

36. Jara P. Protocolo de tratamiento de la hepatitis crónica C. Página Webb de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2002.
37. Ruiz Moreno M, Rúa MJ, Castillo I. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant alpha: a pilot study. *Hepatology* 1992; **16**: 882-5.
38. Nowicki MJ, Balistreri WP. Hepatitis de la A a la E: avanzando en el alfabeto. *Contemporary Pediatr* 1993; **3**: 85-93.
39. Picazo JJ. Hepatitis delta. En: Hepatitis y SIDA. 2ª ed JJ Picazo y J Romero. C.E Ciencias de la Salud. Madrid, 1997: 75-81.
40. Berenguer M, Berenguer J. Hepatitis G (HVG). *Gastroenterol Hepatol* 1996; **19**: 529-33.
41. Alter MJ, Gallagher M, Morris T. Acute non-A-E hepatitis in United States and the role of G virus infection. Sentinel Counties Viral Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1977; **336**: 741-6.

CONFERENCIA DE CLAUSURA

LAS VACUNAS: ENTRE LA CIENCIA Y EL MARKETING

Francisco Salmerón García, Aurora Limia Sánchez
División de productos biológicos y biotecnología. Agencia Española del Medicamento

RESUMEN

Aunque la investigación y producción de vacunas estaba ligada a Instituciones Públicas, tras la Segunda Guerra Mundial la producción pasó a ser efectuada básicamente por la industria farmacéutica. Desde los años 80, la investigación para el desarrollo de nuevas vacunas se financia básicamente por las Corporaciones Farmacéuticas.

La incorporación de España a la Unión Europea produjo cambios en la comercialización de las vacunas en el mercado español. La autorización para comercializar productos farmacéuticos es más rápida como consecuencia de la aplicación de los procedimientos europeos de autorización de comercialización (centralizado y reconocimiento mutuo). Además, se tiende a un aumento de los precios con el fin de evitar el fenómeno de las importaciones paralelas. Ello ha impulsado una actividad promocional antes poco impor-

tante en el campo de las vacunas, que tiende a superar las recomendaciones de las Autoridades Regulatorias (criterio riesgo/beneficio) o de las Autoridades de Salud Pública (criterio coste/efectividad o de oportunidad política). En este documento se repasan los elementos esenciales en los que se basan las recomendaciones de Salud Pública de algunas vacunas de tétanos, difteria, tos ferina (acelular/completa, combinadas o no con otras vacunas), vacuna antipoliomielítica (atenuada/inactivada), vacuna frente a meningitis C, vacuna antineumocócica y vacuna de varicela.

Palabras clave: Vacunas; Poliomiélitis; Meningitis C; Neumococos; Tos ferina; Tétanos; Difteria.

INTRODUCCIÓN

La autorización de medicamentos (incluidas las vacunas) se realiza en las Agencias Regulatorias tras una valoración de su calidad, seguridad y eficacia, utilizando el criterio riesgo/beneficio. Una vez autorizada una vacuna, las Autoridades de Salud Pública deben evaluar la introducción de la misma teniendo en cuenta el criterio coste/efectividad, o de oportunidad política. El criterio coste/efectividad supone una mayor exigencia que el criterio riesgo/beneficio, ya que además de implicar que los beneficios del uso de la vacuna superan los riesgos asociados a su empleo, los costes de la intervención sanitaria deben ser adecuados a la magnitud del problema que se pretende resolver.

Como consecuencia de la incorporación de España a la Unión Europea, se han modificado los procedimientos de autorización de medicamentos, incluidas las vacunas. Esto ha favorecido la comercialización de vacunas muy novedosas sobre las que, en ocasiones, se tiene una información muy parcial y no suficiente para justificar una recomendación sanitaria. Este hecho genera, en ocasiones, aproximaciones preliminares divergentes por parte de distintos expertos en cada uno de los temas. Por otra parte, los precios de las nuevas vacunas son a menudo altos, con el fin de evitar el fenómeno de las importaciones paralelas, y esto ocasiona que el coste económico de las intervenciones sanitarias no sea un elemento despreciable. Inevitablemente, la puesta en el mercado de vacunas novedosas y de coste elevado hace que cualquier discusión sobre estos temas pueda

ser influenciado por el marketing farmacéutico. En este documento se presenta el punto de vista de diversos comités de Salud Pública sobre temas relacionados con la vacuna conjugada frente a la meningitis C, la introducción de la vacuna antipoliomielítica inactivada, las vacunas frente a tos ferina en mayores de 7 años, y la vacuna neumocócica conjugada y el punto de vista regulatorio sobre vacuna de varicela.

