



Control de la difteria, tos ferina, tétanos,
Haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B
Guía práctica



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

**CONTROL DE LA DIFTERIA,
LA TOS FERINA, EL TÉTANOS,
LA INFECCIÓN POR
HAEMOPHILUS INFLUENZAE
TIPO B Y LA HEPATITIS B**

GUÍA PRÁCTICA



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Publicación Científica y Técnica No. 604

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

Oficina Regional de la

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

525 Twenty-third Street, N.W.

Washington, DC 20037

www.paho.org

2006

Se publica también en inglés (2005) con el título:
Control of Diphtheria, Pertussis, Tetanus, Haemophilus influenzae type b and Hepatitis B. Field Guide.
(ISBN 92 75 11604 0)

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente:

Organización Panamericana de la Salud
Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b
y la hepatitis B: guía práctica.
Washington, D.C.: OPS, © 2006.
(Publicación Científica y Técnica No. 604)

ISBN 92 75 31604 X

I. Título II. Serie

1. DIFTERIA - prevención y control
2. TOS FERINA - prevención y control
3. TÉTANOS - prevención y control
4. HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B
5. HEPATITIS B - prevención y control
6. GUÍAS [TIPO DE PUBLICACIÓN]

NLM WC100

Esta guía fue elaborada por la Unidad de Inmunización de la Organización Panamericana de la Salud.

Fotos de tapa: (izquierda a derecha): Stockbyte.com © Stockbyte; cortesía de Ignacio Astorga; Stockbyte.com © Stockbyte.

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2006

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| SOBRE LAS GUÍAS PRÁCTICAS DE INMUNIZACIÓN | XI |
| PREFACIO | XIII |
| GLOSARIO | XV |
| SIGLAS Y ABREVIATURAS | XIX |
| I DIFTERIA | I |
| I.1 INTRODUCCIÓN | I |
| I.2 EPIDEMIOLOGÍA | I |
| 1.2.1 Agente infeccioso | 1 |
| 1.2.2 Distribución | 2 |
| 1.2.3 Modo de transmisión | 2 |
| 1.2.4 Reservorio | 2 |
| 1.2.5 Período de incubación | 2 |
| 1.2.6 Período de transmisibilidad | 3 |
| 1.2.7 Inmunidad | 3 |
| 1.2.8 Cambios en la epidemiología | 3 |
| I.3 ASPECTOS CLÍNICOS | 5 |
| 1.3.1 Patogenia | 5 |
| 1.3.2 Características clínicas | 5 |
| 1.3.3 Diagnóstico de laboratorio | 6 |
| 1.3.4 Diagnóstico diferencial | 6 |
| 1.3.5 Complicaciones | 7 |
| 1.3.6 Tratamiento | 8 |
| 1.3.7 Manejo de los contactos | 9 |
| I.4 ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN | 10 |
| 1.4.1 Vacunación de rutina | 10 |

