 18, siguiéndoles en frecuencia el 45, el 31 y el 33; todos estos están relacionados con el cáncer del aparato genital inferior<sup>6,8-11,15,16</sup>.

Las infecciones por VPH afectan tanto a hombres como a mujeres. Los tipos 16 y 18 se asocian a más del 90% de los cánceres anales de células escamosas. Aunque el cáncer de pene es de baja incidencia (menos del 1%), ocurren 22,000 casos anuales en el mundo, predominando su incidencia en los países subdesarrollados<sup>15</sup>, y se ha encontrado relación con los VPH 16, 18, 51 y 59<sup>7,8,10,11,15-20</sup>.

La infección por VPH es generalmente asintomática. Los principales factores de riesgo para adquirirla son el inicio de las relaciones sexuales a temprana edad, tener múltiples parejas sexuales, no utilizar condón, el uso prolongado de anticonceptivos orales, el tabaquismo y el alcoholismo<sup>8,10,16</sup>.

El diagnóstico de VPH y de lesiones cervicales de bajo y alto grado se efectúa mediante citología exfoliativa, colposcopia, biopsia y estudios moleculares<sup>5,10,11,16</sup>.

El diagnóstico oportuno con los métodos antes citados y la vacunación en edades tempranas (a partir de los 9 años de edad) tienen un impacto notable en el costo-beneficio, ya que disminuye el índice de mortalidad y se reduce el número de citologías anormales hasta en un 20%, la colposcopia hasta en un 26% y las terapias escisionales hasta en un 40 a 60%, con un evidente impacto psicosocial, económico y de saturación de los servicios médicos al disminuir la incidencia de lesiones precursoras, cáncer cervicouterino y enfermedades del aparato genital inferior asociadas al VPH<sup>8,11,16,17</sup>.

## Prevención primaria

En la actualidad se dispone de tres vacunas para prevenir la infección por el VPH. Estas vacunas son sintetizadas a partir del uso recombinante de las proteínas de la cápside L1, ensambladas de forma similar a la estructura viral (VLP), que producen títulos elevados de anticuerpos séricos neutralizantes, los cuales se unen a la cápside viral y previenen la infección de las células huésped. Son inmunogénicas y eficaces, y confieren una protección cercana al 100% contra el VPH<sup>8,10,11,16</sup>.

En el año 2006, tanto la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. como la Secretaría de Salud de México aprobaron la vacuna tetravalente contra el VPH (tipos 6,11,16,18), y en el año 2009 se aprobó la vacuna bivalente (tipos 16 y 18). Actualmente, la vacuna nonavalente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) está en proceso de aprobación en México<sup>10,11,16,18</sup>.

El 2 de agosto de 2013 se emitió la declaración de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en la cual mencionan que el Comité Consultivo Mundial Sobre Seguridad de las Vacunas (GACUS), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reitera lo dictaminado en el año 2009, e informó que, según las pruebas disponibles de vacunación contra el VPH, las dos vacunas (tetravalente y bivalente) son seguras y eficaces, por lo que se recomienda su aplicación: Gardasil® (Silgard, Merck & Co. Inc, NJ, USA) y Cervarix® (GlaxoSmithKline, Middleses, UK)<sup>18</sup>.

## Características de las vacunas

La vacuna tetravalente recombinante (Gardasil®) con adyuvante, no infecciosa, está preparada a partir de

VLP altamente purificadas de la proteína L1 de VPH de los tipos 6, 11,16 y 18. No contiene ADN viral, por lo que no puede infectar células. Los cuatro tipos de L1 de VLP se producen en *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) usando tecnología de ADN recombinante, y son purificados y adsorbidos en un sistema adyuvante de aluminio amorfo hidroxifosfato sulfato (225 mg por dosis)<sup>8,10,11,19</sup>.

La presentación es en suspensión inyectable de 0.5 ml y cada dosis contiene 20 µg de VLP de los VPH 6 y 18, y 40 µg de los VPH 11 y 16. Se administran 0.5 ml en régimen de tres dosis (0, 2 y 6 meses)<sup>10,11,19</sup>. Para su administración debe agitarse la vacuna y posteriormente aplicar la inyección intramuscular, preferentemente en el deltoides o en la zona anterolateral superior del muslo<sup>10</sup>.

La vacuna nonavalente (Gardasil®) tiene las mismas características que la tetravalente, pero además confiere protección contra los VPH 31, 33, 45, 52 y 58<sup>11,16</sup>.

La presentación es en suspensión inyectable de 0.5 ml y cada dosis contiene 30 µg de VLP para el VPH 6, 40 µg para los VPH 11 y 18, 60 µg para el VPH 16, y 20 µg para los VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Se administran 0.5 ml en régimen de tres dosis (0, 2 y 6 meses), en las mujeres de 9 a 26 años de edad y en los hombres de 9 a 21 años de edad<sup>11,20</sup>.

La vacuna bivalente recombinante con adyuvante (Cervarix®), no infecciosa, preparada a partir de VLP, consiste en proteínas L1 de la cápside de dos genotipos (16 y 18). Estas proteínas se expresan en un sistema de baculovirus. Contiene el adyuvante AS04, compuesto por 500 µg de hidróxido de aluminio y TLR4 agonista de monofosforil lípido A (3-O desacil-4 monofosforil lípido A; MPL). El AS04 actúa sobre la inmunidad innata mediante la activación de receptores Toll-like 4, que realizan la función de enlace entre el VPH y la inducción de concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral alfa. Así mismo, induce la respuesta inmunitaria adquirida, con altos títulos de anticuerpos y genotipos específicos de memoria de células B, generando respuestas mediadas por inmunoglobulina IgM, activación de los linfocitos B de memoria y producción de anticuerpos IgG<sup>10,11,19,21</sup>.

La presentación es en suspensión inyectable de 0.5 ml y cada dosis contiene 20 µg de VLP para los VPH 16 y 18<sup>10</sup>. Se administran 0.5 ml en régimen de tres dosis (0, 1 y 6 meses)<sup>10,11,19</sup>. Para su administración debe agitarse la vacuna y posteriormente aplicar la inyección intramuscular preferentemente en el deltoides o en la zona anterolateral superior del muslo<sup>10</sup>.

## Eficacia de las vacunas

Desde la aparición y la aprobación de las vacunas preventivas contra el VPH se han administrado más de 175 millones de dosis en todo el mundo, y diversos estudios evidencian que la vacunación en edades tempranas y antes del inicio de la vida sexual activa (a partir de los 9 años de edad) confiere una protección cercana al 100% frente a los VPH 6, 11, 16 y 18. Se ha demostrado el beneficio de las vacunas en las mujeres adultas y en los varones, ya que aun cuando existe una disminución en los títulos de anticuerpos comparativamente con edades más tempranas, la aplicación de la vacuna confiere protección eficaz contra los VPH contenidos en ella y frente al riesgo de desarrollar lesiones premalignas o cáncer<sup>10,11,16,18,22,23</sup>.

El punto clave de la vacunación es la prevención del VPH al generar altos títulos de anticuerpos «neutralizantes», los cuales se unen a la capa externa (cápside) del virus y evitan la infección de las células. Por lo tanto, el objetivo es inducir títulos altos y mantenidos de anticuerpos en el suero de los sujetos vacunados. Las vacunas disponibles en la actualidad contienen adyuvantes con la finalidad de aumentar y mantener la respuesta inmunitaria específica a los antígenos vacunales<sup>6,10,11,18,21,24-34</sup>. Los adyuvantes (AS04 en Cervarix® y AAHS en Gardasil®) han sido bien tolerados y no tienen evidencia de toxicidad<sup>10,11</sup>.

En estudios de fase III, las vacunas han demostrado una eficacia preventiva del 95 al 100% frente a las lesiones precursoras de alto grado (NIC 2-3) en mujeres no expuestas al VPH que recibieron un esquema completo de tres dosis, y del 45 al 60% en mujeres que no concluyeron el esquema indicado o que tenían una infección o antecedente de ella en el momento de la vacunación<sup>3,8,19,26</sup>.

Gardasil® ha mostrado una alta eficacia, de más del 95%, en la protección contra las lesiones de alto riesgo (NIC2-3) y los VPH 16 y 18, superior al 50% frente a los VPH que causan cáncer de vulva, del 80% frente a los VPH precursores de cáncer anal y de pene, y de más del 90% para las verrugas genitales causadas por los VPH 6 y 11<sup>9,10,18,25,28</sup>. Diversos estudios<sup>3,6,11,16,19,26</sup> demuestran que la eficacia persiste durante 5 a 8 años, y continúan los estudios de investigación y seguimiento para determinar la protección hasta 10 años. La aplicación de la vacuna en mujeres ha disminuido la incidencia de lesiones premalignas y de cáncer; sin embargo, continúan los estudios para comprobar su costo-beneficio en hombres.