VACUNA FRENTE A LA MENINGITIS C

En España, la onda epidémica de enfermedad meningocócica tuvo su incidencia máxima en 1979, cuando se alcanzó una tasa de incidencia de 17,9 casos por 100.000 habitantes. Posteriormente, se observó un descenso progresivo en la incidencia hasta mediados de los 90, alcanzando tasas similares a las de los períodos interepidémicos anteriores (2-3 casos por 100.000 habitantes). Esta onda epidémica estuvo ligada al meningococo de serogrupo B⁽¹⁾. En la temporada 1995-1996 la situación cambió y se prolongó durante 1996-1997 con un aumento de la tasa global (5,84 por 100.000 habitantes) acompañada por un aumento claro de la incidencia por serogrupo C (tasa de 2,26 por 100.000 habitantes). Esta situación epidemiológica condujo a la realización de campañas de vacunación utilizando una vacuna antimeningocócica de polisacáridos A+C, en el período de diciembre de 1996 a marzo de 1997 en Galicia, Cantabria y La Rioja. En la mayor parte de las Comunidades Autónomas se realizó una campaña de vacunación antes de la temporada 1997-1998, con una cobertura del 85% de la población diana (18 meses a 19 años de edad). Tras un año de seguimiento, se observó una reducción del 81% en la tasa de incidencia en el grupo vacunado, sin cambios significativos en la tasa en los no vacunados.

El hecho de que la vacuna no se administrara a los niños menores de 18 meses y que no fuera muy eficaz en niños menores de 4 años, dejaba un hueco de protección que era necesario cubrir.

Durante el año 1999, estaba avanzado el proceso de autorización de comercialización de vacunas conjugadas frente a meningitis C en el Reino Unido. En ese país, como consecuencia de un pico epidemiológico de 1.530 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, con 150 defuncio-

nes en la temporada 1998-1999, se estaba preparando una campaña de vacunación con vacunas conjugadas.

Durante el año 1999, se formó un Grupo de Trabajo dependiente de la Subdirección de Epidemiología y Promoción de la Salud constituido por personas de diversas Instituciones Públicas (Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III y Agencia Española del Medicamento), que elaboró un documento en el que se recomendaba una campaña de vacunación con vacuna conjugada frente a meningitis de serogrupo C en niños menores de 6 años, con dos estrategias alternativas para su puesta en marcha. Este documento se aprobó en una reunión de la Dirección General de Salud Pública con todos los Directores Generales de Salud Pública de las Comunidades Autónomas, escogiéndose la aproximación más exigente desde el punto de vista operativo y económico, y que implicaba la vacunación en una sola campaña de todos los niños hasta los 6 años.

En agosto de 2000, se autorizó la primera vacuna conjugada de meningitis C, y poco antes o durante el año epidemiológico 2000-2001 (según las Comunidades Autónomas) se llevó a cabo la campaña de vacunación.

El número de casos de meningitis C en niños menores de 7 años fue de 120 en la temporada epidémica de 1996-1997, 81 en 1997-1998, 45 en 1998-1999, 81 en 1999-2000, 23 en 2000-2001 y 10 en lo que va de temporada 2001-2002 (hasta la cuarta semana de 2002)⁽²⁾.

Teniendo en cuenta los datos disponibles en el momento actual, esta campaña de vacunación, que implicó un gran esfuerzo operacional, económico y de coordinación del Sistema Nacional de Salud y de las Autoridades Sanitarias de las Comunidades Autónomas, debe calificarse de gran éxito. La excelente información epidemiológica y microbiológica anterior y posterior a las intervenciones sanitarias con vacunas, también contribuyeron a ello.

Aunque las evidencias indirectas indican que la vacuna conjugada frente a meningitis de serogrupo C genera memoria inmunológica y por lo tanto inmunidad duradera, el seguimiento de la enfermedad permitirá confirmar este hecho. Asimismo, la vigilancia de los casos en la población vacunada con la vacuna de polisacáridos permitirá definir si es preciso o no realizar alguna otra acción sanitaria.

Lo rápido de la intervención sanitaria, casi al mismo tiempo que la autorización de la vacuna, no dio origen a demasiadas presiones del marketing farmacéutico.

VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA

El dogma central de la poliomiélitis explica el dramático cambio en la epidemiología de la enfermedad que ocurrió a principio del siglo XX y que se caracterizó por un aumento progresivo en la incidencia de la enfermedad, acompañado de un cambio en las edades de los casos, que pasaron de ocurrir en niños a ocurrir en jóvenes y adultos. En la era endémica el virus circulaba con gran facilidad produciéndose la mayor parte de las primoinfecciones en niños muy pequeños, donde la relación parálisis/infección es más baja y a menudo en presencia de anticuerpos maternos, ya que éstos eran elevados como consecuencia de las reinfecciones de las madres. Paradójicamente, las mejoras en las condiciones de salud generaron dificultades en la circulación de los virus poliomiélicos, lo que condicionó el retraso de las primoinfecciones a edades donde la relación parálisis/infección es más alta, ocasionando un aumento de los casos de poliomiélitis, dando lugar a la poliomiélitis epidémica. A mediados del siglo XX se inició la vacunación con vacuna antipoliomiélica, hablándose a partir de entonces de la poliomiélitis en la era posvacunal. Por último, la presión vacunal puede generar la erradicación de los virus salvajes, siendo éste el objetivo de la OMS.