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| 1.4.2 | Otras actividades de vacunación | 10 |
| 1.4.3 | Control de brotes epidémicos | 10 |
| 2 | TOS FERINA | 12 |
| 2.1 | INTRODUCCIÓN | 12 |
| 2.2 | EPIDEMIOLOGÍA | 12 |
| 2.2.1 | Agente infeccioso | 12 |
| 2.2.2 | Distribución | 12 |
| 2.2.3 | Modo de transmisión | 12 |
| 2.2.4 | Reservorio | 13 |
| 2.2.5 | Período de incubación | 13 |
| 2.2.6 | Período de transmisibilidad | 13 |
| 2.2.7 | Inmunidad | 13 |
| 2.2.8 | Cambios en la epidemiología | 13 |
| 2.3 | ASPECTOS CLÍNICOS | 14 |
| 2.3.1 | Patogenia | 14 |
| 2.3.2 | Características clínicas | 14 |
| 2.3.3 | Diagnóstico de laboratorio | 16 |
| 2.3.4 | Diagnóstico diferencial | 18 |
| 2.3.5 | Complicaciones | 18 |
| 2.3.6 | Tratamiento | 19 |
| 2.3.7 | Manejo de los contactos | 19 |
| 2.4 | ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN | 20 |
| 2.4.1 | Vacunación de rutina | 20 |
| 2.4.2 | Control de brotes epidémicos | 20 |
| 3 | TÉTANOS | 21 |
| 3.1 | INTRODUCCIÓN | 21 |
| 3.2 | EPIDEMIOLOGÍA | 21 |
| 3.2.1 | Agente infeccioso | 21 |
| 3.2.2 | Distribución | 22 |
| 3.2.3 | Modo de transmisión | 22 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.2.4 | Reservorio | 22 |
| 3.2.5 | Período de incubación | 22 |
| 3.2.6 | Período de transmisibilidad | 22 |
| 3.2.7 | Inmunidad | 22 |
| 3.2.8 | Cambios en la epidemiología | 22 |
| 3.3 | ASPECTOS CLÍNICOS | 23 |
| 3.3.1 | Patogenia | 23 |
| 3.3.2 | Características clínicas | 23 |
| 3.3.3 | Diagnóstico de laboratorio | 24 |
| 3.3.4 | Diagnóstico diferencial | 24 |
| 3.3.5 | Complicaciones | 24 |
| 3.3.6 | Tratamiento | 25 |
| 3.4 | ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN | 26 |
| 3.4.1 | Vacunación de rutina | 26 |
| 3.4.2 | Otras actividades de vacunación | 26 |
| 3.4.3 | Medidas en caso de brote epidémico | 26 |
| 4 | INFECCIONES POR <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TIPO B | 27 |
| 4.1 | INTRODUCCIÓN | 27 |
| 4.2 | EPIDEMIOLOGÍA | 27 |
| 4.2.1 | Agente infeccioso | 27 |
| 4.2.2 | Distribución | 27 |
| 4.2.3 | Modo de transmisión | 28 |
| 4.2.4 | Reservorio | 28 |
| 4.2.5 | Período de incubación | 28 |
| 4.2.6 | Período de transmisibilidad | 28 |
| 4.2.7 | Inmunidad | 28 |
| 4.2.8 | Cambios en la epidemiología | 28 |
| 4.3 | ASPECTOS CLÍNICOS | 30 |
| 4.3.1 | Patogenia | 30 |
| 4.3.2 | Características clínicas | 30 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.3.3 | Diagnóstico de laboratorio | 30 |
| 4.3.4 | Diagnóstico diferencial | 31 |
| 4.3.5 | Complicaciones | 31 |
| 4.3.6 | Tratamiento | 31 |
| 4.3.7 | Manejo de los contactos | 32 |
| 4.4 | ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN | 32 |
| 4.4.1 | Vacunación de rutina | 32 |
| 4.4.2 | Otras actividades de vacunación | 33 |
| 5 | HEPATITIS B | 34 |
| 5.1 | INTRODUCCIÓN | 34 |
| 5.2 | EPIDEMIOLOGÍA | 34 |
| 5.2.1 | Agente infeccioso | 34 |
| 5.2.2 | Distribución | 34 |
| 5.2.3 | Modo de transmisión | 35 |
| 5.2.4 | Reservorio | 36 |
| 5.2.5 | Período de incubación | 36 |
| 5.2.6 | Período de transmisibilidad | 36 |
| 5.2.7 | Inmunidad | 36 |
| 5.3 | ASPECTOS CLÍNICOS | 36 |
| 5.3.1 | Patogenia | 36 |
| 5.3.2 | Características clínicas | 37 |
| 5.3.3 | Diagnóstico de laboratorio | 38 |
| 5.3.4 | Diagnóstico diferencial | 40 |
| 5.3.5 | Complicaciones | 40 |
| 5.3.6 | Tratamiento | 40 |
| 5.4 | ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN PASIVA CON LA INMUNOGLOBULINA CONTRA LA HEPATITIS B (IGHB) | 41 |
| 5.4.1 | Vacunación de rutina | 41 |
| 5.4.2 | Otras actividades de vacunación | 42 |
| 5.4.3 | Control de brotes epidémicos | 43 |

