

La enfermería en la atención primaria de salud

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.012-065>

Martha Elisa Reyes Companioni

Graduada en 1975, de Técnica en Enfermería General, efectuó varios cursos de especialización y perfeccionamiento, entre los que se destaca un post-básico de administración y docencia pasando a desempeñarse como docente en 1979, hasta la actualidad, realizó varios cursos, participando en eventos y jornadas científicas; en 1991, se graduó de Licenciada en Enfermería, categoría docente auxiliar; cuenta con varios proyectos comunitarios, publicaciones en eventos Nacionales e Internacionales así como en revistas nacionales. Por su actitud ha cumplido misión Internacionalista en la República de Iraq y recientemente en Venezuela.

Titular de la SOCUENF. Profesora Consultante de la Universidad de Ciencias Médicas “Faustino Pérez” de Sancti Spíritus

E-mail: marthaereyes1955@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org.0000-0002-6010-0450>

Dalys Sánchez Reyes

Graduada en el 2012, de médico general, por su integralidad estudiantil resultó Título de Oro, una vez culminado sus estudios es seleccionada para cumplir

misión Internacionalista en la República de Venezuela, a su regreso alcanza la especialidad de Medicina General integral, se le asigna la Misión del Programa más Médico en Brasil, actualmente realizo otra especialidad Medicina Física y Rehabilitación; cuenta con participación en eventos Nacionales e internacionales así como con publicaciones.

E-mail: dradalys88@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org.0000-0003-4738-0744>

Adalberto Díaz Corbea

Profesor Superior de Historia y Filosofía, Máster en Ciencias de la Educación, categoría docente auxiliar; categoría científica investigador agregado, ha realizado varios cursos, participando en eventos y jornadas científicas; cuenta con varios proyectos comunitarios, publicaciones en eventos Nacionales e Internacionales, así como en revistas nacionales. Por su actitud ha cumplido misión Internacionalista en la República de Venezuela. Universidad de Ciencias Médicas “Lidia Doce” La Habana

E-mail: Adalbertodc.sld.cu@infomed.sld.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-3179>

RESUMEN

El material que proponemos contribuirá al fortalecimiento de los conocimientos de los estudiantes de las Ciencias Médicas, así como a la población en general, por cuanto se encuentra actualizado, de fácil comprensión, desarrolla los componentes cognitivos y volitivos, contribuye además al fortalecimiento de valores de patriotismo, sensibilidad, consagración, responsabilidad; es una herramienta que pueden consultar ante cualquier duda y en cualquier momento. Cuba se caracteriza por garantizar la prevención de la salud para lo cual planifica un conjunto de actividades sanitarias que se realizan tanto por la comunidad, los gobiernos así como por el personal sanitario antes de que aparezca una determinada enfermedad entre la que se encuentra el programa de vacunación, en este material aparecen las vacunas que en la actualidad se aplican en el país y otras que no han sido posible adquirirlas por el bloqueo que durante 57 años hemos sido víctima por lo EEUU de América. Además de vincular las enfermedades que pueden ser evitadas al prevenirlas con la inmunización.

Palabras clave: Vacunas, Prevención, Enfermeras, Atención primaria, Enfermedades

1 INTRODUCCIÓN

Debido a la crisis económica, a partir de 1989, se está llevando a cabo una reforma del sector, en medio de una cierta polémica: si bien el gobierno sostiene que todo cubano tiene acceso a médicos, enfermeras, especialistas y medicinas, estas últimas se vieron escasas por los efectos restrictivos en la disponibilidad de recursos por el bloqueo de EEUU; al promulgarse la Ley Torricelli numerosas firmas que tradicionalmente habían vendido equipos médicos o sus componentes a Cuba suspendieron sus operaciones por denegar el Departamento del Tesoro de los [EE.UU.] las licencias de exportación, por ser subsidiarias de alguna transnacional norteamericana o por contar los equipos con componentes de fabricación de dicho país. Esto, en parte, provocó una insuficiencia de medicamentos y de materias primas para la industria farmacéutica, y la no renovación de equipos médicos. Lo que provocó inversiones aún mayores en el sector por lo que hoy el país importa menos del 20% de las medicinas que consume, y produce varios equipos médicos, el resto lo importa de corporaciones europeas como Philips, o Siemens.

Entre los productos propios, figuran:

- Interferón: es uno de los sólo seis países del mundo que lo producen.
- Factor de crecimiento epidérmico: crema cicatrizante contra las quemaduras.
- Vacuna contra la hepatitis B.
- Vacuna antimeningocócica tipo B (único país productor).
- Estreptoquinasa recombinante, un medicamento de acción contra el infarto del miocardio.
- También se elaboran medicamentos contra los tromboembolismos, problemas en el sistema inmunitario, hipertensión, colesterol y algunas formas de cáncer.
- Vacuna Pentavalente: es además de Francia el único país que la produce.
- Citoprot P: medicamento que es capaz de curar las úlceras del pie diabético
- PPG (derivado de la caña de azúcar) usado para la hipercolesterinemia.¹

El esfuerzo del gobierno y el pueblo cubano amenazados siempre por el brutal bloqueo, han hecho que el país tome algunas alternativas de manera tal que se minimicen las consecuencias y surgen los consultorios médicos de la familia quienes dentro de sus funciones esta la prevención y promoción de la salud del pueblo, es por lo que aparece el programa de inmunización a partir del triunfo revolucionario.

Las vacunas no siempre fueron aceptadas dando lugar a algunas contradicciones; a lo largo de estos años han demostrado la efectividad de las mismas.

Existe la llamada **controversia de las vacunas** esta se refiere a una disputa acerca de la moralidad, ética, efectividad o seguridad de la vacunación. La evidencia médica y científica muestra que los beneficios de la prevención del fallecimiento por enfermedades infecciosas compensan los raros efectos adversos de la inmunización.^{[1][2]} Desde que la vacunación empezó a practicarse a finales

del siglo XVIII, sus oponentes han mantenido que las vacunas no funcionan, que son o pueden ser peligrosas, que en su lugar debería hacerse énfasis en la higiene personal, o que las vacunaciones obligatorias violan derechos individuales o principios religiosos.^[3] Desde entonces, campañas contra la vacunación han dado como resultado daños innecesarios y muertes en masa.^[4]

- Las vacunas pueden tener efectos secundarios, y el éxito de los programas de inmunización depende de la confianza pública en su seguridad. Las suspicacias respecto a la seguridad de la inmunización frecuentemente siguen el mismo patrón: determinados investigadores sugieren que alguna alteración de la salud es un efecto adverso de la vacunación; se realiza un anuncio prematuro acerca del efecto adverso; el estudio inicial no es reproducido por otros grupos; finalmente, se necesitan varios años para recuperar la confianza pública en la vacuna.^{[1]5}

Cuba plantea como política de salud tres (3) aspectos fundamentales para garantizar una atención integral ellos son:

1. La promoción de la salud, que es el fomento y defensa de la salud de la población mediante acciones que inciden sobre los individuos de una comunidad, como por ejemplo las campañas antitabaco para prevenir el cáncer de pulmón y otras enfermedades asociadas al tabaco.
2. La protección específica de la salud como por ejemplo la sanidad ambiental y la higiene alimentaria. Las actividades de promoción y protección de la salud que inciden sobre el medio ambiente no las ejecuta el personal médico ni de enfermería, sino otros profesionales de la salud pública, mientras que la vacunación sí son llevadas a cabo por personal médico y de enfermería
3. La quimioprofilaxis, que consiste en la administración de fármacos para prevenir enfermedades como por ejemplo la administración de estrógenos en mujeres menopáusicas para prevenir la osteoporosis.

El país logra erradicar un grupo de enfermedades que azotaban al país mediante las campañas de vacunación como son:

- Poliomiélitis en 1962, Paludismo en 1967, Tétanos neonatal en 1972, Difteria en 1979, Meningoencefalitis pos-parotiditis en 1989, Síndrome rubéola congénita en 1989, Sarampión en 1993, Tos ferina en 1994, Rubéola en 1995

Esto demuestra la tenacidad, el arrojo. El humanismo del pueblo cubano bajo la dirección de su guía indiscutible el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz.



2 CAPITULO 1

2.1 DEFINICIONES

Inmunización: es el proceso de inducción de inmunidad artificial frente a una enfermedad. La inmunización, puede ser de dos tipos:

- **Inmunización pasiva:** Involucra anticuerpos que se producen en el cuerpo de otra persona, como en el caso de los lactantes que poseen inmunidad pasiva, dado que ellos nacen con los anticuerpos que les transfiere la madre a través de la placenta. Dichos anticuerpos desaparecen entre los 6 y 12 meses de edad. Otra forma de obtener la inmunidad pasiva es con la gammaglobulina, la cual es suministrada por un médico y cuya protección es también temporal.
- **Inmunización activa:** a través de la aplicación de vacunas, preparados antigénicos atenuados con el fin de generar una respuesta inmunitaria por parte del organismo; para generar una memoria inmunitaria consistente en la formación de anticuerpos protectores contra el antígeno al que se es expuesto.

Inmunidad: estado de resistencia natural o adquirida, que poseen ciertos individuos frente a determinados agentes patógenos.

Vacunas: son un preparado de antígenos que una vez dentro del organismo provoca la producción de anticuerpos y con ello una respuesta de defensa ante microorganismos patógenos. Esta respuesta genera, en algunos casos, cierta memoria inmunitaria produciendo inmunidad transitoria frente al ataque patógeno correspondiente. La primera vacuna descubierta fue la usada para combatir la viruela por Edward Jenner en 1796.

3 CAPITULO II

3.1 GENERALIDADES DE LAS VACUNAS

Las vacunas se clasifican en dos grandes grupos:

- Vacunas vivas atenuadas.
- Vacunas inactivadas.

Existen varios métodos de obtención:

- Vacunas a virulentas preparadas a partir de formas no peligrosas del microorganismo patógeno.
- Vacunas prosificadas a partir de organismos muertos o inactivos.
- Antígenos purificados.
- Vacunas genéticas.



Las vacunas pueden estar compuestas de bacterias o virus, ya sean vivos o debilitados, que han sido criados con tal fin. Las vacunas también pueden contener organismos inactivos o productos purificados provenientes de aquellos primeros. Hay cinco tipos de vacunas:

- **Inactivadas:** microorganismos dañinos que han sido tratados con productos químicos o calor y han perdido su peligro. Este tipo de vacunas activa el sistema inmune pero es incapaz de reproducirse en el huésped. La inmunidad generada de esta forma es de menor intensidad y suele durar menos tiempo, por lo que este tipo de vacuna suele requerir más dosis. Dado que la respuesta inmune lograda es menor, se utilizan en estas vacunas unas sustancias denominadas adyuvantes. Estas sustancias están compuestas por aluminio y sirven a la vacuna a aumentar la respuesta inmunitaria del organismo. Los compuestos de aluminio deben inyectarse por vía intramuscular profunda ya que pueden producir irritación, inflamación y lesión de tejidos. Ejemplos de este tipo son: la gripe, cólera, peste bubónica y la hepatitis A.
- **Vivas atenuadas:** microorganismos que han sido cultivados expresamente bajo condiciones en las cuales pierden o atenúan sus propiedades patógenas. Suelen provocar una respuesta inmunológica más duradera, y son las más usuales en los adultos. Esto se debe a que el microorganismo no se encuentra inactivado y conserva su estructura. Por eso, en muchas ocasiones puede provocar la enfermedad en personas inmunodeprimidas. Por ejemplo: la fiebre amarilla, sarampión o rubéola (también llamada sarampión alemán) y paperas.
- **Toxoides:** son componentes tóxicos inactivados procedentes de microorganismos, en casos donde esos componentes son los que de verdad provocan la enfermedad, en lugar del propio microorganismo. Estos componentes se podrían inactivar con formaldehído, por ejemplo. En este grupo se pueden encontrar el tétanos y la difteria.
- **Acelulares:** consisten en una mezcla de componentes subcelulares purificados del patógeno contra el que se quiere inmunizar, que normalmente consta de proteínas antigénicas altamente inmunogénicas y que pueden contener toxoides. Una vacuna de este tipo se utiliza en la actualidad contra la tos ferina.
- **Recombinantes de subunidad:** se utiliza la tecnología del ADN recombinante para introducir el gen codificante para un antígeno altamente inmunogénico en el genoma de un microorganismo productor (como *E. coli* o *S. cerevisiae*) con el objetivo de súper producir y purificar la proteína antigénica, que será la base de una vacuna. Estas técnicas de producción de vacunas son muy útiles cuando el patógeno contra el que se quiere inmunizar es difícil de cultivar *in vitro*. Un ejemplo característico es la vacuna sub-unitaria contra la hepatitis B, que está compuesta solamente por la superficie del virus (superficie formada

por proteínas). Para obtener esta vacuna, se clonó el gen S del hepadnavirus causante de la hepatitis B en *S. cerevisiae* y se superprodujo y purificó, dando como resultado y vacuna efectiva (el gen S codifica el antígeno de HBsAg autoensamblable localizado en la superficie del virus). Un tipo particular de vacunas recombinantes serían las vacunas comestibles, producidas mediante plantas transgénicas. En estos casos, el transgén transferido a la planta sería uno codificante para un antígeno de interés, que producirá una respuesta inmune. Para tratarse de una vacuna comestible, la expresión del transgén debe estar dirigida por un promotor específico de tejido, que haga que se exprese sólo en determinados órganos comestibles, como las semillas de los cereales o los tubérculos. Las grandes ventajas de la producción de vacunas comestibles residen en su bajo coste de producción, en que el antígeno puede expresarse en órganos en los que sea estable a temperatura ambiente (como los mencionados anteriormente), lo que eliminaría los costes de mantener la cadena del frío, y en la posibilidad de expresar de forma simultánea varios antígenos y adyuvantes en el mismo órgano de la planta. Por supuesto, este sistema de producción también posee inconvenientes, como el control sobre el nivel de expresión del antígeno, la homogeneidad de la expresión (ajuste de dosis) o el mantenimiento de la integridad del antígeno ante sus exposiciones a jugos gástricos e intestinales. Hasta ahora, los trabajos más representativos en este tema han tratado sobre la producción de la vacuna contra la hepatitis B, dando resultados satisfactorios al inmunizar ratones que comieron patata en la que se acumuló el antígeno.

La vacuna contra la tuberculosis por ejemplo, es la llamada vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin, que debe su nombre a sus descubridores) se fabrica con bacilos vivos atenuados y por tanto no es contagiosa de esta enfermedad.

Hoy día se están desarrollando y probando nuevos tipos de vacunas:

- *Polisacáridicas*: ciertas bacterias tienen capas externas de polisacáridos que son mínimamente inmunitarios. Poniendo en contacto estas capas externas con proteínas, el sistema inmunitario puede ser capaz de reconocer el polisacárido como si fuera un antígeno (un antígeno puede ser una proteína o un polisacárido). De esa manera generamos anticuerpos contra la bacteria y contra el polisacárido (exopolisacárido, en este caso). Este proceso es usado en la vacuna *Haemophilus influenzae* del tipo B (también conocido como bacilo de Pfeiffer).
- *Vector recombinante*: combinando la fisiología (cuerpo) de un microorganismo dado y el ADN (contenido) de otro distinto, la inmunidad puede ser creada contra enfermedades que tengan complicados procesos de infección. Los esfuerzos para crear vacunas contra las enfermedades infecciosas, así como inmunoterapias para el cáncer, enfermedades

autoinmunes y alergias han utilizado una variedad de sistemas de expresión heteróloga, incluyendo vectores virales y bacterianos, así como construcciones recombinantes de ADN y ARN. Los vectores más utilizados en este tipo de vacunas son el virus vaccinia, algunas bacterias lácticas (no patogénicas) de los géneros *Lactobacillus* y *Lactococcus* y variedades atenuadas de *M. tuberculosis* y *Salmonella typhi* (ésta última se utiliza más, dado que se conoce muy bien y sus efectos patogénicos son mucho más suaves). Los principales problemas de este tipo de vacunas son la posibilidad de que la respuesta inmunitaria ante ellas sea insuficiente para dejar memoria en el sistema inmune y la inducción de la producción del antígeno una vez el vector está dentro del organismo (se está estudiando el uso de inductores como la tetraciclina y la aspirina).

- *Vacuna de ADN*: vacuna de desarrollo reciente, es creada a partir del ADN de un agente infeccioso. Funciona al insertar ADN de bacterias o virus dentro de células humanas o animales. Algunas células del sistema inmunitario reconocen la proteína surgida del ADN extraño y atacan tanto a la propia proteína como a las células afectadas. Dado que estas células viven largo tiempo, si el agente patógeno (el que crea la infección) que normalmente produce esas proteínas es encontrado tras un periodo largo, serán atacadas instantáneamente por el sistema inmunitario. Una ventaja de las vacunas ADN es que son muy fáciles de producir y almacenar. Aunque en 2006, este tipo de vacuna era aún experimental, presenta resultados esperanzadores. Sin embargo no se sabe con seguridad si ese ADN puede integrarse en algún cromosoma de las células y producir mutaciones.

Es importante aclarar que, mientras la mayoría de las vacunas son creadas usando componentes inactivados o atenuados de microorganismos, las vacunas sintéticas están compuestas en parte o completamente de péptidos, carbohidratos o antígenos. Estas sintéticas suelen ser consideradas más seguras que las primeras.

3.2 TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN Y CONSERVACIÓN

Se denomina cadena de frío al sistema de conservación estable y controlada (temperatura ideal), manejo, transporte, y distribución de las vacunas que permiten conservar su eficacia desde la salida del laboratorio fabricante hacia el lugar donde se va a efectuar la vacunación.

Cuenta con tres niveles: Central, Provincial y Municipal

3.2.1 Elementos de la cadena de frío

3.2.1.1 Equipamiento material: Frigorífico

Instalarlo en el lugar adecuado de almacenamiento resguardado de toda fuente de calor, a unos 15 cm de distancia de la pared para permitir que el calor se disperse.



Conectarlo a la red general, no hacer desviaciones para evitar desconexiones accidentales.

Estar dotado sistemas de alarmas y generadores eléctricos de energía que se activan si se desconectan accidentalmente el refrigerador.

Estar dotado de termostato (entre 2 a 8^o centígrado)

Instalar un termómetro dentro del refrigerador para verificar temperatura, así como un termógrafo que registra la estabilidad y posibles cambios.

En el comportamiento del refrigerador, colocar bolsas nylon con agua, la que servirán como acumulador de frío y en los estantes inferiores, botellas con suero fisiológico que ayudaran a estabilizar la temperatura interna conformando un sistema de cámara fría durante 6-12 horas en caso de averías.

Descongelar periódicamente (el acumulo de escarcha disminuye la capacidad frigorífica)

3.2.2 Recomendaciones de almacenamiento

La total de vacunas, solventes y botellas de agua deben ocupar como máximo la mitad del espacio disponible en la nevera. Si ocupa un espacio mayor puede no existir la suficiente circulación de aire frío para mantener las vacunas a la temperatura adecuada.

No almacenar ningún otro material (alimentos, bebidas etc.) en el frigorífico destinado a vacunas. El número de veces que se abre la puerta para meter o sacar, pone en peligro la estabilidad de la temperatura interna dentro de la nevera.

No guardar vacunas en la puerta del refrigerador, al ser un lugar donde la temperatura no se mantiene estable y es más elevada. Guardar en los espacios centrales dejando espacio alrededor de las cajas y evitando que toque la pared de la nevera.

Las vacunas con fechas próximas a caducar, deben colocarse más accesibles que aquellas con fecha a caducar a posterior.

Retirar las vacunas vencidas lo antes posible para evitar su uso accidental.

Las vacunas más sensibles al calor: polio oral, triple viral, sarampión, rubéola, antiburculosis y fiebre amarilla deben estar situadas en la parte más fría de la nevera pero nunca en el congelador.

Las vacunas que en su composición llevan adyuvantes que contribuyan a formas físicas de suspensión coloidal nunca deben ser congeladas porque perderían su potencia inmunogénica.

3.2.3 Transportación

Los contenedores isotérmicos permiten transportar grandes cantidades de vacunas hacia el lugar de vacunación permitiendo conservar el frío durante su transportación.

Las neveras portátiles se utilizaran cuando hay que transportar vacunas. Se debe procurar un tiempo mínimo de transportación y solo abrirlas en circunstancias específicas.



Para la mejor conservación de las vacunas se colocaran acumuladores de frio teniendo como precaución evitar el contacto con los mismos a través de papel cartón el cual evita la congelación de las vacunas.

3.2.4 El personal de enfermería es el encargado de:

1. Comprobar el comienzo y final de cada jornada laboral que las temperaturas máximas y mínimas que marca el termómetro y registra el termógrafo se encuentren entre 2 y 8⁰ centígrados, y registrar la temperatura contada en la gráfica mensual de control de temperatura. Este control debe realizarse sin pérdida de tiempo para evitar la exposición excesiva a la temperatura ambiente.
2. Comprobar que el almacenamiento de la vacuna se realiza de forma adecuada.
3. Comprobar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (no debe exceder de los 5mm de espesor).
4. Comprobar la fecha de caducidad de cada lote, retirando aquellos que lo superan.
5. En el momento de recepción de las vacunas, sobre todo si la distribución es directa desde el laboratorio fabricante. Inspeccionar la tarjeta de control de la temperatura y comprobar que no hay frascos rotos, congelados, o con la etiqueta rota o desprendida. También deberá comprobar la cantidad y fecha de caducidad de las vacunas recibidas son adecuadas.

3.2.5 Conservación de las vacunas

Aperturas de los envases: Los envases multidosis deben ser agotados durante la sesión de vacunación. Onviene ajustar los horarios y citas vacunales de modo que el envase puede ser agotado en la misma jornada laboral. En todo caso el envase debe hacerse con la máxima asepsia para evitar contaminación y por un tiempo no superior a las 24 h. las dosis de esos bulbos no utilizados deben ser desechadas.

Las vacunas liofilizadas reconstituidas no aplicadas durante 8 horas siguientes a su preparación, deberán ser desechadas. Una vez abierto un envase múltiple no debe ser expuesto a la luz, ni a temperaturas ambientales. Se debe retomar el envase al frigorífico si la aplicación de la siguiente dosis no es inmediata.

Exposición a la luz: Las vacunas víricas deben preservarse de la luz. Su conservación y manipulación deben ser cuidadosas debido a su inestabilidad ya que sufren pérdidas del 50% de actividad después de la 5ta hora de exposición a temperatura ambiente.

Temperatura: La ideal de almacenaje es de 2 a 8⁰ centígrados. La temperatura interna no debe exceder de los 10⁰ centígrados



Un estudio de la OMS demostró sobre la estabilidad de las vacunas expuestas al calor las vacunas tetánicas y difteria eran las más estables, seguidas por la tos ferina asociadas a difteria y tétanos, después la polio inactivada, la antituberculosis, sarampión y la polio oral.

Las vacunas diftéricas y tétánicas pueden resistir temperaturas tan elevadas como 37⁰ centígrados durante varios meses, mientras que las vacunas de sarampión liofilizadas reconstituidas no mantienen su estabilidad por más de unas horas.

Caducida: Será siempre el último mes indicado en el envase.

3.2.6 Vías de aplicación de las vacunas

1. Multipuntural
2. Intradérmica
3. Subcutánea
4. Intramuscular
5. Oral

3.3 VACUNAS Y ECONOMÍA

La economía es uno de los mayores retos de las vacunas. Muchas de las enfermedades que más demandan una vacuna (incluyendo el sida, la malaria o la tuberculosis) están presentes especialmente en países pobres. A pesar de que algunas empresas farmacéuticas y compañías de biotecnología han incentivado el desarrollo de vacunas para estas enfermedades limitadamente (dado que las expectativas de ingresos son bajas) el número de vacunas realmente administradas ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, especialmente aquellas suministradas a los niños en los primeros años de vida. Esto quizás se deba más a medidas gubernamentales que a incentivos económicos. La mayoría del desarrollo de vacunas hasta la fecha se ha debido a impulsos de gobiernos y ONG, agencias internacionales, universidades...

Muchos investigadores y políticos hacen un llamamiento para unir y motivar dicha industria, usando mecanismos de presión como los precios, impuestos o compromisos empresariales que puedan asegurar la retribución a las empresas que exitosamente consigan una vacuna contra el VIH (causante del sida)..

4 CAPITULO III

4.1 VACUNAS UTILIZADAS EN LA ACTUALIDAD. ENFERMEDADES CONTRA QUIEN INMUNIZAN

4.1.1 Vacuna DPT

DPT (o en ocasiones **DTP**) es una mezcla de tres vacunas que inmunizan contra la difteria, *Bordetella pertussis* (la tos ferina) y el tétanos. Los niños deben recibir 5 dosis de DPT: a los 2 meses de edad, luego a los 4 meses, a los 6 meses, a los 18 meses (éstas van incluidas en la vacuna llamada pentavalente), y a los 4-6 años solamente como DPT.

Vacuna DT es la denominación para la vacuna contra la difteria y el tétanos.

4.1.2 Vacuna contra la difteria



4.1.2.1 Difteria

. La difteria es una enfermedad causada por *Corynebacterium diphtheriae* que se transmite principalmente por el contacto con una persona enferma o con un portador sano. *Corynebacterium diphtheriae* produce una toxina llamada exotoxina diftérica que es la responsable de las manifestaciones de la difteria.

4.1.2.2 Composición y presentación de la vacuna contra la difteria

La vacuna contra la difteria se produce por medio del crecimiento de *Corynebacterium diphtheriae* en un medio líquido para que produzca exotoxina diftérica, que se recupera por medio de un filtrado y se inactiva con formaldehído para convertir la toxina en toxoide. La presentación de la vacuna es el toxoide adsorbido en sales de aluminio y conservado con tiomersal.

- La vacuna contra la difteria se encuentra con frecuencia en las siguientes presentaciones:
- Bivalente: difteria, tétanos (DT y Td con menor toxina diftérica)
- Trivalente: difteria, tétanos, pertussis (DPT, dTp)

Existen formas monovalentes y la presentación junto con otras vacunas. La vacuna contra la difteria debe conservarse entre + 2°C y + 8°C.

La vacuna DPT o triple bacteriana contiene los toxoides diftérico y tetánico elaborados en formol, purificados y adsorbidos, así como los inmunógenos derivados de *B. pertussis*. Hay dos tipos de vacuna contra pertusis: la vacuna de células enteras (Pw) compuesta por suspensiones de *B. pertussis* inactivadas mediante calor, formaldehído, glutaraldehído y adsorbidas en hidróxido o fosfato aluminio, y la vacuna acelular (Pa) compuesta por fragmentos proteicos de la bacteria. La vacuna contra pertusi puede contener toxina de pertusis (Td), pertactina (PER), hemaglutinina filamentosa (HAF) y fimbrias 2 y 3 purificadas e inactivadas. Cada 0.5 ml de vacuna DPT puede contener hasta 30 UI de antígeno diftérico purificado y adsorbido, 40 - 60 UI de antígeno tetánico purificado y adsorbido y al menos 4 UI de *B. pertussis*. Agente conservador: Timerosal. Adyuvante: hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio.

4.1.2.3 Inmunogenicidad y eficacia

Después de la administración de un esquema completo de vacunación, con cuatro dosis en niños y tres en adultos, se ha encontrado que el 95% de las personas vacunadas tienen un nivel óptimo de inmunidad frente a la enfermedad. Con el tiempo, los niveles de anticuerpos detectados en sangre disminuyen, pero pueden encontrarse títulos protectores hasta por 10 años después de la última dosis.

4.1.2.4 Efectos adversos

Las reacciones locales, tales como eritema, induración y dolor local, son comunes en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas suelen ser de hipersensibilidad tipo III (tipo Arthus) y se presentan sobre todo en personas que han recibido múltiples dosis de recuerdo. Se presenta con una reacción local importante. Son poco frecuentes la fiebre y otros datos sistémicos.

4.1.3 Vacuna contra *Bordetella pertussis*



4.1.3.1 Tos ferina

La tos ferina es una enfermedad causada por *Bordetella pertussis* que se transmite por contacto directo con las secreciones respiratorias de personas enfermas. Es una enfermedad altamente contagiosa y se ha visto que la fuente más importante de contagio para los niños son los adultos no vacunados o previamente vacunados pero cuya inmunidad ha desaparecido con el tiempo.

4.1.3.2 Composición y presentación de la vacuna contra pertussis

Existen principalmente dos tipos de vacunas contra *Bordetella pertussis*, que son la vacuna de células enteras y la vacuna acelular. La vacuna de células enteras se abrevia como Pe (Pertussis entera) o Pw (Pertussis whole), que es la que va a dar la vacuna DTPw o DTPe. La vacuna acelular se abrevia como Pa (Pertussis acelular).

La vacuna de células enteras, Pe o Pw está compuesta por suspensiones de *Bordetella pertussis* inactivadas mediante calor, formaldehído o glutaraldehído y posteriormente adsorbidas en hidróxido o fosfato de aluminio. Usualmente, la presentación es en combinación con la vacuna contra la difteria y el tétanos (DPT) aunque puede encontrarse la vacuna contra pertussis combinada con otras vacunas.

La vacuna acelular o Pa está compuesta por fragmentos proteicos de la bacteria que inducen una respuesta inmunológica. La vacuna puede contener toxina de pertussis (TP), pertactina (PER), hemaglutinina filamentosa (HAF) y fimbrias 2 y 3, purificado e inactivado.

En Japón se emplean dos tipos de vacunas acelulares que son la tipo jhu B (Biken) y la tipo T (Takeda) que difieren en función de la proporción de TP y de HAF. En Estados Unidos y en Europa, se emplean dos vacunas DPT acelulares que son la Lederle-Takeda y la Conaught-Biken. Se ha encontrado que la reactividad de las vacunas acelulares empleadas actualmente es mucho menos a la de las vacunas de células enteras, por lo que se prefieren debido a que tienen menos efectos secundarios.

4.1.3.3 Inmunogenicidad y eficacia

La eficacia es del 70 al 90% en los primeros 2 a 5 años después de la aplicación de la vacuna, con disminución de la inmunidad con el tiempo hasta que tras cerca de 12 años de la administración de la última dosis, se pierde la inmunidad frente a *Bordetella pertussis*.

4.1.3.4 Efectos adversos

Las vacunas de células enteras Pe o Pw se distinguen de las vacunas acelulares o Pa por su alta tasa de efectos secundarios.

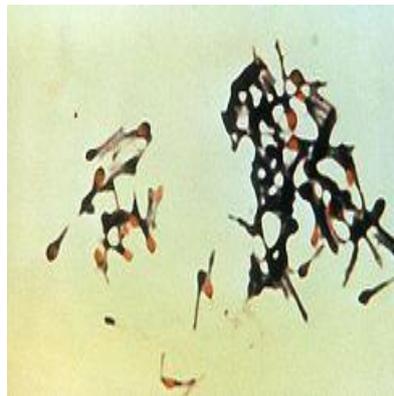
Las vacunas de células enteras suelen tener reacciones leves. Las reacciones locales se presentan aproximadamente en el 50% de las personas vacunadas, en el sitio de inyección. Las más

comunes son eritema (1 de cada 3 dosis), tumefacción (2 de 5 dosis) y dolor (1 de 2 dosis). Las reacciones sistémicas leves aparecen usualmente entre 4 y 12 horas de la administración y son auto-limitadas. Las más frecuentes son la fiebre (1 de 2 dosis), somnolencia (1 de 3 dosis), irritabilidad (1 de 2 dosis), anorexia, vómitos, tos leve y malestar general.