Los virus poliomiélicos infectan por la vía oral, replican en intestino, y se eliminan por heces (transmisión fecal-oral). Tras la replicación pasan a sangre (viremia), desde donde el virus puede alcanzar el sistema nervioso produciendo la parálisis. Sin embargo, la respuesta de anticuerpos bloquea la llegada del virus al sistema nervioso en la mayor parte de los casos, de forma que la enfermedad paralítica es una consecuencia rara de la infección. Tras la viremia el virus se implanta en orofaringe, desde donde se elimina durante algún tiempo (transmisión oral-oral).

Las dos vacunas que se desarrollaron para controlar la enfermedad son la inactivada o de Salk (virus salvajes inactivados con formalina) y la atenuada o de Sabin (producida por pase, clonación y selección de clones de baja neurovirulencia en monos). La vacuna inactivada es inyectable y

la vacuna atenuada es de administración oral. Ambas generan una buena respuesta de anticuerpos tras dos o tres dosis.

La vacuna inactivada fue la primera que se utilizó masivamente en Estados Unidos y en algunos países nórdicos. Pronto se vio que se generaba protección individual (más baja que la que se obtiene con las actuales vacunas inactivadas) e inmunidad de grupo (definida como una reducción de la incidencia de la enfermedad superior a la esperada de acuerdo con el porcentaje de población susceptible vacunada).

A partir de los años 60 la vacuna atenuada fue la vacuna de elección en todo el mundo, salvo en los países nórdicos, y posteriormente en Francia. A este hecho contribuyeron la facilidad de administración y el bajo coste de producción de la vacuna oral, así como el hecho de que genera más inmunidad de grupo que la vacuna inactivada. Los 149 casos de poliomiélitis que se produjeron en Estados Unidos como consecuencia del empleo de lotes mal inactivados también contribuyó al cambio de utilización de la vacuna inactivada a la vacuna atenuada.

Tras los primeros años de empleo masivo de la vacuna atenuada en el mundo, se hizo evidente la aparición de casos de poliomiélitis producidos por el virus vacunal en receptores de la vacuna (especialmente tras la primera dosis y en inmunodeprimidos), así como en contactos (el virus vacunal replica en intestino y se elimina por heces, pudiendo infectar a otras personas tras perder parcialmente su atenuación). Analizado globalmente, hubo un caso de poliomiélitis vacunal por cada 2.400.000 dosis empleadas⁽³⁾.

En España, tras un empleo escaso de vacuna inactivada y una campaña piloto con vacuna atenuada en León y Lugo, se inició una campaña masiva de vacunación en noviembre de 1963. Con posterioridad, se utilizó vacuna atenuada con diferentes esquemas y coberturas. Tras un descenso espectacular del número de casos, se mantuvo una incidencia de entre 100 y 200 casos de poliomiélitis anuales, que se redujo de un modo más intenso a partir del año 1976, y que terminó en el año 1989 con el último caso de poliomiélitis producido por virus salvaje, que fue un caso importado. Desde entonces, ha habido cinco casos asociados a la vacunación, uno de ellos en un niño inmunodeprimido.

En 1985, la Organización Panamericana de la Salud alcanzó el objetivo de erradicar la poliomiélitis en 1990 en las Américas, y en 1988, la Asamblea Mundial de la Salud apro-

bó el objetivo de erradicar la poliomielitis del mundo en el año 2000.

Aunque hay zonas de Asia y África donde el proyecto de erradicación va con retraso, cuando se consiga que no haya casos de poliomielitis producidos por virus salvajes, la vacunación proseguirá, salvo que:

1. El poliovirus salvaje haya sido erradicado.
2. Los poliovirus salvajes se hayan contenido en los laboratorios.
3. Haya suficiente evidencia de que los poliovirus vacunales sólo circulen durante un limitado período de tiempo.

España, merced a un impecable trabajo de vacunación y de seguimiento de casos de parálisis flácida, obtendrá en el año 2002 el certificado de erradicación de la poliomielitis junto con los países de la Región Europea de la OMS. Después de la obtención del certificado de erradicación, habrá que seguir vacunando.