La vacuna bivalente ofrece una protección cercana al 100% frente a las lesiones de alto grado (NIC 2-3) asociadas a los VPH 16 y 18. Los estudios han reportado una eficacia contra el VPH 31 del 79%, contra el VPH 33 del 46% y contra el VPH 45 del 60 al 78%, en los primeros 2 años posvacunación; estos tres tipos virales no están incluidos en la vacuna y son los virus oncogénicos más comunes relacionados con la presencia de adenocarcinoma (90%)<sup>3,7,11,16,19,26,31</sup>. Se ha reportado como una vacuna de alta inmunogenicidad y eficacia, con una duración de la misma de 9.5 años según diversos estudios, los cuales continúan con la finalidad de demostrar la protección por más de 10 años<sup>3,7,8,11,19,24</sup>.

La mayor eficacia y los beneficios de la vacunación se reportan en estudios de fase III en el grupo de mujeres menores de 25 años<sup>6,9,11</sup>, dado que la mayor frecuencia de infección por VPH y de displasias de bajo grado (75.9%) ocurren en este grupo de edad, y las lesiones de alto grado (65.3%) se presentan principalmente después de los 38 años de edad.

Diversos estudios<sup>10,11,16,29-31</sup> muestran que las mujeres de mayor edad se beneficiarán con la aplicación de la vacuna, ya que se ha demostrado una eficacia superior al 48% en la prevención de nuevas lesiones cervicales por cualquier tipo de VPH en mujeres previamente portadoras de lesiones de bajo grado y NIC 2.

## Seguridad y tolerabilidad de las vacunas

Las vacunas han demostrado unas adecuadas seguridad y tolerabilidad, una elevada inmunogenicidad y una eficacia protectora cercana al 100%<sup>10,11,16,18,19,35-38</sup>.

Las principales fuentes para evaluar la seguridad de las vacunas son el *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) de los EE.UU., la *Surveillance of Adverse Events Following Vaccination in the Community* (SAEFVIC) de Victoria (Australia), la Agencia Europea de Medicamentos, los ensayos clínicos aleatorizados y la experiencia posvacunación. En México se cuenta con el Sistema de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)<sup>37,39,40</sup>. Las empresas farmacéuticas, por regulación mundial, están obligadas a notificar los eventos adversos.

Los efectos secundarios fueron analizados por la FIGO mediante estudios de vigilancia epidemiológica pasiva y activa, basados en la población vacunada y llevados a cabo desde el año 2006<sup>18</sup>.

Hasta 2013 se habían distribuido más de 175 millones de dosis y, de acuerdo a lo reportado en la literatura, los criterios de valoración incluyen eventos locales y sistémicos adversos, reacciones graves, muertes, aparición de nuevas patologías (enfermedades crónicas o autoinmunitarias) y efectos en el embarazo<sup>18</sup>.

Los estudios realizados en Europa y en América del Norte y del Sur demostraron que las reacciones secundarias en el lugar de la aplicación de la inyección, como dolor, eritema e inflamación, fueron más comunes que en los grupos que recibieron placebo, pero en la mayoría de los casos se autolimitaron y desaparecieron dentro de las primeras 48 horas. No hubo diferencias en cuanto a síntomas adversos cotidianos (cefalea, fiebre, náusea) ni tampoco en la frecuencia de reacciones adversas graves en aparatos y sistemas, durante un promedio de casi 4 años. La mortalidad fue del 0.1% tanto en los grupos de vacuna como en los de placebo, sin posibilidad de asociarla a la vacuna<sup>8,10,11,16,18,28,41</sup>.

Los efectos secundarios pueden aparecer en el 24% de las personas vacunadas después de la primera aplicación, en el 51% tras la segunda y en el 25% después de la tercera. Los más comunes son dolor en el sitio de la aplicación (70-97%), sudoración (24.2%), eritema (23.6%), cefalea (26%), náuseas (6%), alteraciones gastrointestinales (6%) y anafilaxis (2.6 por 100,000 dosis). Las reacciones adversas graves se han reportado del 0.3% y no se relacionaron con la aplicación de la vacuna, sino con patologías preexistentes<sup>8,10,11,18,28,41</sup>.

Prácticamente todos los ensayos demuestran que las vacunas contra el VPH tienen un excelente perfil de seguridad y que los principales efectos adversos son autolimitados y se resuelven en forma espontánea<sup>7,11,18,19,25,32</sup>.

No se recomienda la aplicación de las vacunas contra el VPH durante el embarazo, aunque no existe evidencia de que haya un incremento de anomalías congénitas ni de complicaciones obstétricas en las mujeres vacunadas<sup>10,11,16,18,19,28</sup>.

## Ensayos clínicos relevantes

Existen numerosos ensayos clínicos de fase III que demuestran la utilidad de la aplicación de las vacunas contra el VPH en las mujeres, lo cual evidencia una eficacia protectora frente a las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino<sup>3,8,10,11,16,19</sup>.

Las recomendaciones mencionadas en los diferentes ensayos incluyen la vacunación en niñas y niños a partir de los 9 años de edad, así como el establecimiento de

programas de vacunación sistemática con la finalidad de obtener el máximo potencial preventivo<sup>2,16,42,43</sup>.

El ensayo PATRICIA, aleatorizado 1:1, doble ciego, de fase III y controlado, incluyó 18,644 mujeres de 15 a 25 años de edad a las que se administró la vacuna bivalente (9,319) o una vacuna de control frente a la hepatitis A (9,325) en un régimen de 0, 1 y 6 meses. Se realizó un seguimiento promedio de 34.9 meses y se reportó una eficacia protectora de la vacuna en mujeres jóvenes del 100% contra las lesiones de alto grado (NIC 3) relacionadas con los VPH 16 y 18<sup>2,3,7,10,11,16,19</sup>.

En España, el estudio CLEOPATRE confirma una prevalencia global de infección por el VPH del 14.3%, mientras que la prevalencia ajustada por la edad es del 28.8% en las mujeres de 18 a 25 años, del 13.4% en las de 26 a 45 años y del 7.9% en las de 46 a 65 años, lo que evidencia que el riesgo de contraer infección en las mujeres sexualmente activas es permanente. Se estima que, cada año, un 1 a 2% de las mujeres mayores de 26 años adquirirán una nueva infección por VPH de acuerdo a su conducta sexual y la de su pareja, y en ausencia de anticuerpos específicos frente al VPH. La persistencia aumenta con la edad, especialmente para los VPH 16 y 18, traduciendo un riesgo significativo de desarrollar cáncer cervicouterino<sup>16</sup>.

Markowitz, et al.<sup>16</sup> hacen notar cambios entre las eras de prevacunación y posvacunación con la vacuna tetravalente, a partir del año 2006, administrada a niñas entre 11 y 12 años y a jóvenes hasta de 26 años de edad. Se demuestra una declinación de la prevalencia de los cuatro tipos virales incluidos en la vacuna en las mujeres de 14 a 24 años de edad. Este hallazgo menciona el impacto del beneficio de la vacunación en las mujeres mayores de 20 años<sup>16</sup>. Diversos estudios que muestran la eficacia de la vacuna con indicadores epidemiológicos a corto plazo han demostrado una reducción notable en la incidencia de verrugas genitales en los países que implementaron la vacunación sistemática. Australia, Bélgica, Suecia y Dinamarca reportan cifras de reducción del 72 al 92% en las mujeres y del 51 al 82% en los hombres, producto del efecto rebano o de grupo<sup>13,44,45</sup>.

Otro reporte hecho en Australia, donde la cobertura de vacunación es mayor del 70% en las niñas de 12 a 13 años con tres dosis, ha reflejado una disminución de los tipos virales incluidos en la vacuna tetravalente, concomitantemente con una disminución de la presencia de condilomas genitales del 73 al 93%, así como de citologías anormales en mujeres vacunadas y de condilomas genitales en niños y hombres. Resultados

similares se obtuvieron en Suecia, Inglaterra, Dinamarca y los EE.UU.<sup>13,45</sup>.

Las vacunas que actualmente están disponibles en México previenen el 70% de los cánceres cervicouterinos y el 90% de las verrugas genitales en ambos sexos (con la vacuna tetravalente)<sup>2,7,11,16,19,31,32</sup>.

## Esquemas de uso

El esquema actual de aplicación para las vacunas es de tres dosis de 0,5 ml<sup>10,11,19,26,29</sup> con Gardasil® y Gardasil® 9, en pauta de 0, 2 y 6 meses en mujeres y hombres de 9 a 26 años de edad; con Cervarix®, la pauta es de 0, 1 y 6 meses para mujeres de 9 a 26 años de edad.

Con la finalidad de aplicar los esquemas estipulados (tres dosis) y ante la posibilidad de que las pacientes no acudan en el lapso ideal estipulado para complementar la pauta, la segunda dosis de Gardasil® puede ser 2.5 meses posterior a la primera y la tercera dosis de 5 a 12 meses después de la segunda. En el caso de Cervarix®, el intervalo entre la segunda y la tercera dosis deberá ser inferior a 12 meses<sup>10</sup>. En esquemas de vacunación desfasados se recomienda no reiniciar la vacunación y completar las tres dosis tan pronto como sea posible<sup>47</sup>.