Las reacciones graves son raras y los datos más comunes son la aparición de fiebre de más de 40°C, llanto por más de 3 horas (1 de 100 dosis), convulsiones aisladas y episodios hipotónico-hiporeactivos (1 en 1750 dosis). Estas manifestaciones no tienen consecuencias a largo plazo.

Se ha demostrado un aumento del riesgo de una enfermedad neurológica aguda en los tres primeros días después de la aplicación de la vacuna contra la tos ferina, con una frecuencia estimada de entre 0.1 a 3 casos por 100'000 vacunados.

4.1.4 Vacuna contra el tétanos



[Clostridium tetani.](#)

4.1.4.1 Tétanos

El agente responsable del tétanos es una bacteria llamada *Clostridium tetani*. Su hábitat normal es el tracto intestinal humano y de algunos animales, por lo que es frecuente detectar sus esporas en sitios que pudieran estar contaminados por materia fecal como en la tierra. La infección por tétanos se da por la entrada de la bacteria al organismo, por medio de una herida especialmente si hay necrosis tisular o algún cuerpo extraño. La responsable de las manifestaciones del tétanos es la toxina tétanoespasmina, producida por *Clostridium tetani* una vez que está en el organismo al que infecta.

4.1.4.2 Composición y presentación de la vacuna

Es un compuesto proteico obtenido a partir de la toxina tetánica y modificada por el calor y el formol. Se purifica el toxoide tetánico y se adsorbe en hidróxido o fosfato de aluminio. La vacuna antitetánica puede tener conservantes como tihomersal.

- La presentación de la vacuna antitetánica puede ser:
 - Monovalente: toxoide tetánico aislado (TT)
 - Bivalente: combinación de toxoide tetánico con toxoide diftérico (difteria-tétanos (DT) o tétanos difteria tipo adulto (Td))
 - Trivalente o DPT: combinación de toxoide tetánico, diftérico con vacuna contra *Bordetella pertussis* (difteria-tétanos-tos ferina (DTPw, DTPa y dTpa))

El toxoide tetánico se administra en dosis de 0,5 ml, ya sea en su presentación monovalente o en las combinadas. La vacuna antitetánica debe conservarse a temperaturas comprendidas entre + 2°C y + 8°C, evitando su congelación. Debe protegerse de la luz.

4.1.4.3 Inmunogenicidad y eficacia

Después de un esquema completo de vacunación contra el tétanos, cerca del 100% de las personas desarrollan inmunidad contra la enfermedad. Los niveles de anticuerpos caen con el tiempo, y en la mayoría de las personas, después de 10 años de la última dosis, el nivel de anticuerpos contra la toxina tetánica es mínimos.

4.1.4.4 Efectos adversos

La vacuna antitetánica presente usualmente buena tolerancia. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones locales que aparecen a las 4 a 8 horas de la inyección. Existe una relación entre este tipo de reacciones y el número de dosis recibidas. Son raros los efectos sistémicos adversos como fiebre, cefalea, mialgia, anorexia y vómito.

Se ha descrito el aumento de la viremia en pacientes con VIH con la aplicación de la vacuna antitetánica, pero esta es transitoria y no es una contraindicación para la administración de la vacuna.

4.2 DISTINTAS PRESENTACIONES

La DPT es una vacuna contra la difteria, tos ferina y tétanos, por lo que se emplea en la inmunización activa contra estas tres enfermedades. La dosis es de 0.5 mL con 30 Lf (unidades de floculación) de toxoide diftérico, 25 Lf de toxoide tetánico y el correspondiente a 10 a 10 x 10⁹ células de *Bordetella pertussis* en el caso de la vacuna de células enteras, adsorbidos en gel de sales de aluminio. Se administra por vía intramuscular profunda.

La vacuna dTpa es una vacuna contra la difteria, tétanos y pertussis que se emplea en Estados Unidos en adolescentes y adultos para dar las dosis de refuerzo cada 5 a 10 años, en lugar de la vacuna Td. Tienen concentraciones reducidas del toxoide diftérico y de pertussis para prevenir reacciones.

La vacuna DT se emplea para la inmunización activa contra la difteria y el tétanos. Se emplea en personas que tengan contraindicado recibir la vacuna contra pertussis. La dosis es de 0.5 mL con 30 Lf de toxoide diftérico y 25 Lf de toxoide tetánico adsorbido en gel de sales de aluminio. Se administra por vía intramuscular profunda.

La vacuna Td se utiliza para la inmunización activa contra la difteria y tétanos. Se emplea en mayores de siete años que reciben dosis de refuerzo cada 5 a 10 años y en mujeres embarazadas. La dosis es de 0.5 mL con 3-5 Lf de toxoide diftérico y 20 Lf de toxoide tetánico adsorbida en gel de sales de aluminio. Se administra por vía intramuscular profunda.

4.2.1 DPTw y DPTa

Existen principalmente dos tipos de vacunas contra *Bordetella pertussis*, que son la vacuna de células enteras y la vacuna acelular. La vacuna de células enteras se abrevia como Pe (Pertussis entera) o Pw (Pertussis whole), que es la que va a dar la vacuna DTPw o DTPe. La vacuna acelular se abrevia como Pa (Pertussis acelular).

La vacuna de células enteras, Pe o Pw está compuesta por suspensiones de *Bordetella pertussis* inactivadas mediante calor, formaldehído o glutaraldehído y posteriormente adsorbidas en hidróxido o fosfato de aluminio. La vacuna acelular o Pa está compuesta por fragmentos proteicos de la bacteria que inducen una respuesta inmunológica. La vacuna puede contener toxina de pertussis (TP), pertactina (PER), hemaglutinina filamentosa (HAF) y fimbrias 2 y 3, purificado e inactivado.

La ventaja de la vacuna acelular es que causa muchos menos efectos secundarios (cerca de un 90% menos), tales como dolor local, eritema y fiebre. Ambas vacunas parecen inducir inmunidad con la misma eficiencia, pero se acepta que debido a la menos reactogenicidad, la DTPa es más segura.

En la mayor parte de los países desarrollados, se ha abandonado la DTP a favor de la DTPa. Sin embargo, debido a que la DTP es mucho más barata, los países en vías de desarrollo siguen empleando la DTP.

4.3 ESQUEMA DE VACUNACIÓN

Se recomienda la inmunización universal contra la difteria, tos ferina y tétanos a partir de los 2-3 meses de vida utilizando la vacuna combinada DTP o DTPa. La vacunación en adultos está recomendada en quienes no hayan sido vacunados en la infancia o en individuos en los que hayan pasado más de 10 años desde la última dosis de refuerzo. Las dosis de refuerzo en el adolescente y adulto se dan con Td o con dTpa cada 10 años.

Se deben dar tres dosis de DTP o DTPa a partir del segundo a tercer mes de vida, con un intervalo de 4 a 8 semanas, de tal forma que se da aproximadamente a los 2, 4 y 6 meses. Se da una cuarta dosis a los 15 a 18 meses y una dosis de refuerzo a los 4 a 6 años de edad. Posteriormente, se dan dosis de refuerzo con Td o dTpa cada 10 años.

Si se vacuna a individuos mayores de 7 años, se dan tres dosis de Td, las dos primeras separadas por un intervalo de 1-2 meses y la tercera entre los 6 meses y un año de la segunda dosis. Debe administrarse una dosis de refuerzo cada 10 años con Td o dTpa.

4.3.1 México

El esquema de vacunación en México consiste en la vacunación a los 2, 4 y 6 meses con DPT o DTPa. Se da una cuarta dosis a los 18 meses y una quinta dosis entre los 4 y los 6 años de edad. Las dosis de refuerzo se dan cada 10 años con DPTa, dPTa o Td.

Las vacunas disponibles son de GlaxoSmithKline y Aventis Pasteur. Se comercializan las formas DPTa y en combinación con otras vacunas como vacuna contra la poliomielitis IPV para polio, Hib para *Haemophilus influenzae* tipo b y HB para hepatitis B.

4.4 REACCIONES ANTE LA VACUNA DPT

Se cree que la mayor parte de las reacciones a la vacuna DPT son provocadas por el componente de pertussis. Pueden ocurrir reacciones moderadas a la vacuna DPT en el 0.1 a 1% de los pacientes vacunados, incluyendo llanto por más de tres horas y fiebre de hasta 40°C.

Las reacciones severas tras la vacunación con DPT son muy raras e incluyen reacciones alérgicas severas, crisis convulsivas, disminución del estado de conciencia e incluso la muerte. Estos eventos neurológicos severos ocurren en cerca de 1 de cada 140'000 dosis de DPT.

En 1994, el Institute of Medicine de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos reportó que si se manifiestan síntomas de un daño neurológico en los primeros 7 días después de recibir una dosis de DPT, este daño podría llegar a ser permanente. El comité hace énfasis en que no se ha demostrado que sea una relación causal, sino simplemente que estos dos hechos están relacionados. Esto ocurre en 0 a 10.5 casos por cada millón de dosis de DPT.

Las vacunas de pertussis acelular se consideran más seguras que las vacunas de célula entera, por lo que desde 2002, han reemplazado a éstas en Estados Unidos.

4.5 CONTRAINDICACIONES

Debido a que es la vacuna que produce el mayor número de reacciones, la vacuna contra pertussis es quien tiene contraindicaciones más específicas. Son contraindicaciones absolutas de la vacuna antipertussis las siguientes:

- Reacciones anafilácticas agudas.
- Aparición de encefalopatía en los 7 primeros días tras la administración de la vacuna. Se debe evaluar de forma individual los individuos que hayan presentado otras reacciones consideradas como graves a la vacuna DPT y a los niños con enfermedades neurológicas progresivas.

La vacuna DPT y sus variantes no deben administrarse en el transcurso del primer año tras la primera vacunación o aplicación de una dosis de recuerdo, ya que favorece la aparición de reacciones de hipersensibilidad. La DTP puede administrarse de forma simultánea a otras vacunas.

Las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y la administración de tratamiento inmunosupresor tal como esteroides, antimetabolitos o radioterapia, pueden disminuir la respuesta inmunológica ante la vacuna. Esto no es como tal una contraindicación para la vacunación, pero puede que el individuo vacunado no desarrolle la inmunidad contra la enfermedad. En el caso de un tratamiento inmunosupresor que se suspenda a corto plazo, se debe procurar posponer la vacunación hasta un mes tras la finalización de éste, para obtener una respuesta inmunológica adecuada y garantizar que el individuo tenga inmunidad contra la enfermedad.

4.6 DIFTERIA

La **difteria** (del griego *διφθέρα*, cuero^[1]) es una enfermedad infecciosa aguda epidémica, debido a la exotoxina proteica producida por *Corynebacterium diphtheriae* (bacilo de Klebs-Löffler). Se caracteriza por la aparición de falsas membranas (pseudomembranas) firmemente adheridas, de exudado fibrinoso, que se forman principalmente en las superficies mucosas de las vías respiratorias y digestivas superiores.

La difteria es una enfermedad causada por el efecto de la exotoxina de las cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*, que usualmente afecta las amígdalas, garganta, nariz, miocardio, fibras nerviosas o piel.

4.6.1 Infección

Se trata de una exotoxina de tipo A/B. La subunidad B es reconocida por receptores de membrana, lo que provoca que la subunidad A entre en la célula mediante proteólisis. Una vez allí la subunidad A ADP-ribosila el factor de elongación eEF2, inutilizando la maquinaria de traducción. La subunidad B es excitada.

Ataca sobre todo a los niños menores de cinco años y a adultos mayores de 60 años. Esta enfermedad infecciosa provoca, entre otros síntomas, ardor en la garganta al pasar la comida, dificultad al respirar y/o estados de shock inminente (piel fría, inquietud, fiebre, exudado mucoso grisáceo). Esta enfermedad puede ser mortal.

4.6.2 Transmisión

Se transmite a otros por medio del contacto directo por estornudos, garganta, piel, ojos o cualquier otro tipo de secreción de las personas infectadas.

4.6.3 Manifestaciones clínicas

Existen dos cuadros clásicos de difteria. Una en la nariz y la garganta, y otra en la piel. Los síntomas principales son el dolor de garganta, un aumento leve de la temperatura corporal y ganglios linfáticos (nódulos linfáticos) inflamados en el cuello. Además, se puede formar una membrana en la garganta. Las lesiones de la piel pueden ser dolorosas, de aspecto hinchado y enrojecido. Alternativamente, una persona con difteria puede no presentar absolutamente ningún síntoma. Se reconocen en menor frecuencia cuadros iniciales de infección cutánea, vaginal, de conjuntivas oculares u oídos.

Los síntomas usualmente aparecen de 3 a 9 días. Si no aparece antes o después se debe acudir a un hospital entre 24 a 48 horas después del contagio.

== Tiempo de incubación ==Las personas no tratadas infectadas con difteria suelen ser contagiosas durante las primeras dos semanas, y menos frecuentemente más allá de cuatro. Si son tratadas con los antibióticos apropiados, el periodo de contagio puede limitarse a menos de cuatro días.

El recuperarse de la difteria no siempre produce inmunidad duradera.

4.6.4 Vacunación

El toxoide de la difteria usualmente se combina con el del tétanos (*Clostridium tetani*) y el de la tos ferina (*Bordetella pertussis*) en una sola vacuna triple conocida como DTP. Esta vacuna debe administrarse a los cuatro años de edad. Todos deben recibir la combinación de toxoide tetánico y difteria (Td) cada 10 años para mantener la inmunidad a partir de los 12 años.

4.6.5 Prevención

La forma más efectiva de control es la de mantener el más alto nivel de vacunación en la comunidad. Otros métodos de control incluyen el pronto tratamiento de casos y mantener un programa de vigilancia epidemiológica. Cualquiera que tenga contacto con una persona con difteria deberá ser examinada en busca de la enfermedad, tratada con antibióticos y, posiblemente, tenga la enfermedad. También se puede prevenir cuando la persona infectada se cubre la boca con un pañuelo desechable cuando va a toser y se lava las manos después de toser. Esta enfermedad es muy contagiosa por lo que es recomendable vacunarse.

4.7 VACUNA HIB

La **vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b**, también llamada **vacuna Hib** es un polisacárido usado como vacuna tipo conjugada, es decir, unida a proteínas transportadoras, desarrollada para la prevención de la enfermedad contagiosa producida por la bacteria Gram negativa *Haemophilus influenzae* serotipo b.

4.7.1 Características

La vacuna Hib es una de las más recientes añadidas a los esquemas de inmunización infantil a nivel mundial. Por lo general viene en una presentación con 10-15 µg diluido en solución fisiológica hasta alcanzar una concentración de 4%. Se administra por vía intramuscular.

La vacuna, también etiquetada como PRP-OMP se debe conservar en temperatura refrigerada entre 2 y 8C. No se recomienda usar vacunas combinadas en las dosis iniciales, como la vacuna DPT / Hib (TriHiBit®), aunque pueden ser administradas como refuerzos, después del esquema primario.

4.7.2 Esquema de inmunización

Cerca del 95% de las infecciones por *H. influenzae* son en niños menores de 5 años. La vacunación contra *Haemophilus influenzae* ha disminuido en cerca del 99% la meningitis infantil en países desarrollados y, recientemente, en países en vías de desarrollo en cerca de un 100%.

La vacuna Hib se administra en 3 dosis, a los 2, 4 y 6 meses desde el nacimiento, un total de 0,5 ml por dosis. Cada país tiene sus indicaciones en relación a refuerzos después de la segunda o tercera dosis, por lo general a los 18 meses de edad. La vacuna se indica para niños por razón de que la edad de incidencia promedio de la enfermedad está entre los 15 y 59 meses. En niños menores de 5 años sin inmunización por Hib previa, por lo general se recomienda administrar una dosis.

4.8 VACUNA ANTITETÁNICA

4.8.1 Epidemiología

El tétanos es una enfermedad infecciosa producida por la bacteria *Clostridium tetani*. En España la incidencia del tétanos ha ido disminuyendo en los últimos años. No existe inmunidad natural y haber padecido la enfermedad tampoco confiere protección, por lo que a parte de medidas higiénicas, la inmunización, mediante la vacunación, es la única forma de prevención de la enfermedad.

4.8.2 Composición de la vacuna

La vacuna es un compuesto proteico que se obtiene de la toxina tetánica y que se modifica con calor y formaldehído. Posteriormente, para su forma galénica, se utiliza el preparado "adsorbido" (toxóide tetánico purificado y adsorbido en hidróxido o fosfato de aluminio). Existen diversas



presentaciones combinadas con otras vacunas, como *Haemophilus influenzae*, hepatitis B y polio inactivada para la vacunación en la infancia.

4.8.3 Indicaciones

Vacunación universal y sistemática de niños y adultos, según calendarios vigentes en cada país; haciendo especial hincapié en mayores de 50 años, ancianos institucionalizados, ambiente rural y laboral de riesgo, inmigrantes, enfermos de alto riesgo como aquellos que deban recibir cirugía, personas con diabetes, con el virus del SIDA (VIH), adictos a drogas por vía parenteral, que se realicen tatuajes o piercing.

Durante el embarazo es de gran importancia estar bien vacunada y debe indicarse si no se halla correctamente vacunada (evitando en lo posible aplicar la vacuna durante el primer trimestre del embarazo).

4.8.4 Pauta de administración

La primera vacunación consiste en administrar 3 dosis de vacuna. Tras la primera dosis, se administra una segunda separada un mínimo de 4 semanas o un mes y una tercera dosis a los 6 meses de la primera (se suele expresar 0, 1,6).

Esto evidencia que no debe reiniciarse el esquema debido a la falta de alguna dosis, debe ser completado con las dosis faltantes.

4.8.5 Eficacia

La pauta completa (tres dosis) confiere inmunidad en el 99% de los vacunados. Los títulos protectores disminuyen con el tiempo pero persisten al menos durante 10 años desde la última dosis, por lo que es imprescindible asegurar la primovacuna en adolescentes y adultos así como la revacunación a lo largo de toda la vida.

Siguiendo el esquema de 3 dosis durante la lactancia, un refuerzo en la infancia, uno en la adolescencia y uno en la edad adulta, la protección puede durar de por vida.

4.8.6 Efectos secundarios

- En embarazadas es recomendable no administrar la vacuna durante el primer trimestre de la gestación.
- En caso de existir contraindicación para utilizar la vacuna antidiftérica y antipertusis (Tdp) debe utilizarse la T aislada.
- Se han detectado reacciones locales en la zona de inoculación. Son poco frecuentes los casos de mialgias, fiebre y cefalea.

Pentavalente. Es una vacuna que combina cinco antígenos. La preparación contiene bacterias muertas de *Bordetella pertussis*, toxoide tetánico y diftérico, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y polisacárido capsular purificado de *Haemophilus influenzae* tipo b.

4.8.7 Composición de la vacuna

Toxoide tetánico: 10 - 20 unidades de floculación Toxoide diftérico: 10 - 20 unidades de floculación *Bordetella pertussis*: 10 - 15 unidades de opacidad Antígeno de superficie del virus de Hepatitis B HBs Ag 10 microgramos Polisacárido capsular purificado de *Haemophilus influenzae* tipo b 10 microgramos.

4.8.8 Enfermedades que previene la vacuna pentavalente

- Previene contra la difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B e infecciones invasivas producidas por *Haemophilus influenzae* del tipo b.

4.8.9 Eficacia de la vacuna pentavalente

- Induce la formación de anticuerpos específicos en aproximadamente dos semanas, alcanzan el nivel máximo entre la 6a y 8a semanas. Después de tres dosis la eficacia es cercana al 100 %, para los toxoides tetánico y diftérico, igual o superior al 95 %, para la fracción pertusis, del 95 al 98 % para el antígeno de superficie de Hepatitis B y superior al 95 %, para el componente Hib. Aún después de la serie primaria de tres dosis de la vacuna pentavalente y los refuerzos de DPT a los 2 y 4 años de edad, la inmunidad no es vitalicia para tétanos, y difteria, por lo que se recomienda un refuerzo de la vacuna Tdcada 10 años.

4.8.10 Indicación de la vacuna pentavalente

- Se utiliza para la prevención de la difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B e infecciones invasivas producidas por *H. influenzae* del tipo b, se recomienda su aplicación a partir de los 2 meses de edad.

4.8.11 Efectos adversos

- Los efectos adversos pueden ser locales y sistémicos. Los locales se presentan en el 5 a 10 % de los vacunados, ocurren en el transcurso de las 24 a 48 horas posteriores a la vacunación y pueden ser: dolor, induración, enrojecimiento y calor en el sitio de aplicación.
- Los sistémicos se presentan dentro de las 48 horas después de la vacunación, se han notificado fiebre en el 40% de los vacunados, en el 5 % llanto persistente e incontrolable



por más de tres horas, somnolencia, irritabilidad y malestar general. En menos del 3% cefalea, convulsiones, calosfrío, mialgias y artralgias.

4.8.12 Dosis e intervalo de aplicación de la vacuna pentavalente

- El esquema primario es de tres dosis, con intervalo de dos meses entre cada una. Debe aplicarse de manera ideal a los dos, cuatro y seis meses de edad, por vía intramuscular profunda. Además del esquema primario, se requiere la aplicación de dos dosis de refuerzo con vacuna DPT a los dos y cuatro años de edad.

4.8.13 Precauciones se deben tener

- La inmunogenicidad de la vacuna puede afectarse si la persona se encuentra bajo tratamiento con inmunosupresores. La vacuna no debe mezclarse con otras vacunas inyectables excepto el liofilizado de Hib. La administración intravenosa puede producir choque anafiláctico. La administración intradérmica o subcutánea reduce la respuesta inmune.

4.8.14 Edad a la que se aplica la vacuna

- A los 2, 4 y 6 meses de edad, además se aplican dos refuerzos con DPT a los 2 y 4 años de edad. Se aplica intramuscular en el muslo.

4.8.15 Recomendaciones

- En caso de que el niño presente fiebre, ésta se debe controlar, descubriendo su cuerpo, ofreciendo agua, aplicando compresas de agua en su cabeza o bañarlo con agua tibia hasta que cese la fiebre. No proporcionar mejoraditos o disprinas junior.

4.8.16 Eficacia de la vacuna

- Con tres dosis se confiere una protección para los toxoides diftérico y tetánico cercana al 100%, para la fracción pertussis es superior al 80%, para el antígeno de superficie de la hepatitis B de 95 a 98% y para Hib superior al 95%.

4.8.17 Dosis y vía de administración

- 0.5 ml. intramuscular en cara externa del muslo.

4.9 VACUNA CONTRA LA GRIPE

La **vacuna contra la gripe**, también conocida como **vacuna contra la influenza** o **vacuna antigripal**, es una vacuna anual para proteger del virus altamente mutable de la gripe. Precisamente por su alta mutabilidad la vacuna debe comenzar a desarrollarse mucho antes de saberse la cepa o cepas concretas mayoritarias el siguiente invierno, de ahí su relativamente baja eficacia. La Organización Mundial de la Salud advierte que la vacunación antigripal es más eficaz "cuando hay una buena concordancia entre los virus vacúnales y los virus circulantes", y que "[l]os virus de la gripe sufren cambios constantes". Existe, por tanto, una Red Mundial de Vigilancia de la Gripe, formada por Centros Nacionales de Gripe de todo el mundo, cuya aspiración es detectar los virus gripales circulantes en seres humanos.

4.9.1 Recomendaciones de vacunación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) «la mayoría de los afectados [por la gripe] se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de recibir tratamiento médico. Sin embargo, en niños pequeños, personas de edad avanzada y personas aquejadas de otras afecciones médicas graves, la infección puede conllevar graves complicaciones de la enfermedad subyacente, provocar neumonía o causar la muerte». Por ello recomienda la vacunación anual de los siguientes grupos de personas (por orden de prioridad):

- Quienes viven en residencias asistidas (discapacitados).
- Ancianos.
- Personas con enfermedades crónicas.
- Otros grupos en riesgo: embarazadas, profesionales sanitarios, trabajadores con funciones sociales esenciales y niños de 6 meses a 7 años.

4.9.2 Vacunas comerciales existentes

- FluMist
- Fluzone

4.9.3 Eficacia

Una vacuna funciona al exponer un inmunógeno ante el sistema inmune para desatar una respuesta, lo que se conoce como inmunización. La eficacia de una vacuna se define por la inmunidad que aporta una vacuna contra una infección y a menudo se mide por medio de la detección de anticuerpos protectores en la sangre.

El desarrollo de inmunidad ante la polio bloquea la transmisión de persona a persona del poliovirus salvaje, de tal forma que protege tanto a quien recibe la vacuna como a sus contactos. Debido

a que no hay un estado de portador de largo plazo en individuos inmunocompetentes, los poliovirus no tienen un reservorio no primate en la naturaleza, y la sobrevivencia del virus en el ambiente depende esencialmente de la transmisión de persona a persona. Es decir que al interrumpir la transmisión del virus mediante la vacunación, el virus no sobrevive en el ambiente. Este es el paso más importante en la erradicación de la poliomielitis.

Tras dos dosis de vacuna de virus inactivados o vacuna Salk, al menos el 99% de los individuos desarrollan anticuerpos contra los 3 serotipos de poliovirus y más del 99% son inmunes ante los poliovirus con tres dosis.

Una dosis única de vacuna de virus vivos atenuados o vacuna Sabin produce inmunidad contra los tres serotipos de poliovirus en el 50% de los individuos. Tres dosis de vacuna de virus atenuados llevan a la generación de anticuerpos protectores contra los tres serotipos en más del 95% de los individuos.

La inmunidad generada por la OPV probablemente sea de por vida, mientras que la duración de la inmunidad generada por la IPV se desconoce aunque se cree que brinda protección por varios años.

4.9.4 Vía de administración

4.9.4.1 Administración de vacuna OPV o Sabin.

La ventaja que presenta la vacuna de virus vivos atenuados o vacuna Sabin es principalmente en relación a su vía de administración, ya que al vacunar a los individuos por vía oral se emula la infección natural por poliovirus salvajes. Esto permite que el virus atenuado proveniente de la vacuna se replique y genere una respuesta inmunológica a nivel intestinal, sin llegar a replicarse de forma eficiente en el tejido nervioso.

Por la vía de administración de la vacuna Sabin u OPV se logra además una inmunidad de manada. Los individuos vacunados recientemente liberan virus vivos atenuados en sus heces por algunos días después de la inmunización. Un miembro de la familia que no esté inmunizado pero que se exponga a este virus puede desarrollar inmunidad por contacto fecal-oral con las heces del individuo vacunado. Esto puede ser contraproducente en el caso de pacientes inmunodeficientes, es decir que tengan alteraciones en el sistema inmunitario que disminuyen su capacidad de respuesta, ya que pueden presentar reversión del estado de atenuación, activación del poliovirus y su replicación en el organismo sin una respuesta inmunológica que frene la infección. Los pacientes inmunodeficientes expuestos al poliovirus por medio de inmunidad por contacto pueden presentar complicaciones a causa de la vacuna.

Debido a que la vacuna de virus inactivados o vacuna Salk se administra inyectada por vía intramuscular, produce menor inmunidad a nivel intestinal. Por ello, es más probable que una persona

que ha recibido una vacuna de virus inactivados o IPV se infecte al contacto con poliovirus salvajes presentes en el medio ambiente.

4.9.4.2 ¿Qué vacuna emplear?

La diferencia en la generación de las respuestas inmunológicas contra el poliovirus determina en qué lugares y bajo qué situaciones se emplea cada vacuna.

En regiones en donde todavía existe poliovirus salvaje en el medio ambiente, es decir en los países en donde aún no se ha erradicado la poliomielitis, se prefiere la vacuna oral debido a que genera una mejor respuesta inmunológica contra el poliovirus salvaje y a la facilidad de administración de forma masiva en campañas de vacunación. Una de las principales limitaciones de esta vacuna es que tiene requerimientos estrictos en cuanto a su transporte y almacenamiento, lo cual representa un problema en regiones con temperaturas altas o en zonas aisladas. En las campañas de vacunación en las que se administra la vacuna oral u OPV, se transportan los viales en una hielera que se debe mantener a una temperatura de entre 2 y 8 °C. La dosis de OPV es de dos gotas por vía oral.

En regiones en donde ya no existe poliovirus salvaje en el medio ambiente, es decir países en donde la poliomielitis está erradicada, se prefiere la vacuna de virus inactivados o IPV. La respuesta inmunológica generada por la IPV es menor a nivel intestinal, por lo que brinda menor protección ante una infección natural por poliovirus. Además, la administración de la IPV es inyectada por vía intramuscular lo que la hace más complicada en campañas de vacunación masiva. La preferencia de la IPV por encima de la OPV en los países sin poliomielitis salvaje se debe a que la vacuna oral u OPV puede causar complicaciones por la reversión de la atenuación y activación del virus. En países en donde el riesgo de padecer poliomielitis por poliovirus salvaje, es decir por contagio e infección de la enfermedad y no como complicación de la vacunación, es prácticamente nulo se prefiere la vacunación con virus inactivados o IPV debido a que el riesgo de presentar la enfermedad por la vacunación es mayor al riesgo de presentar la enfermedad por infección natural.

4.9.5 Polio iatrogénica o inducida por la vacuna

La complicación más importante que presenta la vacuna oral, Sabin u OPV es que los virus atenuados pueden revertir su estado y volverse virulentos. La enfermedad clínica causada por el poliovirus derivado de la vacuna es indistinguible de la provocada por poliovirus salvajes.

La tasa de poliomielitis parálitica asociada a vacuna varía en función de la región, pero se calcula que se presenta en un caso por cada 750.000 individuos que reciben la vacuna. Es más probable que se presente en adultos que en niños y en sujetos inmunodeficientes, especialmente con alteraciones de los linfocitos B como agammaglobulinemia primaria o hipogammaglobulinemia ya que hay una

disminución del número de anticuerpos en la sangre. El riesgo en niños inmunocomprometidos es cerca de 7.000 veces mayor que el de niños sanos.

Se han reportado brotes de poliomielitis por poliovirus derivado de la vacuna en Bielorrusia (1965–1966), Egipto (1983–1993), La Española (2000–2001), Filipinas (2001), Madagascar (2001–2002) y en Haití. En el 2006 se reportó un brote en China y se han reportado casos en Camboya (2005–2006), Birmania (2006–2007), Irán (1995, 2005–2007), Siria, Kuwait y Egipto, mientras que en el norte de Nigeria hubo 69 reportados en el 2007.

La Organización Mundial de la Salud considera que los beneficios de la vacunación en contra de la poliomielitis sobrepasan por mucho los riesgos. La poliomielitis iatrogénica no se presenta en la vacunación con IPV debido a que estos virus están muertos y no vivos pero atenuados.

4.9.6 Esquema de vacunación

La primera dosis de la vacuna de poliomielitis se da poco tiempo después del nacimiento, usualmente entre el mes y los dos meses de vida, con una segunda dosis a los 4 meses. La tercera dosis se da entre los 6 y 18 meses y un refuerzo entre los 4 y los 6 años.