La eliminación de los poliovirus salvajes del mundo no será un camino fácil y generará, por distintos motivos, marchas atrás. Adicionalmente, la eliminación de los virus vacunales no parece fácil, y la aparición de un brote de poliomielitis producido por virus vacunal en Haití y la República Dominicana en el año 2000 en población con baja cobertura de vacunación es un ejemplo de ello⁽⁴⁾.

No obstante, el riesgo de infección por virus salvajes se ha reducido de un modo drástico, y algunos países desarrollados (únicos que pueden por razones económicas hacer frente al cambio de vacuna atenuada a inactivada) han iniciado el cambio de utilización de vacuna atenuada a inactivada, con el fin de evitar los casos de poliomielitis asociados a la vacunación con vacuna atenuada. Estados Unidos pasó a un esquema de vacunación con vacuna inactivada, recientemente hizo lo mismo.

Alemania, e Italia ha pasado a un calendario mixto (primeras dosis con vacuna inactivada y posteriores con vacuna atenuada).

Como consecuencia de todos estos hechos, en España se ha abierto un debate en donde las Compañías Farmacéuticas impulsan el cambio hacia una vacunación con vacuna inactivada utilizando vacunas hexavalentes (VPI, HB Hib, DTPa). Un Grupo de Trabajo formado por personas de la Dirección General de Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacio-

nal de Microbiología), Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y Agencia Española del Medicamento, llegó a las siguientes conclusiones y recomendaciones:

Recomendaciones

1. Reducir los riesgos asociados a vacunación con vacuna antipoliomielítica atenuada, con las mínimas modificaciones en el calendario de vacunación actual:
 - Sustituir las dos primeras dosis de vacuna atenuada por vacuna inactivada, manteniendo el resto de las dosis con vacuna atenuada.
 - Revisar este esquema a medida que se den respuestas a los interrogantes planteados a nivel mundial.
2. Tomar las medidas adecuadas para que esta modificación del calendario respecto a la vacuna anti-poliomielitis no signifique una disminución de las actuales coberturas de vacunación, con especial énfasis en colectivos de población marginal e inmigrantes.
3. No se recomienda el cambio a vacunas hexavalentes con componente de tos ferina acelular sin evaluar cuidadosamente los riesgos implícitos.
4. Establecer un grupo de trabajo para adoptar medidas de índole práctico:
 - Establecer todas las combinaciones posibles de vacuna actualmente autorizadas para cumplir con los aspectos de la primera recomendación.
 - Valorar los estudios de compatibilidad de vacunas antipoliomielíticas inactivadas con vacunas conjugadas frente a meningitis C.
 - Asegurar el suministro de vacuna antipoliomielítica inactivada.
5. Comenzar el cambio del esquema de vacunación cuando estén resueltos los aspectos del punto 4, y en todo caso simultáneamente en todo el territorio del Estado. Parece obvio que la introducción de la vacuna antipoliomielítica inactivada debe de tener resuelto previamente los datos relativos a la falta de interferencia en administración concomitante con el resto de las vacunas de nuestro calendario (p. ej.: vacunas frente a meningitis C, antipoliomielítica inactivada y frente a hepatitis B).

Más sutil es el significado clínico de la respuesta de anticuerpos de las vacunas hexavalentes (DTPa-IPV-Hib-HB) frente a tos ferina. Existen parámetros subrogados, y por tanto evidencias indirectas de protección, frente a todos anti-

genos, excepto en el caso de tos ferina. Por lo tanto, siempre quedará la duda de si la protección generada frente a tos ferina se verá afectada por la combinación, aunque la respuesta de anticuerpos sea similar a la obtenida en la administración concomitante de las vacunas. Esta información sólo se obtendrá tras la utilización de las mencionadas vacunas en la población. Parece evidente que el riesgo de esta valoración la deban asumir aquellos países en los que, debido a sus bajas coberturas de vacunación frente a tos ferina, la vacuna combinada genere una ventaja frente a su situación previa.

VACUNA FRENTE A TÉTANOS-DIFTERIA-TOS FERINA DE ADULTOS

La tos ferina se ha ido reduciendo en España desde la introducción de la vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina de célula completa (DTP) en los años 60, y desde 1985 no se ha registrado ninguna defunción por esta enfermedad. Independientemente de la tos paroxística producida por la infección por *Bordetella pertussis* en adolescentes y adultos, la tos ferina notificada ocurre básicamente en niños menores de 1 año y mayoritariamente en menores de 6 meses de edad. Cada vez hay más evidencias de que en las infecciones en estos grupos de edad, el agente infeccioso proviene de contactos adolescentes y adultos⁽⁵⁾. También se han introducido en el mercado español vacunas con componente de tos ferina acelular (DTPa), que se utilizan en algunos casos en primovacuna y en todo caso como *booster*.