En virtud de que uno de los principales obstáculos para tener una cobertura óptima poblacional es el costo de la vacunación, se realizaron diversos estudios para determinar la efectividad de la protección de la vacuna con la aplicación de dos dosis (0 y 6 meses). En países como México, Canadá, Chile, Colombia, Suiza e India se utiliza este esquema con resultados similares al de tres dosis, en niñas menores de 15 años, basándose en los estudios de inmunogenicidad<sup>19,36,37</sup>. La OMS aprobó en marzo de 2014 la pauta de dos dosis para mujeres menores de 14 años con un intervalo de 0-6 o 0-12 meses<sup>42</sup>.

Hasta el momento no se ha demostrado la utilidad de la aplicación de un refuerzo de la vacuna<sup>16,19,36</sup>.

## Indicaciones, dosis y administración

Las dos vacunas contra el VPH disponibles están indicadas en mujeres de 9 a 26 años de edad, y la vacuna tetravalente en ambos sexos a partir de los 9 años y hasta los 26 años de edad<sup>2,3,10,11,18,24,32,37</sup>.

En México se introdujo la vacunación contra el VPH en el año 2008 en municipios de bajo índice de desarrollo, y en 2012 se universalizó la aplicación a niñas de quinto año de primaria y de 11 años de edad no

escolarizadas. El esquema en nuestro país consta de dos dosis (0 y 6 meses). La vacuna se administra por vía intramuscular, en la región deltoidea del brazo derecho<sup>37,43</sup>.

Las vacunas deben mantenerse en refrigeración a 2-8 °C y aplicarse lo más pronto posible tras su extracción del refrigerador, preferentemente en la región deltoidea superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo, previa agitación, con adecuada asepsia y antisepsia del sitio de la aplicación<sup>10,16</sup>. La persona deberá permanecer 15 minutos en observación tras la aplicación de la vacuna<sup>39</sup>. Las contraindicaciones para la vacunación son hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, enfermedades agudas o fiebre, pacientes con anticoagulación o que padezcan discrasias sanguíneas, evitar aplicación subsecuente, anafilaxia en una dosis previa y embarazo. No está contraindicada en la lactancia.

No existe contraindicación de estas vacunas en caso de inmunodeficiencias. En pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana con títulos de CD4 mayores de 500 y carga viral indetectable, la vacuna tendrá un impacto positivo<sup>10,11,19,38</sup>.

## Conclusiones

Las vacunas actualmente disponibles contra la infección por el VPH son seguras, eficaces y bien toleradas. La vacunación sistemática en mujeres y hombres de 9 a 26 años de edad disminuye significativamente la incidencia de lesiones premalignas y de cáncer cervicouterino, anal, vulvar y de pene, así como la aparición de verrugas genitales, al conferir protección contra los VPH oncogénicos 16 y 18, relacionados hasta en un 70% con la presentación de estos padecimientos, y contra los VPH 6 y 11, relacionados con las verrugas genitales<sup>17</sup>.

Numerosos estudios de fase III han demostrado una protección cercana al 100% contra los VPH de alto riesgo, así como una disminución de la reinfección y de la persistencia de lesiones con posibilidad de evolucionar a NIC 3 y cáncer de cuello uterino.

Los programas de vacunación implementados efectivamente en adolescentes y mujeres jóvenes lograrán disminuir la incidencia de citologías anormales, colposcopías, biopsias y procedimientos escisionales o invasivos asociados a NIC, reduciendo significativamente los índices de morbimortalidad en pacientes que hayan recibido los esquemas de vacunación<sup>13,16,17,45</sup>.

De acuerdo al estudio presentado por Saraiya, et al.<sup>45</sup>, el objetivo de las vacunas que incluyen los tipos

de VPH 16 y 18 es prevenir la mayoría de los cánceres invasores: cervical (66.2%), anal (79.4%), orofaríngeo (60.2%) y de vagina (55.1%), así como el de pene (47.9%) y el de vulva (48.6%). Se calcula que cada año se previenen 24,858 casos.

La vacunación es preventiva<sup>46</sup>, no terapéutica, por lo que no es un sustituto del estudio citológico (test de Papanicolaou). Ambos deberán contemplarse en la prevención para la detección oportuna y la protección frente a lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. Los principales retos serán establecer programas de salud encaminados a lograr coberturas de vacunación superiores al 95% de la población y tener acceso a las vacunas contra el VPH con costos asequibles<sup>17</sup>. Las vacunas se encuentran disponibles en prácticamente todas las instituciones de salud en nuestro país, por lo que se hace indispensable impulsar y fortalecer los programas de vacunación universal encaminados a fomentar la vacunación de la población de riesgo. Es importante destacar que el tamizaje cervicouterino debe continuarse incluso en las pacientes ya vacunadas; los esquemas de tamizaje se encuentran en revaloración cronológica en este grupo.

Hay que disminuir la posibilidad de oportunidades perdidas de vacunación al no aplicar la vacuna a los hombres o no concluir los esquemas de vacunación y tener poco impacto en la carga de enfermedad.

En México, la aplicación de la vacuna en los hombres, epidemiológicamente no ha mostrado una aportación con buen costo-beneficio para el cáncer cervicouterino; sin embargo, en el momento actual están llevándose a cabo estudios para su validación. En los hombres que tienen sexo con hombres sí se ha mostrado el costo-beneficio para enfermedades asociadas al VPH<sup>23,47</sup>.

## Bibliografía

- Glaxo SmithKline Vaccine HPV 007 Study Group; Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009;374:1975-85. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61567-1/abstract?fromsource=nelm](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61567-1/abstract?fromsource=nelm)
- Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Ress H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*. 2014;32:1595-601.
- Schwarz TF. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix®. *Advances in Therapy*. 2009;26:983-98.
- Vanegas VA, Rubio AI, Bedoya AM, Sánchez GI. Estructura molecular y antigénica de la vacuna contra el virus del papiloma humano 16 (VPH 16). *Acta Biol Colomb*. 2008;13:37-48.
- Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología*. 2009;4:205-16.
- Bathia N, Lynde C, Vender R, Bourcier M. Understanding genital warts: epidemiology, pathogenesis, and burden of disease of human papillomavirus. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(Suppl 2):S47-S54.
- Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *PLoS ONE*. 2013;8:e61825.
- Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:1663-79.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194:1044-57.
- Canada Communicable Disease Report. Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. *CCDR*. 2012;38(ACS-1).
- Maleki Z. Human papilloma virus vaccination: review article and an update. *World J Obstet Gynecol*. 2016;5:16-27.
- Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 2015*. Madrid: Undergraf; 2015.
- Castellsagué X, Ault KA, Bosch FX, et al. Human papillomavirus detection in cervical neoplasia attributed to 12 high-risk human papillomavirus genotypes by region. *Papillomavirus Research*. 2016;2:61-9.
- Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first relationship. *BJOG*. 2002;109:96-8.
- Alemay L, Cubilla A, Halec G, et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol*. 2016;69:953-61.
- Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137:e20151968.
- Giuliano A, Kreimer AR, de Sanjosé S. The beginning of the end. *Vaccine. Prevention of VPH. Driven Cancers*. *JNCI Nat Cancer Inst*. 2015;107:djv 128.
- Declaración de la FIGO sobre la seguridad de la vacunación del VPH. Agosto 2, 2013;1-6. Disponible en: <http://www.femecog.org.mx/cerca%20de%20ti%20VI-FIGO%20Statement.pdf>
- Stanley M, Wheeler C. HPV VLP vaccines – alternative dosage schedules and immunization in immunosuppressed subjects. En: *Primary endpoints for prophylactic HPV vaccine trials*. Chapter 6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304972/>
- Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9 valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:300-4.
- Garçon N. Preclinical development of AS04. En: Davies G, editor. *Vaccines adjuvants. Methods in Molecular Biology* 626. Springer; 2010. p. 15-27. DOI 10:1007/978-1-60761-585-9\_2.
- Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End of study safety immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in adult women 24-45 age of age. *BJC*. 2011;105:28-37.
- Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years) – The MAM Study. *Vaccine*. 2015;33:5640-6.
- Chesson HW, Ekwueme DJ, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. Estimates of the timing of reductions in genital warts and high grade cervical intraepithelial neoplasia after onset human papillomavirus (HP) vaccination in the United States. *Vaccine*. 2013;31(37):3899-905.
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines*. 2009;5:705-19.
- Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2014;134:e657-65.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a report cross sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:958-66.
- Wheeler CM, et al. ESPID 26th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease. Graz, Australia, Mayo 13-17, 2008; Abstract Poster.
- Castle PE, Schmeler KM. HPV vaccination: for women of all ages? *Lancet*. 2014;384:2178-80.
- Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2 Suppl):S40-7.
- Harper DM. Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:457-64.
- FDA News Release. FDA licenses new vaccine for prevention of cervical cancer and other diseases in females by human papillomavirus. June 8, 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108666.htm>
- Update: HPV prevention. *Ob Gyn Obstetrics Gynecology and Woman Health*. February 2016. Disponible en: <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/news/update-hpv-prevention>
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S106-13.
- FDA News Release. FDA approves new vaccine for prevention of cervical cancer. October 16, 2009. Disponible en: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187048.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187048.htm)
- Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillo-

- mavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 2014;32:725-32.
37. Programa de Vacunación Universal y Semanas Nacionales de Salud. Secretaría de Salud de México. Lineamientos generales 2015. Disponible en: [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunaciones/Lineamientos\\_PVUySNS2015.PDF](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunaciones/Lineamientos_PVUySNS2015.PDF)
  38. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271:193-203.
  39. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Weekly*. 2010;59(20):626-9. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm>
  40. Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. Secretaría de Salud. CenSIA. 1ª ed. Junio de 2014. Disponible en: [http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunaciones/ESAVI\\_2014.pdf](http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunaciones/ESAVI_2014.pdf)
  41. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of central nervous system. *JAMA*. 2015;313:54-61.
  42. Nueva guía de la OMS para la prevención y el control del cáncer cervicouterino. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/preventing-cervical-cancer/es/>
  43. Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. 2014. Disponible en: [http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunaciones/ESAVI\\_2014.pdf](http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunaciones/ESAVI_2014.pdf)
  44. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013;40:130-5.
  45. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv086.
  46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion. ACOG Number 661. April 2016. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co661.pdf?dmc=1&ts=20160324T0351575531>
  47. Recommended Adult Immunization Schedule. United States Department of Health of Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Disponible en: [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html)

## INMUNIZACIÓN CONTRA EL DENGUE EN EL ADULTO

### Introducción

El dengue es la infección viral de propagación más rápida transmitida por artrópodos (principalmente por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti* infectado, seguido por *Aedes albopictus*). El dengue se produce por un flavivirus tipo ARN monocatenario con cuatro serotipos distintos: DENV 1, 2, 3 y 4<sup>1,2</sup>. La fiebre por dengue puede ocasionarse por cualquiera de estos serotipos, con inmunidad a lo largo de la vida contra el mismo después de la infección, aunque las formas graves de infección por el virus del dengue (DENV) ocurren con frecuencia en individuos con una segunda infección por un serotipo distinto<sup>3</sup>.

### Importancia epidemiológica de la enfermedad

Se estima que, alrededor del mundo, el dengue afecta a cerca de 390 millones de personas por año<sup>4</sup>, y que 3.6 mil millones de personas están en riesgo de presentar la infección en más de 120 países endémicos. La región Asia-Pacífico se considera el núcleo global de la enfermedad, con 1.8 mil millones de personas en riesgo<sup>5</sup>.

Después de un brote de dengue registrado en América en las décadas de 1940 y 1950, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendó un programa de erradicación del mosquito *A. aegypti*, el cual libró de dengue a la zona hasta la década de 1960, cuando se presentó una reemergencia del virus. A partir de entonces, el dengue se ha diseminado dramáticamente a través de América Latina, ya que los casos se han incrementado de alrededor de un millón en la década de 1980 hasta casi cinco millones en la década de 2000. Entre 2001 y 2009, Venezuela, Brasil, Costa Rica, Colombia, Honduras y México contaban con más del 75% de todos los casos en la región<sup>6</sup>.

México es una zona endémica para el dengue. La intensidad de la transmisión es mayor en los Estados del sur debido a su clima húmedo y caliente, y disminuye en dirección norte, donde el clima es más árido<sup>7</sup>. Con anterioridad se creía que la llegada de las lluvias, entre mayo y octubre, desencadenaban la temporada de reproducción de *A. aegypti*, pero los datos actuales sugieren que este mosquito se reproduce durante todo el año. La reemergencia y la diseminación del dengue en México fueron notables durante una epidemia en

1979-1980 causada por el serotipo DENV-1. A mediados de la década de 1990, el resurgimiento de casos coincidió con la emergencia del serotipo DENV-3<sup>1</sup>. Durante la década de 1990 se observó una mayor tasa de incidencia en la población de 25-44 años de edad, con una tasa anual promedio de 30.7 por 100,000 habitantes, mientras que en la década de 2000 se encontró una tasa de incidencia mayor en la población de 15-24 años de edad, con una tasa anual promedio de 51.31<sup>8</sup>.

Entre 2000 y 2011 se informaron alrededor de 316,000 casos de fiebre por dengue en México. En el año 2000 se informaron 1714 casos no complicados, cantidad que aumentó a 15,424 en 2011<sup>1</sup>. En 2015, hasta la semana 52, los Estados con mayor incidencia de casos confirmados de dengue fueron Colima (162.55), Sonora (111.33), Nayarit (97.57), Yucatán (70.89) y Quintana Roo (65.40). Los serotipos identificados con mayor frecuencia por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real fueron, en orden decreciente, el 1, el 2, el 4 y el 3<sup>9</sup>.

La distribución por edad, en 2015, muestra un incremento de los casos de fiebre por dengue y de fiebre hemorrágica por dengue durante la pubertad, con una incidencia máxima a los 15-19 años de edad, seguida de una reducción gradual hasta los 60-64 años, con un repunte de los casos en la población  $\leq 65$  años<sup>9</sup>.

En diversos estudios de corte transversal se ha observado una importante variabilidad en la seroprevalencia del DENV entre las entidades estatales, desde un 9.1% (18-30 años de edad) en Tabasco (2005) hasta un 76.6% ( $\leq 15$  años) en Veracruz (2005), mientras que en un estudio realizado en Morelos (2011) se observó una seroprevalencia global del 76.6% y en las personas  $> 30$  años fue superior al 90%. Dicha variabilidad podría deberse a la metodología utilizada y a los tamaños de muestra de los estudios<sup>1,10</sup>.

### Consecuencias de la enfermedad

La infección por el DENV presenta cuatro fases:

- Fase de incubación, que dura 3-10 días.
- Fase febril (con viremia), con una duración de 2-7 días.
- Fase crítica o de fuga plasmática, que se inicia a los 3-7 días después de iniciada la fiebre.
- Fase de recuperación o de reabsorción hídrica, entre los días 7 y 10.

El cuadro clínico varía según la respuesta inmunitaria del huésped a la infección, su comorbilidad y factores de riesgo, la virulencia de la cepa viral y la exposición previa al virus<sup>11</sup>.

Tabla 13. Nueva clasificación clínica del dengue según la OMS<sup>14,15</sup>

Dengue probable	Dengue con signos de alarma	Dengue grave
Área endémica, más fiebre, más dos de los siguientes:	Lo anterior más cualquiera de los siguientes:	Fuga plasmática que puede dar paso a:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas o vómitos</li> <li>- Exantema</li> <li>- Dolor o malestar</li> <li>- Leucocitopenia</li> <li>- Prueba de torniquete (+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor o hipersensibilidad abdominal</li> <li>- Vómitos persistentes</li> <li>- Acumulación hídrica (ascitis/efusión pleural)</li> <li>- Sangrado de mucosas</li> <li>- Letargo, agitación</li> <li>- Hepatomegalia &gt; 2 cm</li> <li>- (↑hematocrito y ↓) recuento plaquetario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Choque (choque por dengue)</li> <li>- Acumulación hídrica ± dificultad respiratoria</li> <li>o</li> <li>- Hemorragia profusa</li> <li>o</li> <li>- Disfunción orgánica grave</li> </ul>

Las consecuencias de la infección por el DENV incluyen un cuadro asintomático, fiebre por dengue o las formas graves, como la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de choque por dengue<sup>12</sup>. Después de la infección ocurre un síndrome sistémico febril agudo autolimitado. La resolución de la infección ocurre en 4-7 días y se relaciona con una respuesta inmunitaria innata y adaptativa potente. La fiebre por dengue se observa con mayor frecuencia en los adultos. En los niños es más común que se presente con fiebre, tos, vómito y dolor abdominal. En los adultos se observa fiebre de inicio abrupto relacionada con mialgias, cefalea y, en ocasiones, dolor retroorbitario intenso acompañado de eritema cutáneo. Las petequias aparecen en la fase crítica y evolucionan a un exantema macular en la convalecencia. La fase crítica se relaciona con una mayor propensión a la fuga capilar y la hemorragia, con un aumento de efusiones pleurales o ascitis y hepatoesplenomegalia. Esta fase se denomina «crítica» debido a que es la etapa con mayor riesgo para la vida, con trombocitopenia y posible choque circulatorio. En raras ocasiones puede presentarse como encefalitis, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, retinitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda. El diagnóstico es en gran parte clínico y el tratamiento es de soporte, ya que no se dispone de antivirales para el DENV<sup>13</sup>. Para facilitar la clasificación de los casos y la comparación de la información, en 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación del dengue, que se muestra en la tabla 13.

## Preevención primaria

En México, las estrategias de prevención primaria contra el dengue incluyen la vigilancia epidemiológica

(Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) y entomológica; el control del vector, el mosquito *Aedes*, mediante el control de criaderos, como el programa *Patio limpio* para eliminar contenedores para ovoposición y desarrollo de las etapas acuáticas (descacharrización, eliminación de desechos sólidos), y cuidado del agua almacenada mediante el acopio de agua potable y el buen drenaje; la aplicación de larvicidas como Temephos (organofosforado) para el control químico de los estados inmaduros; el uso de pabellones e insecticidas intradomiciliarios para el control químico de los mosquitos adultos, y repelentes de insectos e instalación de mosquiteros en puertas y ventanas<sup>2,7,11,16</sup>. A partir de 2015, año en que la primera vacuna contra el dengue recibió su licencia de uso en varios países del mundo, incluido México, se ha abierto también la posibilidad de incorporar la vacunación como parte de las herramientas de prevención primaria del dengue.