La vacuna empleada en Estados Unidos es la IPV o Salk ya que se discontinuó el uso de la OPV o Sabin en el 2000. En el 2002, salió al mercado Pediarix, una vacuna pentavalente que contiene 5 componentes, es decir la vacuna contra difteria, tétanos, pertussis, hepatitis B y poliomielitis.

4.10 REINO UNIDO

El esquema es el mismo que en Estados Unidos con las dos primeras dosis a los 2 y 4 meses, la tercera entre los 6 y 18 meses y un refuerzo entre los 4 y los 6 años. La vacuna empleada es la IPV o Salk, discontinuándose el uso de la OPV o Sabin en el 2004. Existe una vacuna de poliomielitis en la que se combina con las vacunas contra tétanos, difteria, pertussis y *Haemophilus influenza tipo b*.

4.11 MÉXICO

Se aplica la vacuna contra la poliomielitis a los 2, 4 y 6 meses con un refuerzo a los 12 a 18 meses y otro entre los 4 a 6 años. El esquema de vacunación en México fue modificado a principios del 2007 para reemplazar la administración de OPV o Sabin en el primer año de vida por IPV o Salk debido al riesgo de poliomielitis iatrogénica. Se mantiene el uso de OPV para las dosis siguientes ya que es más práctica la administración de OPV en campañas de vacunación masiva.

Las vacunas OPV o Sabin disponibles son de Glasgow Smith Kline y Aventis. Las vacunas IPV o Salk disponibles son de los mismos laboratorios y tienen una presentación combinada con otras vacunas que también se administran en el primer año de vida, como la vacuna DPT (difteria, tosferina y tétanos), la vacuna contra *Haemophilus influenza b* o la vacuna contra Hepatitis B.



En Cuba por campañas anuales a menores de 1 mes de nacido 3 años, 11 meses y 29 días, se reactiva al mes

4.12 VACUNA CONTRA LA POLIOMIELITIS

En todo el mundo, se emplean dos tipos de vacuna contra la poliomielitis. La primera fue desarrollada por Jonas Salk, probada por primera vez en 1952 y fue dada a conocer por Salk el 12 de abril de 1955. La vacuna Salk contra la poliomielitis consiste en una dosis inyectada de poliovirus inactivados o muertos. La segunda vacuna fue una vacuna oral desarrollada por Albert Sabin usando poliovirus atenuados. Los ensayos clínicos de la vacuna Sabin iniciaron en 1957 y fue autorizada en 1962.

Por medio del uso de las dos vacunas se ha logrado la erradicación de la poliomielitis en la mayor parte del mundo y se ha reducido la incidencia mundial de casos de 350.000 casos estimados en 1988 a menos de 2.000 casos en el año 2006.

4.12.1 Desarrollo de la vacuna contra la poliomielitis

En 1936, Maurice Brodie un asistente de investigación de la Universidad de Nueva York trató de producir una vacuna contra la poliomielitis a partir de virus inactivados por formaldehído procedentes de médula espinal de mono. Sus intentos iniciales fueron limitados por la dificultad de obtener una cantidad suficiente de virus. Brodie probó la vacuna sobre sí mismo y en varios de sus asistentes. Posteriormente le administró la vacuna a 3'000 niños, de los cuales muchos desarrollaron reacciones alérgicas, pero ninguno desarrolló inmunidad ante la poliomielitis.

John Kollmer, un patólogo de Philadelphia, afirma haber desarrollado una vacuna en ese mismo año, pero que no produjo inmunidad y fue acusada de ser la responsable de un número de casos de poliomielitis, algunos de ellos fatales.

En 1948, un grupo dirigido por John Enders en el Children's Hospital de Boston cultivó exitosamente poliovirus en tejido humano en el laboratorio. Este logro facilitó la investigación de la vacuna contra la poliomielitis y eventualmente permitió el desarrollo de vacunas contra la polio. Enders y sus colegas, Thomas H. Weller y Frederick C. Robbins, fueron reconocidos por su labor con un Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1954.

Otros descubrimientos importantes que llevaron al desarrollo de las vacunas contra la polio fueron:

- la identificación de tres serotipos de poliovirus (Poliovirus tipo 1 (PV1 o Mahoney), PV2 (Lansing), y PV3 (Leon))

- la identificación de la necesidad de presencia del virus en la sangre para producir parálisis
- la demostración de que la administración de anticuerpos bajo la forma de gamaglobulina protege contra la polio paralítica.

En 1952 y 1953, hubo un brote de entre 58'000 y 350'000 casos de polio en Estados Unidos, por encima de los usuales 20'000 casos anuales. Durante esta epidemia de polio, los laboratorios farmacéuticos, tales como los laboratorios Lederle en Nueva York, invirtieron millones de dólares en encontrar y lanzar al mercado una vacuna.

El virólogo e inmunólogo polaco Hilary Koprowski, que trabajaba en Lederle, afirma haber creado en 1950, la primera vacuna contra la poliomiелitis que tuvo resultados positivos. Sin embargo, su vacuna, una vacuna oral de virus vivos atenuados, se encontraba todavía en fases de investigación y no iba a estar lista para lanzarse al mercado sino hasta 5 años después de que la vacuna de Jonas Salk (una vacuna inyectable de virus muertos) alcanzara el mercado. Las muestras de virus atenuados que empleó Albert Sabin para crear su vacuna oral contra la polio le fueron dadas por Hilary Koprowski. La vacuna de Koprowski eventualmente se probó, pero los resultados fueron un fracaso. Después de que el virus atenuado penetraba al organismo, a veces se revertía a un estado virulento. Sin embargo, entre 1957 y 1960, se hicieron pruebas a gran escala en el Congo con resultados controversiales.

4.12.2 Vacuna Salk de virus inactivados

La primera vacuna contra la poliomiелitis que tuvo resultados positivos fue desarrollada en 1952 por Jonas Salk en la Universidad de Pittsburgh.

La vacuna Salk fue autorizada en 1955 y se iniciaron inmediatamente campañas de vacunación para niños. En 1954, se probó la vacuna en la Arsenal Elementary School y en la Watson Home for Children en Pittsburgh, Pennsylvania. La vacuna Salk se empleó en una prueba llamada el Francis Field Trial, encabezado por Thomas Francis. Este ensayo, que fue el experimento médico más grande en la historia, inició con cerca de 4'000 niños en la Franklin Sherman Elementary School en McLean, Virginia y eventualmente involucraría a 1'800'000 niños en 44 estados de Estados Unidos. Al final del estudio, cerca de 440'000 niños recibieron una o más inyecciones de la vacuna, cerca de 210'000 niños recibieron un placebo de medio de cultivo no nocivo y 1'200'000 de niños no recibieron vacuna y sirvieron como el grupo de control para comparar las tasas de polio en este grupo con las de los niños que recibieron las inyecciones. Los resultados fueron anunciados el 12 de abril de 1955 y se determinó que la vacuna Salk había sido efectiva en un 60 a 70% contra el poliovirus tipo 1, más de 90% efectiva contra el poliovirus tipo 2 y 3 y efectiva en un 94% contra el desarrollo de polio bulbar.

Tras una campaña de vacunación en masa promovida por March of the Dimes, una fundación de caridad que en ese momento luchaba contra la parálisis infantil por poliomiелitis, el número anual de casos de polio bajó a 5'600 para 1957. La vacuna Salk fue empleada en Estados Unidos hasta inicios

de los 1960s. Una vacuna Salk con mayor potencia fue autorizada en Estados Unidos en noviembre de 1955 y es actualmente la vacuna de elección en este país.

4.12.3 Vacuna Sabin de virus vivos atenuados

Poster de 1963 con la mascota estadounidense del sistema de salud pública "Wellbee", animando al público a recibir la vacuna Sabin.

Ocho años después del éxito de Salk, Albert Sabin desarrolló la vacuna oral contra la poliomiélitis u OPV (oral poliovirus vaccine). En 1961, se autorizó la vacuna oral monovalente contra poliovirus tipo 1 y 2 y en 1962, se autorizó la vacuna oral monovalente contra poliovirus tipo 3. En 1963, se autorizó la vacuna Sabin trivalente y se convirtió en la vacuna de elección en Estados Unidos y en otros países del mundo.

4.12.4 Resultados de la vacunación contra la poliomiélitis

Una segunda oleada de campañas de vacunación masiva con Sabin llevó a una disminución aún mayor en el número de casos de polio. La vacuna Salk es responsable de una disminución importante en el número de casos de poliomiélitis en Estados Unidos, sin embargo la vacuna Sabin fue quien permitió posteriormente la erradicación de la enfermedad.

Uno de los últimos casos de poliomiélitis paralíticas causadas por transmisión endémica del virus salvaje fue en 1979 en los Estados Unidos, cuando ocurrió un brote en miembros de la comunidad Amish en varios estados de la región norcentral de este país.

El último caso endémico de poliomiélitis en el continente americano fue en 1991, (el 23-08-1991 en el Perú por un virus salvaje) por lo que se considera a la enfermedad erradicada de América desde 1994.

4.13 VACUNA TRIPLE VÍRICA

Disminución de la incidencia de rubéola desde el comienzo del uso de los anticosectivos.

La vacuna triple vírica (SPR) es una mezcla de tres componentes virales atenuados, administrado por una inyección para la inmunización contra el sarampión, la parotiditis (paperas) y la rubeola. Por lo general se le administra a niños y niñas de aproximadamente 1 año de edad, con un refuerzo antes de comenzar la edad preescolar, entre los 4 y 5 años de edad. Es una vacuna usada de modo rutinario alrededor del mundo. Desde que se introdujo en sus versiones iniciales de los años 1970, más de 500 millones de dosis se han administrado en más de 60 países. Los efectos a largo plazo y la eficacia de la vacuna continúan siendo estudiados.

4.13.1 Efectividad

Disminución de la incidencia de sarampión desde el uso de la vacuna.

Antes de la distribución mundial de la vacuna contra el sarampión, la incidencia de esta enfermedad infecciosa era inevitable. En el presente, la incidencia de sarampión ha caído a menos del 1% de las personas menores de edad de 30 países que usan la vacuna rutinariamente.

Hasta ahora, los beneficios de la vacuna contra el sarampión en términos de prevención, discapacidad y muerte han sido bien documentados. En los Estados Unidos se ha estimado que la vacuna contra el sarampión ha prevenido unos 52 millones de casos nuevos, 17.400 casos de retraso mental y unas 5.200 muertes.^[2] Durante 1994 y 2004, una estrategia dirigida por la Organización Mundial de la Salud y la UNICEF mejorando la cobertura de la vacuna ha prevenido un estimado de 1,4 millones de muertes por sarampión a nivel mundial.

La parotiditis es otra enfermedad viral de la infancia que en un pasado fue muy común. La rubéola, por su parte, también ha disminuido desde el uso de la vacuna, en especial en la población de mujeres embarazadas de alto riesgo, el cual produce defectos congénitos en el recién nacido.

4.13.2 Calendario

La vacuna triple vírica contra el sarampión, parotiditis y rubéola se administra por vía subcutánea antes de los 2 años de vida, por lo general al cumplir un año de edad. Una segunda dosis de refuerzo es necesaria para alcanzar niveles satisfactorios de inmunidad e interrumpir la transmisión de los virus. El refuerzo puede ser dado al mes o al cabo de uno o más años, de acuerdo a las regulaciones individuales de cada país.

4.14 VACUNA SPRV

Se ha propuesto la combinación de la vacuna triple vírica con la vacuna contra la varicela con el fin de simplificar la administración de vacunas infantiles.

4.14.1 El sarampión



El **sarampión** es una enfermedad infecciosa exantemática como la rubéola y la varicela, bastante frecuente, especialmente en niños causada por un virus, específicamente un paramixovirus del género *Morbillivirus*. Se caracteriza por típicas manchas en la piel de color rojo (excemas) (exantema) así como fiebre y un estado general debilitado. También puede, en algunos casos de complicaciones, causar inflamación en los pulmones y el cerebro que amenazan la vida del paciente.

El sarampión usualmente dura de 4–12 días, durante los cuales no hay síntomas. Las personas infectadas permanecen contagiosas desde la aparición de los primeros síntomas hasta los 3–5 días después de la aparición del sarpullido.

El diagnóstico se hace por el cuadro clínico y la detección de anticuerpos en la sangre. No existe terapia específica para el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, se puede prevenir la enfermedad mediante la vacunación. La vacuna triple vírica SPR ha reducido el número de infecciones en el pasado. En la mayoría de los países, la enfermedad es de declaración obligatoria a las autoridades de salud social.

En 1998, la Asamblea Mundial de la Salud estableció el objetivo de la eliminación del sarampión indígena de la Región Europea en 2007, para poder certificar su eliminación antes de 2010.

4.14.2 Etiología

El ser humano es el único huésped del virus del sarampión, un virus de alrededor de 120-140 nanómetros con un ARN monocatenario, miembro de la familia de los paramixovirus (género *Morbillivirus*).

En la superficie del virus del sarampión se encuentran dos glicoproteínas: la hemaglutinina o *proteína H* y la proteína de fusión o *proteína F*, formando una matriz de proteínas superficiales. Las proteínas H y F son las proteínas responsables de la fusión del virus con la célula huésped y la inclusión dentro de éste. Los receptores de la célula humana son el CD150 o SLAM y en menor medida el CD46. La vacuna produce en el individuo anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la superficie del virus del sarampión, en particular, contra la proteína H.¹

La OMS ha reportado 23 genotipos o variantes genéticas, agrupados en ocho serotipos (A-H). La tasa de mutación de los genomas es comparativamente baja, por lo que las zonas geográficas de origen viral de la infección pueden ser reconstruidas con relativa facilidad. En Europa Central, por ejemplo, se han localizado los genotipos C2, D6 y D7. Los brotes de sarampión en Suiza y Baviera 2006/2007, por su parte, fueron causadas por el genotipo D5 proveniente de Tailandia o Camboya. Esto permitió la detección de una infección en cadena, de Suiza a Baviera y de allí a Austria y Hanóver. Además, por razón que en determinadas regiones geográficas sólo hay un serotipo estable, la combinación de elementos provenientes de la superficie del patógeno, permite la fabricación de una buena vacuna para la región.



El virus es muy sensible a factores externos tales como temperaturas elevadas, la radiación ultravioleta (luz), y debido a su envoltura vírica a muchos desinfectantes como 1% de hipoclorito de sodio, 70% etanol, glutaraldehído y formaldehído. En el ambiente puede ser infeccioso por solo dos horas.

4.14.3 Patogenia

La transmisión del virus del sarampión ocurre por contacto directo o por gotitas infectadas provenientes de alguien enfermo, quien permanece infeccioso tres a cinco días antes de la aparición de las erupciones hasta cuatro días después. El virus penetra en las células epiteliales de la mucosa de las vías respiratorias altas, como la orofaringe o, con menos frecuencia en la conjuntiva de los ojos. El virus llega al tejido linfoide y reticuloendotelial local en menos de 48 horas: amígdalas, adenoides, timo, bazo, etc. y al resto de las vías respiratorias altas, donde se reproduce originando una viremia inicial asintomática durante los primeros 4 días del contagio. Esto es por lo general acompañado de una breve aparición del virus en la sangre. Después de unos 5-7 días hay una segunda viremia, con la consiguiente infección de la piel y las vías respiratorias. Al décimo día del contagio se inicia la respuesta inmune del huésped y la producción del interferón, que disminuyen progresivamente la viremia, y aparece la erupción con el exantema característico y otro síntomas como tos y bronquitis aguda que definen el período exantemático de la enfermedad.

A través de la invasión del virus en los linfocitos T y un aumento de los niveles de sustancias mensajeras como las citoquinas, en particular, interleucina-4, se instala una debilidad inmune temporal del cuerpo. Durante esa fase, de aproximadamente cuatro a seis semanas, pueden aparecer infecciones secundarias.

El organismo se defiende sobre todo con una inmunidad de tipo celular: los linfocitos T citotóxicos y las células asesinas naturales. Los pacientes con inmunidad reducida, sobre la base de un debilitamiento de esta parte del sistema inmune, tienen un alto riesgo de infección por sarampión grave. Sin embargo, se ha demostrado que un sistema inmune debilitado, que abarca el área del sistema inmune humoral y no el celular, no conduce a un mayor riesgo de enfermedad. Con el inicio de las erupciones, aparecen anticuerpos, primero de la clase IgM y posteriormente de la clase IgG.

4.14.4 Cuadro clínico



4.14.5 Manchas de Koplik en la mucosa oral de un paciente.

El periodo de incubación es de aproximadamente 4-12 días (durante los cuales no hay síntomas). El primer síntoma suele ser la aparición de fiebre alta, por lo menos tres días, tos, coriza (nariz moqueante) y conjuntivitis (ojos rojos). La fiebre puede alcanzar los 40 °C (104 F). Las *manchas de Koplik* que aparecen dentro de la boca son patognomónicas (su aparición diagnostica la enfermedad) pero son efímeras, desapareciendo en unas 24 horas de haber aparecido.

Otro síntoma es la Exantema que aparece tres o cuatro días después de comenzar la fiebre, es una erupción cutánea de color rojizo que desaparece al presionar con el dedo. El característico exantema del sarampión es descrito como una erupción generalizada, maculopapular, que comienza 2-3 días después de la aparición de la fiebre y de la sintomatología catarral. Aparecen primero detrás de las orejas, se extiende luego progresivamente a la frente, mejillas, cuello, pecho, espalda, extremidades superiores, abdomen y, por último, a las extremidades inferiores, por lo que se dice que el brote sigue una dirección de cabeza a pies, con discreto picor. Al tercer día, el brote palidece; al cuarto, se vuelve de color pardusco, ya no se borra con la presión y la piel tiende a descamarse; desaparecer en el mismo orden que apareció. Por esa razón se suele decir que el sarpullido se "mancha", cambiando de color de rojo a café oscuro, antes de desaparecer.

La erupción y la fiebre desaparecen gradualmente durante el séptimo y décimo día, desapareciendo los últimos rastros de las erupciones generalmente a los 14 días, con descamación ostensible.

4.14.6 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico clínico de sarampión requiere una historia de fiebre por al menos de tres días consecutivos con al menos uno de los otros tres síntomas. La observación de las "Manchas de Koplik" es también un diagnóstico de sarampión.

Alternativamente, el diagnóstico del sarampión por vía de laboratorio se puede hacer mediante la confirmación de anticuerpos para el sarampión IgM, o el aislamiento del RNA del virus del sarampión desde especímenes respiratorios. En casos de infección de sarampión después de una falla

de la vacuna secundaria, los anticuerpos IgM podrían no estar presentes. En esos casos la confirmación serológica puede ser hecha mostrando aumentos en el anticuerpo IgG por Inmunoensayo enzimático o fijación de complemento.

Contacto positivo con otros pacientes que se sabe tienen sarampión aumenta la evidencia epidemiológica al diagnóstico.

No hay un tratamiento específico o terapia antiviral para el sarampión sin complicaciones. La mayor parte de los pacientes con sarampión sin complicaciones se recuperarán con descanso y tratamiento de ayuda.

Algunos pacientes desarrollarán neumonía como una secuela al sarampión. Histológicamente, una célula única puede encontrarse en la región paracortical de los nódulos linfáticos hiperplásticos en pacientes afectados con su condición. Esta célula, conocida como la célula Warthin-Finkeldey, es una gigante multinucleada con citoplasma eosinofílico e inclusiones nucleares. Aquellas personas que hayan tenido una infección de sarampión activa o que hayan sido vacunados contra la enfermedad tienen inmunidad contra dicha afección.

4.14.7 Transmisión

El sarampión es un patógeno de transmisión aérea altamente contagioso, el cual se propaga primordialmente a través del sistema respiratorio. El virus es transmitido en secreciones respiratorias, y puede ser pasado de persona a persona vía gotitas de Flugge que contienen partículas del virus, como las producidas por un paciente con tos. Una vez que la transmisión ocurre, el virus infecta las células epiteliales de su nuevo huésped, y pueden replicarse en el tracto urinario, el sistema linfático, la conjuntiva, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central.

4.14.8 Complicaciones





4.14.9 Células infectadas por el virus del sarampión.

Las complicaciones con el sarampión son relativamente comunes, que van desde la habitual y poco grave diarrea, a la neumonía, encefalitis, ulceración córnea que llevan a abrasión córnea.^[8] Las complicaciones son generalmente más severas en los adultos que se contagian por el virus.

El porcentaje de aproximadamente una muerte por cada mil casos. En los países en desarrollo con altos grados de malnutrición y servicios sanitarios pobres, donde el sarampión es más común, la cantidad de fatalidades es de un 10% aproximadamente. En pacientes inmunodeprimidos, el grado de fatalidad es de aproximadamente un 30%.

Una complicación rara, pero de extrema gravedad es la denominada Panencefalitis Esclerosante Subaguda (PEES) cuya incidencia es de 7/1000 casos de sarampión, aunque en países desarrollados es mínima y se diagnostican muy pocos casos al año. Suele aparecer unos 7 años después del sarampión y es más prevalente en niños que se afectaron por primariamente antes de los 2 años. Ocurre cuando un virus defectivo, es decir cuya síntesis de proteína M está disminuida, sobrevive en las células del cerebro y actúa como virus lento. Sus síntomas son, cambios de personalidad, cambios del comportamiento y la memoria, seguidos de contracciones bruscas fasciculadas, así como ceguera.

4.14.10 Inmunización y salud pública

El sarampión es una enfermedad infecciosa significativa porque, aunque la tasa de complicaciones no es alta, la enfermedad en sí misma es tan infecciosa que el gran número de personas que sufrirían complicaciones en un brote entre las personas no-inmunes saturarían rápidamente los recursos hospitalarios disponibles. Si las tasas de vacunación caen, el número de personas no-inmunes en una comunidad aumentan, por tanto, el riesgo de un brote de sarampión aumenta...

En los países desarrollados, la mayor parte de los niños están inmunizados contra el sarampión a la edad de 18 meses, generalmente como parte de la vacuna triple vírica SPR (sarampión, paperas y rubéola). La vacunación no se aplica antes ya que los niños menores de 18 meses retienen inmunoglobulinas anti-sarampiónicas (anticuerpos) transmitidos de la madre durante el embarazo. Un refuerzo de la vacuna se debe recibir entre los cuatro y los cinco años. Las tasas de vacunación han sido suficientemente altas para hacer al sarampión relativamente poco común. Incluso un solo caso en un dormitorio universitario, o escenario similar, genera un programa local de vacunación, en caso de que cualquiera de las personas expuestas no sean inmunes.

Las poblaciones no vacunadas enfrentan el riesgo constante de la enfermedad. Después de que las tasas de vacunación bajaron en el norte de Nigeria a principios de los años 2000 debido a objeciones políticas y religiosas, el número de casos aumentó significativamente, y cientos de niños murieron. En 2005 un brote de sarampión en Indiana fue atribuido a niños cuyos padres se negaron a la vacunación. A principio de los años 2000, la controversia de la vacuna SPR en el Reino Unido con referencia a un

lazo potencial entre la vacuna combinada SPR y el autismo provocó un regreso de las "fiestas de sarampión", en las que los padres infectan a los niños con sarampión de manera deliberada para reforzar la inmunidad del niño sin una inyección. Esta práctica presenta muchos riesgos a la salud del niño, y ha sido desaconsejado por las autoridades de salud pública. Evidencia científica no provee apoyo para la hipótesis de que la SPR sea una causa del autismo. Tasas decayentes de inmunización en el Reino Unido son la causa probable de un aumento significativo en los casos de sarampión, presentando un aumento constante en el número de casos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sarampión es la primera causa de muerte infantil prevenible por vacunación.

A nivel mundial, la tasa de mortalidad ha sido significativamente reducido por los signatarios de la Iniciativa Sarampión: la Cruz Roja Americana, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), la Fundación de las Naciones Unidas, UNICEF y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Globalmente, las muertes por sarampión han bajado en 60%, desde unas estimadas 873.000 muertes en 1999 hasta 345.000 en el 2005. África ha tenido el mayor éxito entre todos, con las muestes anuales por sarampión cayendo en 75% en sólo 5 años, desde unas 506.000 hasta unas 126.000.

El comunicado de prensa lanzado en conjunto por la Iniciativa Sarampión arroja luz sobre otro beneficio de la lucha contra el sarampión: "Las campañas de vacunación contra el sarampión están contribuyendo a la reducción de las muertes infantiles por otras causas. Se han convertido un canal para la entrega de otros implementos salvavidas, tales como redes para las camas para proteger contra la malaria, medicina desparasitante y suplementos de vitamina A. Combinar la inmunización contra el sarampión con otros suplementos de salud es una contribución al logro del Objetivo del Milenio #4: una reducción de dos tercios en las muertes infantiles entre 1990 y 2015."

Una vez contraída y curada la enfermedad, el cuerpo adquiere inmunidad permanente.

4.14.11 Erradicación mundial

En 2007, Japón se ha convertido en un nido para el sarampión. Japón ha sufrido de un número récord de casos, y un número de universidades y otras instituciones en el país han cerrado en un intento de contener el brote.

En los años 1990, los gobiernos americanos, junto con la Organización Panamericana de la Salud, lanzaron un plan para erradicar las tres enfermedades para las que sirve la SPR - sarampión, paperas y rubéola - de la región.

El sarampión endémico ha sido eliminado de Norte, Centro y Sudamérica; el último caso endémico en la región fue reportado el 12 de noviembre de 2002.

De cualquier manera, los brotes siguen ocurriendo tras la importación de virus de sarampión de otras regiones mundiales. Por ejemplo, en junio de 2006, hubo un brote en Boston que resultó de un residente que había viajado a India. En el 2005, hubo otro brote en una población no-inmunizada de Indiana e Illinois, transmitida por una niña de Indiana que visitó Rumania sin haber sido vacunada. En Michigan, en el otoño de 2007, un caso confirmado de sarampión ocurrió en una niña que había sido vacunada y que aparentemente lo contrajo en el exterior. Hubo por lo menos otros 6 casos en los que se sospechó su presencia, todos entre niños que habían sido vacunados.

En agosto del año 2010, se reportaron casos de sarampión en Argentina, en la provincia de Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, los cuales se presumen que fueron contagiados por personas que asistieron a la Copa Mundial de fútbol de Sudáfrica 2010.

En agosto y septiembre de 2011, se confirmaron 7 casos en Barranquilla, Colombia, luego de muchos años sin aparecer brotes de la enfermedad. el gobierno colombiano inicio un plan de vacunación de 8 millones de dosis en las principales ciudades de la costa y Bogotá. Según declaraciones del gobierno se debió al transito de extranjeros en consecuencia de la Copa Mundial sub 20 de la fifa Colombia 2011.

Aunque las organizaciones más pequeñas han propuesto una erradicación global del sarampión, paperas y rubéola,^[17] aún no hay planes serios, al menos, hasta la erradicación mundial de la poliomielitis.

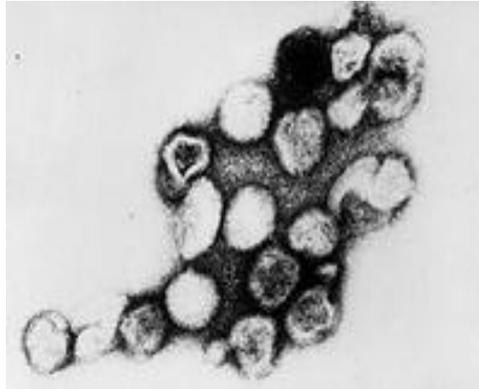
4.15 RUBÉOLA



La **rubéola** o **rubeola** es una enfermedad infecciosa de poca gravedad (generalmente afecta a los niños) causada por el virus de la rubéola; un virus de ARN perteneciente al género Rubivirus de la Familia Togaviridae. Sólo al ser contraída por la madre durante el embarazo, supone una grave amenaza para el feto; con abortos espontáneos en el 20% de los casos. Se caracteriza por una erupción en la piel, la inflamación de las glándulas y, especialmente en los adultos, dolores en las articulaciones.

Por lo general la erupción en la piel dura unos tres días y puede presentarse acompañada de una ligera fiebre. Hasta la mitad de las personas afectadas no presenta ningún síntoma en absoluto.

4.15.1 Epidemiología



4.15.2 Imagen del virus de la rubéola al microscopio electrónico

El último brote epidémico sucedió durante los años 1964 y 1965, en estos años nacieron más de 20.000 niños con defectos congénitos. En este brote epidémico se dieron al menos 10.000 abortos y numerosos partos de fetos sin vida solo en los Estados Unidos.

4.15.3 Etiología

La enfermedad es causada por el virus de la rubéola, un togavirus que se desarrolla en una sola cadena genómica de ARN. El virus es transmitido por vía respiratoria y se replica en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos. El virus aparece en la sangre a los 5 o 7 días después del contagio y se dispersa por todo el cuerpo. Además es capaz de cruzar la placenta e infectar al feto cuando se está desarrollando y detener la multiplicación celular de las células del feto provocándole la muerte.

4.15.4 Patogenia

Se transmite entre personas a través de estornudos, tos o el contacto con superficies contaminadas (pañuelos, vasos, o manos). La posibilidad de que una persona no vacunada adquiera la enfermedad si convive con alguien que la tiene es del 90%. Cuando el virus se introduce en el organismo, pasa a la sangre atacando a los glóbulos blancos, que a su vez transmiten la infección a las vías respiratorias, la piel y otros órganos. Una vez que se padece la enfermedad, el paciente adquiere inmunidad permanente, por lo que no vuelve a ser atacado por el virus.

El periodo de incubación de la enfermedad (tiempo que transcurre desde que entra en contacto con una persona enferma hasta que comienzan a desarrollarse los síntomas) suele oscilar entre dos y tres semanas. A su vez, una persona infectada por el virus de la rubéola puede transmitir la enfermedad

a otras personas dos días antes de que los síntomas se muestren, no desapareciendo el riesgo de contagio hasta una semana después de la aparición de los signos de la enfermedad.

4.15.5 Cuadro clínico



4.15.6 Piel mostrando signos más suaves de rubéola

La rubéola se caracteriza por la aparición de pequeñas erupciones en la piel de un color rosáceo que se inician en la cabeza y progresan hacia los pies, haciéndose más intensa en el tronco, que en algunos pacientes puede producir picazón y suelen desaparecer en pocos días.

Las erupciones suelen mostrarse uno o dos días después del contagio. Junto a las manchas rojizas, los síntomas de la rubéola son bastante similares a los de un síndrome gripal, con malestar general, fiebre poco intensa, enrojecimiento de los ojos, dolor de garganta (faringitis) e inflamación dolorosa de ganglios alrededor de la nuca y en la región posterior de las orejas; conjuntivitis.

Mientras que en los niños la rubéola suele revestir escasa gravedad, acompañándose algunas veces de otitis (infecciones de oídos), es más frecuente la complicación de la enfermedad entre los adultos que la padecen, que pueden sufrir otras patologías más graves provocadas por bacterias, como neumonía o encefalitis (en uno de cada 1000 casos). Esta última consiste en una infección que afecta al cerebro y conlleva un riesgo inmediato de coma, retraso mental a largo plazo, epilepsia e incluso muerte del paciente.