En la actualidad no existe un programa de erradicación de la enfermedad, y el objetivo es mantener una incidencia menor de 1 caso por cada 100.000 habitantes al año (PROGRAMA SALUD 21). La finalidad de las vacunas de tos ferina de adultos sería intentar reducir la tasa de incidencia de infección en la primera infancia eliminando la transmisión desde los adolescentes y adultos.

Recientemente, se ha comercializado una vacuna de tétanos-difteria-tos ferina acelular (dtpa) con menor potencia para los componentes de tétanos y difteria, y con 1/3 de la dosis de los antígenos de tos ferina (PT, FHA y PRN). Esta vacuna no está indicada en el tratamiento de heridas potencialmente tetanígenas ni en la inmunización primaria. Su única indicación es como vacunación de recuerdo.

Un Grupo de Trabajo integrado por microbiólogos y miembros del Instituto de Salud Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología), Dirección General de Salud Pública, Dirección General de Farmacia y Agencia Española del Medicamento, prepararon un documento valorando el cociente coste/efectividad de la utilización de esta vacuna.

La vacuna proporciona una respuesta de anticuerpos frente a tétanos y a difteria al mes de la vacunación menor que la obtenida tras vacunación con vacunas frente a tétanos-difteria de adultos (dT), pero en el seguimiento a los 2 años los títulos son prácticamente iguales. La respuesta a los antígenos de tos ferina fue superior a la que se obtiene tras la vacunación primaria con DTPa. La reactogenicidad en ensayos clínicos fue similar a dT, aunque tras la comercialización en Alemania aparecieron dos reacciones graves. La duración de la inmunidad frente a tétanos y difteria se estima igual que la de dT pero la duración de la protección frente a tos ferina no se conoce.

Al igual que ocurre con la protección frente a tétanos y difteria, la protección adquirida frente a tos ferina tras la vacunación con vacunas DTP se va perdiendo con el tiempo, independientemente de los programas de vacunación que se utilicen, por lo que *B. pertussis* sigue circulando en la población⁽⁶⁾.

Se han construido modelos para estudiar la emergencia de tos ferina y los factores implicados. En uno de ellos se estudian los efectos de la administración de dosis de recuerdo frente a tos ferina en adultos sobre la incidencia de la enfermedad a medio plazo y por grupos de edad. Tras la incorporación de una dosis de recuerdo al 100% de los adultos cada 10 años, la incidencia de la enfermedad disminuiría en un 62%, pero su efecto por grupos de edad sería de una reducción del 3% en menores de 10 años y un 66% en los mayores de 9 años⁽⁷⁾.

Como conclusión, el Grupo de Trabajo antes mencionado propuso las siguientes recomendaciones:

Resumen de los datos más significativos de la situación epidemiológica de la tos ferina en España y datos de interés sobre la vacuna DTPa

- La infección subclínica en adultos es la fuente de infección responsable de la aparición de casos en niños.
- No parece que en este momento haya evidencias claras de que la transmisión de la infección se haya modificado ni en niños ni en adultos, sino que más bien hay un

- aumento del interés en el diagnóstico y en la búsqueda de la enfermedad/infección en algunos países.
- La inmunidad inducida tras la infección o la vacunación no es duradera y va disminuyendo con el tiempo. La aparición de nuevas infecciones depende del tiempo transcurrido desde la última infección o dosis de vacuna.
 - El problema en España es la tos ferina en niños pequeños, sobre todo en menores de 6 meses.
 - En España, la cobertura de vacunación primaria se ha mantenido en el 95% durante los últimos 10 años. No se han detectado rechazos a la vacunación.
 - En España, de modo reciente ha habido dos cambios en el calendario de primovacunación:
 - Cambio de la administración de la primera dosis de los 3 meses a los 2 meses, en todo el territorio.
 - Primovacunación con DTPa en vez de DTP en algunas Comunidades Autónomas.
 - Los modelos matemáticos desarrollados para evaluar el impacto en la incidencia de la enfermedad en una situación hipotética de utilización de la vacuna en adultos, predicen una pequeña reducción de la incidencia en niños.
 - No se conoce el efecto de la vacuna en términos de protección ni de interrupción de la transmisión de la infección.

Recomendaciones

1. Del uso de la vacuna

- No inclusión de la vacuna dtpa en calendario de vacunación.
- No financiación de la vacuna por la Dirección General de Farmacia.

2. De Salud Pública

- **Reforzar la vigilancia epidemiológica con especial énfasis en los casos en menores de 6 meses.**
- Reforzar el diagnóstico de laboratorio de la *B. pertussis*.

VACUNA FRENTE A VARICELA

En la Unión Europea, con excepción de dos países, está autorizada una vacuna frente a varicela producida por la Compañía Glaxo SmithKline. En la mayor parte de los casos la vacuna tiene unas indicaciones restringidas:

- Pacientes con leucemia aguda.
- Pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor.