## Vacunas contra el dengue

### Características generales

El desarrollo de una vacuna contra el DENV ha sido un desafío, dada la epidemiología de sus cuatro serotipos, la complejidad de las respuestas inmunitarias a la infección natural o a la vacunación, la ausencia de modelos animales validados de la enfermedad y la interferencia de los serotipos entre sí, la cual ha dificultado la obtención de una respuesta inmunitaria adecuada. Entre las tecnologías utilizadas para crear una vacuna contra este virus se encuentran los virus vivos atenuados, los virus inactivos purificados, las subunidades recombinantes de partículas viroides o partículas parecidas a virus (VLP, *virus-like particles*), con

Tabla 14. Ejemplos de vacunas en proceso de desarrollo contra el DENV<sup>3,4,17-23</sup>

Tipo de vacuna		Nombre	Conformación estructural	Desarrollador de la vacuna	Estudios en proceso
Vacuna de virus vivos atenuados	Quimérica	CYD-TDV o CYD	A partir de la vacuna contra la fiebre amarilla (YFV)17D	Sanofi Pasteur (Dengvaxia®)	Fase III
		Vacuna quimérica dengue-dengue	Basada en la cepa DEN-2 PDK53 como vector de la vacuna, los virus quiméricos para los serotipos 1, 3 o 4 generados por sustitución de los genes <i>prM</i> y <i>E</i> de DENVax-2	Inviragen-Takeda (DENVax®)	Fase II
	Delección de secuencias	TV003	Compuesta por los cuatro serotipos de la vacuna, cada uno atenuado al eliminar una pequeña parte del virus	National Institutes of Health (NIH) de EE.UU.	Fase II como vacunas monovalentes y tetravalentes
		Tetra-Vax-DV	Delección de 30 nucleótidos de 3' UTR de DENV-1 y DENV-4	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Fase II
VLP	Partículas parecidas al virus Dengue de los cuatro serotipos (VLP de DENV 1-4)	DENV-VLP	Cuatro plásmidos recombinantes electroporados en <i>Pichia pastoris</i> cepa huésped X33 con expresión de DENV-VLP	Invitrogen	Fase I como vacunas monovalentes y tetravalentes
Vacunas de ADN	Vacuna basada en el DENV-1	DENV-1 DNA	Constructos de la vacuna de ADN mediante la incorporación de genes premembrana y envoltura al vector plásmido	U.S. Army	Fase I
	Vacuna basada en el DENV-2	pcTPANS1	Vacuna de ADN que contiene la secuencia peptídica señalizadora del activador de plasminógeno tisular humano (t-PA) fusionada con el gen de la proteína no estructural 1 del DENV: DENV-2 NS1	Brasil (diversas instituciones)	Fase IIb

vectores virales o plásmidos. Se ha demostrado que las vacunas de virus vivos atenuados y de VLP producen una inmunidad robusta, amplia y duradera, que incluye tanto la respuesta inmune humoral como la celular, aunque es difícil lograr un grado de atenuación que equilibre una baja reactogenicidad con una inmunogenicidad elevada. Mediante el uso de genética molecular se han creado vacunas quiméricas recombinantes a partir de la estructura primaria de un flavivirus relacionado, la cepa de virus atenuados de la fiebre

amarilla<sup>3,5,17</sup>, a la cual se le agregan proteínas con capacidad antigénica de los diversos serotipos de DENV.

La tabla 14 muestra los tipos de vacunas en desarrollo más relevantes hasta la fecha.

De las vacunas contra el dengue, CYD-TDV es la única que ha concluido los estudios clínicos de fase III y que ha sido autorizada para su comercialización por las autoridades nacionales regulatorias de diversos países de Asia y América Latina, por lo cual la siguiente información hará mayor énfasis en dicha vacuna.

## Eficacia

### Vacuna CYD-TDV

El proceso de desarrollo de la vacuna CYD-TDV implicó la construcción de las cepas parentales, la obtención de la estabilidad genética y fenotípica, modificaciones postraduccionales, la evaluación preclínica con estudios de inmunogenicidad *in vitro* e *in vivo* (monos), y estudios de seguridad en ratones, monos y conejos respecto a tolerabilidad local, biodistribución y toxicidad reproductiva. Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios clínicos iniciales de inmunogenicidad y reatogenicidad de fase I y II en humanos, y para la valoración de la eficacia y la seguridad a corto y largo plazo en estudios de fase IIb y III<sup>20</sup>.

Dorigatti, et al.<sup>4</sup> evaluaron los datos sobre inmunogenicidad obtenidos de cinco estudios de fase II, aleatorizados y controlados con placebo, sobre CYD-TDV, realizados en Filipinas, Vietnam, Tailandia, Brasil y otros países de América Latina. Se administraron tres dosis subcutáneas de la vacuna a los individuos para luego determinar las concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes de cada cepa CYD-TDV mediante la prueba de reducción de placas al 50% por neutralización (PRNT50). Después de la tercera dosis se observaron cifras similares contra todos los serotipos, aunque DENV-4 presentó inmunodominancia después de la primera dosis. También se observó que las respuestas provocadas por la vacuna varían según el estado inmunitario inicial frente al DENV. Los individuos en América Latina mostraron valores mucho mayores que los sujetos reclutados en el sur de Asia, tanto al inicio como después de cada dosis. Además de los factores genéticos, la exposición previa al virus de la fiebre amarilla tuvo un efecto positivo sobre los valores de los anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos de DENV, lo cual ya se había observado en monos y en humanos<sup>4</sup>.

Un estudio de fase IIb fue un estudio clínico de asignación aleatoria, controlado, llevado a cabo en 4002 niños de 4-11 años de edad en Tailandia, a quienes se administraron tres dosis de la vacuna y se les dio seguimiento durante 25 meses. Se observó una eficacia de la vacuna del 30.2%, la cual difirió por serotipo. En todos los pacientes que recibieron una o más inyecciones, la eficacia para DENV-1 fue del 61.2%, para DENV-3 fue del 81.9% y para DENV-4 fue del 90.0%. Para DENV-2, el serotipo más predominante en la zona, la eficacia fue de tan solo el 3.5%. Esta eficacia se observó a pesar de una inmunogenicidad

satisfactoria determinada por PRNT50 después de la tercera dosis<sup>20</sup>.

Un estudio<sup>20</sup> de fase III realizado en Tailandia, Vietnam, Filipinas, Malasia e Indonesia involucró a 10,275 voluntarios de 2-14 años de edad, mientras que otro estudio se desarrolló en México, Honduras, Colombia, Puerto Rico y Brasil e involucró a 20,869 voluntarios de 9-16 años de edad. En ambos estudios se administraron tres dosis de la vacuna CYD con un intervalo de 6 meses entre sí, y los sujetos recibieron seguimiento durante 25 meses. Estos estudios encontraron respuesta humoral y celular contra los cuatro serotipos del DENV inducida por la vacuna. En el estudio realizado en Asia se observó que la eficacia contra el dengue confirmado por virología fue del 56.5%, sin importar la gravedad de la enfermedad, contra cualquier serotipo, aunque la eficacia contra el serotipo 2 fue no concluyente. En el estudio realizado en América Latina se encontró una eficacia general del 60.8%; la eficacia fue mayor contra el serotipo 4 y menor para el serotipo 2. Durante la fase activa, ambos estudios demostraron mayor eficacia contra la enfermedad grave y la hospitalización por dengue, además de una tendencia a reducir la sintomatología por dengue después de la vacunación<sup>20</sup>.

Los resultados derivados de estos estudios señalan una eficacia de la vacuna en la prevención del dengue grave y las hospitalizaciones, aunque con gran variabilidad respecto a los serotipos circulantes: buena eficacia en la protección contra los serotipos 3 y 4, eficacia limitada para el serotipo 1 y eficacia menor para el serotipo 2. La eficacia fue mayor en quienes tenían anticuerpos neutralizantes preexistentes y en las cohortes de mayor edad que en los individuos seronegativos y las cohortes de menor edad; la vacuna actuó como refuerzo inmunitario en caso de infección natural previa<sup>24,25</sup>. La tabla 15 muestra la eficacia de la vacuna en estos estudios.

### Vacuna DEN-2 PDK-53

Por otro lado, en un estudio de asignación aleatoria controlado con placebo, de fase I, realizado en 96 voluntarios en Colombia, la vacuna DEN-2 PDK-53 se administró como formulaciones de dosis bajas o formulaciones de dosis altas. Las dosis de DENVax-1 y DENVax-2 mayores de  $1 \times 10^3$  PFU/dosis (unidades formadoras de placa por dosis) proporcionaron protección completa, mientras que DENVax-3 y DENVax-4 proporcionaron protección en todas las dosis. DENVax-4 produjo las cifras más bajas de anticuerpos neutralizantes<sup>23</sup>.