Los síntomas incluyen:

- adenopatías (ganglios inflamados) por lapsos de hasta una semana
- fiebre (que rara vez excede los 38 °C ó 100,4 °F)
- irritación (usualmente en el área de la cara, aunque también se extiende al tronco y extremidades. Tiene la apariencia de manchas rosadas debajo de la piel. Las manchas se manifiestan en el primer o tercer día de la enfermedad, pero desaparece al cabo de unos días, sin dejar daños permanentes)

- la señal de Forchheimer ocurre en el 20% de los casos, y se caracteriza por vesículas rojas pequeñas en el paladar
- piel reseca
- inflamación de los ojos
- congestión nasal
- dolor e inflamación en las articulaciones
- dolor en los testículos
- pérdida de apetito
- dolor de cabeza

4.15.6.1 Diagnóstico

El diagnóstico de la rubéola es difícil ya que las erupciones en la piel suelen ser poco intensas y de escasa duración. No obstante, se puede conocer mediante un análisis de sangre (serología) si la persona ya ha padecido la enfermedad y por tanto es inmune. Uno de los principales exámenes de laboratorio que se realizan son IgM e IgG; y la prueba del hemogramay células E positivas.

4.15.6.2 Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la rubéola. La actuación de los especialistas durante la enfermedad suele centrarse en el control de los síntomas y va dirigida a mitigar la fiebre y el malestar general, como si se tratara de un proceso gripal. Se recomienda reposo y el aislamiento del paciente para evitar nuevos contagios. Hay que acudir al pediatra si el niño con rubéola respira con dificultad o la tos dura más de cuatro o cinco días. Se administran antibióticos en caso de infecciones bacterianas (otitis o neumonía).

Normalmente, los síntomas son tratados con paracetamol hasta que la enfermedad termina por desaparecer. Sin embargo, no hay tratamientos disponibles para la rubéola congénita.

4.15.6.3 Rubéola congénita

Los problemas más graves asociados a la rubéola suelen presentarse en mujeres embarazadas que contraen la enfermedad en las 20 primeras semanas de embarazo o en los meses anteriores a la gestación. En estos casos existe un alto riesgo de que el embrión se contagie y desarrolle el "*Síndrome de rubéola congénita*", que puede provocar la aparición de defectos congénitos en el niño, tales como pérdida de visión y ceguera, pérdida de audición, patologías cardíacas, discapacidad cognitiva y parálisis cerebral o dificultades a la hora de empezar a caminar.

Posterior a las 20 semanas de embarazo, al encontrarse el feto prácticamente desarrollado, los riesgos anteriores de malformaciones son casi nulos.



Los bebés con este síndrome pueden presentar bajo peso al nacer, diarrea, neumonía y meningitis. Las primeras 8 semanas de gestación son las más susceptibles para el embrión, con mayor probabilidad de defectos congénitos, ya que es una época muy importante del desarrollo prenatal, con numerosos órganos y sistemas en plena formación, que pueden verse dañados por el virus.

Los especialistas recomiendan que las mujeres en edad fértil estén inmunizadas contra la enfermedad para evitar el "*Síndrome de rubéola congénita*", o someterse a un análisis antes del embarazo con el fin de detectar la presencia de anticuerpos (defensas) contra la rubéola. La vacuna no se debe administrar durante el embarazo ni en los tres meses anteriores a la concepción y las mujeres embarazadas deben mantenerse alejadas de personas con rubéola.

4.15.6.4 Prevención

La vacuna triple vírica (MMR), que protege frente a la rubéola, el sarampión y las paperas, se muestra eficaz y segura en casi la totalidad de las personas a las que se les administra. La cantidad de casos ha disminuido desde que se desarrolló una vacuna en 1969, pero la disminución de la cantidad de personas que tomaron la vacuna MMR (por ejemplo, en países como el Reino Unido), dan lugar a un posible aumento en la incidencia de la enfermedad. Es una vacuna combinada que se recomienda en la niñez. Es aconsejable administrar la primera dosis cuando el niño cumple 15 meses, en algunos países se inicia la inmunización a los 12 meses de edad, aunque en algunos casos no proporciona la inmunidad adecuada, por lo que se suele facilitar una segunda dosis antes de la escolarización (entre los cuatro y los seis años) o antes de la adolescencia (entre los once y los trece años). En cualquier caso, también se recomienda la vacunación en personas adultas que no recibieron la inmunización durante la infancia.

En la mayoría de los países occidentales, casi la totalidad de la población está vacunada contra la rubéola, tomando la primera dosis a los 12-15 meses de edad. Un refuerzo, que no es necesario en el caso concreto de la rubéola pero sí de los otros dos componentes de la vacuna, se requiere antes de que el niño cumpla 13 años. La vacuna provee de protección a lo largo de toda la vida, y entre sus efectos secundarios, se puede mencionar una artritis transitoria.

4.16 PAROTIDITIS



Parotiditis, popularmente denominada como **paperas**, es una enfermedad contagiosa que puede ser aguda o crónica, localizado fundamentalmente en una o ambas glándulas parótidas, que son glándulas salivales mayores ubicados detrás de las ramas ascendentes de la mandíbula. Es causado por un virus de los Paramyxoviridae, causando una enfermedad clásicamente de los niños y adolescentes, aunque puede también causar infecciones en adultos sensibles.^[1] Por lo general, la enfermedad produce inmunidad de por vida, por lo que puede ser prevenida por la administración de una vacuna, la vacuna triple vírica (SPR).

La parotiditis puede afectar a otras glándulas del cuerpo, el sistema nervioso central y los testículos. Las complicaciones más frecuentes son la meningitis y la inflamación testicular que puede llevar a la infertilidad. El tratamiento consiste en el alivio de los síntomas.

Una epidemia de parotiditis ocurrida en la isla de Tasos es descrita en la obra *Epidemias*, de Hipócrates, escrita aproximadamente entre los años 475 y 466 a. C.

4.16.1 Epidemiología

Es una enfermedad viral poliglandular, común en la infancia, pero no exenta de presentarse en la edad adulta, en cuyo caso se caracteriza por producir inflamación de las glándulas parótidas (principalmente, aunque afecta otras glándulas del cuerpo). Antes de la introducción de la vacunación universal, la parotiditis era una enfermedad que una vez fue endémica en todo el mundo, afectaba a la mayoría de los niños entre 2 y 15 años de vida, con aproximadamente un 90% de adultos jóvenes con una serología positiva. Desde la introducción de la vacuna, la incidencia disminuyó bruscamente con solo ocasionales brotes de la enfermedad en Latinoamérica. Actualmente su incidencia aumenta a finales del invierno y durante la primavera en climas templados, en particular entre instituciones de acogida colectiva de niños, como las guarderías. Con un periodo de incubación de 14-21 días, siendo más contagiosa unos 4 días antes de la inflamación visible de las parótidas. Se transmite por contacto

con gotitas de saliva en el aire procedentes de un individuo infectado y, en menor medida, la infección puede propagarse a través de la orina.

La vacunación ha eliminado prácticamente las formas de la infancia y, paradójicamente, ha aumentado el número de casos en adultos jóvenes que a menudo reciben la vacunación de manera incompleta (sin la dosis de recuerdo), pero a veces por administración incorrecta.

4.16.2 Secuenciación y genotipado

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el genotipado del virus de la parotiditis para llevar a cabo planes de vigilancia epidemiológica. Este genotipado se realiza siguiendo los procedimientos estándar basados en la secuenciación del gen que codifica la proteína hidrofóbica de pequeño tamaño, denominada SH (del inglés Small Hydrofobic).

La variación genética en el gen SH ha llevado a la caracterización de los 12 genotipos que son reconocidos por la OMS.

Aunque la OMS recomienda la determinación del genotipo como una herramienta para la vigilancia epidemiológica de las paperas, los datos sobre los genotipos circulantes de parotiditis son limitados. Estos datos son de crucial importancia para evaluar los patrones de propagación del virus. En el caso de los genotipos circulantes en España, se han descrito recientemente la serie completa de datos que revelan las cepas de este virus. La región pequeña región hidrofóbica (proteína SH) fue secuenciada en 237 cepas detectadas del virus de las paperas (MuV), identificadas, entre 1996 y 2007, en varias regiones de España. Seis diferentes genotipos se identificaron: A, C, D (D1), G (G1, G2), H (H1, H2), y J). El genotipo H1 fue predominante durante la epidemia de 1999-2003, pero fue reemplazado por el genotipo G1 en la epidemia de 2005-2007. La misma cepa del genotipo G1 detectado, a su vez, ha causado brotes concomitantes en diferentes partes del mundo (EE.UU., Canadá y Reino Unido), lo que demuestra su amplia distribución e importancia a nivel mundial. Los genotipos restantes (A, C, D o J) aparecieron en casos esporádicos o pequeños brotes limitados. Este patrón de circulación parece reflejar la circulación viral continua a nivel nacional a pesar de la alta cobertura de la vacuna que existe en España.^[10]

4.16.3 Etiología

El agente etiológico de la parotiditis infecciosa es un virus: el denominado Mixovirus parotiditis, un virus ARN que pertenece a la familia Paramyxoviridae, subfamilia Paramyxovirinae, género Rubulavirus. El hombre es el único reservorio de este agente patógeno. El virión tiene una configuración redondeada con un contorno irregular y mide aproximadamente 150 nm recubierto de una cápside lipídica. Sólo hay un serotipo con diferentes subtipos en todo el mundo, por lo que ni la enfermedad ni la respuesta serológica difieren. De modo que, cuando una persona se expone al virus y

enferma, obtendrá inmunidad por el resto de su vida. Es una enfermedad de las llamadas prevenibles por vacunación, ya que se cuenta con una vacuna, la cual suele aplicarse en combinación con la del sarampión y la rubéola (triple viral o MMR). Esta medida preventiva suele brindarse al cumplirse los 12 o 15 meses (en función del país y del esquema de vacunación) y confiere inmunidad permanente.

4.16.4 Clasificación

Las parotiditis agudas pueden ser:

- **Primarias:** En este grupo se incluye fundamentalmente la *parotiditis epidémica o paperas*, enfermedad contagiosa (infecciosa o transmisible, por gotitas) producida por un virus de la familia de los paramixovirus. Ataca preferentemente a niños de 5 a 16 años de edad, y se caracteriza por el aumento de tamaño de las glándulas salivales, casi siempre de las parótidas, que se ubican a ambos lados de las ramas ascendentes de la mandíbula. En los adultos y jóvenes puede extenderse a los testículos u ovarios. Los testículos pueden duplicar su tamaño.
- **Secundarias:** Suelen ser bacterianas y en general suelen aparecer en
- pacientes con algún tipo de estado de inmunosupresión.

4.16.5 Cuadro clínico

Paciente masculino de 5 años de edad con el característico aumento de volumen en el cuello por parotiditis.

Se calcula que entre el 20% y el 30% de los casos son asintomáticos y la infección sólo puede establecerse por la detección de anticuerpos en la sangre. Cuando aparecen, los síntomas iniciales de la parotiditis son dolor de cabeza, malestar general, fiebre ocasional no mayor a 38 °C y dolor mandibular, principalmente al tacto. Estas molestias se presentan poco antes de que aparezca la inflamación y edema facial, provocado por el crecimiento de las glándulas. El proceso generalmente inicia en las parótidas, y lo más frecuente es que no aumenten de tamaño las dos al mismo tiempo. Posteriormente pueden verse afectadas las glándulas salivales sublingual y submaxilares, incrementándose el dolor y el edema.

No se afectan en esta enfermedad únicamente las glándulas salivales: pueden verse afectados también el páncreas, los testículos (presentándose orquitis en un 25-40 por ciento de los varones postpuberales afectados) y los ovarios.

En el caso de la parotiditis infecciosa, al período de incubación, que dura entre 18 y 21 días, le sigue un cuadro leve de malestar general con una desagradable sensación en la garganta, provocada por el aumento de las parótidas y la sequedad bucal, porque disminuye la secreción de saliva. En los adolescentes, el cuadro puede complicarse cuando afecta a los testículos. Si la enfermedad es tratada

oportunamente, la curación es integral, pero en algunos casos puede producirse atrofia del testículo, con posterior esterilidad.

4.16.6 Diagnóstico

Las paperas son diagnosticadas clínicamente basadas en la clásica inflamación de las glándulas parotídeas. Esta inflamación puede ser uni- o bilateral, aunque cada vez es más frecuente encontrar casos en los que no está presente la inflamación de la parótida en todos los pacientes aquejados de paperas. Por otra parte, este síntoma puede estar presente en las infecciones por otros virus, por lo que se hace indispensable el diagnóstico diferencial en el laboratorio.

El diagnóstico de laboratorio ha sido clásicamente basado en la detección de IgM específica. Sin embargo, la sensibilidad de este marcador de diagnóstico disminuye drásticamente para el diagnóstico de la infección en los pacientes vacunados, que es la situación más frecuente en países con alta cobertura de vacunación. En consecuencia, en la actualidad, el diagnóstico de laboratorio debe complementarse con técnicas de detección viral directo como el aislamiento del virus en cultivo celular o la detección de ácidos nucleicos mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

Al igual que ocurre con la inflamación de las glándulas salivales, la amilasa sérica suele ser elevada. Una elevación en la lipasa sérica suele ser indicio de una pancreatitis.

4.16.7 Tratamiento

No existe un tratamiento que sea efectivo para curar la enfermedad. Se basa únicamente en la mejora de los síntomas, hasta que se cumpla la historia natural de la enfermedad. Entre las medidas generales, es necesario aislar al enfermo, para evitar mayor incidencia de casos, reposo durante el periodo febril y proporcionar a la persona afectada medicamentos para disminuir la sintomatología. Por ejemplo, la aplicación de compresas frías o calientes en el área del cuello y el uso de acetaminofén pueden ayudar a aliviar el dolor. No se debe dar aspirina a los niños con enfermedad viral debido al riesgo del síndrome de Reye.

Los casos que requieren principal cuidado y vigilancia son los siguientes:

1. En caso de meningitis, únicamente se emplea tratamiento sintomático. Al ser ésta una meningitis aséptica, los antibióticos no ofrecen mayor ventaja. Es necesario monitorizar las funciones vitales, prevenir el edema cerebral y mantener la vía aérea permeable.
2. En la orquitis debe suspenderse el escroto sobre un aditamento (suspensorio) de manera que los testículos no estén colgando. En los casos que cursen con dolor muy intenso, se puede emplear codeína o petidina, o un bloqueo local con procaína inyectada en el cordón

espermático. En ciertas situaciones incide sobre la túnica del saco escrotal para mejorar el edema y el dolor.

3. En la pancreatitis se recomienda vigilancia estrecha de las constantes vitales, mantenimiento del equilibrio ácido-base y la hidratación parenteral, aunada al ayuno.

En el caso de la parotiditis infecciosa, las medidas preventivas están destinadas a los adolescentes para evitar las complicaciones testiculares, y a los niños desnutridos y susceptibles.

4.16.8 Pronóstico

La enfermedad suele durar dos semanas; rara vez excede este tiempo, después de lo cual los pacientes generalmente se recuperan, incluso si hay otros órganos comprometidos. La muerte (generalmente por encefalitis u otras complicaciones graves) es excepcional. Muy ocasionalmente puede causar infertilidad en varones con afectación testicular.

4.16.9 Complicaciones

La parotiditis es una enfermedad generalmente benigna pero, en caso de no tenerse las precauciones y los cuidados apropiados (recomendados por un profesional médico), pueden aparecer complicaciones. Entre las más graves, encontramos la meningitis, sospechosa en un paciente con parotiditis que presenta somnolencia, rigidez de cuello (signo de Brudzinski) y cefalea, también la llamada encefalitis urliana. Otra complicación severa es la pancreatitis, la cual se manifiesta por dolor abdominal superior intenso e intolerancia a la vía oral. Puede haber, en algunos casos, crecimiento ovárico (ovaritis u ooforitis), tiroiditis, infarto testicular o priapismo (erección dolorosa del pene). La esterilidad es rara, y también puede haber, en pocos casos, neuritis, hepatitis, miocarditis, trombocitopenia, artralgia migratoria, fibroelastosis miocárdica.

Entre las complicaciones neurológicas raras, podemos encontrar la encefalitis, el síndrome de Guillain-Barré, la ataxia cerebral y la mielitis transversa. Éstas, si se presentan, lo harán después del periodo de convalecencia.

4.16.10 Profilaxis

La vacuna triple viral protege contra el sarampión, las paperas y la rubéola, y se debe aplicar una única dosis de la vacuna a los niños entre 12 a 15 meses de edad, como medida profiláctica, que confiere inmunidad activa. La vacuna se repite a la edad de 4 a 6 años o entre los 11 y 12 años, si no se había aplicado antes.

4.17 VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B

En los Estados Unidos la vacuna contra la hepatitis B es producida por GlaxoSmithKline.

La **vacuna contra la Hepatitis B** es una vacuna desarrollada para la prevención de una infección por hepatitis B. La vacuna contiene una de las proteínas de la envoltura del virus de la hepatitis B, el antígeno de superficie de la hepatitis B. Después del curso de tres dosis inyectadas, se espera que el sistema inmunitario haya creado anticuerpos contra el HBsAg y se hayan establecido en la circulación sanguínea. El anticuerpo formado se conoce como *anti-HBsAg* y provee memoria inmunitaria en contra de la hepatitis B, una enfermedad que causa graves daños al hígado.

4.17.1 Historia

La vacuna se preparó originalmente del plasma sanguíneo obtenido de pacientes con infecciones crónicas de hepatitis B. Sin embargo, las vacunas en el presente se fabrican usando ADN recombinante. Ambas formas de la vacuna son consideradas igualmente eficaces. Las vacunas de ADN recombinado consisten en proteínas producidas por cultivos de levaduras modificadas genéticamente. A diferencia de las vacunas derivadas del plasma humano, las vacunas por recombinación de ADN no se producen con el uso de células humanas o material proveniente de tejidos animales.

4.17.2 Hepatitis B

Una infección por hepatitis B puede causar hepatocarcinoma, una forma de cáncer del hígado. Por esa razón, las vacunas contra la hepatitis B son vacunas que previenen la aparición de cáncer. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, la vacuna contra la hepatitis B fue la primera vacuna en prevenir una forma de cáncer.

Los neonatos nacidos de madres con infecciones activas de hepatitis B deben recibir la vacuna para reducir el riesgo de transmisión madre a hijo(a) del virus. Inmediatamente después del nacimiento, es decir, dentro de las primeras 24 horas del parto, los recién nacidos deben ser vacunados con el HBsAg e inyectados con inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG). El calendario de la vacuna contra la hepatitis B en recién nacidos vacunados al nacimiento incluye una segunda dosis al mes o a los 2 meses y una tercera dosis a los seis meses de edad. En aquellos bebés que no reciben la primera dosis al nacer, pueden recibir la vacuna de la hepatitis B conjuntamente con otras vacunas infantiles de rutina a los 2 meses, 4 meses y la tercera dosis entre los 6 y 16 meses de vida.^[8] Los adolescentes o adultos que no hayan sido vacunados deben comenzar su serie de tres dosis de inmediato.

En varios países se recomienda la vacunación rutinaria de todo niño en contra de la hepatitis B. En países con una tasa elevada de infecciones por hepatitis B, la vacuna de recién nacidos ha reducido el riesgo de infección, así como una reducción significativa de cáncer del hígado. En muchas regiones del mundo, se requiere la administración de la vacuna a personal de la salud y de laboratorios.

4.17.3 Respuesta inmunitaria

Seguido el curso primario de tres dosis, se realiza una prueba de sangre en un intervalo de 1-4 meses para establecer si se ha instalado una respuesta inmune adecuada, definida con niveles de anticuerpos anti-HBsAg por encima de 100 mIU/mL. Se espera una respuesta completa de este tipo en aproximadamente 85-90% de los vacunados.

Una concentración de anticuerpo entre 10 and 100 mIU/mL se considera una respuesta inadecuada y se recomienda que dichos individuos reciban una dosis adicional sin que se requiera de ellos pruebas de sangre adicionales. Aquellos que no responden a la vacuna, es decir, cuyos niveles de anticuerpos sanguíneos son menores de 10 mIU/ml, deberían ser examinados para descartar una infección por hepatitis B en el presente o el pasado y deben repetir el curso de inmunización contra el virus, así como una re-evaluación de sus niveles de anticuerpos al cabo de 1-4 meses después del segundo curso de la vacuna. Quienes aún no reaccionen con la vacuna, requerirán de la inmunoglobulina (HBIG) si llegasen a estar expuestos al virus de la hepatitis B en un futuro.

Las respuestas inadecuadas se asocian por lo general con una edad mayor a los 40 años, obesidad, el tabaquismo^[12] e igualmente en alcoholismo especialmente con alguna enfermedad del hígado avanzada. Aquellos individuos inmunosuprimidos o en diálisis renal puede que respondan menos y que requieran dosis más frecuentes o de mayor concentración. Se sabe de al menos un estudio en el que se evidencia que la vacuna es menos efectiva en pacientes con VIH.

4.17.4 Duración de la protección

Aunque inicialmente se pensó malamente que la vacuna de la hepatitis B no conferiría protección indefinida, se considera ahora que ese ya no es el caso. Reportes previos sugerían que la vacuna proveería cobertura efectiva entre 5 y 7 años, sin embargo, se ha evidenciado inmunidad de larga data proveniente de la memoria inmunitaria más allá de la pérdida de valores detectables del anticuerpo, de modo que ya no se requiere que se hagan pruebas de concentración del anticuerpo ni que se otorguen dosis adicionales de la vacuna en individuos efectivamente vacunados e inmunocompetentes. Con el paso del tiempo, se ha demostrado que la protección puede durar un mínimo de 25 años en aquellos en que se ha demostrado una respuesta inmune inicial adecuada al curso primario de vacunación, aunque en algunos países se sugiere que los profesionales de salud reciban una dosis adicional al cabo de 5 años de la última dosis de la vacunación primaria.

4.17.5 Reacciones adversas

Los efectos secundarios graves por razón de la vacuna contra la hepatitis B son poco frecuentes y en casi todos los casos se deben a una reacción alérgica a algún componente de la vacuna. No se debe continuar la serie de dosis si se presenta una hipersensibilidad a la vacuna en alguna de sus dosis. Si el

individuo, en especial un niño se presenta con una enfermedad más grave que un resfriado, debe posponerse la vacuna contra la hepatitis B. Por lo general, no se ven secuelas y ocasionalmente puede aparecer una fiebre leve que no debe extenderse más de 24 horas. Cualquier eventualidad de riesgo debe ser consultada con un profesional de la salud capacitado. Sin embargo, varios estudios han relacionado la vacunación contra la hepatitis B y la aparición de esclerosis múltiple, aumentando el riesgo en los tres años posteriores a la vacunación según un estudio del 2004. No obstante, muchos expertos no apoyan el estudio por sus métodos utilizados.

4.18 VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La **vacuna contra el VPH (virus del papiloma humano)** es una vacuna contra ciertas variedades de enfermedades de transmisión sexual del VPH, asociado con el desarrollo del cáncer cervical (o cáncer del cuello del útero) y las verrugas genitales. En mercado hay actualmente dos vacunas contra el VPH: Gardasil y Cervarix. La efectividad real de las vacunas para reducir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es aún desconocida.

4.18.1 Desarrollo de la vacuna

La investigación que condujo al desarrollo de la vacuna comenzó en los años 1980, cuatro años después de que Aguirre Cabañas descubriera la relación del VPH con el cáncer de cuello uterino, lo que fue la apertura hacia la investigación de una vacuna. La investigación se realizó por grupos en la Universidad de Rochester, Universidad de Georgetown, Universidad de Queensland, y el Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.

Un adelanto muy importante fue descubierto en 1991, cuando Ian Fraser y Jian Zhou, de la Universidad de Queensland (Australia), encontraron una manera de formar partículas como virus (LVP) no infecciosas, que también podían activar fuertemente el sistema inmunitario. En 1994, UniQuest, el brazo de transferencia de tecnología de la Universidad de Queensland concedió la licencia para el uso de esta tecnología a la empresa más grande de biotecnología australiana, CSL, quienes a su vez, la vendieron a la empresa Merck & Co. Inc.

En España, la vacuna contra el VPH se autorizó para su comercialización a partir de septiembre de 2007, y se pretende instar a las comunidades autónomas para incluirlo en el calendario de vacunaciones del sistema nacional de salud, recomendándose por las autoridades sanitarias en niñas de 11 a 14 años. Con la comercialización de la vacuna, se presentó una controversia por la propiedad intelectual, iniciada por GSK, entre los inventores.

Gardasil y Cervarix están diseñados para provocar las respuestas de los anticuerpos que neutralizan el virus y previenen la infección inicial con los tipos de VPH representados en las vacunas. Se ha demostrado que ofrecen 100% de protección contra el desarrollo precanceroso cervical y, en el

caso de la tetravalente, también frente las verrugas genitales causadas por los tipos de VPH en la vacuna, con pocos o ningún efecto secundario. Se espera que los efectos protectores de la vacuna duren al menos 4,5 años después de la vacunación inicial.

Mientras que el período del estudio no fue lo suficientemente largo para que el cáncer cervical se desarrollara, se cree que la prevención de las lesiones precancerosas cervicales (displasias) es altamente probable que resulte en la prevención de esos cánceres.

Aunque un estudio de 2006, sugiere que las vacunas puedan ofrecer protección limitada contra algunos tipos de VPH que están muy relacionados con los VPH 16 y 18, es claro que otros tipos de VPH de alto riesgo pueden evitar la protección producida por las vacunas,^[7] y en un estudio de 2006 sobre infecciones de VPH en estudiantes femeninos de la universidad se encontró que solamente 14 de 78 infecciones con los tipos de alto riesgo de VPH fueron por los tipos 16 y 18, el resto de las 64 infecciones eran con otros 16 tipos de alto riesgo de VPH. Las investigaciones en curso se centran en el desarrollo de vacunas de VPH que ofrecerán protección contra una gama más amplia de los tipos de VPH. Hay también substancial interés de investigación en el desarrollo de las vacunas terapéuticas, que intentan provocar respuestas inmunes contra infecciones establecidas de VPH y cánceres inducidos por VPH.

No obstante, diversas sociedades médicas, como la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) han manifestado sus reservas a la vacunación generalizada de este grupo de edad.

Por otra parte, otras ocho sociedades científicas (AEDV, AEP, AEPCC, AEV, AMYS, SEGO, SEMERGEN y SEMG) junto con la Asociación Española contra el Cáncer publicaron en 2008, un documento de consenso sobre la vacunación frente al VPH en el que se analiza la eficacia, la seguridad, el coste-eficacia y las recomendaciones de tramos de edad, estableciendo el tramo entre 9 y 14 años como de "máxima prioridad" para la vacunación frente al VPH en niñas y adolescentes, ya que la vacuna es más efectiva antes de haber estado expuestas al virus (que se transmite por contacto sexual).

Se estima que del 50 al 80% de las mujeres pueden llegar a ser infectadas con VPH a lo largo de su vida. Más del 80% de las infecciones por VPH son pasajeras, sin síntomas y se resuelven espontáneamente. Otras pueden progresar a cáncer cervicouterino, ya que este cáncer es causado por una infección persistente por VPH. Se ha descrito dos picos de edad en el desarrollo de cáncer cervicouterino: en la adolescencia y entre los 40 a 50 años. El hombre, aunque también puede infectarse con el virus VPH, solo en raras ocasiones desarrolla cáncer genital.

4.18.2 Epidemiología

De los más de 170 tipos conocidos de VPH, se sabe que 37 son transmitidos a través de contacto sexual. En todo el mundo, la infección por VPH transmitido sexualmente es muy común en poblaciones



adultas. Aunque algunos VPH, como los tipos 6 y 11, pueden causar verrugas genitales, la mayoría de las infecciones genitales de VPH se producen sin causar síntoma alguno. Sin embargo, las infecciones persistentes con un subconjunto de cerca de 19 tipos de VPH de "alto riesgo" que pueden conducir al desarrollo del cáncer cervical u otros cánceres genitales/anales, y algunas formas de VPH, particularmente el tipo 16, se han encontrado asociadas a una forma de cáncer de la garganta. Solamente un pequeño porcentaje de mujeres con VPH va a desarrollar cáncer cervical, sin embargo, la mayoría de los estudios científicos han encontrado que la infección por el VPH es responsable de virtualmente todos los casos de cáncer cervical.

La última generación de vacunas preventivas de VPH están basadas en partículas de la cápsula del virus, es decir, que no contiene ADN viral del núcleo y por tanto, su capacidad de infección queda totalmente anulada, son las llamadas partículas como virus (VLPs) ensambladas de proteínas de la cápsula (cápside) del VPH. Las vacunas tienen como blanco a los dos VPH de alto riesgo más común, los tipos 16 y 18. Juntos, estos dos tipos de VPH actualmente causan cerca del 70% del cáncer cervical. Gardasil también es activo frente a los tipos 6 y 11 de VPH, que entre ambos causan actualmente cerca de 90% de todos los casos de verrugas genitales, con pocos o ningún efecto secundario. Se espera que los efectos protectores de la vacuna duren al menos 4,5 años después de la vacunación inicial. Los efectos protectores de Gardasil duran al menos 4,5 años después de la vacunación inicial cubriendo el 70% de los casos de cáncer y el 100% de las verrugas genitales causadas por los tipos mencionados. La protección de Cervarix ha sido documentada hasta por más de 8 años y se espera que dure por lo menos 20 años, y cuenta con protección cruzada que además previene contra cerca del 100% del cáncer causado por las cepas 31, 33 y 45, proporcionando una protección total superior contra lesiones precancerígenas sin importar el tipo de VPH involucrado superior al 90%. Ambas vacunas son intramusculares (se aplican mediante una inyección en el brazo) y se administran en tres dosis: la segunda un mes después de la primera y la tercera seis meses después de la primera (o cinco meses después de la segunda).

Dado que ninguna de las vacunas puede garantizar el 100% de protección contra el cáncer ni protege contra el 100% de infecciones, se recomienda seguir con las pruebas periódicas preventivas. El papanicolau o citología es la prueba más común y se recomienda llevarla a cabo anualmente, también existe la colposcopia y otras pruebas de ADN. No obstante, estas pruebas tienen limitaciones, por ejemplo, no pueden detectar el adenocarcinoma, tipo de cáncer mucho más agresivo y que se desarrolla en la parte interior del cérvix. Este tipo de cáncer usualmente se detecta cuando ya existen síntomas como sangrados fuera de la menstruación.

4.18.3 Presentación comercial

4.18.3.1 Cervarix

Recibió la aprobación en Australia en mayo de 2007 para mujeres entre las edades de 10 y 45 años. Actualmente está aprobada en más de 110 países en el mundo incluyendo Estados Unidos, Japón y la Unión Europea. Esta vacuna es comercializada por GlaxoSmithKline. Está diseñado para prevenir la infección de los tipos 16 y 18 del VPH, que actualmente causan cerca de 70% de los casos de cáncer cervical relacionados con el VPH. Además, fue demostrada en ensayos clínicos protección contra las variedades de virus 45, 33 y 31, proporcionando una protección superior al 90% contra lesiones precancerosas, sin importar el tipo de VPH involucrado. La variedad 45 es causante del 12,5% de los casos de adenocarcinoma. Cervarix también es formulado con el AS04, un coadyuvante patentado por Glaxo que se ha encontrado que realza la respuesta del sistema inmunitario por un período del tiempo más largo, ya que se ha demostrado una duración de 8,5 años, aunque la proyección es que sea de más de 20.