- Pacientes con un trasplante programado de órgano.
- Pacientes con enfermedades crónicas (trastornos metabólicos y endocrinos, enfermedades pulmonares crónicas, etc.).
- Contactos sanos de personas de riesgo.

La vacuna, originalmente era poco estable (precisaba de congelación a -20 °C para su mantenimiento), pero una modificación posterior de su formulación mejoró su estabilidad con la adición de albúmina humana, lo que permite su mantenimiento en nevera. Esta vacuna no se utiliza en ningún país dentro del esquema de vacunación ni se encuentra autorizada en EE.UU.

Como consecuencia de la autorización por la FDA hace 3 años de una vacuna desarrollada a partir de la misma cepa (cepa OKA) y su integración en el esquema de vacunación de Estados Unidos, se ha establecido una enorme presión para utilizar en España la vacuna autorizada en Europa dentro del calendario de vacunación. Debe reiterarse que dicha vacuna no está autorizada en EE.UU., y no se utiliza en dicho país ni en ningún país europeo dentro de los calendarios de vacunación.

VACUNA CONJUGADA ANTINEUMOCÓCICA

Para hablar del intento de prevención de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* hay que remontarse a 1911, cuando se probaron por primera vez las vacunas de polisacáridos. El primer hito fundamental fue la puesta en el mercado norteamericano de la vacuna de 14 serotipos en 1977, y la de 23 serotipos en 1983.

Las vacunas clásicas (o de polisacáridos) han dado resultados divergentes en cuanto a eficacia en diversos estudios. Se observó una eficacia del 57% en enfermedad neumocócica invasora, en un estudio del CDC realizado con 2.837 pacientes⁽⁸⁾, mientras que un estudio posterior realizado en Suecia con 693 adultos de 50 a 85 años mostró que la vacuna no proporcionaba protección frente a neumonía ni neumonía neumocócica⁽⁹⁾. En niños, un estudio el CDC estableció una eficacia del 62% en la prevención de enfermedad neumocócica invasora en edades de 2 a 5 años⁽¹⁰⁾. Se puede concluir que la eficacia de la vacuna de polisacáridos permanece sin resolverse de un modo claro⁽¹¹⁾.

Las indicaciones actuales de las vacunas clásicas o de polisacáridos de neumococos son las siguientes:

- Individuos inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo).
- Individuos inmunocomprometidos con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (p. ej., asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o en circunstancias específicas como trasplante de órganos asociados con inmunosupresión).
- Personas con infección por VIH sintomática o asintomática.

Como consecuencia de las limitaciones de las vacunas clásicas frente a neumococo (polisacáridos poco reactogénicos, falta de generación de memoria inmunológica, e inmunidad de corta duración), se ha efectuado una nueva aproximación consistente en la conjugación de los polisacáridos a proteínas transportadoras, que ya se utilizó previamente con éxito en vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. La primera vacuna conjugada frente a neumococos que se ha autorizado ha sido Prevenar, constituida por el oligosacárido capsular del serotipo 18C y los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 19F y 23F de *S. pneumoniae*, conjugados a la proteína CRM197 (toxina mutada no tóxica de difteria). Esta vacuna se autorizó en la Unión Europea en enero del 2001.

Vacuna Prevenar

Para valorar la **eficacia protectora** de la vacuna conjugada de neumococo (7VPnC) frente a enfermedad neumocócica invasora, otitis media, y neumonía se realizó un gran estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego en niños de 2 meses de edad, el NCKP (D118-P8). Los individuos del estudio se distribuyeron aleatoriamente por igual en 4 grupos, dos de los cuales recibieron la vacuna heptavalente frente a neumococo, y los otros dos la vacuna conjugada frente a meningococo que actúa como control en este estudio. Las vacunas se administraron a los 2, 4, 6 meses y a los 12-15 meses de edad. Se valoró la eficacia frente a enfermedad neumocócica invasora comprobada con cultivo, otitis media clínica, y neumonía clínica. La vacuna 7VPnC se mostró altamente efectiva frente a enfermedad neumocócica invasora causada por

los serotipos incluidos en la vacuna. Al finalizar el ensayo, en agosto de 1998, los 17 casos de enfermedad neumocócica invasora por serotipos vacunales ocurrieron en el grupo control, que recibió la vacuna conjugada frente a meningococo del grupo C. La estimación de la eficacia frente a enfermedad invasora producida por los serotipos incluidos en la vacuna, para niños vacunados con 3 dosis, fue del 100% (límite bajo del IC95 80,4%). La eficacia de la vacuna durante el período de seguimiento hasta abril de 1999 fue del 97,4%. De todos los casos de enfermedad invasora neumocócica el 93% estuvo causado por serotipos vacunales. La eficacia específica se mostró para los serotipos 14, 18C, 19F y 23F. Debido al limitado número de casos de enfermedad invasora neumocócica causada por otros serotipos no se alcanzaron niveles de eficacia significativos para los otros serotipos incluidos en la vacuna. En Europa, la estimación de efectividad oscila desde un 65 a un 79% cuando se considera la cobertura de los serogrupos de la vacuna causantes de enfermedad invasora.