Tabla 15. Eficacia media de la vacuna CYD-TDV en los estudios CYD14, CYD15, CYD23 y CYD57<sup>20,25,26</sup>

Eficacia contra		Acumulado CYD14/CYD15/CYD23/CYD57		CYD14 (Asia, 10,275 niños de 2-14 años de edad)*	CYD15 (América Latina, 20,869 niños de 9-16 años de edad)*
		≥ 9 años de edad	< 9 años de edad		
Serotipos específicos	Serotipo 1	58.4% (47.7-66.9)	46.6% (25.7-61.5)	50% (24.6-66.8)	50.3% (29.1-65.2)
		61.2% (17.4-82.1)			
	Serotipo 2	47.1% (31.3-59.2)	33.6% (1.3-55.0)	35% (-9.2-61)	42.3% (14-61.1)
		3.5% (59.8-40.5)			
Serotipo 3	73.6% (64.4-80.4)	62.1% (28.4-80.3)	78.4% (52.9-90.8)	74% (61.9-82.4)	
	81.9% (38.8-95.8)				
Serotipo 4	83.2% (76.2-88.2)	51.7% (17.6-71.8)	75.3% (54.5-87)	77.7% (60.2-88)	
	90.0% (10.6-98.8)				
Dengue	Confirmado por virología (acumulado)	65.6% (60.7-69.9)	44.6% (31.6-55.0)	56.5% (43.8-66.4)	60.8% (52.0-68.0)
	Individuos seronegativos	52.5% (5.9-76.1)	70.1% (32.3-87.3)	61.6% (-21.1-88.1)	43.2% (-61.6-80.0)
	Individuos seropositivos	81.9% (67.2-90.0)	14.4% (-111-63.5)	79.2% (47.2-92.7)	83.7% (62.2-93.7)
Hospitalización por dengue		80.8% (70.1-87.7)	56.1% (26.2-74.1)	67.2% (50.3-78.6)	80.3% (64.7-89.5)
Dengue grave		93.2% (77.3-98.0); 92.9%† (76.1-97.9)	44.5% (-54.4-79.7); 66.7%† (-4.7-90.2)	80.0% (52.7-92.4)	95.5% (68.8-99.9)

\*Límite inferior del intervalo de confianza para eficacia: &gt; 25%

†Eficacia según los criterios de la OMS. Entre paréntesis, intervalos de confianza del 95%. Entre paréntesis, intervalos de confianza del 95%.

## Vacuna DENV-VLP

La valoración de la inmunogenicidad y del efecto protector de la vacuna DENV-VLP compuesta por VLP del DENV de los cuatro serotipos se llevó a cabo en ratones. Esta vacuna indujo la producción de IgG contra un antígeno específico, de modo similar a los viriones del dengue inactivados. Las cifras de anticuerpos fueron mayores en los grupos vacunados con DENV-VLP 1 y 2 en comparación con los grupos DENV-VLP 3 y 4, lo cual sugiere que la inmunización conjunta con antígenos polivalentes puede tener un efecto sinérgico sobre la estimulación para producir anticuerpos. Además de inducir la producción de anticuerpos, las VLP también inducen inmunidad celular. La eficacia protectora de esta vacuna se demostró mediante anticuerpos neutralizantes *in vitro* e *in vivo* en ratones lactantes, con

inmunización ya sea con DENV-VLP monovalente o tetravalente, aunque hubo diferencias en la eficacia entre los cuatro serotipos de DENV<sup>3</sup>.

## Seguridad y tolerabilidad

### Vacuna CYD-TDV

La seguridad de la vacuna se evaluó en cuatro ensayos clínicos de fases IIb y III llevados a cabo en países de Asia y América Latina, de los que se desprende que la vacuna contra el dengue CYD-TDV no presenta eventos adversos diferentes ni en mayor magnitud que otras vacunas de virus vivos atenuados actualmente disponibles.

En el estudio CYD23, un estudio de fase IIb realizado en niños de 4-11 años de edad en Tailandia, se encontró una eficacia global de la vacuna del 30.2%

Tabla 16. Eventos adversos de la vacuna CYD-TDV en 4373 individuos<sup>5</sup>

Reacciones en el sitio de inyección	28.3%	Reacciones sistémicas	21.8%
Dolor	18.9%	Fiebre	9.7%
Eritema	9.9%	Cefalea	44.1%
Tumefacción	7.3%	Malestar general	34%
		Mialgias	38.7%
		Astenia	19.1%
<b>Eventos adversos totales</b>	<b>2.13%</b>		

(intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -13.4-56.6), la cual difirió por serotipo. El estudio CYD57, derivado de CYD23, se diseñó para dar seguimiento durante 48 meses a los 4002 niños de 4-11 años de edad que participaron en el estudio CYD23<sup>20,26</sup>. En la tabla 15 se ofrece un resumen de los resultados.

En el trabajo de Jelitha, et al.<sup>5</sup> se documentaron la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna basándose en la información de seis estudios realizados entre 2003 y 2013, utilizando los eventos adversos, las reacciones en el sitio de inyección, las reacciones sistémicas, las reacciones alérgicas, los eventos adversos serios y los eventos adversos fatales en la población de estudio. La tabla 16 muestra los eventos adversos más frecuentemente encontrados.

La cefalea fue el principal efecto adverso. De toda la población de estudio, el 2.5% presentó reacciones alérgicas. Se observaron eventos adversos serios en el 8.8%, y no se informaron eventos adversos fatales relacionados con la vacuna<sup>5</sup>.

Torresi, et al.<sup>27</sup> evaluaron la seguridad y la concordancia de la respuesta inmunitaria de tres lotes consecutivos de la vacuna en 715 individuos en Australia. Todos los lotes presentaron perfiles de reactogenicidad y seguridad similares. Entre los principales resultados, no se informaron muertes y se notificaron 44 eventos adversos serios por parte de 34 participantes; el 5.0% (33/655) de los receptores de CYD-TDV y el 1.8% (1/57) de los que recibieron placebo. No se presentaron reacciones alérgicas graves ni serias, aunque sí reacciones alérgicas leves 7 días después de la inyección (prurito, exantema y tumefacción facial en el 2% de los participantes que recibieron la vacuna en fase III y el 1% de los que recibieron la vacuna en fase II). Los eventos adversos inmediatos ocurrieron en el 0.6% después de cualquier inyección de CYD-TDV, e incluyeron eritema facial, prurito, disgeusia y mareo. La

vacuna fue bien tolerada y los perfiles de seguridad y reactogenicidad fueron aceptables<sup>27</sup>.

Respecto a la seguridad general, se realizó un estudio<sup>26</sup> sobre la incidencia de hospitalizaciones por dengue como sustituto de la gravedad de la enfermedad para evaluar la predisposición de las personas vacunadas a presentar cuadros graves de dengue después de recibir la vacuna. De acuerdo con el seguimiento para análisis de seguridad a 25 meses (a continuar para un total de 6 años), se demostró un menor riesgo de hospitalización por dengue entre los participantes vacunados de más de 9 años de edad.

Sin embargo, en los pacientes vacunados a los 2-5 años de edad en Asia<sup>26</sup> se observó un riesgo incrementado de hospitalización por dengue en el tercer año después de la primera dosis de la vacuna (riesgo relativo: 7.45; IC95%: 1.15-313.80). Este incremento del riesgo no se observó en los años 4 y 5 después de la primera dosis. A los 6-11 años de edad, el riesgo relativo de hospitalización fue de 0.63 (IC95%: 0.22-1.83), y a los 12-14 años fue de 0.25 (IC95%: 0.02-1.74). El mecanismo biológico detrás de este fenómeno no se conoce actualmente, pero podría estar relacionado con el estado previo de exposición al dengue de los individuos o con la edad de los vacunados, o con ambos factores. El riesgo incrementado de hospitalizaciones no se observó en los vacunados mayores de 5 años<sup>26</sup>.

Aún no se ha investigado si los individuos adultos seronegativos para dengue al momento de iniciar la vacunación podrían presentar este incremento en el riesgo de hospitalización. Por lo tanto, es necesario contar con los resultados del seguimiento a 6 años después de iniciada la vacunación, según el protocolo de estudio recomendado por la OMS llevado a cabo por el fabricante<sup>25</sup>. Cabe señalar que, de acuerdo con los estudios epidemiológicos disponibles en México, los adultos que viven en regiones endémicas tienen una posibilidad de ser seronegativos menor del 10%<sup>10,28-30</sup>.

## Vacuna DEN-2 PDK-53

En el estudio realizado en Colombia en voluntarios sanos se observaron efectos adversos leves o moderados, de los cuales la cefalea y la fatiga fueron los eventos adversos sistémicos más frecuentes. La reacción local adversa más común fue el eritema en el sitio de inyección, y la vacunación intradérmica provocó una mayor incidencia de reacciones que la subcutánea<sup>23</sup>.