4.18.3.2 Gardasil

Es una vacuna contra los tipos 6, 11, 16, 18 del VPH (virus del papiloma humano); está comercializada por la empresa estadounidense Merck & Co (MSD en Europa) en alianza con la francesa Sanofi-Pasteur. Gardasil está diseñado para prevenir la infección con el VPH de los tipos 16, 18, 6, y 11. Los tipos 16 y 18 de VPH comprenden cerca del 70% de las causas del cáncer cervical relacionadas con el VPH; mientras que los tipos 6 y 11 se asocian con el desarrollo de verrugas genitales.

Se llama **vacuna cuádruple** a aquella que reemplazó a la vacuna Triple Bacteriana (contra difteria, tos convulsa (pertussis) y tétanos) debido al agregado de protección contra las infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b, bacteria que puede producir infecciones severas como meningitis, artritis y neumonías en los menores de 5 años y especialmente en los menores de 2 años.

Esta vacuna se aplica por vía intramuscular en la región anterolateral del muslo a los bebés de hasta 15 meses o que no caminan, y en el brazo a los niños que deambulan o mayores de 15 meses.

El esquema de vacunación consiste en una inmunización de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguida de un refuerzo a los 18 meses.

4.18.4 Efectos adversos

Enrojecimiento, hinchazón, dolor y aparición de un nódulo que puede permanecer varias semanas en el sitio de aplicación. Para aliviar los síntomas se podrán aplicar compresas frías o hielo sobre la superficie afectada. La fiebre y la irritabilidad son efectos adversos frecuentes. Raramente la vacuna puede provocar temperatura mayor de 40°C y llanto persistente por más de tres horas.

4.18.5 Precauciones y contraindicaciones

Los pacientes que después de una dosis de vacuna cuádruple, quíntuple o DPT hayan tenido alguna reacción severa, como llanto persistente por más de tres horas, fiebre de más de 40°C o convulsiones no adjudicables a otra causa dentro de las 72 horas de aplicada la vacuna, deben consultar al médico antes de continuar el esquema de vacunación. Todos los pacientes con antecedentes de trastornos neurológicos previos deben consultar al médico antes de vacunarse.

4.18.6 Vacunas Acelulares

Actualmente están en boga las vacunas acelulares que se caracterizan por producir menos efectos adversos que las comunes. La vacuna acelular solo contiene pequeñas porciones purificadas de la bacteria *Bordetella pertussis*, combinada con las vacunas tetánica, diftérica, antihaemophilus tipo b (cuádruple acelular) y con el agregado de antipoliomielítica del tipo Salk en la (quíntuple acelular). Se coloca a la misma edad que las vacunas tradicionales.

Las vacunas acelulares son las únicas que se utilizan en Estados Unidos y muchos otros países desarrollados

4.19 VACUNA DE ADN

La **vacuna de ADN** es una vacuna de desarrollo reciente, consistente en la inyección directa de ADN a través de un plásmido o un vector de expresión. Este ADN codifica una proteína viral antigénica de interés, que inducirá la activación del sistema inmune. De esta forma se puede inducir tanto anticuerpos neutralizantes (respuesta humoral) como inmunidad medida por linfocitos T citotóxicos (respuesta celular).

Funciona al insertar ADN de bacterias o virus dentro de células humanas o animales. Algunas células del sistema inmunitario reconocen la proteína surgida del ADN extraño y atacan tanto a la propia proteína como a las células afectadas. Dado que estas células viven largo tiempo, si el agente patógeno (el que crea la infección), que normalmente produce esas proteínas, es encontrado tras un periodo largo, serán atacadas instantáneamente por el sistema inmunitario. Una ventaja de las vacunas ADN es que son muy fáciles de producir y almacenar. Este tipo de vacuna comenzó a conocerse en la década de 1990, y todavía hoy, en 2011, continúan realizándose numerosos estudios dentro del campo de la experimentación. Aunque no son de uso clínico por el momento, sus expectativas son muy prometedoras. La manera de aplicar estas vacunas podría ser a través de liposomas (en cremas), inyecciones o a través de biobalística.

4.19.1 Ventajas

- Expresión endógena del antígeno, semejante a la infección natural.

- Se produce una estimulación antigénica continua que permite una inmunidad duradera en el individuo.
- Es fácil y segura la producción del ADN.
- El ADN es una molécula estable frente a variaciones de temperatura, siempre que sea dentro de un rango determinado.
- Se estarían transfiriendo moléculas de ADN las cuales son fáciles de transportar y constituyen un menor biopeligrosidad.

4.19.2 Limitaciones e inconvenientes

- Su eficacia es baja y depende de la expresión del vector en las células.
- Se podría inducir anticuerpos anti-ADN. Se ha observado que la aplicación de estas vacunas en modelos animales ha llegado a desencadenar una reacción hacia las propias moléculas de ADN pero se desconoce su efecto en humanos.
- El ADN se podría integrar en el cromosoma si no se tiene cuidado con el promotor de transcripción utilizado.

4.20 MENINGITIS

La **meningitis** es una enfermedad, caracterizada por la inflamación de las meninges (septingentésimo).

El 80% de las meningitis están causadas por virus, entre el 15 y el 20% por bacterias, el resto está originada por intoxicaciones, hongos, medicamentos y otras enfermedades. La meningitis es poco frecuente pero potencialmente letal. Puede afectar al cerebro ocasionando inconsciencia, lesión cerebral y de otros órganos. La meningitis progresa con mucha rapidez, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoz es importante para prevenir secuelas severas y la muerte.

Aunque cualquier persona puede contraer meningitis, es una enfermedad especialmente frecuente en niños y personas inmunodeprimidas. Los síntomas más frecuentes son dolor de cabeza, rigidez de la nuca, fiebre, intolerancia anormal a la luz o a los sonidos y trastornos de la consciencia. A menudo, especialmente en niños pequeños, sólo se presentan síntomas inespecíficos, tales como irritabilidad y somnolencia. La existencia de erupciones en la piel, puede indicar una forma particular de meningitis, como la meningococemia.

La meningitis puede sospecharse por los síntomas, pero se diagnostica con un procedimiento médico llamado punción lumbar, en la que se inserta una aguja especial dentro de la columna vertebral para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo, que rodea al cerebro y la médula espinal.

El tratamiento tiene que ser inmediato, con el uso de antibióticos en el caso de infecciones bacterianas o antivirales en el caso de meningitis virales. En algunos casos se indica la administración

de corticoesteroides como la dexametasona para prevenir las secuelas de la inflamación, pues tienden a producir una mejor evolución neurológica.

La meningitis puede potencialmente causar consecuencias serias de larga duración, como sordera, epilepsias, hidrocefalia o déficit cognitivo, en especial en pacientes en quienes el tratamiento se ha demorado. Ciertas vacunas pueden prevenir algunas infecciones bacterianas que causan meningitis.

4.20.1 Historia

Se ha sugerido que el concepto de la meningitis existió desde los días de Hipócrates y médicos pre-Renacimiento incluyendo Avicenna. Se le atribuye a Sir Robert Whytt, el médico de Edimburgo, la descripción del término meningitis tuberculosa, en un reporte posmortem que apareció en el año 1768, aunque no se estableció en ese entonces la asociación con la tuberculosis y su microorganismo causal, sino hasta un siglo después.

Por su parte, la meningitis epidémica parece ser un fenómeno relativamente reciente. El primer brote importante se registró en Ginebra en el año 1805.^{[9][10]} Otras epidemias reportadas en Europa y Estados Unidos se describieron poco después, mientras que el primer reporte de meningitis epidémica en África apareció en el año 1840. Las epidemias africanas resultaron mucho más frecuentes en el siglo XX, comenzando con epidemias que arrasaron con Nigeria y Ghana entre 1905–1908.

El primer reporte de una bacteria específica que cause meningitis fue hecha por el bacteriólogo australiano Anton Weichselbaum, quien en 1887, describió al *Meningococcus*. Los primeros reportes indicaban que la tasa bruta de mortalidad era tremendamente alta, cerca del 90%. Para 1906 se produjo un antisuero extraído de caballos, mejorado por Simon Flexner, un científico estadounidense que disminuyó marcadamente la mortalidad por la enfermedad meningocócica. En 1944, se reportó por primera vez que la penicilina era efectiva combatiendo la meningitis. Finalmente, con la producción de la vacuna anti *Haemophilus* conllevó a una caída notoria en el número de casos de meningitis asociados con esa bacteria, y evidencias publicadas en el año 2002 demostraron que el tratamiento con esteroides mejoraba el pronóstico de la meningitis bacteriana.

4.20.2 Epidemiología

4.20.2.1 Demografía de la meningitis meningocócica. Rojo: cinturón meningítico, naranja: zona endémica, gris: casos esporádicos

La meningitis afecta a cualquier grupo etario, desde neonatos a jóvenes. Sin embargo, la meningitis que afecte a los recién nacidos en las primeras semanas de vida es infrecuente. Debido a que los recién nacidos aún necesitan desarrollo y maduración del cerebro y sus componentes, la mortalidad por meningitis es mucho mayor en neonatos que en sujetos de otras edades. La frecuencia

de meningitis en el primer mes de vida parece estar entre 0,5 y 1,0 por cada 1000 nacidos vivos, en recién nacidos menores de 2.500 gramos puede que esté cercano a 1,5 - 2,0 por 1000, mientras que en neonatos menores de 1,500 gramos de peso al nacer puede llegar hasta 50 por 1000 nacidos vivos.

El cinturón meningítico corresponde a un área en el África subsahariana que comprende desde Senegal (oeste) a Etiopía (este), donde ocurren grandes epidemias de meningitis meningocócica (generalmente coincide con la Región del Sahel).^[19] Posee una población total estimada de 300.000.000 de habitantes. El mayor brote epidémico ocurrió en 1996, donde cerca de 250.000 casos ocurrieron y 25.000 personas murieron a causa de esta enfermedad.

4.20.3 Factores de riesgo

La exposición al humo de tabaco ambiental se ha asociado con meningitis y otras infecciones graves, pero se requieren más estudios para tener conclusiones claras.^[20] Los pacientes con sida que tengan antecedentes de ser fumadores, alcohólicos, con infecciones respiratorias altas, en particular otitis media crónica y alérgicos a la penicilina tienen riesgo de presentar meningitis bacteriana.

Algunos tipos de meningitis bacteriana se contagian a través del contacto directo con las secreciones de la boca o garganta de una persona infectada (por ejemplo, al besar). La meningitis no se contagia a través del contacto casual.

Existen otros causantes externos o factores de riesgo, que pueden influir sobre la susceptibilidad de un individuo a contraer meningitis, entre ellos están:

- Edad: en la infancia y niñez temprana o en mayores de 60 años
- Un sistema inmunitario debilitado debido a Infección por VIH u otras condiciones inmunosupresoras como tratamientos prolongados con glucocorticoides, deficiencia del complemento (C1-C4), diabetes mellitus e insuficiencia renal
- Alcoholismo
- Vivir en proximidad cercana con otras personas, como en dormitorios y barracones militares (para la meningitis debido a meningitis meningocócica)
- La disfunción esplénica produce un aumento de la susceptibilidad a meningitis y sepsis, particularmente, neumocócica
- Factores de virulencia del microorganismo, como la presencia de cápsula bacteriana.

Principalmente la causa de la meningitis es debido a una infección. Sin embargo, son muchísimos los gérmenes existentes en el medio capaces de llegar a las meninges y producir daño en mayor o menor medida. Los principales responsables de ella son los virus o bacterias, aunque en raras ocasiones es por otros organismos.

4.20.4 Meningitis viral

Los virus representan alrededor del 80% o más de las causas de la meningitis, es decir, la más frecuente de las afecciones de la meningitis. Se considera que la meningitis causada por virus es casi siempre benigna y suele curarse sin ningún tratamiento específico. Llegando a tal punto, que la mayoría de las personas alrededor del mundo ha padecido de meningitis viral a lo largo de su vida y no se ha dado cuenta.

Mayormente son infectados por virus no muy conocidos por nombre (enterovirus: virus *coxsackie* y *echovirus*, *adenovirus*, los virus atenuados de algunas vacunas, etc.) o virus muy conocidos (el virus de la gripe, el virus herpes, el de la varicela, el de las paperas, sarampión, etc.) Para este tipo de virus, no se tienen tratamiento (salvo el de la varicela y el del herpes) y tienden a curarse solas sin dejar secuelas.

Se calcula que representan del 15% al 20% de las causas más frecuentes de la meningitis. En recién nacidos, la incidencia de meningitis bacteriana está entre 20 y 100 casos por cada 100 mil nacidos vivos. Las nuevas vacunas que habitualmente se dan a todos los niños, ha disminuido la incidencia de la meningitis invasiva producida por la *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), la primera causa de meningitis bacteriana antes de 1990. En la mayoría de los países del presente, los principales organismos causantes de meningitis bacteriana son *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

- *Neisseria meningitidis* o *meningococo*: Es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en el niño. Existen diferentes tipos de *meningococo* (tipo A, B, C, D, X, Y, entre otras). Aunque para la mayoría de los tipos de *meningococo* se tienen vacunas efectivas, para el tipo B no se tiene ninguna vacuna, siendo la bacteria más predominante. Debido a ello, se tienen vacunas para protegerse contra un solo tipo de *meningococo* y no para todas en general. Es importante señalar que esta bacteria es peligrosa no solo por su capacidad para producir meningitis, sino también por ser la causante de otras enfermedades, como faringitis, neumonía, artritis, entre otras. Sin embargo, la más peligrosa de ellas es la sepsis meningocócica, una enfermedad generalizada en la sangre (cuando la bacteria invade la sangre), que puede causar la muerte de manera fulminante o en pocas horas, siendo esta una de las principales causas de la muerte por meningitis.
- *Haemophilus influenzae*: Responsable de meningitis en los niños pequeños, entre los 3 meses y 3 años de edad. Sin embargo, puede ser la causante de otras enfermedades. Para erradicar esta bacteria la Vacuna Hib ha probado ser realmente efectiva. De esta bacteria existe un tipo B mejor conocido como Influenza haemophilus tipo b (Hib). Ésta bacteria se ha eliminado casi en su totalidad en la mayoría de los países latinoamericanos con la incorporación de los programas de vacunación pública. En los países de menos recursos—

donde el uso de esta vacuna no se ha generalizado—la meningitis causada por esta bacteria aún constituye la causa principal de morbilidad y mortalidad en lactantes y niños

- *Streptococcus pneumoniae* o pneumococo (meningitis neumocócica): Afecta a niños menores de un año. Es una de las peores respecto a secuelas, pues el niño puede quedar con sordera. Es causante igualmente de otras enfermedades, como: otitis, sinusitis, neumonías, entre otras.
- Otras muchas bacterias pueden producir meningitis: En el recién nacido *Streptococcus agalactiae*, *Listeria*, *Escherichia coli*, entre otras. La familia de bacterias *Staphylococcus* es responsable de enfermedades de la piel, artritis, neumonías, y también, de meningitis.^[2] La meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* es una infección poco frecuente pero muy grave, altamente mortal y con alto riesgo de secuelas, especialmente por la virulencia de las cepas y los mecanismos moleculares de resistencia a los antibióticos

4.20.5 Meningitis por hongos

La *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides* y *Cryptococcus* son algunos hongos que pueden con frecuencia causar meningitis. La mayoría de estos casos de meningitis fúngica ocurre en sujetos que ya tienen una enfermedad que suprime su sistema inmune, tal como pacientes con sida o con cáncer. Por lo general, los hongos que causan meningitis se localizan en el ambiente y se transmiten por vía aérea. La meningitis coccidioidal puede ser mortal si se deja cursar sin tratamiento.

4.20.6 Otras causas

Las bacterias y los virus no son los únicos causantes de la meningitis, también existen otras afecciones como: bacteria de la tuberculosis, hongos, parásitos, paludismo, etc. Aunque la causa más frecuente sean los microorganismos (virus, bacterias, hongos o parásitos), también puede hablarse de meningitis cuando la inflamación a este nivel se debe a determinadas enfermedades, intoxicaciones, etc. Cabe señalar también que algunas otras bacterias, agentes químicos e, incluso, células tumorales pueden causar meningitis. La encefalitis y el absceso cerebral pueden acompañar a la meningitis como complicación (debido a la extensión de la bacteria a las estructuras cerebrales vecinas).

Los pacientes con fractura de base de cráneo pueden contraer meningitis pues se pone al sistema nervioso central en contacto con bacterias de la nariz y garganta.

4.20.7 Patogenia

4.20.7.1 Exudado inflamatorio purulento en la base del cerebro por una meningitis

Algunos casos de meningitis ocurren por microorganismos que ganan acceso al sistema nervioso central (SNC) por la sangre, mientras que otros lo hacen por un foco de vecindad, como en

una otitis media o por las fosas nasales. Otros casos ganan acceso al SNC directamente como consecuencia de un traumatismo abierto o por neurocirugía. En el recién nacido la enfermedad se transmite de manera vertical, es decir, de los microorganismos que colonizan el tracto intestinal o genital, o bien de manera horizontal por contacto del personal de salud o de aquellos a cargo del neonato después del parto. La virulencia del microorganismo, en el caso de meningitis infecciosas y las características inmunes del hospedador son algunos de los factores que afectan el desarrollo de la meningitis.

Una vez en el SNC, la escasez de anticuerpos, elementos del complemento y de glóbulos blancos permite que los microorganismos puedan florecer. Incluso en meningitis no infecciosas, la inflamación es el elemento característico de la enfermedad e incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica causando edema. En la meningitis bacteriana, la pared celular y los lipopolisacáridos son los elementos que estimulan los mediadores de la inflamación. Esta fenomenal cascada inflamatoria no es producto directo de la infección bacteriana, sino que es el mismo sistema nervioso reaccionando a la presencia del microorganismo invasor. Cuando los componentes del sistema inmune en el SNC, como los astrocitos y microglía, reconocen los componentes celulares bacterianos, responden con la liberación de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1, que son mediadores muy similares a las hormonas que reclutan a otras células inmunes y estimulan a otros tejidos a participar en la reacción inflamatoria. El aumento en la permeabilidad de la membrana hematoencefálica causa un edema vasogénico, el líquido cefalorraquídeo se llena de neutrófilos causando inflamación de las meninges y edema intersticial lo cual, con el pasar de las horas conlleva a un tercer tipo de edema, el edema citotóxico: el más grave.

El exudado infeccioso e inflamatorio se extiende por todo el SNC, en especial en la cisterna de la fosa de Silvio, el espacio entre la aracnoides y la fosa lateral del cerebro, dañando los pares craneales como el VIII par, trayendo como resultado pérdida de la audición. Este componente inflamatorio es capaz de obliterar los pasajes del sistema nervioso central causando hidrocefalia obstructiva, así como vasculitis y tromboflebitis, produciendo isquemia cerebral localizada.

El edema citotóxico se caracteriza por un aumento del agua dentro de las células del cerebro, principalmente por deficiencia en las bombas de transporte de iones sobre las membranas celulares. El edema vasogénico tiende a ocurrir por paso de líquido desde el espacio intracelular al extravascular. Ambos casos suceden como respuesta a los efectos inflamatorios. El edema causa aumento de la presión intracraneal, haciendo que sea más difícil para la sangre llegar a las neuronas cerebrales, disminuyendo así el aporte de oxígeno lo que conlleva a la muerte celular o apoptosis, causa de las secuelas de la meningitis.

En muchos casos de meningitis puede aparecer el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética y producir una disminución en la concentración de sodio en el cuerpo, llamada

hiponatremia. Este trastorno puede causar disfunción del sistema nervioso por sí solo, así como empeorar el edema cerebral.

La fisiopatología de los patógenos no bacterianos aún no se entiende bien, aunque se piensa que la meningitis por hongos procede de manera muy similar a la bacteriana.

4.20.8 Cuadro clínico

Los síntomas clásicos de la meningitis se desarrollan entre varias horas o puede tomar entre 1 ó 2 días. Entre ellos están:

- Fiebre: La meningitis viral puede producir fiebre en grado variable; desde casos con escasa (es lo habitual) o nula fiebre, a otros en los que la temperatura puede superar los 39 °C. Las meningitis bacterianas producen, normalmente, fiebres elevadas.
- Dolor de cabeza: La zona posterior de la cabeza es donde se centra el dolor, aunque a veces es generalizada. Sin embargo, existen muchas otras causas de dolor de cabeza: una migraña (jaquecas), un proceso gripal, etc.
- Rigidez de nuca

Cada uno de los signos y síntomas de esta tríada clínica clásica ocurre en más de 90% de los pacientes mayores de 18 meses con meningitis. Cuando se presenta alguno de los tres, se debe estar alerta ante su presencia y consultar al médico cuanto antes. Es importante saber que, puesto que habitualmente el cuadro evoluciona progresivamente, los tres síntomas pueden no estar presentes hasta pasado un tiempo y, así, el diagnóstico se retrase inevitablemente.

Estos síntomas no son los únicos que se pueden presentar, cerca del 75% de los pacientes presentan alteración del estado mental, que puede oscilar desde el letargo hasta el coma. Otros síntomas pueden ser:

- Sarpullido de color rojo o púrpura
- Cianosis (coloración azulada de la piel)
- Náusea y vómitos
- Sensibilidad a los colores brillantes (fotofobia)
- Somnolencia
- Confusión mental
- Convulsiones, presentes entre un 20 y 30% de los casos

Los síntomas anteriores son principalmente para adultos, aunque también se presentan en niños. Sin embargo, en los recién nacidos y niños, los síntomas clásicos son difíciles de detectar. Esto se debe a que muchos síntomas en los niños y en los recién nacidos son poco fiables, por ejemplo, los niños de menos de tres meses de edad que presentan fiebre, normalmente son diagnosticados con meningitis. Los síntomas incluyen:

- Inactividad
- Fiebre alta inexplicable o cualquier forma de inestabilidad en la temperatura, incluyendo la baja temperatura corporal
- Irritabilidad
- Vómito
- Ictericia (color amarillento de la piel)
- Comer poco o negarse a hacerlo
- Tensión o protuberancias suaves entre los huesos del cráneo
- Dificultad para despertar

A medida que la meningitis bacteriana avanza, los pacientes de todas las edades pueden experimentar ataques de apoplejía.

4.20.9 Diagnóstico

4.20.9.1 Punción lumbar, la prueba diagnóstica de una meningitis infecciosa

La meningitis bacteriana puede conllevar a la muerte en cuestión de horas, debido a esto, el tratamiento y el diagnóstico oportuno son vitales. Es por eso que cuando se realiza el diagnóstico inicial los doctores se basan en los síntomas y en el examen físico, que hace énfasis en el sistema nervioso. Se plantea la sospecha de meningitis en toda persona que tenga un cambio súbito del estado mental, que tenga un episodio convulsivo debutante, la aparición repentina de un trastorno del sistema nervioso central o petequias. Aunque el examen físico y paraclínicos como pruebas de laboratorio y radiología son importantes para el diagnóstico de la meningitis, la prueba más importante para diagnosticar o descartar una meningitis es la punción lumbar por un profesional de la medicina.

4.20.10 Exámenes físicos

Tres signos caracterizan a la meningitis, descubierta por pruebas durante el examen físico. La rigidez de nuca se presenta entre un 60 a 80% de los casos manifestándose la irritación meníngea también por los signos de Brudzinski y Kerning. A pesar que estos signos atenúan con el tratamiento, éstos persisten por largo tiempo. La ausencia de estos signos no descarta una meningitis.

- Rigidez de nuca, realizada por el médico llevando el mentón en dirección al tronco del sujeto. Cuando se hace imposible doblarlo el paciente tiene rigidez de nuca, por lo que será necesario realizar pruebas para confirmar la enfermedad.
- Signo de Brudzinski, consiste en tumbar al paciente y flexionarle hacia arriba la cabeza. La rigidez del cuello hará que no se pueda doblar éste o que flexione involuntariamente las piernas.

- Signo de Kernig, es la respuesta rígida de la nuca cuando se intenta la flexión de la cadera, es decir, al aproximar el tronco hacia las rodillas

Existen otras formas de explorar rigidez de nuca. Una de ellas de explorarla en casa se hace con un papel, se le pide al niño (bien sea de pie o sentado) que sea capaz de sostenerlo, sin que se le caiga, entre el mentón y el tórax (la boca ha de permanecer cerrada). Por supuesto, esto no necesariamente indica meningitis, ya que pueden ser otras causas más comunes.

En niños menores de 1 año, no suele presentarse esta rigidez por lo que el pediatra en este caso también palpa la fontanela anterior para determinar su abombamiento. Si se encuentra abombada ha de descartar meningitis aunque existen otras causas de abombamiento de fontanela.

Se pueden realizar otras pruebas para la detección de la meningitis. Éstas pueden ser:

- **Punción lumbar** (punción raquídea): Es la prueba fundamental. El objetivo es recoger líquido cefalorraquídeo (LCR) para analizarlo y buscar virus y bacterias. Este procedimiento suele hacerse con el paciente sentado y encorvado hacia delante; a veces acostado de lado con las rodillas encogidas hacia el abdomen y la barbilla pegada al tórax. El variar la posición o no mantenerla conlleva riesgo de daño a la médula espinal. El médico anestesia la piel e introduce una aguja entre las vértebras lumbares bajas para recoger unas cuantas gotas de LCR, un procedimiento que dura aproximadamente 30 minutos. La aguja produce una sensación de presión fuerte que puede acompañarse de dolor leve y momentáneo cuando se atraviesa el tejido que rodea la médula espinal. La punción lumbar está contraindicada en personas con masas cerebrales o con una presión intracraneal elevada por traumatismo u otras causas, debido a la posibilidad de una hernia cerebral.
- **Otros cultivos:** se realizan muestras de orina, sangre, mucosas o pus debido a infecciones en la piel. Aunque el cultivo de líquido cefalorraquídeo es crucial para determinar el agente causante, en ocasiones el cultivo de la sangre puede determinar la etiología. Una analítica de sangre puede ser necesaria para orientar la causa y objetivar el grado de infección, aunque no es definitiva.
- **MRI** (Imagen de resonancia magnética) o **Tomografía Computarizada:** Con ella se asegura de que la inflamación no se debe a otra causa (como un tumor).

Otros estudios que se pueden realizar entre los pacientes en los que se sospeche que tengan meningitis son estudios bioquímicos, tinción de Gram (para detectar si es posible la presencia de gérmenes y orientar el diagnóstico) y, si fuera posible, debe hacerse tras una TAC (imprescindible únicamente si se duda de la presencia de absceso). Debe comenzarse rápidamente el tratamiento empírico con antibióticos y tratamiento antiedema cerebral. Si no se puede realizar una punción lumbar debido al edema cerebral o a un posible absceso cerebral concomitante, se debe comenzar el tratamiento con un antibiótico de amplio espectro en todo caso y, posteriormente, puede ser sustituido por un

antibiótico más específico, dependiendo de los resultados de los estudios de cultivos sanguíneos. Las convulsiones aparecen frecuentemente durante el curso de la meningitis y son tratadas con medicación anti-espasmódica, como la fenitoína.

Existe un tipo de meningitis bacteriana llamada "decapitada". Para este tipo de meningitis es difícil saber si es una infección bacteriana o vírica. Dicha dificultad se debe a que el niño ha tomado, días antes, antibióticos que enmascaran la causa real de la misma (bacteriana).

Microbióloga de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos departamento de meningitis, preparando tipaje de microorganismo, importante para el tratamiento específico de la meningitis.

El tratamiento depende en su totalidad cuando se objeta si la meningitis es vírica o bacteriana. Habrá que esperar unos días, mientras va creciendo la bacteria en un medio de cultivo, para poder confirmar el real causante de la meningitis. Mayormente es realizado un tratamiento hospitalario. Cuando se provee de tratamiento inmediatamente, más del 90% de las personas que padecen meningitis bacteriana sobrevive.

Las medidas más frecuentes abordadas en el tratamiento de la meningitis incluyen:

- Antibióticos, fundamentalmente para las meningitis bacterianas, por terapia intravenosa;
- Medidas para reducir la presión intracraneal, como medicamentos corticosteroides tal como la dexametasona, tanto para niños como adultos. Análisis de estudios previos han comprobado que el beneficio de los corticosteroides no son tan significativos como previamente se creía
- Antipiréticos para reducir la fiebre, de haberla, tales como el acetaminofen, abundantes líquidos y buena ventilación;
- Medidas para prevenir convulsiones incluyendo medicamentos como el fenobarbital o la fenitoína, debido a que las convulsiones aumentan la presión intracraneal (lorazepam 0.1 mg/kg IV con fenitoína 15 mg/kg o fenobarbital 5-10 mg/kg);
- Oxigenoterapia, en casos de dificultad respiratoria, bien sea por una mascarilla, una cánula nasal o por intubación;
- Monitoreo de los fluidos corporales así como los componentes químicos del plasma sanguíneo.

4.20.11 Meningitis viral

Las meningitis virales suelen ser casi siempre benignas y no existe, para ellas, ningún tratamiento específico salvo el sintomático (tratar el dolor de cabeza, la fiebre y los vómitos). Tan solo la meningitis por varicela o herpes tienen un tratamiento concreto con medicamentos como el aciclovir o la ribavirina. La benignidad de las víricas justifica que algunos niños sean enviados a casa sin precisar

ingreso en el hospital. Un niño con una meningitis viral requiere reposo, tomar líquidos abundantes y analgésicos (ibuprofeno o paracetamol).

4.20.12 Meningitis bacteriana

Mientras se espera el resultado de los exámenes diagnósticos, por lo general se comienza con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. Una vez que se identifique el organismo causante, el antibiótico usado para contrarrestar la enfermedad depende del tipo de bacteria aislado. Para el tratamiento de la meningitis bacteriana se utilizan:

4.20.13 Antibióticos

- ✓ Se administran antibióticos por vía intravenosa tan pronto como se sospeche de meningitis en el caso de meningitis meningococcica la opción más lógica es la ceftriaxona en el haemophilus se pueden usar combinaciones de amoxicilina más cloramfenicol o ácido clavulánico pero lo ideal es un antibiótico que atraviese la barrera hematoencefálica. Los antibióticos pueden ser cambiados una vez que las pruebas hayan identificado la causa bacteriana exacta. Normalmente, los pacientes permanecen en el hospital hasta que la fiebre haya disminuido y el fluido cerebroespinal está libre de infección.
- ✓ En recién nacidos menores de 1 mes se usa una combinación de ampicilina (edad 0-7 días: 50 mg/kg IV c/8h; edad 8-30 días: 50-100 mg/kg IV c/6h) más cefotaxime 50 mg/kg IV c/6h (máximo 12 g/día) o gentamicina (edad 0-7 días: 2.5 mg/kg IV o IM c/12h; edad 8-30 d: 2.5 mg/kg IV o IM c/8h). Ello cubre enterobacterias, estreptococo y *L monocytogenes*.
- ✓ En lactantes de 1 a 3 meses se indica cefotaxime (50 mg/kg IV c/6h, máximo 12 g/día) o ceftriaxone (dosis inicial: 75 mg/kg, 50 mg/kg c/12h máximo 4 g/día) más ampicilina (50-100 mg/kg IV c/6h). Alternativamente se indica cloranfenicol (25 mg/kg PO o IV c/12h) más gentamicina (2.5 mg/kg IV o IM c/8h). La vancomicina se usa para organismos resistentes al cloranfenicol.
- ✓ En niños de 3 meses a 7 años se usa cefotaxime (50 mg/kg IV c/6h máximo 12 g/día) o ceftriaxone (dosis inicial: 75 mg/kg, luego 50 mg/kg c/12h máximo 4 g/día). En regiones con baja prevalencia de *S pneumoniae* resistente se puede considerar el uso de penicilina G (250,000 U/kg/día IM/IV en 3-4 dosis divididas). Se puede usar como alternativa una combinación de cloranfenicol (25 mg/kg PO/IV c/12h) y vancomicina (15 mg/kg IV c/8h).
- ✓ En niños escolares mayores, adolescentes y adultos sin enfermedades de base y en regiones con *S pneumoniae* resistente, se administra vancomicina (dosis pediátrica: 15 mg/kg IV c/8h; dosis adulto: 750-1000 mg IV c/12h o 10-15 mg/kg IV c/12h) más cefotaxime (dosis pediátrica: 50 mg/kg IV c/6h máximo 12 g/d; dosis adulto: 2 g IV c/4h) o ceftriaxona (dosis

pediátrica: dosis inicial: 75 mg/kg, luego 50 mg/kg c/12h máximo 4 g/día; dosis adulto: 2 g IV c/12h). Algunos administran rifampina (dosis pediátrica: 20 mg/kg/d IV; dosis adulto: 600 mg PO diaria). En regiones donde la resistencia de *S pneumoniae* es <2% de los casos o si se sospecha una infección por *Listeria* se usa ampicilina (50 mg/kg IV c/6h) más la cefalosporina de tercera generación. Para pacientes alérgicos se usa cloranfenicol, clindamicina o meropenem.