| | | |
|-------|---|----|
| 5.4.4 | Uso de la inmunoglobulina contra la hepatitis B | 43 |
| 6 | VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA | 46 |
| 6.1 | CONSIDERACIONES GENERALES | 46 |
| 6.2 | DEFINICIONES DE CASOS | 47 |
| 6.3 | FLUJO DE LA INFORMACIÓN DE VIGILANCIA | 50 |
| 6.3.1 | Notificación de casos | 50 |
| 6.3.2 | Estudio de los casos | 50 |
| 6.3.3 | Retroalimentación | 51 |
| 6.4 | ANÁLISIS DE DATOS E INDICADORES DE VIGILANCIA | 51 |
| 6.4.1 | Análisis de datos | 51 |
| 6.4.2 | Indicadores de vigilancia | 51 |
| 6.5 | MEDIDAS EN CASO DE BROTES EPIDÉMICOS | 52 |
| 7 | VACUNAS CONTRA LA DIFTERIA, LA TOS FERINA, EL TÉTANOS, LA INFECCIÓN POR <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TIPO B Y LA HEPATITIS B | 54 |
| 7.1 | VACUNAS CONTRA LA DIFTERIA, LA TOS FERINA Y EL TÉTANOS | 54 |
| 7.1.1 | Componentes | 54 |
| 7.1.2 | Inmunidad y efectividad | 54 |
| 7.1.3 | Eventos adversos y contraindicaciones | 55 |
| 7.1.4 | Esquema de vacunación y dosificación | 57 |
| 7.2 | VACUNAS CONTRA LA INFECCIÓN POR <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TIPO B | 58 |
| 7.2.1 | Inmunidad y efectividad | 59 |
| 7.2.2 | Eventos adversos y contraindicaciones | 60 |
| 7.2.3 | Esquema de vacunación y dosificación | 60 |
| 7.3 | VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B | 61 |
| 7.3.1 | Inmunidad y efectividad | 61 |
| 7.3.2 | Eventos adversos y contraindicaciones | 62 |
| 7.3.3 | Esquema de vacunación y dosificación | 63 |

| | |
|--|----|
| 7.4 VACUNAS COMBINADAS | 64 |
| 7.4.1 Combinaciones existentes | 65 |
| 7.5 CADENA DE FRÍO, ALMACENAMIENTO Y PRÁCTICAS DE INYECCIÓN SEGURA ... | 66 |
| 7.6 ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS | 67 |
| 7.7 CONSIDERACIONES FINALES | 67 |
| REFERENCIAS | 68 |
| BIBLIOGRAFÍA | 72 |

ANEXOS

| | |
|---|----|
| Anexo 1. Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y la hepatitis B | 79 |
| Anexo 2. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio de la difteria | 80 |
| Anexo 3. Ejemplo de formulario para el manejo de los contactos | 82 |
| Anexo 4. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio del síndrome coqueluchoide | 83 |
| Anexo 5. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio del tétanos | 85 |
| Anexo 6. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio de la meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | 87 |
| Anexo 7. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio de la hepatitis B | 89 |
| Anexo 8. Cómo reconstituir y administrar la vacuna DPT + anti-Hib + antihepatitis B (pentavalente) liofilizada | 91 |

LISTA DE FIGURAS Y CUADROS

FIGURAS

| | |
|---|---|
| Figura 1. Microfotografía de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (aumento 1200x) | 1 |
| Figura 2. Número de casos notificados de difteria y cobertura de vacunación con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978-2004 | 3 |

| | |
|---|----|
| Figura 3. Membranas diftéricas | 5 |
| Figura 4. Número de casos notificados de tos ferina y cobertura de vacunación con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004 | 14 |
| Figura 5. Lactante con tos ferina | 14 |
| Figura 6. Diagrama de la evolución clínica de la tos ferina “clásica” | 15 |
| Figura 7. Técnica adecuada de obtención de una muestra nasofaríngea para el aislamiento de <i>Bordetella pertussis</i> | 16 |
| Figura 8. Número de casos de tétanos y cobertura de vacunación con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004 | 23 |
| Figura 9. Niño con opistótonos | 24 |
| Figura 10. Casos de enfermedad invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, Chile, 1996–1999 | 29 |
| Figura 11. Casos de meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, Uruguay, 1993–1999 | 29 |
| Figura 12. Virus de la hepatitis B | 34 |
| Figura 13. Prevalencia mundial de hepatitis B antes de la introducción de la vacunación masiva en América Latina y el Caribe, 1997 | 35 |
| Figura 14. Hepatitis B, progresión de la infección | 37 |
| Figura 15. Diagrama de la vigilancia de enfermedades prevenibles mediante vacunación | 50 |
| Figura 16. Eliminación final adecuada de las jeringas y agujas en cajas de seguridad | 66 |