También se demostró eficacia para otitis media clínica y para neumonía clínica, aunque la extensión del efecto frente a la enfermedad por serotipos de la vacuna no se ha podido estimar debido a la falta de confirmación bacteriológica en el diagnóstico. La incidencia global de los episodios de otitis media aguda se redujo de 1,72 episodios a 1,60 episodios por niño al año en los que recibieron la vacuna 7VPnC, lo que representa una reducción de un 7% de episodios de otitis media aguda. En niños con otitis recurrente se observó una reducción del 20,3% en cuanto a empaquetamiento tubular.

La **seguridad** de la vacuna se evaluó en diferentes estudios clínicos controlados en los que se incluyó a más de 18.000 sujetos sanos (de 6 semanas a 18 meses de edad). Los efectos adversos observados con más frecuencia tras la inmunización con 7VPnC fueron las reacciones en la zona de inyección, fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$), irritabilidad, somnolencia, sueño intranquilo, y disminución de apetito. La reactogenicidad local de 7VPnC fue aceptable en la mayor parte de los ensayos clínicos tras la serie primaria. Sin embargo, en el ensayo realizado en Finlandia se observó un alto porcentaje (media del 17,2%) de niños con aumento de sensibilidad en la pierna de la inyección que interfería con el movimiento. La dosis de refuerzo (4ª dosis) de 7VPnC se asoció con una sensibilidad significativa en un 18,5% en un estudio, lo que sugiere que podría haber una disminución de la tolerancia

local. Durante la serie primaria de inmunización no se observa un patrón claro de incremento de reactividad con dosis repetidas. En cuanto a la reactividad sistémica, la aparición de fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$, fue mayor en niños a los que se administró 7VPnC (15,7%) que en los que recibieron la vacuna conjugada frente a meningococo de grupo C y DTPa (9,5%). En el ensayo finlandés, se observó un alto grado de casos de fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ (60%) y $\geq 39^\circ\text{C}$ (5,4%). En todos los estudios en los que se asoció la administración de DTP de célula completa con 7VPnC se observó un aumento de casos de fiebre (33%) e irritabilidad (71%). Durante el período de seguimiento el acontecimiento más significativo fue la aparición de convulsiones agudas, que en la mayoría de los casos se asociaban a fiebre. Un total de 32 casos (de 17.066 vacunados) experimentaron una convulsión durante los 30 días posteriores a la inmunización, de los que 7 ocurrieron en los 3 primeros días y se consideraron relacionados con la vacunación. En el seguimiento del ensayo Kaiser se observaron dos episodios de convulsión que se consideraron relacionados con la vacunación. Hubo un total de 72 individuos que se retiraron del estudio debido a efectos adversos, de los que 43 se debieron a convulsiones.

La Unión Europea, autorizó la vacuna para la inmunización activa frente a enfermedades invasoras (incluyendo bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica), causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *S. pneumoniae* en niños desde 2 meses hasta 2 años de edad. El empleo de Prevenar debe ser determinado en base a las recomendaciones oficiales teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica de los serotipos y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas.

La experimentación clínica en niños mayores de 2 años es escasa. Algunos datos inducen a pensar que la reactividad de la vacuna aumenta con la edad y además, el impacto de la enfermedad invasora en niños por encima de los 2 años disminuye, por lo que no se autorizó el uso de la vacuna por encima de esta edad.

Un Grupo de Estudio constituido por miembros del Instituto de Salud Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología), Dirección General de Salud Pública, Dirección General de Farmacia y Agencia Española del Medicamento, valoró los datos microbiológicos y epidemiológicos de la enfermedad neumocócica en niños españoles.

Se valoró el impacto que tendría la introducción de la vacuna teniendo en cuenta la epidemiología de la enfermedad neumocócica según el Conjunto Mínimo Básico de Datos (que recoge la codificación del diagnóstico principal que figura en el alta hospitalaria, así como otros diagnósticos que coexisten con el principal en el momento del ingreso, o que se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria), el Sistema de Información Microbiológica (basado en la notificación realizada por los laboratorios de microbiología clínica hospitalarios), y el registro individualizado de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística. Con estos datos y teniendo en cuenta una cobertura vacunal del 95% y una efectividad de la vacuna heptavalente conjugada del 89,1%, se estimó que se evitarían 3 fallecimientos y 32 ingresos al año de enfermedad invasiva neumocócica en menores de 2 años.