### **Autorización de uso de la vacuna CYD-TDV en México**

Con base en los resultados de los ensayos clínicos y tras la evaluación de la evidencia científica, mediante la cual el fabricante acreditó la calidad, la seguridad y la eficacia de acuerdo con la normatividad mexicana, el 9 de diciembre de 2015 la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), informó la emisión del primer registro para la vacuna CYD-TDV contra el dengue<sup>31</sup>.

El periodo poslicencia deberá implicar el desarrollo de protocolos detallados para identificar riesgos o cualquier evento relacionado con la vacunación<sup>25</sup>. De hecho, la COFEPRIS ha solicitado al fabricante poner en marcha un Plan de Manejo de Riesgos (PMR) que incluya el registro electrónico de la población vacunada y los reportes de reacciones adversas<sup>31</sup>. De acuerdo con el PMR, todo individuo vacunado deberá estar registrado y recibir seguimiento epidemiológico.

### **Esquema de uso**

#### **Indicaciones**

En México, según la licencia de uso otorgada por la COFEPRIS, la vacuna CYD-TDV está indicada para aplicarse en personas de 9-45 años de edad previamente expuestas al virus en poblaciones en las que el dengue sea endémico y su seroprevalencia sea  $\geq 60\%$ <sup>31</sup>. Por su parte, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS recomienda la introducción de esta vacuna en regiones endémicas donde la seroprevalencia sea  $\geq 70\%$ , para aplicarse en personas de 9-45 o 60 años de edad que habitan dichas localidades, mientras que en los sitios donde la seroprevalencia a los 9 años de edad es  $> 50\%$ , pero  $< 90\%$ , la edad recomendada es a partir de los 11-14 años, ya que cabe la posibilidad de que la inmunización pueda ser ineficaz o incluso aumentar el riesgo de hospitalización por dengue en

personas seronegativas al momento de la primera dosis, como ocurrió en el grupo de 2-5 años de edad<sup>32</sup>.

### **Dosis y administración**

El esquema recomendado para la inmunización primaria con la vacuna CYD-TDV consiste en tres dosis reconstituidas de 0.5 ml (liofilizado con 0.5 ml de solución salina al 0.4%), administradas como inyección subcutánea en la región deltoidea con intervalos de 6 meses (0, 6 y 12 meses)  $\pm 20$  días, tanto en niños como en adultos (véase la sección de Indicaciones para la población a quien va dirigida)<sup>5,31</sup>. La administración concomitante de vacunas de agentes muertos se considera permisible<sup>32</sup>.

### **Conclusiones**

El dengue es un creciente problema de salud en la población adulta mexicana, para el cual se requieren apoyar, con todas las estrategias posibles, las medidas de prevención y control ya existentes. Destacan entre ellas el uso de vacunas y la innovación en los métodos de control vectorial; esto último, en particular, en el contexto de la presencia y la propagación de dos virus emergentes en el país: Chikungunya y Zika.

Es de gran importancia continuar e intensificar las medidas de protección individuales y comunitarias contra el vector (véase la sección de Prevención primaria), y no promover la idea de que la aplicación de una vacuna contra el dengue elimina la necesidad de las demás acciones preventivas por parte de los servicios de salud pública y de la población.

Con respecto a la vacunación, finalmente, después de décadas de estudios, investigación y ensayos clínicos, el mundo cuenta con una vacuna eficaz y segura contra el dengue, la cual recibió el primer registro de uso en todo el mundo en México en diciembre de 2015. Posterior a nuestro país, la vacuna ha recibido ya licencias de uso en países de Asia y América Latina, e incluso en las Filipinas se ha puesto ya en marcha un programa de vacunación contra el dengue en escolares.

De acuerdo con COFEPRIS, en México, siguiendo las recomendaciones del Grupo Mexicano de Expertos en Dengue y del Consejo Nacional de Vacunación, alineadas con las emitidas por el SAGE de la OMS, las indicaciones de uso de la vacuna CYD-TDV son para su aplicación en individuos de 9-45 años de edad en zonas endémicas con prevalencia de la enfermedad  $\geq 60\%$ .

A pesar de que se tiene evidencia científica de la seguridad y la eficacia de la vacuna a partir de los ensayos clínicos de fase III realizados en Asia y América Latina,

incluyendo México, es de gran importancia seguir recolectando información para asegurar que la vacuna proteja adecuadamente a la población sin ocasionar efectos secundarios de consideración. Para ello, sería conveniente contar con estudios de seroprevalencia nacionales e individuales antes de la aplicación de la vacuna (eficacia reducida en pacientes seronegativos), y ampliar los estudios de eficacia y de seguridad específicos para la población adulta. Así mismo, es necesario investigar el efecto de la vacuna aunado a la comorbilidad propia de este grupo de edad, así como seguir estudiando los efectos de la coadministración con otras vacunas indicadas para los grupos de edad a ser vacunados.

Es indispensable que los profesionales de la salud, tanto del sector público como del privado, participen en el registro minucioso de los individuos vacunados y en la notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), para poder seguir definiendo el perfil de eficacia y seguridad del biológico.

## Aclaración final

Este documento no cuenta con las bases y alcances que permitan generar recomendaciones para la política pública u orientar el uso poblacional de la vacuna CYD-TDV.

## Glosario

- **Vacuna quimérica:** clonación de porciones de un virus en otro, lo que produce una quimera. El virus de la fiebre amarilla se utiliza como estructura para la replicación, pero expresa proteínas estructurales del virus del dengue<sup>19</sup>.
- **Reactogenicidad:** capacidad para provocar una reacción adversa<sup>5</sup>.
- **Inmunogenicidad:** capacidad para provocar una respuesta inmunitaria<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Dantés HG, Farfán-Ale JA, Sarti E. Epidemiological trends of dengue disease in Mexico (2000-2011): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3158.
2. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control. 2012- 2020. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf)
3. Liu Y, Zhou J, Yu Z, et al. Tetravalent recombinant dengue virus-like particles as potential vaccine candidates: immunological properties. *BMC Microbiol.* 2014;14:233.
4. Dorigatti I, Aguas R, Donnelly CA, et al. Modelling the immunological response to a tetravalent dengue vaccine from multiple phase-2 trials in Latin America and South East Asia. *Vaccine.* 2015;33:3746-51.
5. Jelitha R, Nirmalathiban P, Nyanamalar S, Cabriz MG. Descriptive review of safety, reactogenicity and immunogenicity of dengue vaccine clinical trials, 2003-2013. *Med J Malaysia.* 2015;70:67-75.

6. Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Méndez-Galván J. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(Suppl 1):14-7.
7. Arellano C, Castro L, Díaz-Caravantes RE, et al. Knowledge and beliefs about dengue transmission and their relationship with prevention practices in Hermosillo, Sonora. *Front Public Health.* 2015;3:142.
8. Torres-Galicia I, Cortés-Poza D, Becker I. Dengue en México: análisis de dos décadas. *Gac Med Mex.* 2014;150:122-7.
9. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología – Panorama epidemiológico de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue - Semana epidemiológica 52. 4 de enero de 2016. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/panodengue/PANORAMA\\_2015/Pano\\_dengue\\_sem\\_52\\_2015.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/panodengue/PANORAMA_2015/Pano_dengue_sem_52_2015.pdf)
10. Amaya-Larios IY, Martínez-Vega RA, Mayer SV, et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies against dengue virus in two localities in the state of Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91:1057-65.
11. Secretaría de Salud. Guías Prácticas Clínicas. Manejo del dengue no grave y el dengue grave. 11 de diciembre de 2015. Disponible en: [http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/37875/SSA\\_151\\_08\\_EyR\\_Dengue\\_170310.pdf](http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/37875/SSA_151_08_EyR_Dengue_170310.pdf)
12. John DV, Lin YS, Perng GC. Biomarkers of severe dengue disease - a review. *J Biomed Sci.* 2015;22:83.
13. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine.* 2011;29:7221-8.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical description for case definitions. 2009 New dengue case definitions. Última actualización, octubre de 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/caseDef.html>
15. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
16. Valencia-Mendoza A, Danese-dlSantos LG, Sosa-Rubí SG, Aracena-Genao B. Costo- efectividad de prácticas en salud pública: revisión bibliográfica de las intervenciones de la Iniciativa Mesoamericana de Salud. *Salud Publica Mex.* 2011;53(Suppl 3):S375-85.
17. McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12:933-53.
18. Beckett CG, Tjaden J, Burgess T, et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a phase 1 clinical trial. *Vaccine.* 2011;29:960-8.
19. Dengue Vaccine Initiative. Live attenuated vaccines. Consultado el 22 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.denguevaccines.org/live-attenuated-vaccines>
20. Guy B, Briand O, Lang J, et al. Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: one more step forward. *Vaccine.* 2015;33:7100-11.
21. Gonçalves AJ, Oliveira ER, Costa SM, et al. Cooperation between CD4+ T cells and humoral immunity is critical for protection against dengue using a DNA vaccine based on the NS1 antigen. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0004277.
22. Osorio JE, Huang CY, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of DENVax: a chimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. *Vaccine.* 2011;29:7251-60.
23. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naïve healthy adults in Colombia: a randomised, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:830-8.
24. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer- masked, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1358-65.
25. Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila JE, et al. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Publica Mex.* 2016;58:71-83.
26. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1195-206.
27. Torresi J, Heron LG, Qiao M, et al. Lot-to-lot consistency of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in Australia: a randomised study. *Vaccine.* 2015;33:5127-34.
28. Brunkard JM, Robles López JL, Ramirez J, et al. Dengue fever seroprevalence and risk factors, Texas-Mexico border, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1477-83.
29. Navarrete-Espinosa J, Acevedo-Vales JA, Huerta-Hernández E, et al. Prevalencia de anticuerpos contra dengue y leptospira en la población de Jáltipan, Veracruz. *Salud Publica Mex.* 2006;48:220-8.
30. Ramos J, Ramos C. Casos de dengue en Mochitlán, Guerrero. *Rev Univ Aut Gro.* 1994;1:25-32.
31. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. México aprueba la primera vacuna contra el virus del dengue a nivel mundial. Comunicado de prensa 106/15. 9 de diciembre de 2015.
32. Summary of the April 2016 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE). Geneva: WHO. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/SAGE\\_April\\_2016\\_Meeting\\_Web\\_summary.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/SAGE_April_2016_Meeting_Web_summary.pdf?ua=1)