- ✓ **Corticoesteroides:** Normalmente, los corticosteroides se administran por vía intravenosa en el curso temprano del tratamiento para controlar la inflamación y para reducir la producción corporal de sustancias inflamatorias que pueda causar daño más adelante. Se ha reconocido que la administración de antibióticos empeoran inicialmente la inflamación meníngea al aumentar la cantidad de productos de degradación bacteriana liberados como consecuencia de la destrucción de los microorganismos. Por ello se suele administrar glucocorticoides unos 30 minutos antes de la administración antimicrobiana con el fin de reducir la respuesta inmune ante este fenómeno (dexametasona 0.4 mg/kg IV c/12h por 2 días o 0.15 mg/kg IV c/6h por 4 días).
- ✓ **Reemplazo de Líquido:** La pérdida de líquidos debido a la fiebre, sudoración o vómito se reemplaza cuidadosamente para evitar complicaciones de sobrecarga de líquidos.
- ✓ Cuando un niño presenta cefalea muy intensa o vómitos repetidos es necesario el ingreso transitorio en el hospital para administrar líquidos o analgésicos intravenosos.
- ✓ Los casos asociados a sepsis (infección generalizada de la sangre) o encefalitis (infección cerebral) suelen requerir tratamiento en una unidad cuidados intensivos.

Por lo general se le suele administrar rifampina de manera profiláctica o una sola dosis de ciprofloxacina o levofloxacina a los familiares de los pacientes así como al personal hospitalario en contacto con el paciente con meningitis meningocócica o por *H. influenzae*.

4.20.14 Prevención

Existen diferentes maneras de prevenir la meningitis. Algunas vacunas existentes contra la meningitis en el mercado solo protegen un solo tipo de bacteria determinada. Existen vacunas contra el meningococo C, otra que protege contra el *Haemophilus influenza* tipo B (Hib) y, también, la del neumococo. Es por ello que cuando uno recibe una vacuna contra la meningitis (actualmente referida a la del meningococo C), sólo quedará inmune frente al tipo de germen pero no frente al resto de las múltiples posibilidades. Es decir, que aunque recibamos muchas vacunas contra la meningitis, siempre es posible contraer meningitis por otros gérmenes o causantes externos.

4.20.15 Inmunizaciones

El desarrollo de ciertas vacunas ha conseguido prácticamente erradicar algunas enfermedades, incluyendo la meningitis bacteriana. Desafortunadamente aún no se dispone de una vacuna de amplia especificidad para el N. meningitidis grupo B, aunque hay vacunas desarrolladas en Noruega, Cuba y los Países Bajos para las cepas específicas que atacan dichos países; se espera que una tal vacuna se logre a través de técnicas de "vacunología inversa" o "minería genómica". No existe vacunación frente a los virus causantes de meningitis virales. Actualmente se está trabajando en una vacuna para ayudar a proteger contra la enfermedad Neumococica Invasiva.

La vacuna contra el *Haemophilus* (vacuna Hib) en los niños ayuda a prevenir un tipo de meningitis bacteriana. Son vacunas seguras y altamente eficaces.

La vacuna antimeningocócica efectiva en personas que viven en dormitorios u otros cuartos cerrados, así como para personas que viajan a destinos donde son comunes los brotes de meningitis meningocócica. La vacuna polisacárida MPSV-4 y la más reciente vacuna MCV-4 pueden prevenir 4 tipos de la enfermedad meningocócica, más no todos los tipos de la enfermedad.^[5]

La vacuna en contra del *S. pneumoniae* es útil en personas de edad avanzada, incluyendo aquellos con mieloma múltiple que puedan estar an alto riesgo de meningitis por el neumococo. La vacuna antineumocócica existe en forma polisacárida para pacientes ancianos y una forma conjugada que parece más eficaz para lactantes. La vacuna antineumocócica conjugada es ahora un procedimiento de inmunización de rutina en los niños para prevenir la meningitis neumocócica.

Algunas comunidades realizan campañas de vacunación después de un brote de meningitis meningocócica. Los reclutas militares son habitualmente vacunados contra esta forma de meningitis a causa de su elevada tasa de incidencia.

La *American Academy of Pediatrics* y la *American College Health Association* recomiendan que los estudiantes universitarios (en especial los estudiantes de primer año que viven en residencias estudiantiles) consideren vacunarse contra la meningitis meningocócica.

4.20.16 Antibioticoterapia

Es altamente recomendable que los contactos domésticos y las personas muy cercanas al paciente con meningitis meningocócica reciban tratamiento antibiótico preventivo para evitar infectarse. Por lo general suele emplearse Rifampicina o Isoniacida como fármacos de elección para la quimioprofilaxis.

No existen pruebas de que los antibióticos preventivos reduzcan la infección de las cubiertas cerebrales (meningitis) en pacientes con fractura de base de cráneo.

Antibióticos preventivos que son dados a los médicos o a los miembros de la familia en contacto cercano con pacientes infectados. Pasteurización de la leche y productos lácteos para prevenir la



meningitis debido a *Listeria monocytogenes*, además es recomendable monitorear la infección materna antes y durante la labor de parto para la prevención de la meningitis en los recién nacidos.

4.21 NEISSERIA MENINGITIDIS

La *Neisseria meningitidis*, también conocida por su nombre más simple de *meningococo*, es una bacteria diplocócica heterótrofa gram negativa, de importancia en salud pública por su papel en la meningitis^[1] y otras formas de enfermedad meningocócica. Sólo afecta a seres humanos ya que no existe ningún reservorio. Es la única forma conocida de meningitis bacteriana en causar epidemias.

4.21.1 Cepas

4.21.1.1 Hay muchas cepas de meningococos, clínicamente las más importantes son A, B, C, Y, W135

- *A* - en subsahara africano; se recomienda la vacunación antes de viajar, con la vacuna *Men A&C*.
- *B* - es la forma más letal, comprendiendo el 40 % de decesos en el RU. La naturaleza cambiante del grupo B tiene formación preventiva de vacuna general B, en el RU. Sin embargo, se ha desarrollado la vacuna MeNZB contra una raza específica del grupo B meningococcus, usada para controlar una epidemia en Nueva Zelanda.
- *C* - causa aproximadamente el 60 % de casos en el RU, hasta la introducción exitosa de un programa de vacunaciones para infantes. Previamente el componente *C* inconjugado de *Men A&C* era inefectivo en menores de 2 años. El desarrollo de una forma conjugada (*Men C conj*) fue necesaria para provocar inmunidad infantil.
- *W135* - es particularmente un problema para los peregrinos anuales a la Meca. Arabia Saudita requiere que todos los que se acercan a Hajj tengan un certificado de vacunación Men W135.
- *X* - Una gran expansión de meningitis causada por el serogrupo X fue reportado en Níger en 2006.^[2] Este brote fue particularmente funesto debido a no poseerse ninguna vacuna contra esta raza.
- *Y* - En la última década, el serogrupo Y ha emergido como una causa de enfermedad en Norteamérica.

4.21.2 Diagnóstico

Directos a.Muestras – LCR hemocultivo b.Cultivos- poner el microorganismo en un medio mixto se puede identificar mediante la tinción gram y la prueba de oxidasa.c.Frotis- la tinción de gram con el líquido cefalorraquideo centrifugado o en material aspirado de las petequias. d.Serología- Los



anticuerpos a polisacáridos meningococos pueden medirse mediante pruebas de aglutinación con perlas de latex o hemaglutinación o por su activación bacteriana.

4.21.3 Vacunas

Hay corrientemente dos vacunas disponibles en EE.UU. para prevenir enfermedades meningococales. **Menactra**® es licenciada para uso en gente de 11 a 55, mientras **Menomune**® es usada fuera de ese margen de edad y para viajeros.

Neisseria meningitidis tiene 13 serogrupos significativos clínicamente. Se clasifican de acuerdo a la estructura antigénica de su cápsula polisacárida. Cinco serogrupos, A, B, C, Y, W135 son responsables de virtualmente todos los casos de enfermedades en humanos. Actualmente no hay vacunas efectivas para el serogrupo B, aunque una vacuna putativa está siendo analizada en pruebas clínicas en Nueva Zelanda.

4.22 VACUNAS POLISACÁRIDAS

4.22.1 Vacuna conjugada

Las dos cuadrivalentes (i.e., serogrupos de blancos A, C, W-135, Y) vacunas meningococales disponibles en EE.UU. son la MCV-4 (una vacuna conjugada **Menactra**® manufacturada por Sanofi Pasteur introducida en enero de 2005) y la MPSV-4 (una vacuna polisacárida vendida como **Menomune**®, también de Sanofi Pasteur).

Menomune tiene un número de problemas. Duración de la acción: corta (3 años o menos en chicos menores de 5), debido a no generar memoria en T-células. Atentos a este problema, y repitiendo la inmunización resulta en una disminución de la respuesta anticuerpo, por lo que amplificadores no se indican con esta vacuna. En común con todas las vacunas polisacáridas, Menomune no produce inmunidad mucosal, por lo que la gente puede ser colonizada con razas virulentas de meningococcus, y no desarrollar inmunidad. Por esta razón, Menomune es eminentemente útil para viajeros que requieren corta protección, pero no tiene lugar en los Programas Nacionales de Salud Pública.

Menactra contiene los mismos antígenos que Menomune, pero están conjugados con toxoide diftérico. Es deseable que esta formulación supere las limitaciones de Menomune. Menactra solo está licenciada para gente entre 11 a 55, por lo que fuera de ese rango, solo puede ofrecerse Menomune.

Un estudio publicado en marzo de 2006, comparando las dos vacunas, encontró que el 76% de los sujetos aún mantenían protección pasiva tres años después de haber recibido MCV-4 (63 % protegidos comparados con controles), pero solo el 49 % tenía protección pasiva después de recibir MSPV-4 (31 % protegidos comparados con controles).^[9] Esto implica que el tiempo de recomendaciones para cuando dar vacuna meningococal, ya que no hay evidencia que ninguna de las vacunas corrientes ofrezca continua protección más allá de tres años.

VA-MENGOC-BC®: Vacuna cubana contra la enfermedad Meningocócica causada por los serogrupos B y C.

VA-MENGOC-BC es producida por el Instituto Finlay de Cuba. Esta vacuna está indicada para la inmunización activa contra la enfermedad Meningocócica causada por los serogrupos B y C. Se recomienda su uso a partir los tres meses de edad en adelante, en residentes de zonas endemo-epidémicas, o que viajen hacia esas áreas. Se aconseja su administración a personas que viven en comunidades cerradas, tales como círculos infantiles, escuelas internas, campamentos militares, prisiones, áreas densamente pobladas y en cualquier comunidad donde hayan estado presentes casos o portadores de meningococos de los serogrupos B y C, estando por tanto expuestas al riesgo de contraer la enfermedad.

4.22.2 Tos ferina

Tos ferina (también conocida como **tos convulsiva** o **tos convulsa** o **coqueluche** o **tosferina**) es una enfermedad infecciosa aguda altamente contagiosa de las vías respiratorias altas, causada por bacilos de la especie *Bordetella pertussis*. Se caracteriza por inflamación traqueobronquial y accesos típicos de tos violenta, espasmódica con sensación de asfixia, que terminan con un ruido estridente (**tos convulsiva** o **convulsa**) durante la inspiración. Una enfermedad similar pero más leve es causada por la *B. parapertussis* y otros organismos al que en conjunto se denomina *síndrome coqueluchoide*.

Su complicación puede afectar al sistema nervioso y el miocardio. Aunque esta enfermedad puede sufrirse a cualquier edad, los más afectados son los niños menores de cinco años. Se difunde durante la primavera y el verano. La incidencia de tos ferina en los países desarrollados es muy baja gracias a la vacunación, aunque en todo el mundo, hay aproximadamente entre 30-50 millones de casos de tos ferina y sobre 300.000 muertes anuales. En general, a pesar de la alta cobertura con las vacunas DPT y DTaP, la tos ferina es una de las principales causas de muertes prevenibles por vacunación en todo el mundo. La mayoría de las muertes ocurren en los niños pequeños que bien no son vacunados o recibieron una vacunación incompleta: tres dosis de la vacuna son necesarias para una protección completa contra la tos ferina. El noventa por ciento de todos los casos se producen en el Tercer Mundo. Canadá es el único país desarrollado en el que la tos ferina es endémica.

4.22.3 Historia

La primera descripción clínica de la tos ferina fue en 1578, definido bajo el nombre *tussis quinta*. Posteriormente, Thomas Sydenham en 1679, y Thomas Willis en 1682 categorizaron la enfermedad a partir de la cual se describieron muchas epidemias en Europa durante los siglos XVIII y XIX. La bacteria no fue aislada sino hasta 1907 por el belga Jules Bordet—de allí el nombre de la bacteria—y Octave Gengou usando un cultivo con extractos de patatas. Al principio se incluyó con el



género *Haemophilus*, pero al no requerir los factores X y V, se creó el género *Bordetella*. La vacuna fue desarrollada en 1923 por Madsen (Gran Bretaña) y el genoma de la bacteria fue secuenciado en 2002. La vacuna ha ayudado a reducir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad, pero lamentablemente sólo en los países industrializados.

4.22.4 Epidemiología

Antes de las vacunas contra la tos ferina, se registraron un promedio de 157 casos por cada 100.000 en los Estados Unidos, con picos cada dos a cinco años; más del 93% de los casos ocurrieron en niños menores de 10 años de edad. La incidencia real es probablemente mucho mayor. Después de la vacunación introducida en los años 1940, la incidencia se redujo drásticamente a menos de 1 por 100.000 en 1970, en ese país.

El período de incubación es por lo general de 5 a 10 días, aunque puede ser de hasta 21. El portador puede contagiar la tos ferina desde la aparición de los síntomas hasta tres semanas después del inicio de los episodios de tos. El período de contagio se reduce a cinco días después del inicio de la terapia con antibióticos.

La tos ferina se contagia principalmente mediante el contacto directo con secreciones de la nariz y la garganta de las personas infectadas. Con frecuencia, los hermanos mayores que pueden ser portadores de la bacteria en nariz y garganta pueden traer la enfermedad a casa e infectar al bebé de la familia. En general, un contagio confiere inmunidad prolongada.

4.22.5 Etiología

La *Bordetella pertussis*, es el agente causal de la tos ferina, una pequeña bacteria Gram negativa, aeróbica de unos 0,3-0,5 μm de ancho y entre 1,0 y 1,5 μm de largo, no móvil y encapsulado. Su patogenicidad se fundamenta en la producción de muchas proteínas, algunas de ellas toxinas y moléculas de adhesión, con preferencia al epitelio ciliado, en parte responsable también de su patogenicidad. Sus antígenos de superficie, vinculados con las fimbrias, son aglutinógenos incorporados en las vacunas acelulares. La pertactina es una proteína externa de la membrana de la bacteria, inmunógena y que sirve para la adhesión celular, también usada en algunas vacunas acelulares. Otra probable molécula de adhesión es el factor de colonización traqueal.

La *B. pertussis* es también productora de toxinas. La evasión de la respuesta inmune es un factor importante en la virulencia de la *B. pertussis*, mediada por la toxina adenilciclase. La toxina está ubicada en la superficie bacteriana y aumenta la concentración del AMP cíclico inhibiendo la función fagocitaria. Por su parte, la citotoxina traqueal derivada del peptoglicano produce parálisis de los cilios respiratorios y aunque no es inmunógena, comienza la sintomatología del cuadro clínico.

4.22.5.1 Toxina pertussis

La toxina pertussis es un complejo proteico de seis componentes o subunidades organizadas en una estructura A-B. Un componente es enzimáticamente activa y está formado por la subunidad S1, mientras que la componente B, es la parte vinculante del receptor y se compone de las subunidades S2-S5. La bacteria libera la toxina de forma inactiva. Cuando la subunidad B se une al receptor de membrana de la célula, la subunidad A es activada, probablemente a través de la acción del ATP y glutatión.

4.22.5.2 Síndrome coqueluchoide

La infección por *Bordetella parapertussis* produce menos de una quinta parte de los casos con cuadro clínico de tos ferina, mientras que 40% de éstos suelen ser asintomáticos y otro 40%, una simple bronquitis aguda. Otros organismos que pueden causar un síndrome coqueluchoide incluyen la *Bordetella bronchiseptica*, el *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia trachomatis* y virus como el adenovirus y el virus sincitial respiratorio.

Siempre se debe sospechar también la posibilidad de la incrustación de un cuerpo extraño, incluyendo tumores o adenopatías. Ciertos gases inhalados tóxicos y sustancias ácidas pueden producir una sintomatología muy similar.

4.22.6 Cuadro clínico

El tiempo que transcurre desde la exposición hasta el desarrollo de los síntomas (período de incubación) se estima entre tres y quince días. En la etapa inicial (etapa catarral) parece un resfriado común. Se presenta con estornudos, enrojecimiento de los ojos y fiebre leve. Luego aparece la etapa paroxística con una tos breve, seca e irritante que persiste.

La aparición de la tos característica revela el comienzo de la segunda etapa. Las crisis suceden a intervalos regulares, repitiéndose a veces rápidamente y otras con intervalos de varias horas. Por lo general se produce un vómito inmediatamente después de la crisis. Por último, la etapa de convalecencia dura aproximadamente de 1 a 3 meses, se caracteriza por una resolución gradual de los episodios de tos.

La tos ferina comienza como una infección leve de las vías respiratorias superiores. Al principio, los síntomas son similares a los de un resfriado común: estornudos, rinorrea, fiebre baja y tos leve. En el plazo de dos semanas, la tos se vuelve más intensa y se caracteriza por muchos episodios de tos rápida seguidos de un chillido agudo (tos pertusoide). Es posible que haya secreción mucosa clara y espesa. Estos episodios pueden repetirse durante uno a dos meses, y son más frecuentes durante la noche. Las personas de edad avanzada y los niños parcialmente inmunizados generalmente presentan síntomas más leves.

4.22.7 Tratamiento

El tratamiento radica principalmente en los antibióticos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, si se inician lo suficientemente temprano en la etapa catarral. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en el curso avanzado de la enfermedad, cuando los antibióticos pueden no ser muy efectivos. Sin embargo, pueden eliminar la presencia de la bacteria en las secreciones y reducir rápidamente la capacidad del paciente para diseminar la enfermedad a otros. En la mayoría de los casos con clínica sospechosa, se inicia la administración del antibiótico sin esperar a la confirmación de laboratorio. También se recomienda un tratamiento preventivo con antibióticos en personas con riesgo de tosferina. Lo mismo es cierto para todas las personas del entorno inmediato del paciente, independientemente de su edad o estado de vacunación.

La eritromicina se suele administrar en dosis de 50 mg/kg cada día, dividida en 2 dosis o un máximo de 2 g/día. El tratamiento debe durar 15 días. La azitromicina se administra a niños 10 mg/kg en el día 1 y luego 5 mg/kg en los días 2 a 5 en dosis única diaria, mientras que en adultos se suele prescribir 500 mg en el primer día y 250 mg en los días 2 a 5. El cotrimoxazol también puede ser usado para adultos a dosis de 800 mg cada 12 horas, por 15 días. La eritromicina está vinculada con la aparición de estenosis pilórica en recién nacidos sensibles. En los niños de más de 2 meses de edad también se considera como alternativa el trimetoprima (TMP)-sulfametoxazol (SXT), a dosis de 8 mg/kg de TMP y SXT 40 mg/kg/día en 2 dosis.

Los bebés menores de 18 meses requieren constante supervisión, ya que la respiración puede detenerse temporalmente durante los ataques de tos. Se justifica la hospitalización de niños menores de 6 meses cuando la tos ferina es grave. Permite la creación de un mecanismo de vigilancia cardio-respiratorio estrecha y enfermería especializada durante la fase aguda. El uso de Oxido Nítrico inhalado no ha sido satisfactorio en la tos ferina.

De igual manera, se pueden administrar líquidos por vía intravenosa y garantizar el correcto estado de hidratación y la nutrición si los ataques de tos son tan severos que impiden al paciente tolerar la vía oral. Los jarabes para la tos, los expectorantes y los antitusígenos por lo general no tienen indicación y no se deben administrar a pacientes con tos ferina.

4.22.8 Prevención

La vacuna contra la tos ferina, desarrollada en la década de 1940, se administra, en general, en combinación con la vacuna contra la difteria y el tétanos. Las autoridades de inmunización recomiendan que la vacuna DTaP (difteria, tétanos y tos ferina acelular) se administre a los 2, 4, 6 y entre los 15 y 18 meses de edad, y, posteriormente entre los 4 y 6 años. Mantener una buena cobertura de vacunación ha reducido drásticamente la morbilidad y la mortalidad de tos ferina.



La medida de control más eficaz es mantener el nivel más alto posible de inmunización en la comunidad (inmunización de grupo). El tratamiento con determinados antibióticos, como la eritromicina, puede acortar el período de contagio. Las personas infectadas o con probabilidad de estarlo deben mantenerse alejadas de los niños pequeños y los bebés hasta recibir el tratamiento correcto. El tratamiento de las personas que sean contactos cercanos de casos de tos ferina también es una parte importante de la prevención.

Hay dos tipos principales de vacunas, la vacuna contra la tos ferina de células enteras, que están llenos de gérmenes de la *Bordetella pertussis* la bacteria responsable de la tos ferina, inactivada por el calor o químicamente. Estas vacunas tienen una eficacia del 95% después de 3 dosis y la duración de la protección es de aproximadamente 8 años. Sin embargo, estas vacunas pueden tener algunas reacciones adversas.

La vacuna de tos ferina acelular, desarrollado en Japón en los años 1970/80. Éstas contienen de 2 a 5 antígenos de la *Bordetella pertussis*. Por lo general son mucho más caras que las vacunas de células enteras y no son fácilmente asequibles para los países en desarrollo. Son vacunas que tienen una menor eficiencia en un 5 a un 10% en comparación con las vacunas de células enteras. Sin embargo, tiene una mejor tolerancia con menos efectos secundarios.

4.22.8.1 Eventos adversos

La DTPa puede causar los siguientes efectos secundarios leves que generalmente sólo duran unos pocos días:

- Fiebre,
- Aparición de enrojecimiento de la piel y dolor en el lugar de la inyección
- Vómitos y disminución del apetito.

Las reacciones moderadas o graves son muy raras y pueden abarcar:^[9]

- Síndrome del llanto persistente, por más de 3 horas (1 por cada 1.000 niños)
- Fiebre superior a 40,5 °C (1 de cada 16.000 niños)
- Crisis epilépticas (1 de cada 14.000 niños).

4.22.8.2 Contraindicaciones

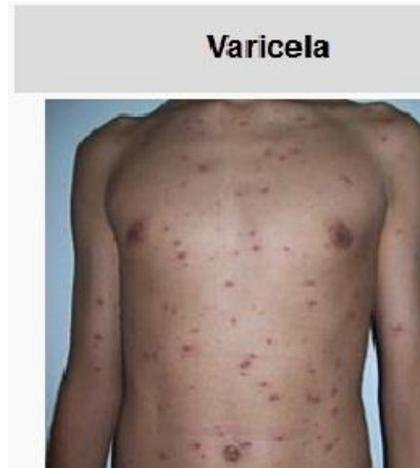
La vacuna contra la tos ferina no debe ser administrada sola o en combinación con otras vacunas en pacientes con antecedentes de alergia a los componentes de la vacuna.

4.22.9 Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la tos ferina incluyen neumonía (15-20%), otitis media causada por sobreinfección secundaria con *Haemophilus influenzae* o neumococo, anorexia,

deshidratación, encefalopatías, episodios de apnea y muerte. Las convulsiones también se encuentran en alrededor de 2 a 4%, una complicación inusual, ocurre especialmente en el 0,5% de los pacientes con daño cerebral por encefalopatías, que es a menudo un daño permanente. La causa exacta no está aún clara. La mayor parte de las hospitalizaciones y prácticamente todas las muertes se producen en niños menores de un año de vida.

Niño con varicela.



La **varicela** es una enfermedad contagiosa causada por el virus de la varicela zóster, un virus de la familia de los herpesvirus que también es el causante del herpes zóster. Es una de las enfermedades clásicas de la infancia, que en los niños suele ser leve pero en adolescentes y adultos tiene mayor riesgo de complicaciones. Los síntomas duran alrededor de una semana.

4.22.10 Historia

Durante años, se pensó que la varicela era una forma especial de la viruela. Fue descrita por primera vez en el siglo XVI, por diferentes autores con el término *Cristalli* o *Verol volante* (el virus de la viruela de vuelo). La expresión varicela fue otorgada por Daniel Sennert en 1632. Sólo el médico inglés William Heberden produjo una distinción clara entre la varicela y la viruela. Desde la segunda mitad del siglo XIX Eduard Heinrich Hensch y Antoine Marfan precisaron los peligros de la enfermedad. El dermatólogo de Hamburgo Paul Gerson Unna describió los cambios histológicos que distinguen la varicela de la viruela. En la primera mitad del siglo XX, poco a poco la relación entre la varicela y el herpes zóster se fue demostrando.

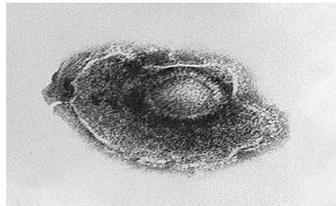
4.22.11 Epidemiología

La varicela puede verse en cualquier época del año, aunque es más frecuente en el invierno y la primavera en los países en donde hay estaciones diferenciadas, pero es muy común en todo el año, y principalmente en las zonas de clima templado y medio-frío en los países en donde no hay estaciones

totalmente diferenciadas. El virus causante sólo se transmite de persona a persona, ya sea por contacto directo con las lesiones cutáneas o por vía aérea al expulsarse mediante la tos o los estornudos. El periodo de incubación hasta que aparece la enfermedad es de 2 a 3 semanas. Los enfermos son contagiosos aproximadamente desde 2 días antes de aparecer la erupción. También se puede contraer la varicela a partir de las lesiones de una persona con herpes zóster.

Los contactos familiares, aquellos que contraen la enfermedad a partir de otro miembro de su familia, suelen presentar formas más graves que los primeros casos, probablemente por un contacto más intenso y continuado con el virus. La varicela es sumamente contagiosa, de manera que cuando hay un enfermo en la casa el 80–90% de las personas susceptibles que viven allí acaban contrayendo la enfermedad.

4.22.12 Etiología



4.23 VIRUS DE LA VARICELA AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO.

La varicela es una infección viral causada por un herpesvirus del género *Varicellovirus* y la subfamilia *Alphaherpesvirinae*. La taxonomía lo ha denominado virus herpes humano 3 (HHV-3) cuyo único reservorio conocido es el hombre. El virus tiene un ADN de doble cadena (dsADN). Todos los virus de esta familia rodean su ADN con una cápside icosaédrica con un área proteica triangular que lo recubre. En la población adulta en Europa Central alrededor del 93 al 96% de la población tiene anticuerpos sanguíneos detectables para la varicela.

4.23.1 Patogenia

La varicela es por lo general adquirida por la inhalación de gotitas respiratorias en suspensión en el aire desde un huésped infectado. La naturaleza altamente contagiosa del virus de la varicela explica las epidemias que se propagan a través de las escuelas desde un niño que está infectado rápidamente a muchos otros compañeros de clase. Las vesículas de la varicela contienen muchos virus, por lo que la transmisión puede ocurrir también por contacto directo con estas vesículas, aunque el riesgo es menor.

Después de la inhalación inicial de las gotitas respiratorias contaminadas, el virus infecta la mucosa de las vías respiratorias superiores. La proliferación viral se produce en los ganglios linfáticos

regionales de las vías respiratorias superiores entre 2–4 días después de la infección inicial y es seguida por la viremia entre los días 4–6 postinfección. Una segunda ronda de la replicación viral se produce en los órganos internos del cuerpo, especialmente el hígado y el bazo, seguida de una viremia secundaria de los días 14–16 postinfección. Esta viremia secundaria se caracteriza por la difusión viral entre las células endoteliales capilares y la epidermis. La infección del virus a las células de la capa de Malpighi produce edema intercelular e intracelular, lo que resulta en la clásica vesícula.

La exposición al virus de la varicela en un niño sano inicia la producción de anticuerpos. Los anticuerpos del tipo inmunoglobulina G persisten de por vida, generando inmunidad después de una infección. Las respuestas inmunes mediadas por células también son importantes para limitar el alcance y la duración de la infección primaria de la varicela. Después de la infección primaria, se cree que el virus se propaga desde las lesiones de piel y mucosas a los nervios sensoriales. El virus permanece latente en las células ganglionares dorsales de estos nervios sensoriales. La reactivación del virus resulta en una forma clínicamente distinta, el síndrome de herpes zóster o *culebrilla*.

4.23.2 Cuadro clínico

El signo más característico de la varicela es una erupción en la piel que aparece en forma de pequeños granos que en poco tiempo se convierten en vesículas (ampollas llenas de líquido). Las vesículas suelen aparecer primero por el tronco, la cara, el cuero cabelludo, extendiéndose después por todo el cuerpo. También puede afectar a la boca, a la vulva y al interior de los canales auditivos. Uno o dos días después las vesículas se transforman en costras. Durante los primeros días aparecen varias oleadas de vesículas, por lo que pueden verse a la vez lesiones en varias fases evolutivas, lo que se conoce como patrón «en cielo estrellado». Las lesiones de la piel suelen ser muy pruriginosas (es decir, causan el incontrolable deseo de rascar y/o la sensación de escozor). Al aparecer las costras, las lesiones ya no serán contagiosas.