CUADROS

| | |
|--|----|
| Cuadro 1. Características de tres brotes de difteria ocurridos recientemente en América Latina | 4 |
| Cuadro 2. Rangos de dosificación sugeridos para el uso de la antitoxina diftérica | 8 |
| Cuadro 3. Guía resumida para la profilaxis del tétanos en el tratamiento habitual de las heridas | 25 |
| Cuadro 4. Marcadores para la detección de la hepatitis B y riesgo de transmisión | 38 |
| Cuadro 5. Interpretación de las pruebas serológicas para la hepatitis B | 39 |
| Cuadro 6. Recomendaciones de los Estados Unidos para la profilaxis de la hepatitis B después de una exposición al virus por vía percutánea, ocular o a través de mucosas | 44 |

| | | |
|------------|--|----|
| Cuadro 7. | Análisis de los datos de difteria, tos ferina, tétanos, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y hepatitis B | 52 |
| Cuadro 8. | Eventos adversos atribuidos a la vacunación con DPT | 57 |
| Cuadro 9. | Vacunas conjugadas contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y esquemas de vacunación recomendados | 59 |
| Cuadro 10. | Dosis recomendadas de la vacuna contra la hepatitis B según la edad y el tipo de persona | 64 |
| Cuadro 11. | Formulaciones farmacéuticas de algunas vacunas combinadas utilizadas en las Américas | 66 |

SOBRE LAS GUÍAS PRÁCTICAS DE INMUNIZACIÓN

El Programa Ampliado de Inmunización en las Américas se considera una de las experiencias más exitosas en salud pública por su valiosa contribución para reducir la mortalidad infantil causada por enfermedades inmunoprevenibles en la Región. En efecto, a partir de su lanzamiento nuestros países han logrado interrumpir la transmisión del poliovirus salvaje desde 1991, así como la circulación autóctona del virus de sarampión desde noviembre de 2002, y están consiguiendo avances significativos en la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Asimismo, los programas nacionales de inmunización realizan grandes esfuerzos para identificar poblaciones vulnerables y disminuir la falta de equidad en materia de vacunación. Para mantener de modo sustentable los logros alcanzados y enfrentar nuevos desafíos, tales como la introducción de nuevas vacunas, es necesario fortalecer las alianzas entre los gobiernos, los organismos donantes, el sector privado, las asociaciones científicas y la sociedad en su conjunto.

En este contexto, la OPS promueve la más alta calidad técnica por medio de la presentación de guías prácticas preparadas por la Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria. Se describen en estas guías las técnicas más recientes con ilustraciones apropiadas que ayudarán a los trabajadores de la salud a controlar, erradicar o eliminar enfermedades como la poliomielitis, el tétanos neonatal, la fiebre amarilla, la difteria, la tos ferina, el tétanos, las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, la hepatitis B, el sarampión y la rubéola. Se presentan asimismo métodos y procedimientos normalizados para llevar a cabo la vigilancia epidemiológica y mantener un sistema de información actualizado que permita adoptar decisiones oportunas y efectivas.

Las guías prácticas de inmunización están basadas en la información científica más avanzada y recogen la experiencia de profesionales de la salud de destacada actuación en este campo, lo que hace de ellas herramientas idóneas para la promoción de estrategias cuya eficacia ya ha sido debidamente comprobada. Los principios que orientaron su elaboración fueron el fortalecimiento de las acciones de prevención, la reducción de las desigualdades en materia de salud y la promoción de la excelencia técnica en los servicios de vacunación.

El Programa Ampliado de Inmunización es un esfuerzo colectivo de todos los países de las Américas, que contribuye eficazmente al logro de los objetivos de desarrollo del milenio.