## CONCLUSIONES GENERALES

La vacunación tiene un impacto positivo en la salud y en el envejecimiento de la población. Su aplicación no debe ser una cuestión limitada por la edad, sino una acción permanente concebida como parte de un modelo de prevención de enfermedades y de promoción del envejecimiento saludable a lo largo de todo el curso de la vida. A partir de la información analizada, es claro que son muchos los actores involucrados en un programa nacional de vacunación que comprende al conjunto del sistema nacional de salud, con sus instituciones, programas de acción específicos, presupuesto y personal. Pero ello no basta; para ser exitoso necesita de la participación activa, responsable e informada de las personas, las comunidades y los medios de comunicación.

Un programa de vacunación con perspectiva de curso de vida implica no solo la necesidad de mejorar el desempeño y la cobertura de los programas de vacunación, sino que nos da la oportunidad de revisar el conjunto de las acciones y de las infraestructuras, así como su monitoreo y permanente evaluación. También es una oportunidad de fortalecer las acciones para el desarrollo social y disminuir la brecha de la desventaja, a la par que mejoramos la educación para la salud, que representa la oportunidad o no de acceder a la información y, por lo tanto, a los servicios. A la vez hemos de generar información mucho más clara y sencilla para la población, que le permita empoderarse y asumir un compromiso más activo sobre la responsabilidad de su salud individual y colectiva.

Las vacunas pueden reducir significativamente la carga de las enfermedades expuestas a lo largo de este documento, pero una reducción significativa de ellas requiere un enfoque integral que incluye la prevención y el control de las enfermedades combinando el uso de las vacunas con acciones básicas tan personales como el lavado de manos o la alimentación adecuada, y con acciones colectivas, como la reducción de la contaminación.

Una vez más, el enfoque sincrónico social y de salud se plantea no como «una», sino como «la» estrategia que permite maximizar los beneficios de los programas de vacunación en la población.

## PARTICIPANTES

- **Generalidades:** Dr. Luis Miguel Gutiérrez Robledo, Maestra Elizabeth Caro López, Dra. Flor Ma. Ávila Fematt, Lic. en Enf. Ma. Isabel Negrete

Redondo, Instituto Nacional de Geriátría; Dra. Lourdes García García, Dra. Elizabeth Ferreira Guerrero, Dr. Pablo Cruz Hervert, Dra. Leticia Ferreyra Reyes, Instituto Nacional de Salud Pública; Dr. César Misael Gómez Altamirano, CENSIA; Lic. Jovita Osornio Hernández, Fundación TAGLE; Dr. Armando González García, IMSS; Dra. Ma. Esther Lozano Dávila, Lic. Erica Chaparro, CENAPRECE; Dr. David Leal Mora, Universidad de Guadalajara.

- **Difteria, tosferina y tétanos:** Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida (coordinadora), Dr. Edgar Ortiz Brizuela, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dr. Sarbelio Moreno Espinosa, Hospital Infantil de México Federico Gómez; Dr. Pablo Cruz Hervert, Instituto Nacional de Salud Pública.
- **Hepatitis B:** Dra. Margarita Dehesa Violante (coordinadora), Fundación Mexicana para la Salud Hepática; Dr. Francisco Javier Bosques Padilla, Hospital Universitario UANL, Monterrey, N.L.; Dra. María Sarai González Huezo, Hospital ISSSEMYM, Metepec, Edo. México; Dr. Ernesto Santiago Luna, Hospital de Especialidades del CMN Occidente IMSS, Guadalajara, Jal.; Dr. Vicente Madrid Marina, Instituto Nacional de Salud Pública; Dr. Luis Soto Ramírez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- **Herpes zóster:** Dr. Eduardo Rodríguez Noriega (coordinador), Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jal.; Dra. Flor de María Ávila Fematt, Instituto Nacional de Geriátría; Dr. Jorge García Méndez, Instituto Nacional de Cancerología; Dra. Argelia Lara Solares, Dr. Alfredo Ponce de León Garduño, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dr. Sergio Lazo de la Vega Jasso, Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica; Dra. María del Rayo Morfín Otero, Hospital Civil de Guadalajara; Dr. Eduardo Sada Díaz, Hospital ABC Observatorio; Dr. Clemente Zúñiga Gil, Hospital Ángeles Tijuana; Dra. Ma. Teresa Velasco, Universidad La Salle.
- **Influenza:** Dr. Juan Miguel García Lara (coordinador), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dra. Mayra Mejía Ávila, Dra. Selene Guerrero Zúñiga, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; Dr. Samuel Ponce de León, División de Investigación Facultad de Medicina UNAM; Dr. Juan Carlos Tinoco, Hospital General de Durango; Dr. Armando González García, Instituto Mexicano del Seguro Social.

- **Meningitis:** Dra. Zaira Medina López (coordinadora), Sanatorio Florencia, Toluca, Méx.; Dr. Enrique Chacón Cruz, Hospital General de Tijuana; Dra. Luz Elena Espinosa de los Monteros Pérez, Hospital General Dr. Manuel Gea González; Dr. Leonardo Llamas López, Hospital Regional ISSSTE Dr. Valentín Gómez Farías; Dr. Santiago Pérez Patrigeon, Dra. Irene Treviño Frenk, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dr. Leonardo Llamas Ramos, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.; Dr. César Adrián Martínez Longoria, Hospital San José, Monterrey, N.L.
- **Neumonía:** Dra. Renata Báez Saldaña (coordinadora), Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; Dra. Gabriela Echaniz Avilés, Instituto Nacional de Salud Pública; Dr. Arturo Galindo Fraga, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dra. Martha Cecilia Guerrero Almeida, Hospital Star Médica Morelia; Dr. Marte Hernández Porras, Instituto Nacional de Pediatría; Dr. Jesús Alberto López Guzmán, Centro Médico ABC; Dra. Lilia Gordon Vázquez, Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, CMN La Raza; Dr. David Leal Mora, Universidad de Guadalajara; Dr. Justino Regalado Pineda, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- **Virus del papiloma humano:** Dra. Elsa Díaz López (coordinadora), Grupo Especializado en Salud Femenina; Dr. Carlos E. Aranda Flores, Hospital General de México; Dr. Alejandro García Carrancá, Instituto Nacional de Cancerología; Dr. Abelardo Errejón Díaz, Centro Médico Nacional

Siglo XXI; Dra. Lucila Villegas Icazbalceta, Subdirectora de Coordinación Estatal de CENSIDA.

- **Dengue:** Dr. Miguel Betancourt Cravioto (coordinador), Fundación Carlos Slim; Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Dra. Consuelo Guerrero Mengana, Hospital Regional de Alta Especialidad Veracruz; Dra. Mercedes Macías Parra, Instituto Nacional de Pediatría; Dr. José Guadalupe Martínez Núñez, Christus Muguerza Hospital Vidriera; Dr. Juan Luis Mosqueda Gómez, CAPASITS León; Dr. José Ramos Castañeda, Instituto Nacional de Salud Pública.

## AGRADECIMIENTOS

Los participantes del consenso desean agradecer el apoyo logístico, científico y editorial al Instituto Médico de Capacitación (IMC), así como el apoyo editorial de los redactores médicos: Dra. Renata Báez Saldaña, Dr. Roberto Cabrera Contreras, Maestra Elizabeth Caro López, Dra. Matilde Damián, Dr. Víctor de la Garza, Dra. Elsa Díaz López, Dr. Karim Majluf Cruz, Dra. Ana María Ocaña, Dr. Víctor Reyes Maldonado, Dra. Silvia Suárez Martínez y Dr. José Juan Valdés; y al Dr. José Luis Díaz Ortega, Instituto Nacional de Salud Pública, por su apreciable revisión epidemiológica y comentarios que permitieron una mayor certeza en el análisis. También desean expresar su agradecimiento a Sanofi Pasteur, MSD, Pfizer y Grupo Fármacos Especializados, por el apoyo irrestricto para la realización del consenso y del documento para su publicación.