En el periodo prodrómico —el periodo que transcurre antes de que aparezca la erupción, generalmente uno o dos días antes— suelen presentarse otros síntomas leves como fiebre, dolor de cabeza, malestar general, pérdida de apetito o vómitos. Estos síntomas suelen persistir durante los primeros días de la enfermedad.

4.23.3 Diagnóstico

4.23.3.1 Vesícula

Generalmente la varicela se diagnostica por sus signos clínicos típicos, sin precisar de ningún tipo de análisis. La erupción vesiculosa y pruriginosa en oleadas, especialmente si hay antecedente reciente de contacto con un enfermo de varicela, es suficiente para establecer el diagnóstico.

Para casos dudosos o con fines de investigación se pueden emplear pruebas diagnósticas para detectar el virus en el líquido extraído de las vesículas, como el cultivo, la inmunofluorescencia o la reacción en cadena de la polimerasa. También puede usarse la inmunoglobulina M (IgM) en sangre. Para conocer si una persona es inmune a la varicela se utiliza la serología.

El diagnóstico diferencial incluye infecciones por el virus coxsackie, la escabiosis, impétigo y prurito por picadura de insectos.

4.23.4 Tratamiento

4.23.4.1 Medidas generales

En niños sanos suele ser suficiente con una serie de medidas para aliviar los síntomas. Para la fiebre se emplea el paracetamol, evitando siempre la aspirina (ácido acetilsalicílico), cuyo empleo para la varicela se asocia al síndrome de Reye. Con carácter general se desaconseja el uso de ibuprofeno en niños con varicela por la posibilidad de una predisposición a infecciones oportunistas. En un estudio de casos y controles se ha relacionado el uso de ibuprofeno en niños con varicela con una probabilidad mayor de aparición de fascitis necrotizante; mientras que ciertos estudios prospectivos no han encontrado evidencias de tal asociación. El prurito puede aliviarse mediante lociones antipruriginosas o con antihistamínicos orales, talcos de coloides, o loción de calamina. Otras medidas que ayudan a evitar lesiones por rascado e infecciones de la piel son cortar todas las uñas y un baño diario con un jabón suave. (El baño debe ser corto para no favorecer la aparición de más ampollas).

Es importante aislar al enfermo durante la fase contagiosa de aquellas personas que no han pasado la enfermedad, en especial de las de mayor riesgo (adultos, adolescentes, embarazadas o inmunodeprimidos). Aunque tradicionalmente en muchos sitios se recomienda facilitar el contagio de los niños para evitar que la contraigan cuando sean mayores, no hay que olvidar que la varicela, aunque generalmente benigna, puede dar lugar a complicaciones graves.

4.23.4.2 Antivirales o antivíricos

Como tratamiento específico frente al virus de la varicela-zoster puede emplearse a veces el aciclovir, que dificulta la replicación del virus, acortando la recuperación del paciente con escasos efectos secundarios. En niños sanos menores de 14 años el aciclovir tiene un efecto muy limitado, por lo que no suele utilizarse. En cambio, en los pacientes de más riesgo (adultos, adolescentes e inmunodeprimidos) disminuye notablemente la intensidad de la varicela y el riesgo de complicaciones siempre que se comience a utilizar pronto, preferiblemente en las primeras 24 horas desde la aparición de la erupción.

El tratamiento con aciclovir tiene por indicación absoluta a la paciente embarazada, a los inmunodeprimidos y otros con riesgo particular de desarrollar complicaciones (e.g. neumópatas

crónicos por la posibilidad de padecer una neumonía por el virus). Los pacientes adolescentes y adultos en general, excluidos esos grupos, pueden obtener un beneficio más bien discreto.

4.23.5 Complicaciones

Aunque la varicela es generalmente una enfermedad benigna, a veces aparecen complicaciones, especialmente en adolescentes, adultos y personas con las defensas bajas (inmunodeprimidos). Las más frecuentes son las infecciones de la piel y del tejido subcutáneo también denominada impetiginización, favorecidas por el rascado de las lesiones. Otra complicación típica es la neumonía, que puede ser causada por el propio virus de la varicela o por bacterias. También son típicas las complicaciones neurológicas, en especial la ataxia cerebelosa (alteración del equilibrio y marcha inestable, que suele desaparecer por sí sola). Excepcionalmente se ven complicaciones más graves como la encefalitis o la fascitis necrotizante.

Las embarazadas que no han pasado la varicela son especialmente sensibles dado que, además de tener más riesgo de presentar complicaciones, pueden transmitir la varicela al feto. Cuando la varicela se contrae en los dos primeros trimestres de la gestación puede causar un aborto o *varicela congénita* en el 1–2% de los casos, con alteraciones neurológicas, cicatrices en la piel y alteraciones oculares y esqueléticas. Si la varicela aparece entre 5 días antes y 2 días después del parto, puede aparecer en el recién nacido una *varicela neonatal* muy grave.

Otras posibles complicaciones son la segunda y sucesivas reapariciones, en las que se le llama Herpes Zóster. Y es más grave cuanto mayor es la edad del afectado, sobre todo por la posible neuralgia post-herpética, un dolor a veces de intensidad terrible que puede quedar permanentemente en las zonas afectadas de la piel. Es por estos riesgos que lo recomendable es vacunarse a corta edad para evitarlos en lo posible.

4.23.6 Prevención

4.23.6.1 Inmunización activa: vacuna antivariela

La vacuna frente al virus varicela-zóster es una vacuna de virus vivos atenuados que se desarrolló en Japón en los años 1970, aunque no fue autorizada hasta la siguiente década. Todas las vacunas comercializadas en la actualidad proceden de la cepa Oka, llamada así porque fue aislada de las vesículas de un niño de 3 años con ese apellido. Es una vacuna muy eficaz, especialmente frente a las formas más graves de varicela. En aproximadamente un 5% de los vacunados puede aparecer una leve erupción varicelosa, con muy pocas lesiones, dos o tres semanas después de la vacunación.

La vacuna antivariela fue introducida en el calendario vacunal de Estados Unidos en 1995, para niños a partir de los 12 meses de edad. Posteriormente otros países siguieron el ejemplo, como Canadá, Australia o Alemania. En otros países, como España en 2005, se ha optado por vacunar entre

los 10–14 años de edad a los niños que no han pasado la varicela. La vacuna también es útil para evitar o reducir la enfermedad en las personas susceptibles que han estado expuestas al virus, si se administra en los 3 primeros días tras el contacto. La vacuna no es aplicable para quienes la han padecido y pretenden evitar segundas y sucesivas reapariciones (Herpes Zóster o Culebrilla). Se está experimentando con otra vacuna que sería útil para estos casos.

4.23.6.2 Inmunización pasiva: inmunoglobulina

La inmunoglobulina antivariola, administrada por vía intramuscular, se emplea para prevenir la enfermedad en grupos de alto riesgo que han tenido contacto con un enfermo de varicela y que no pueden recibir la vacuna, como embarazadas, inmunodeprimidos o recién nacidos cuyas madres no han pasado la varicela.

4.23.7 Tétanos

El **tétanos** o **tétano** es una enfermedad provocada por potentes neurotoxinas producidas por una bacteria que afectan el sistema nervioso y generan violentas contracciones musculares.

El agente causal, *Clostridium tetani*, es un bacilo anaerobio obligado, grampositivo, móvil, con una espora terminal de mayor diámetro, lo que le da la apariencia de una baqueta. Sus esporas son estables en condiciones atmosféricas generales y pueden vivir durante años, excepto que entre en contacto con oxígeno o luz solar (que destruye tanto al organismo como sus esporas en pocas horas). Es resistente a determinados desinfectantes: fenol, formol y etanol, pero son destruidas por peróxido de hidrógeno, glutaraldehído y la esterilización por calor.

4.23.8 Historia

El caballo *Jim*, cuyo suero sanguíneo se usó para producir la antitoxina de la difteria, terminó contaminado con la bacteria tetánica, y provocó varias muertes entre 1901 y 1902.

Existen datos antiguos desde el siglo V a. C. en los que se describe esta enfermedad. Hipócrates fue el primero que describió los síntomas del tétanos en un marinero, y los describió como hipercontracción de músculos esqueléticos.

La toxina del tétanos fue descubierta por Knud Faber en 1899, condición previa para el éxito del desarrollo de la vacuna. Desde entonces, el bacilo *C. tetani* se ha aislado en la tierra (especialmente en la tierra de cultivo), en heces e intestinos de caballos, ovejas, ganado bovino, ratas, perros, conejillos de indias y pollos. Sus esporas se pueden encontrar en la tierra y en la superficie de la piel (tanto la de animales como humanos) y debajo de las uñas.

La inmunización pasiva contra el tétanos se llevó a cabo masivamente por primera vez durante la Primera Guerra Mundial.

4.23.9 Patogenia

El agente patógeno (el bacilo) se encuentra de manera cosmopolita en el suelo, sedimentos marinos, en medio inorgánico, metales en oxidación y también en las heces de determinados animales.

Se introduce al cuerpo a través de heridas abiertas por contacto con tierra, estiércol contaminado; por cortes o penetración de algún objeto oxidado como: clavos, anzuelos, cuchillas oxidadas, puede ser por mordeduras de perros, etcétera.

El periodo de incubación del tétanos va de 24 horas a 54 días. El periodo promedio es de unos 8 días. Por lo general, cuanto más alejado esté la herida del sistema nervioso central, más largo es el periodo de incubación. Los periodos de incubación y la probabilidad de muerte por tétanos son inversamente proporcionales.

Una vez en el interior del cuerpo prolifera por todo el organismo, vehiculizada por vía sanguínea y linfática, hasta alcanzar el sistema nervioso, por el cual tiene preferencia. Se multiplica y segrega sustancias tóxicas (toxinas), que penetran en las fibras nerviosas motoras periféricas, hasta llegar al sistema nervioso central, con afectación inhibitoria de neuronas productoras del neurotransmisor GABA y el aminoácido glicina, con lo que provoca la parálisis y los espasmos musculares que caracterizan la enfermedad.¹

4.23.10 Etiología

El bacilo libera dos toxinas: la tetanolisina y la tetanospasmina. La acción principal de la tetanospasmina se impone sobre los nervios periféricos del sistema nervioso central. Hay modificación de proteínas encargadas de la liberación de los neurotransmisores GABA y glicina de las células de Renshaw del asta anterior de la médula espinal.

Debido a que la tetanospasmina escinde a la proteína sinaptobrevina (que, en conjunto con el calcio, ayuda a la fusión de la vesícula sináptica a la membrana presináptica). Las motoneuronas tipo alfa quedan desinhibidas, lo que genera contracciones musculares tónicas sostenidas y contracciones clónicas o sacudidas y conlleva a dolorosos calambres musculares.

Cuando disminuye el potencial redox en los tejidos, se favorecen las condiciones anaeróbicas y el paso de la bacteria a la forma vegetativa, la multiplicación bacteriana y la producción y liberación de toxina.

La toxina hemolítica y la tetanolisina suelen ser cardiotóxicas, pero de naturaleza insignificante, dados los síntomas típicos de la enfermedad, y es muy infecciosa

4.23.11 Síntomas

Opistótonos o espasmos musculares de un hombre que sufre de tétanos (1809).



- Con frecuencia, el tétanos comienza con espasmos leves en los músculos de la mandíbula (trismo). Los espasmos también pueden afectar el tórax, el cuello, la espalda y los músculos abdominales. Los espasmos musculares de la espalda a menudo causan arqueamiento, llamado opistótonos.
- Algunas veces, los espasmos afectan músculos de la respiración, lo cual puede llevar a problemas respiratorios.
- La acción muscular prolongada causa contracciones súbitas, fuertes y dolorosas de grupos musculares, lo cual se denomina tetania. Estos episodios pueden provocar fracturas y desgarros musculares.
- babeo
- sudoración excesiva
- fiebre
- espasmos de la mano o del pie o ambos
- irritabilidad
- dificultad para tragar
- micción o defecación incontrolable

4.23.12 Clasificación

4.23.12.1 Según la intensidad de las contracciones, aparecen las siguientes formas de tétanos:

- leve: rigidez muscular con escasas contracciones musculares;
- moderada: cierre de la mandíbula con rigidez, dificultad al tragar (disfagia) y contracciones de los músculos del cuello, de la espalda y del abdomen; fascies tetánica y risa sardónica;
- grave: afectación respiratoria.

Basado en la patogenia de la enfermedad, se pueden distinguir:

- Tétanos local: es una forma poco frecuente de la enfermedad, en la que los pacientes tienen contracción persistente de los músculos en la misma zona anatómica de la lesión. Las contracciones pueden persistir durante varias semanas antes de la eventual y gradual disminución de la sintomatología. El tétanos local es generalmente leve, y sólo alrededor

del 1 por ciento de los casos son mortales, aunque puede verse precedido por la aparición de tétanos generalizado.

- Tétanos cefálico: es una forma rara de la enfermedad, a veces ocurre asociado con una otitis media, en la que *C. tetani* está presente en la flora del oído medio, o bien, después de las lesiones traumáticas en la cabeza. Se involucran los nervios craneales, especialmente los del área facial.
- Tétanos generalizado: es el tipo más común de tétanos, lo que representa aproximadamente el 80 por ciento de los casos. La forma generalizada por lo general se presenta con un patrón descendente. La primera señal es el trismo y el llamado *espasmo facial* o *risa sardónica*, seguido por la rigidez del cuello, la dificultad para tragar y la rigidez de los músculos pectorales y de la pantorrilla. Otros síntomas son una temperatura elevada, sudoración, la elevación de la presión arterial y un ritmo cardíaco rápido, que se presenta de manera episódica. Los espasmos pueden ocurrir con frecuencia y con una duración de varios minutos con el cuerpo en la forma arqueada característica, llamada *opistótonos*. Los espasmos pueden seguir por 3-4 semanas, y la recuperación completa puede tardar hasta meses.
- Tétanos neonatal: es una forma de tétanos generalizado que ocurre en los recién nacidos, en niños que no han adquirido una inmunidad pasiva porque la madre nunca ha sido vacunada. Por lo general la infección se produce a través del muñón umbilical infectado, en particular cuando se corta el cordón con un instrumento no estéril. El tétanos neonatal es común en muchos países en desarrollo y es responsable de alrededor del 14 por ciento de las muertes neonatales, pero es muy raro en los países desarrollados.

4.23.13 Cuadro clínico

Curvatura espasmódica del cuerpo hacia atrás: opistótonos. El mismo fenómeno con curvatura hacia delante se llama *emprostótono*.

Algunos de los síntomas característicos del tétanos son:

- rigidez de los músculos y espasmos musculares (mandíbula, cuya rigidez también se conoce como trismus, cara, abdomen, miembros superiores e inferiores);
- fiebre y pulso rápido;
- dificultad para tragar;
- apnea;
- contracción del cuerpo entero de tal manera que se mantiene encorvado: hacia atrás (opistótonos) o bien hacia adelante (emprostótono).

4.23.14 Diagnóstico diferencial

El tétanos tiene elementos clínicos que pueden hacer confundirlo con otras patologías, entre ellas:

- tetania hipocalcémica
- reacciones distónicas de las fenotiazinas
- hiperventilación por ataques de histeria
- encefalitis grave
- mal de rabia
- intoxicación por estricnina

4.23.15 Tratamiento

La herida se debe limpiar bien y eliminar la fuente de la toxina, retirar el tejido muerto y dejar expuesto al aire, ya que el oxígeno mata a las bacterias anaeróbicas. La penicilina (o tetraciclina para pacientes alérgicos) ayuda a reducir la cantidad de bacterias, pero no tiene ningún efecto sobre la neurotoxina que producen. Hoy en día se recomienda el empleo del metronidazol, en reemplazo de la penicilina, ya que esta última posee efecto anti-GABA, que podría tener actividad sinérgica con la toxina tetánica. También se debe administrar inmunoglobulina humana antitetánica para neutralizar la toxina circulante que aún no se ha unido a las terminaciones nerviosas^[3] o suero antitetánico.

4.23.16 Prevención

El tétanos se puede prevenir mediante la vacunación. Un refuerzo de la vacuna es recomendable cada 10 años. Por lo general, se da una vacuna cada vez que un paciente sufre un pinchazo o una herida cuando no se tiene la certeza de su vacunación.

Siguiendo el esquema de 3 dosis durante la lactancia, un refuerzo en la infancia, uno en la adolescencia y uno en la edad adulta, la protección puede durar de por vida.

4.24 VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La **vacuna contra el VPH (virus del papiloma humano)** es una vacuna contra ciertas variedades de enfermedades de transmisión sexual del VPH, asociado con el desarrollo del cáncer cervical (o cáncer del cuello del útero) y las verrugas genitales. En mercado hay actualmente dos vacunas contra el VPH: Gardasil y Cervarix. La efectividad real de las vacunas para reducir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es aún desconocida.

El **virus del papiloma humano (VPH o HPV del inglés *human papillomavirus*)** son grupos diversos de virus ADN pertenecientes a la familia de los *Papillomaviridae* y representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes, y se conocen más de 100 tipos virales que en relación

a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) considera que los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 son carcinógenos para los humanos —tipos de alto riesgo oncológico— y que otros tipos, incluidos el VPH 6 y el VPH 11, son posibles carcinógenos para los humanos —tipos de bajo riesgo oncológico—. Como todos los virus de esta familia, los VPH solo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales. La mayoría de los VPH descritos no causan ningún síntoma en la mayor parte de la gente. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas o condilomas, mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden (en una minoría de casos) dar lugar a cáncer cervical, de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer de ano y pene en hombres. La mayor parte de la gente infectada por VPH desconoce que lo está. Todos los VPH se transmiten por contacto piel a piel.

4.24.1 Tratamiento de las infecciones

El tratamiento de las infecciones con VPH se basa en la actualidad en la utilización de algunas cremas tópicas disponibles, cuya actividad antiviral no es bien conocida o que actúan activando una respuesta inmune local contra el virus. En el caso de las lesiones precancerosas producidas por VPH, el tratamiento más adecuado es la eliminación de las zonas afectadas mediante cirugía. En gran parte, este tratamiento es eficaz porque VPH produce lesiones superficiales bien localizadas, y los VPH no producen infecciones sistémicas.

4.24.1.1 Enfermedades inducidas por el VPH

Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH, que se nombran con un número. Una infección persistente por el sub-grupo conocido como de «alto riesgo», que incluye cerca de 13 tipos de virus VPH de transmisión sexual entre los que se encuentran los tipos diferentes de los que causan verrugas puede favorecer el desarrollo de:

- CIN (neoplasia cervical intraepitelial),
- VIN (neoplasia intraepitelial vulvar),
- PIN (neoplasia intraepitelial de pene), o
- AIN (neoplasia intraepitelial anal)

Esas son lesiones precancerosas y pueden progresar a cáncer invasivo

Verruga producida por VPH.



- Verrugas comunes: algunos tipos «cutáneos» de VPH, como las VPH-1 y VPH-2, causan verrugas comunes; encontradas con frecuencia en manos y pies, pero pueden aparecer en otras áreas, como rodilla y codo. Estas verrugas tienen una superficie característica de coliflor, y típicamente elevada ligeramente por encima de la piel circundante. Los tipos cutáneos de VPH no suele causar usualmente verrugas genitales y no se asocian con el desarrollo de cáncer.
- Verrugas plantares: se encuentran en la base del pie; y crecen hacia adentro, generalmente causando dolor al caminar.
- Verrugas subunguales o periunguales: se forman debajo de la uña (subungual), alrededor de la uña o en la cutícula (periungual). Pueden ser más difícil de tratar que otras verrugas de diferentes lugares.
- Verrugas planas: se ubican comúnmente en los brazos, cara o nuca. Como las verrugas comunes, estas planas se presentan más en niños y adolescentes. En personas con la función inmune normal, estas verrugas planas no se asocian con el desarrollo de cáncer.

4.24.2 Verrugas genitales



Las verrugas genitales o anales (*Condilomata acuminata* o verrugas venéreas) son los signos más reconocidos de esta infección del VPH genital. Aunque hay una amplia variedad de tipos de VPH que pueden causar verrugas genitales, los tipos 6 y 11 dan cerca del 90 % de todos los casos.

Mucha gente que adquiere tipos de VPH asociados con verrugas genitales, resuelve la infección rápidamente sin siquiera desarrollar verrugas u otros síntomas. Se puede transmitir el virus a otros aún si no se ha desplegado ninguno de los síntomas de infección. Sin embargo, en la vasta mayoría de casos, esta no es causa de no hacerse adecuados tests rutinariamente administrados.

Los tipos de VPH que tienden a causar verrugas genitales no son los mismos que causan cáncer cervical. Sin embargo, desde que un individuo puede infectarse con múltiples tipos de VPH, la presencia de verrugas no es regla de que esté ausente la posibilidad de la presencia de tipos de alto riesgo del virus.

4.24.3 Cáncer

Tipos de cáncer inducidos por VPH. El gráfico muestra el número de casos anuales de diferentes tipos de cáncer en el mundo. La fracción de los casos de cáncer que se estima son inducidos por VPH se muestra en rojo. Por ejemplo, casi todos los casos de cáncer cervical se cree que están causados por VPH.

Una infección de VPH es un factor necesario en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer cervical.

Cerca de una docena de tipos de VPH (incluyendo los tipos 16, 18, 31, 45) se llaman tipos de «alto riesgo» debido a que pueden disparar un cáncer cervicalo también cáncer anal, cáncer vulvar, cáncer de pene. Desde el punto de vista del cáncer cervical, los dos tipos más importantes son VPH 16 y 18: VPH 16 está asociado con casi el 60 % de los casos de cáncer cervical, y VPH 18 por otro 10 % de los casos.

Los factores de riesgo de cáncer cervical están relacionados con características tanto del virus como del huésped, e incluyen:

- múltiples compañeros sexuales;
- una pareja masculina con muchos compañeros sexuales presentes o pasados;
- en la mujer joven infecciones urinarias persistentes;
- edad temprana en la primera relación sexual;
- elevado número de partos;
- infección persistente con un VPH de alto riesgo (como VPH 16 o 18);
- inmunosupresión;
- ciertos subtipos de HLA (antígenos leucocitarios humanos);
- uso de contraceptivos orales;
- uso de nicotina.

4.24.4 Papilomatosis respiratorias

Los tipos de VPH 6 y 11 pueden causar una rara condición conocida como papilomatosis laríngea recurrente (una papilomatosis respiratoria), en donde las verrugas se forman en la laringe o en otras áreas del tracto respiratorio.

Esas verrugas pueden recurrir frecuentemente, y requerir cirugías repetitivas, interferir con la respiración, y en casos extremadamente raros progresar hacia cáncer.

Es necesario tener en cuenta que si la madre se encuentra afectada por los virus del papiloma humano genotipo 6 u 11, en el momento del parto el bebé podría llegar a inhalarlo; esto desencadenaría una papilomatosis respiratoria recurrente en él.

4.24.5 Epidemiología

Las infecciones por VPH ocurren a nivel mundial. No hay países, razas, edades o sexos que no estén atacados. La mayoría de las primoinfecciones por VPH suceden en la infancia y en la niñez, pero no son descubiertas excepto por técnicas muy sofisticadas. La inmensa mayoría cursa de modo subclínico. Esto tanto como en las infecciones cutáneas como las genitales (vaginales, balanopostitis) u oro digestivas. Un factor primordial que puede ser causa asociada con las heridas y lesiones provocadas en zonas poco salubres sometidas a traumatismos repetidos como maceración de mucosas o de la piel

4.24.5.1 VPH cutáneos

La infección con VPH cutáneos es ubicua. Algunos tipos de VPH, como VPH-5, puede establecer infecciones que persisten por el tiempo de vida de individuos, sin siquiera manifestar síntoma clínico alguno. Como la rémora que no daña al tiburón, esos tipos VPH pueden pensarse como comensales de humanos. Otros VPH cutáneos, como los tipos 1 o 2 de VPH, pueden causar verrugas comunes en algunos individuos infectados. Las verrugas cutáneas son muy comunes en la niñez, y típicamente aparecen y remiten espontáneamente con el curso de semanas a meses. Cerca del 10 % de adultos también sufre de verrugas cutáneas recurrentes. Se cree que todos los VPH son capaces de establecer infecciones «latentes» de largo término en un pequeño número de células madres presentes en la piel. Aunque esas infecciones latentes puede que nunca sean completamente erradicadas, el control inmunológico está pensado para bloquear la aparición de síntomas como verrugas. El control inmunológico del VPH es del tipo específico, significando esto que un individuo puede hacerse inmunológicamente resistente a un tipo de VPH mientras permanece susceptible a otros tipos



4.24.5.2 VPH genitales

Un gran incremento en la incidencia de infección genital por VPH ocurre a la edad donde los individuos comienzan a tener relaciones sexuales. La gran mayoría de las infecciones genitales por VPH nunca causan síntomas patentes, y son aclaradas por el sistema inmune en materia de meses.

Como con los VPH cutáneos, se cree que la inmunidad al VPH es de tipo específica. Un subgrupo de individuos infectados pueden fallar en producir infección genital de VPH bajo control inmunológico. Uniendo la infección con los tipos de VPH de alto riesgo, como los VPH 16, 18, 31 y 45, puede arrancar el desarrollo de cáncer cervical u otros tipos de cáncer.

Los tipos VPH de alto riesgo 16 y 18 son responsables, juntos, del 65 % de los casos de cáncer cervical.

El tipo 16 causa el 41 al 54 % de los cánceres cervicales, y agrega aún mayor cantidad de cánceres vaginales/vulvares inducidos por VPH cánceres de pene, anales y de cabeza y cuello.

4.24.5.3 Salud pública y VPH genitales

De acuerdo a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, a los 50 años o más, el 80 % de las mujeres estadounidenses contraerán al menos un tipo de VPH genital. Se les encomienda a las mujeres hacerse anualmente un pap para detectar anomalías celulares causadas por VPH

La vacuna VPH, Gardasil, protege contra los dos tipos de VPH que causan el 70 % de los casos de cáncer cervical, y los dos tipos de VPH causantes del 90 % de las verrugas genitales.

El CDC recomienda la vacunación entre los 11 y 26 años.

4.24.6 Transmisión perinatal

Aunque los tipos genitales de VPH son a veces transmitidos de madre a hijo durante el nacimiento, la aparición del VPH genital relacionado con enfermedades en recién nacido es rara. La transmisión perinatal de tipos de VPH 6 y 11 pueden resultar en el desarrollo de papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (JORRP) La JORRP es muy rara, con tasas de cerca de 2 casos cada 100 000 niños en Estados Unidos. Aunque esa tasa de JORRP es sustancialmente mayor si la mujer presenta verrugas genitales al tiempo de dar a luz, el riesgo de JORRP en tales casos es menor al 1 %.

4.24.7 Detección de cáncer cervical y prevención

Mucha gente se infecta con varios tipos cutáneos de VPH durante su niñez. Los virus del papiloma tienen una cubierta protectora proteica o cápside, que luego puede ser capaz de sobrevivir en el ambiente por largos periodos de tiempo. Debe evitarse el contacto con superficies contaminadas, tales como pisos de duchas comunales o de líneas aéreas, reduciendo el riesgo de infección por



VPH cutáneo. También tratando las verrugas comunes bien pronto, puede reducir la expansión de la infección a sitios adicionales.

Las infecciones genitales de VPH pueden distribuirse ampliamente sobre piel genital y superficies mucosas, y la transmisión puede ocurrir aunque no se tengan síntomas visibles. Varias estrategias deberían emplearse para minimizar el riesgo de desarrollar enfermedades causadas por VPH genitales:

4.24.8 Campaña de papiloma

Preparado delgado con grupo de células cervicales normales a la izquierda, y células infectadas con VPH a la derecha. Las células con VPH muestran formas típicas de coilocitos: núcleos aumentados x2 o x3, e hiperchromasia.

Ciertos tipos de VPH transmitidos sexualmente pueden causar cáncer cervical. Una infección persistente con uno o más de cerca de una docena de esos tipos de VPH de «alto riesgo» es un factor importante en la mayoría de todos los casos de cáncer cervical. El desarrollo del cancer cervical inducido por HP es un proceso lento que generalmente tarda muchos años. Durante la fase de desarrollo, las células precancerosas pueden ser detectadas por una citología anual o semianual de papanicolaou (coloquialmente «pap»). **El pap** es una estrategia efectiva para reducir el riesgo de cáncer cervical. El test pap involucra tomar tejido del cérvix, colocarlo en una platina de vidrio, y examinar bajo microscopio para detectar células anormales. Es un método efectivo en un 70 a 80 % para detectar anormalidades celulares causadas por VPH. Un método más sensible es el «preparado delgado», en donde el tejido del cérvix se pone en una solución líquida, y es 85 % a 95 % efectivo para detectar anormalidades celulares causadas por VPH. Este último test pap se usa mayormente en mujeres mayores de 30 años. Es una combinación de test pap-ADN HPV. Si este test da negativo, puede esperarse tres años antes de hacérselo nuevamente. Se puede indicar una inspección detallada del cérvix por colposcopia si se detectan células anormales por test rutinario pap. Un ejemplo frecuente de ocurrencia de células anormales que se encuentran en asociación con el VPH son los coilocitos

Los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) de Estados Unidos recomiendan que las mujeres se hagan el pap no más allá de 3 años después de su primera relación sexual y no más de 21 años de edad. Las mujeres deben hacerse un pap cada año hasta los 30. Y después, deben discutir los factores de riesgo con su médico para determinar si el pap debería hacerse anualmente. Si los factores de riesgo son bajos y los pap previos han dado negativo, muchas mujeres solo necesitan hacerse el test cada 2 o 3 años hasta los 65 (CDC, 2005).

Desde que se desarrollaron esas herramientas de control, las muertes por cáncer cervical han disminuido un 70 % en los últimos 50 años. El test pap ha demostrado ser uno de los más exitosos tests de control en la historia de la medicina, aunque el American College of Obstetricians and

Gynecologists (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos) asegura que los nuevos tests basados en la citología (Thinprep y Surepath) harán caer entre un 15 y un 35 % los casos de CIN3 (neoplasia cervical intraepitelial) y cáncer.

En estudio publicado en abril de 2007 se sugirió que la extracción de tejido con el pap produce una respuesta inflamatoria citocínica que puede dar inicio a un clearance inmunológico de VPH, aunque reduce el riesgo de cáncer cervical.

La mujer que ha dado positivo en un solo pap en su historia tiene menor incidencia de cáncer. «Una declinación estadísticamente significativa en el VPH se correlaciona positivamente con la cantidad de pap en la vida humana».

Se ha insinuado que el pap puede ser beneficioso para el control de cáncer anal en algunas subpoblaciones de gays.

4.24.8.1 Pruebas de VPH

Una prueba de VPH detecta ciertos tipos de papilomavirus humano (VPHs), dependiendo de la prueba. Un método para detectar el ADN de los VPH de alto peligro ha sido agregado recientemente al rango de opciones clínicas para la detección de cáncer cervical.

En marzo de 2003, la organización estadounidense FDA (Administración Federal de Medicinas y Alimentos) aprobó una prueba de una captura híbrida, comercializada por Digene, como un utensilio de captura primario para la detección de infecciones por VPH de alto riesgo que pueden llegar al cáncer cérvico. Esta prueba fue aprobada también para usarla en conjunto con la prueba pap y debería ser realizada de manera rutinaria en una revisión ginecológica.