El Grupo de Estudio llegó a las siguientes conclusiones y recomendaciones

El Grupo de Estudio llegó a las siguientes conclusiones y recomendaciones

La vacuna conjugada de neumococos es una vacuna segura y eficaz para la enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, los datos epidemiológicos existentes de enfermedad neumocócica infantil en España no parecen justificar la inclusión de esta vacuna en el calendario vacunal, al menos en el momento actual.

No obstante, se debe reconocer que los datos epidemiológicos disponibles pueden, quizá, minusvalorar la importancia de la enfermedad en nuestro país.

Por ello, se recomienda:

1. Realizar estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos para conocer el verdadero impacto de la enfermedad neumocócica en la población infantil española.
2. Recomendar la vacunación, por el momento, en grupos de riesgo*.

*Grupos de riesgo: 1. Niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones, debido a enfermedad crónicas. Por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus o pérdida de líquido cefalorraquídeo. 2. Niños inmunocomprometidos con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones. Por ejemplo, asplenia anatómica o funcional, Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme o trasplante de órganos. 3. Niños con infección por VIH, sintomáticos o asintomáticos.

3. Proponer una nueva valoración de estrategias de vacunación, después de conocer resultados de los estudios recomendados en el punto 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miguel C. Infección meningocócica. Información procedente del Sistema de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993; 1 (11): 212-4.
2. Rosa Cano. Centro Nacional de Epidemiología. Comunicación personal.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: Introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1997; 46: 1-25.
4. Outbreak news. Poliomyelitis. Dominican Republic and Haiti. *WER*. 2000; 49, 75: 397-9.
5. Schmitt-Grohé S, Cherry JD, Heininger U, Überall MA, Pineda E, and Stehr K. Pertussis in german adults. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 860-6.
6. Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987M; 9: 866-83.
7. Hethcote HW. Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adults booster vaccinations. *Math Biosci* 1999; 158: 43-73.
8. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826-31.
9. Ortaqvist A, Hedlund J, Burman L, et al. Randomized trial of 23 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
10. Fedson D, Musher D, Eskola J. Penumococcal Vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines, tercera edición. Philadelphia: WB Saunders 1999. p. 553-608.
11. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine* 1999; 17: S79-S4.

SESIONES DE COMUNICACIONES

SESIÓN 1. Viernes 19. 16:00. Salón de Actos

MODERADORES: Dr. Hermenegildo González García. Valladolid. Dr. Jesús M^a Andrés de Llano. Palencia.

1. ¿ACUDEN NUESTROS PACIENTES A URGENCIAS HOSPITALARIAS?

Ponce Ortega A, Conde Gómez MT, Ruiz Blanco A, Yagüe Encinas E, González Manzano I, De Prado Berrocal R. Centro de Salud La Victoria. Valladolid.

Objetivos: Analizar las características de la demanda de asistencia pediátrica urgente, en nuestro hospital de referencia, por nuestros pacientes.

Población y métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo de nuestra población pediátrica asistida en urgencias hospitalarias en una Zona Básica de Salud urbana.

Población: Niños menores de 14 años, adscritos a un cupo pediátrico, que consultaron por urgencia hospitalaria entre el 1 octubre y 31 diciembre 2001.

Variables estudiadas: edad, sexo, mes, día de la semana, hora de asistencia, motivo de urgencia, exploraciones realizadas, diagnóstico y tratamiento.

Los datos se obtuvieron del informe del servicio de urgencias.

Resultados: Acudieron a urgencias 148 pacientes; la edad media fue 4,02 años (IC 95%: 3,48-4,55); el 57,4% fueron varones y el 42,6% hembras. El mes de mayor demanda fue diciembre (37,84%). El sábado y el domingo acumularon el 44% de las urgencias. Menos del 5% acudieron al hospital en nuestro horario habitual. Los motivos de consulta y diagnósticos resultaron similares a los de la consulta ordinaria de atención primaria. El 27,02% de los pacientes precisaron exploraciones complementarias.

Conclusiones: La utilización de las urgencias hospitalarias por nuestros pacientes parece prudente si valoramos la accesibilidad de los servicios sanitarios y el poder de atracción del hospital en sí mismo.

2. ASISTENCIA PEDIÁTRICA URGENTE EN EL MEDIO RURAL

Ponce Ortega A, Conde Gómez MT.

Zona Básica de Salud de Tordesillas. Zona Básica Salud La Victoria. Valladolid.

Objetivo: Determinar las características de la demanda asistencial pediátrica urgente en una Zona Básica de Salud rural.