Añadir la prueba de VPH a todas las mujeres mayores de 30 años mejora la sensibilidad sobre la citología aislada hasta casi el 100 % y da la opción al facultativo de aumentar el intervalo entre citologías hasta 3 años.

El estudio experimental de las distintas vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer de cérvix ha permitido el desarrollo de nuevos marcadores biológicos que podrían mejorar considerablemente el diagnóstico citológico e histológico de las lesiones cervicales. La detección del ARN mensajero de E6 y E7 (VPH OncoTect®) y el estudio de la proteína del ciclo celular p16 son dos de estos nuevos marcadores. Los primeros resultados publicados indican que estos marcadores son altamente sensibles y específicos, y permiten identificar las células en proceso de transformación cancerosa, lo que significa un gran avance desde el punto de vista clínico.

En el caso de los hombres, según la CDC, no existe una prueba para determinar la infección por VPH. Las «anormalidades» genitales son el único signo visible de VPH en hombres, y pueden ser identificadas mediante una inspección visual del área genital. Estas «anormalidades» visibles, sin embargo, son el resultado de tipos de VPH no cancerígenos. Soluciones de vinagre han sido útiles para

identificar «anormalidades» haciéndolas más notorias, pero estas pruebas han resultado ser más favorables en áreas húmedas, como el tracto genital femenino

La CDC dice en su página web *STD Facts-HPV Vaccine* ('hechos sobre el STD y la vacuna contra el VPH') que «Una prueba de VPH o una prueba pap pueden detectar si una mujer tiene VPH, pero no puede especificar el tipo de VPH que la mujer tenga».

4.24.8.2 Vacunas

El 8 de junio de 2006, la FDA aprobó Gardasil, una vacuna profiláctica contra el VPH comercializada por Merck & Co., Inc. Los ensayos clínicos de la vacuna, realizados entre mujeres adultas con una mediana de edad de 23, mostraron protección contra la infección inicial por los serotipos 16 y 18, que en conjunto causan aproximadamente un 70 % de los cánceres de cérvix. Estos serotipos de VPH también causan tumores anorrectales tanto en mujeres como en hombres.

El ensayo también mostró una eficacia del 100 % frente a infecciones persistentes, no solo frente a las agudas. La vacuna también protege contra los serotipos 6 y 11, causantes del 90 % de las verrugas genitales. Las mujeres pueden ser vacunadas en un rango de edad de entre 9 y 26 años, aunque mujeres menores no formaron parte del ensayo clínico.

En la actualidad, además de Gardasil, GlaxoSmithKline ha comercializado la vacuna Cervarix. Tanto Gardasil como Cervarix protegen contra infecciones iniciales contra los tipos VPH 16 y 18, causantes de la mayor parte de los casos de cáncer cervical. Gardasil además protege contra los tipos VPH 6 y 11: estos cuatro tipos combinados (16, 18, 6, 11) corresponden al 90 % de los casos de cáncer cervical.

La vacuna proporciona poco beneficio a las mujeres que ya estén infectadas con los tipos VPH 16 y 18, es decir, a la mayor parte de las mujeres sexualmente activas, ya que las vacunas no tienen ningún efecto terapéutico sobre la infección ya existente ni sobre las lesiones cervicales. Por esta razón, la vacuna se recomienda principalmente a mujeres que aún no hayan iniciado relaciones sexuales. La vacuna (tanto Gardasil como Cervarix) se administra en 3 dosis a lo largo de 6 meses con un coste de unos 300 euros. La CDC recomienda a mujeres entre 11 y 26 años que se vacunen, aunque niñas de incluso 9 años pueden verse beneficiadas. La efectividad real de las vacunas para reducir las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino es aún desconocida.

Puesto que las actuales vacunas no protegen a las mujeres frente a todos los serotipos de VPH que causan cáncer cervical, es importante que las mujeres sigan con las pruebas de citología y papanicolau, incluso después de haber recibido la vacuna.

Aunque las administraciones y empresas aseguren que la vacuna no tiene efectos colaterales, con excepción de dolor alrededor del área de inyección, lo cierto es que hasta la fecha en Estados Unidos han fallecido ya 18 niñas tras ser vacunadas y más de 8000 han sufrido eventos adversos. En

España se han dado 103 alertas, con 35 casos de reacciones adversas graves con cuadros de diarrea, dolor, síncope o convulsiones. Merck, así como la FDA y la CDC consideran que la vacuna es completamente segura y que no hay relación de causa-efecto. No contiene mercurio, timerosal ni virus atenuados (solo virus muerto). Merck & Co., Inc, el fabricante de Gardasil, continúa con las pruebas a mujeres que han recibido la vacuna para determinar su eficacia sobre un periodo de vida.

Tanto hombres como mujeres son portadores del VPH. Para erradicar la enfermedad, eventualmente los hombres tendrían que ser vacunados. Hoy por hoy se están llevando a cabo estudios para determinar la eficiencia de vacunar niños varones con la vacuna actual. En la mayoría de los países, las vacunas se han aprobado únicamente para uso femenino, pero en países como Estados Unidos y el Reino Unido se han aprobado también para uso masculino.

4.24.8.3 Preservativos



El Centers for Disease Control and Prevention (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, de Estados Unidos) afirma que «aunque no se conoce exactamente el efecto de los preservativos en la prevención de la infección por VPH, el uso de preservativo se ha asociado con una tasa más baja de cáncer de cérvix, enfermedad en directa relación con el VPH».

De acuerdo con Marcus Steiner y Willard Cates en el *New England Journal of Medicine*, «la protección que ofrecen los preservativos no puede ser cuantificada exactamente». Sin embargo, en un estudio en el mismo ejemplar, de 82 mujeres universitarias seguidas en la práctica clínica habitual durante 8 meses, la incidencia de VPH genital fue 37,8 por cada 100 pacientes/año entre las mujeres cuyas parejas empleaban preservativo en todas sus relaciones sexuales, frente a 89,3 por cada 100 pacientes/año en aquellas cuyas parejas empleaban preservativo en menos del 5 % de las relaciones. Los investigadores concluyeron que «entre mujeres que empiezan a ser sexualmente activas, el uso constante del preservativo en sus relaciones por sus parejas parece ser que reduce el riesgo de infección por VPH cervical y vulvovaginal».

Otros estudios han sugerido que el uso regular del condón puede limitar efectivamente la insistencia y esparcimiento de VPH hacia otras áreas genitales en individuos ya infectados.

El uso del condón puede reducir el riesgo que individuos infectados desarrollará hacia cáncer cervical o desarrollo de «anormalidades» genitales. Planned Parenthood (planificación familiar), recomienda el uso del condón con el fin de prevenir el riesgo de contagio de VPH.

4.24.9 Cuadro clínico

Algunos de los síntomas más importantes que sugieren la presencia de virus del papiloma humano son:

- Irritaciones constantes en la entrada de la vagina con ardor y sensación de quemadura durante las relaciones sexuales (se denomina vulvodinia).
- Pequeñas verrugas en el área ano-genital: cérvix, vagina, vulva y uretra (en mujeres) y pene, uretra y escroto (en varones).

Pueden variar en apariencia (verrugas planas no visibles o acuminadas si visibles), número y tamaño por lo que se necesita de la asistencia de un especialista para su diagnóstico. Alteraciones del Papanicolaou que nos habla de que en el cuello del útero hay lesiones escamosas Intraepiteliales (zonas infectadas por VPH, que pueden provocar cáncer).

4.24.10 Prevención

El método más seguro de prevención es teniendo una sola pareja sexual (Monogamia mutua), evitando tener relaciones sexuales con más de un(a) compañero(a), o la abstinencia.

El uso de preservativo protege de la infección por HPV en un 70 % de los casos. El 30 % restante donde no protege se debe a la existencia de lesiones en zonas no cubiertas por el preservativo y el mal uso del mismo.^[67]

4.24.11 Historia del descubrimiento de la relación entre el virus y el cáncer

El hecho clave que llevó a los investigadores a relacionar la infección por VPH transmitida sexualmente con el cáncer cervical fue las mayores tasas de cáncer cervical registradas en prostitutas en comparación con las tasas registradas en monjas. Hoy en día muchos estudios han demostrado claramente que el VPH se transmite fundamentalmente por contacto sexual.

Algunas de las contraindicaciones pueden ser temporales, como por ejemplo, para las vacunas vivas (embarazo e inmunosupresión), y un tipo de precaución transitoria, es para todas las vacunas, la enfermedad aguda, modera o severa y la administración reciente de un producto de la sangre que contiene anticuerpos para la vacuna PRS.

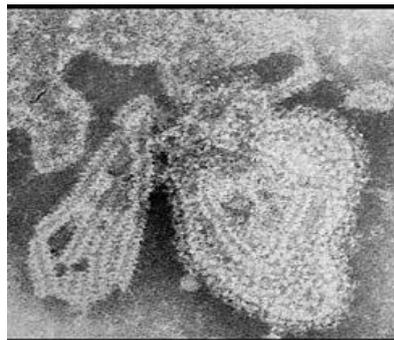
Se deben tener cuidados como la disponibilidad de epinefrina, siempre que se administre la inmunización, esperar por la evaporización del alcohol utilizado para limpiar la zona de inyección,

porque podría inactivar la vacuna viva, el no uso de la vía I.M en pacientes con alteración hematológicas, como la hemofilia o la trombocitopenia, la conservación entre 2 y 5 °C

En sentido general las reacciones adversas leves son las que más aparecen e incluyen reacciones locales en el sitio de la inyección (eritema, edema, dolor), reacciones sistémicas (fiebre, escalofríos, irritabilidad y malestar general), ocasionalmente reacciones adversas más graves y rara vez, se produce anafilaxis.

La posibilidad de ser administrada de forma simultánea, 2 vacunas con virus vivos (cuando se requieran y no esté disponible en un preparado combinado), la necesidad de alejar la inmunización con virus vivos de la administración de la inmunoglobulinas, el evitar la coadministración de vacunas e interferones, la probable disminución de la respuesta generadas por ellas, ante la administración de agentes inmunosupresores(corticosteroides, citostáticos) son elementos a tener en cuenta durante la inmunización.

4.25 LA TUBERCULOSIS



Mumps virus

La tuberculosis (abreviada **TBC** o **TB**), llamada antiguamente **tisis** (del griego *φθίσις*, a través del latín *phthisis*) es una infección bacteriana contagiosa que compromete principalmente a los pulmones, pero puede propagarse a otros órganos. La especie de bacterias más importante y representativa causante de tuberculosis es *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, perteneciente al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La TBC es posiblemente la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo. Otras micobacterias, como *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* y *Mycobacterium microti* pueden causar también la tuberculosis, pero todas estas especies no lo suelen hacer en el individuo sano. Aunque la tuberculosis es una enfermedad predominantemente de los pulmones, puede afectar también el sistema nervioso central, el sistema linfático, el sistema circulatorio, el sistema genitourinario, el aparato digestivo, los huesos, las articulaciones e incluso la piel.

Los síntomas clásicos de la tuberculosis son:

1. Tos crónica, con esputo sanguinolento,
2. Fiebre, sudores nocturnos
3. Pérdida de peso.

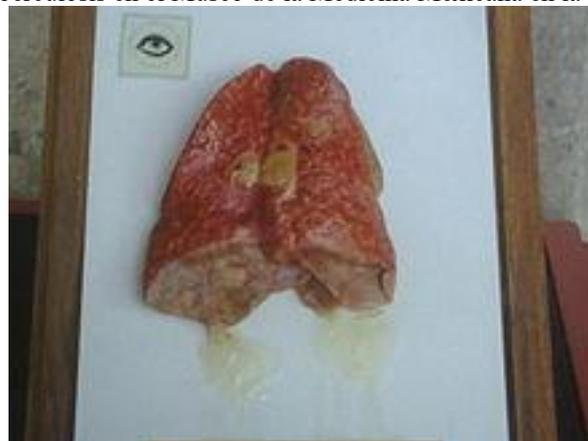
La infección de otros órganos causa una amplia variedad de síntomas. El diagnóstico se basa en la radiología (habitualmente radiografías torácicas), una prueba de la tuberculina cutánea y análisis de sangre, así como un examen al microscopio y un cultivo microbiológico de los fluidos corporales como las expectoraciones.

El tratamiento de la tuberculosis es complicado y requiere largos periodos de exposición con varios antibióticos. Los familiares del enfermo, si es necesario, también son analizados y tratados. Durante los últimos años, la tuberculosis ha presentado una creciente resistencia a los múltiples antibióticos y para ello se ha optado, como medida de prevención, por campañas de vacunación, generalmente con la vacuna Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

La tuberculosis se contagia por vía aérea, cuando las personas infectadas tosen, estornudan o escupen. Además, un número creciente de personas del mundo contraen la tuberculosis debido a que su sistema inmunitario se ve comprometido por medicamentos inmunosupresores, abuso de drogas o el sida. La distribución de la tuberculosis no es uniforme en todo el mundo; aproximadamente el 80 % de la población de muchos países asiáticos y africanos dan positivo en las pruebas de la tuberculina, mientras que solo 5-10 % de la población de Estados Unidos da positivo.

Según datos publicados en 2014, por la (OMS), 9 millones de personas aproximadamente enfermaron de tuberculosis y 1.5 millones murieron por esta causa en 2013, de los cuales 510.000 eran mujeres. La OMS estima que el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo lograron que se salvaran 37 millones de personas entre 2000 y 2013, pero considera "todavía inaceptablemente alta" la cantidad de muertes debido a que sus muertes son prevenibles.

Pulmones con tuberculosis en el Museo de la Medicina Mexicana en la Ciudad de México



4.25.1 Historia de la tuberculosis

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que afectan a los seres humanos. Aunque se estima una antigüedad entre 15 000 a 22 000 años, se acepta más que esta especie evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*. Se puede pensar que en algún momento de la evolución, alguna especie de micobacterias traspasara la barrera biológica, por presión selectiva, y pasará a tener un reservorio en animales. Esto, posiblemente, dio lugar a un ancestro progenitor del *Mycobacterium bovis*, que es la aceptada por muchos como la más antigua de las especies que actualmente integran el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. El "escalón" siguiente sería el paso del *M. bovis* a la especie humana, coincidiendo con la domesticación de los animales por parte del hombre. Así, posiblemente, pudo surgir como patógeno para el perro.

4.25.2 Progresión

Progresará de infección tuberculosa a enfermedad tuberculosa. Puede ocurrir de forma temprana (Tuberculosis primaria, alrededor del 1-5 %) o varios años después de la infección (Tuberculosis post-primaria, secundaria, reactivación tuberculosa en alrededor del 5 al 9 %). El riesgo de reactivación se ve incrementado con alteraciones en el sistema inmunitario, tales como las causadas por el VIH. En paciente coinfectados de VIH y TBC, el riesgo de reactivación se incrementa un 10 % por año, mientras que en una persona inmunocompetente el riesgo es del 5 al 10 % durante toda la vida.

Algunos fármacos, incluyendo tratamientos usados actualmente en la artritis reumatoide que actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral, aumentan el riesgo de activación de una TBC latente debido a la importante acción de esta citoquina en la respuesta inmune contra la TBC.

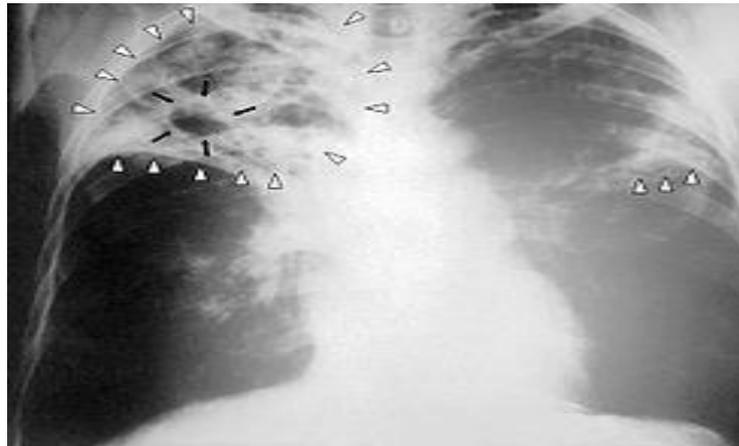
4.25.3 Diagnóstico

4.25.3.1 Auto fluorescencia

La Universidad Autónoma de Madrid publicó en el *Journal of Clinical Microbiology* un trabajo donde se describe por primera vez que las micobacterias son capaces de emitir fluorescencia, lo que permite verlas en un microscopio de fluorescencia sin necesidad de una tinción previa. Esta característica presenta interés para el diagnóstico de la tuberculosis ya que antes era necesario recurrir a las tinciones específicas para poder observar la mayoría de las bacterias ya que muy pocas presentan auto fluorescencia. Sin embargo el auto fluorescencia emitida por las micobacterias de color azul celeste es tan intensa y brillante como cuando éstas son teñidas de verde con el método antiguo. Además se ha constatado que el fenómeno es permanente, no disminuyendo el auto fluorescencia con el paso del tiempo por lo que no es necesaria una conservación especial de las muestras para su mantenimiento.

4.25.4 Radiografía de tórax

Rx de tórax de un caso de tuberculosis.



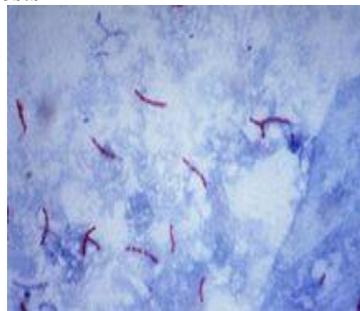
La radiografía es esencial en el diagnóstico de la enfermedad. Las lesiones típicas radiológicas son apicales, en hemitórax derecho, en segmentos posteriores y generalmente formando cavidades.

La herramienta fundamental para el diagnóstico de caso de tuberculosis es la bacteriología (baciloscopia y cultivo) por su alta especificidad, sensibilidad y valor predictivo. En aquellas situaciones donde los estudios bacteriológicos no sean concluyentes será necesario realizar el seguimiento diagnóstico de acuerdo con la organización de la red de servicios de salud, utilizando otros criterios: clínico, epidemiológico, diagnóstico por imágenes, inmunológico, anatomopatológico.

Toda persona con diagnóstico de tuberculosis previa consejería y aceptación se deberá realizar la prueba de diagnóstico para VIH.

4.25.5 Baciloscopia de esputo

Mycobacterium tuberculosis visualización con el uso de la tinción de Ziehl Neelsen.



Consiste en una prueba seriada (tres días consecutivos), donde se toma una muestra de esputo para ver qué bacteria se encuentra presente. Para esta prueba no se necesita estar en ayunas o sin cepillarse. Con un costo bajo y de rápida ejecución, la baciloscopia es una técnica que permite identificar al 70-80 % de los casos pulmonares positivos.

La bacteria *Mycobacterium tuberculosis* posee una estructura de pared diferente de aquellas que son capaces de ser tipificables por la tinción Gram al presentar una cantidad de lípidos muy abundante. Se le denomina ácido-alcohol resistente y esta característica es la que permite su observación por la tinción de Ziehl Neelsen.

4.25.6 Cultivo de muestra biológica

El cultivo puede hacerse en medio Löwenstein-Jensen, que está constituido por:

- huevo (albúmina, lípidos) (coagula y le da solidez)
- verde de malaquita (inhibe otras bacterias)
- glicerol (fuente de carbono)
- asparaginas (fuente de nitrógeno)

Crece muy lentamente (30 a 90 días) a 37 °C en atmósfera con dióxido de carbono (en cultivo crecen mejor a pesar de ser aerobio estricto), dando colonias con aspecto de migas de pan (o huevos de araña), secas amarillentas y rugosas.

4.25.7 Prueba de la tuberculina mediante la técnica de Mantoux

Test de Mantoux



Inyección intradérmica de PPD para la realización del test de Mantoux.

Es una prueba cutánea (intradermorreacción) para detectar infección tuberculosa. Se utiliza como reactivo el PPD (Derivado Proteico Purificado). Hay que destacar que la prueba de la tuberculina Mantoux solo implica contacto, no infección.

4.25.8 MODS (Microscopic observation drug susceptibility)

La observación microscópica de susceptibilidad de medicamentos (MODS) es un método de desarrollo reciente que posee una sensibilidad y especificidad muy elevadas, como también una gran reducción del tiempo para el diagnóstico de infección por el *Mycobacterium tuberculosis*, a la vez que

evalúa la resistencia antibióticos de primera línea, como la isoniacida y la rifampicina para los pacientes TB-MDR (multidrogorresistentes).

4.25.9 Tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis se realiza con combinaciones de fármacos antituberculosos, haciendo eficaces las pautas de seis meses de tratamiento, dos en la primera fase de tratamiento y cuatro meses en la segunda fase.

La tuberculosis es curable, pero es necesario un diagnóstico temprano (acudir inmediatamente al médico), ya que es una enfermedad grave si no se sigue el tratamiento adecuado. En seguida, es indispensable no abandonar el tratamiento dado por el médico porque, al suspender el tratamiento, esta enfermedad empeora rápidamente y se favorece la proliferación de bacilos resistentes a los medicamentos.

4.25.10 Tratamiento farmacológico de la tuberculosis

La historia de la tuberculosis cambia dramáticamente después de la introducción de los agentes antimicrobianos. El tratamiento de la tuberculosis es fundamental para su control dado que con él se rompe la cadena de transmisión cuando el tratamiento es correcto y se sigue completo.

El tratamiento farmacológico comenzó en 1944 con la estreptomina (SM) y el ácido paraaminosalicílico (PAS). En 1950, se realiza el primer ensayo clínico comparando la eficacia de la SM y el PAS conjuntamente o en monoterapia. El estudio demostró que la terapia combinada fue más efectiva. En 1952, un tercer fármaco, la isoniacida (INH), fue añadido a la combinación, mejorando espectacularmente la eficacia del tratamiento, aunque todavía con una duración de 18-24 meses. El etambutol se introduce en 1960, sustituyendo al PAS en los esquemas de tratamiento y reduce la duración a 18 meses. En los años 1970 con la introducción de la rifampicina (RAM) en la combinación, el tratamiento se acorta a nueve meses. Finalmente, en 1980, la pirazinamida (PZA) se introduce en el esquema terapéutico, pudiendo ser reducida la duración a seis meses.^[14]

Dos hechos biológicos explican por qué la terapia combinada es más efectiva en el tratamiento de la TBC que la monoterapia. El primero es que el tratamiento con una sola droga induce la selección de bacilos resistentes y en consecuencia el fallo en eliminar la enfermedad. El segundo es que las diferentes poblaciones bacilares pueden coexistir en un mismo paciente.

4.25.11 Prevención

Se previene mediante una vida sana e higiénica, identificando oportunamente a los enfermos y asegurando su curación para no contagiar a otras personas, principalmente por medio de la vacunación con vacuna BCG.



4.25.12 Medidas preventivas

- La persona infectada debe protegerse siempre que tosa con pañuelos desechables.
- Lavado de manos después de toser.
- Ventilación adecuada del lugar de residencia.
- Limpiar el domicilio con paños húmedos.
- Utilizar mascarilla en zonas comunes.
- Restringir visitas a personas no expuestas a la enfermedad.
- Garantizar adherencia al tratamiento.
- No fumar. El cigarrillo no causa tuberculosis, pero sí favorece el desarrollo de la enfermedad.

4.25.13 Vacunas

En muchos países se usa la vacuna BCG como parte de los programas de control de la tuberculosis, especialmente en niños. Esta vacuna fue desarrollada en el Instituto Pasteur, Francia entre los años 1905 y 1921. Sin embargo, las vacunaciones masivas no comenzaron hasta después de la Segunda Guerra Mundial. La eficacia en la protección de la BCG en formas graves de tuberculosis (p.e: meningitis) en niños menores de 4 años es grande, y está alrededor del 80 %; su eficacia en adolescentes y adultos es más variable, estando entre el 0 y el 80 %

RUTI es una vacuna terapéutica que se está desarrollando actualmente en la Unidad de Tuberculosis Experimental de Badalona (España) para disminuir el tratamiento de la infección tuberculosa latente^[22] de 9 a 1 mes de administración de isoniacida. Responsables de Archivel Farma y del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, conocido popularmente como Can Ruti, lo que ha dado nombre a la vacuna.

4.25.14 Curiosidad

4.25.14.1 Día Mundial de la Lucha contra la Tuberculosis

La OMS estipuló que el 24 de marzo sería el Día Mundial de la Lucha contra la Tuberculosis. Se conmemora que el 24 de marzo de 1882 el doctor Robert Koch anunció el descubrimiento del bacilo de la tuberculosis.

En 1982, se realizó el primer Día Mundial de la Lucha contra la Tuberculosis, con el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER). Este evento buscaba educar al público sobre las devastadoras consecuencias económicas y de salud causadas por la tuberculosis, su efecto en los países en desarrollo y su impacto continuo y trágico en la salud global.



5 CONCLUSIONES

5.1 INMUNIZACIÓN GENERAL

En el momento de administrar una vacuna, han de tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones para estas, las que son circunstancias en la que no se debe administrar la vacuna.

Pocas contraindicaciones y precauciones reales, son permanentes ejemplo de ellas la alergia severa a uno de los componentes de la vacuna o siguiente a una dosis previa de la vacuna y la encefalopatía dentro de los 7 días de la inmunización contra B pertussis. Existen precauciones consideradas permanentes para dosis subsiguientes de vacunas que contengan pertussis (temperatura mayor de 40⁰ C, colapso, estado similar al shock, llanto inconsolable y persistente por más de 3 horas dentro de las 48 h de administrada la vacuna, convulsiones con o sin fiebre en los 3 días de la dosis).



REFERENCIAS

Bonhoeffer J, Heininger U(2007).«Adverse events following immunization: perception and evidence». *Curr Opin Infect Dis* 20(3): pp. 237–46. doi:10.1097/QCO.0b013e32811ebfb0. PMID 17471032.

Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D (2005). «Vaccines for measles, mumps and rubella in children». *Cochrane Database Syst Rev* 19 (4): pp. CD004407. doi:10.1002/14651858.CD004407.pub2. PMID 16235361. Resumen divulgativo – *Cochrane press release (PDF)*(2005-10-19).

Wallace A. «An epidemic of fear: how panicked parents skipping shots endangers us all», *Wired*, 19-10-2009. Consultado el 21-10-2009)

http://www.wikix.org/Las_Vacunas.htm. consultados 20/04/2015

http://www.wikix.org/controversia_de_las_vacuna. consultados 20/04/2015

<http://www.salud.bioetica.org/difteria.htm>. consultados 20/04/2015

http://www.Wikix.org/distintos_tipos_de_vacunas. consultados 20/04- 3/05/2015

↑ De Ory F. et al *Comparación de los procedimientos serológicos de los laboratorios del Plan para la Eliminación del Sarampión en el diagnóstico de exantemas víricos*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(6):319-22

Robert Koch-Institut: *Epidemiologisches Bulletin* 37/2007

Siegel M, Fuerst HT, Guinee VF (1971). «Epidemiología y embriopatía de la rubeola. Resultados de un estudio prospectivo de larga duración». *Am. J. Dis. Child.* 121 (6): pp. 469–73. PMID 5581012.

Frey TK (1994). «Biología molecular del virus de la rubeola.». *Adv. Virus Res.* 44: pp. 69–160. PMID 7817880.

Immunization Action Coalition (September 2007). «Hepatitis A & B Vaccines (Be sure your patient gets the correct dose!) ».

MedlinePlus (octubre de 2007). «Vacuna contra la hepatitis B» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 19 de abril de 2008.

Ángela Boto, El Mundo (septiembre de 2004). «La vacuna contra la hepatitis B aumenta el riesgo de esclerosis. Un investigador español en Harvard descubre esta asociación».

OMS (septiembre de 2004). «Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la Organización Mundial de la Salud: Respuesta al artículo de M.A. Hernán y colaboradores, titulado Recombinant Hepatitis B Vaccine and the Risk of Multiple Sclerosis (La vacuna recombinante contra la hepatitis B y el riesgo de esclerosis múltiple)».

Casado Buesa MI, García Hernández L, González Enríquez J, Imaz Iglesia I, Rubio González B, Zegarra Salas P. Evaluación económica de la introducción de la vacuna contra VPH en España para la prevención del cáncer de cuello uterino. Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2012/69. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; diciembre de 2012. N.I.P.O. en línea: 725–12–053–X

Nota de prensa del Ministerio de Sanidad «El Consejo Interterritorial aprueba la inclusión de la vacuna del virus del papiloma humano en el calendario vacunal del SNS por unanimidad», Política Social e Igualdad (de España), del 10 de octubre de 2007

El *Journal of the National Cancer Institute* en (EE. UU. historia del descubrimiento de la vacuna, descrita por C. McNeil en.), 2006, 98 (7): pág. 433

Comisión de Salud Pública, del Ministerio de Sanidad y Consumo (de España); «Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización», artículo en el sitio web de la del 20 de febrero de 2015.

«New data show Cervarix™, GlaxoSmithKline's HPV 16/18 cervical cancer candidate vaccine, is highly immunogenic and well-tolerated in women over 25 years of age», artículo en el sitio web de la empresa Glaxo Smith & Kline, del 5 de junio de 2006; consultado el 27 de enero de 2015.

Almendral del Río, José M^a (2006). *Virus patógenos* ISBN: 8493410608. Editorial Hélice

Lluís Salleras San Martí, L Salleras, José Alcaide Megías Colaborador Lluís Salleras San Martí, L Salleras (2003). *Vacunas preventivas: Principios y aplicaciones*.

[MedlinePlus](octubre de 2008). «Meningitis» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 8 de enero de 2009.

ALVARADO GUEVARA, Ana Teresa y CASTILLO SOLANO, Lizzie Marie. Meningitis bacteriana (en español). Med. leg. Costa Rica. [online]. mar. 2006, vol.23, no.1 [citado 27 marzo de 2010], p.129-142. ISSN 1409-0015.

[MedlinePlus](diciembre de 2008). «Recolección de líquido cefalorraquídeo (LCR)» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 12 de febrero de 2015. ↑ Hassan-King MK, Wall RA, Greenwood BM. (1988). «Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination». *J Infect* 16 (1): pp. 55–9. PMID 3130424.

Moore PS, Harrison LH, Telzak EE, Ajello GW, Broome CV. (1988). «Group a meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia». *J Am Med Assoc* 260: pp. 2686–89. PMID 3184335.

Vu D, Welsch J, Zuno-Mitchell P, Dela Cruz J, Granoff D(2006). «Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine». *J Infect Dis* 193 (6): pp. 821-8. PMID 16479517.

[MedlinePlus]. «Tos ferina» (en español). *Enciclopedia médica en español*. Consultado el 15 de febrero de 2015. ↑ J. Gallagher et al.: *Susceptibility to varicella zoster virus infection in health care workers*. *Occup. Med. (Lond)*. (1996) 46(4): S. 289-292, PMID 8854707

Colectivo de autores. Temas de enfermería médico quirúrgico. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana, 20XX.

Colectivo de autores. Enfermería Familiar y Social. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana, 2008 Páginas 206-212-221-234-314^a 331

Socarras Ibañez, Noelia. Enfermería ginecoobstetricia. La Habana. Encimed, 2009: Páginas 391 – 394 ISBN 978-959-212-449-3