Dra. Mirta Roses Periago

Directora

Organización Panamericana de la Salud

PREFACIO

Esta guía práctica es una herramienta destinada a facilitar la labor de los trabajadores de salud y el personal de campo que participan en los programas nacionales de inmunización. Teniendo en cuenta el uso generalizado en las Américas de una vacuna combinada contra la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y la hepatitis B (denominada en esta guía vacuna pentavalente), la guía se refiere a las cinco enfermedades que esta vacuna previene. Existe un documento aparte sobre el tétanos neonatal, pues como se proyecta la eliminación de esta enfermedad como problema de salud pública, las estrategias de vacunación y de vigilancia son específicas.

En esta guía se resume la información clínica sobre las cinco enfermedades, se describen las estrategias de control y prevención, y se examinan las vacunas existentes, incluidas algunas combinaciones. Las vacunas combinadas son una herramienta para lograr una de las iniciativas prioritarias de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) —la introducción de “nuevas” vacunas en los programas nacionales de inmunización—, y es probable que el uso de estas vacunas se generalice en las Américas.

Una particularidad adicional de esta guía es que proporciona los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, revisiones 9.^a y 10.^a (CIE-9 y CIE-10), para cada enfermedad, a fin de facilitar la búsqueda activa de casos en los registros hospitalarios y en otras fuentes de datos que utilizan ese sistema de codificación.

La información contenida en este manual se compiló a partir de varios libros de texto, de recomendaciones y documentos de posición de la OPS y la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como de otros materiales de la OPS, como módulos de capacitación y documentos técnicos. Es posible que algunas de las herramientas de vigilancia aquí presentadas precisen adaptaciones locales, a fin de considerar la rápida ejecución de las actividades de control y los cambios en las características epidemiológicas locales de estas enfermedades que resultan de su control.

La OPS reconoce los logros de los trabajadores de salud de la Región de las Américas en la eliminación y el control de las enfermedades prevenibles mediante vacunación. La Organización también prevé que la experiencia de los Estados Miembros en el control de las enfermedades tratadas en esta guía, y su éxito al impulsar la introducción de “nuevas” vacunas, como las dirigidas contra la infección por *H. influenzae* tipo b y la hepatitis B en los programas nacionales de vacunación, podrá compartirse en el futuro con otras regiones del mundo.

GLOSARIO

Cobertura administrativa

El método más comúnmente utilizado para estimar la cobertura de vacunación. Se calcula dividiendo la cantidad de dosis administradas, según lo informado por el sistema de registro (solo dosis suministradas por los servicios de rutina), por la población objetivo, por ejemplo, los niños menores de 1 año, y se expresa como porcentaje.

$$\text{Cobertura administrativa (\%)} = \frac{\text{Número de dosis de vacuna aplicadas} \times 100}{\text{Población objetivo}}$$

Formulación farmacéutica

Forma en la cual se presenta una vacuna, por ejemplo, líquida o liofilizada (congelación y secado al vacío), monovalente o combinada.

Incidencia

La probabilidad de presentar una enfermedad o afección en un período de tiempo determinado, generalmente un año. Se calcula como la proporción de personas en una población en riesgo que presentan una enfermedad durante el período de tiempo especificado y por lo general se expresa por 1000, o bien por 10 000, o bien por 100 000 habitantes. Es posible calcular la incidencia para una zona geográfica determinada, un grupo de edad específico, o según el estado vacunal.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos} \times 1000, \text{ ó } \times 10\ 000, \text{ ó } \times 100\ 000 \text{ habitantes}}{\text{Población}}$$

Liofilizado

Es decir, secado por congelación y bajo condiciones de vacío para su conservación. Por ejemplo, algunas vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b son liofilizadas.

Tasas de ataque

La proporción de individuos en una población que se enferman dentro de un período de tiempo determinado, generalmente en el contexto de un brote epidémico. Es el número de casos nuevos de una enfermedad dividido por la población en riesgo, por ejemplo, niños que asisten a una escuela donde se han detectado casos de una enfermedad, y frecuentemente se expresa como porcentaje. Es

posible calcular tasas de ataque para una zona geográfica determinada, un grupo de edad específico, o según el estado vacunal.

$$\text{Tasa de ataque (\%)} = \frac{\text{Número de casos nuevos} \times 100}{\text{Población en riesgo}}$$

Tasa de deserción La proporción de niños que reciben una primera dosis de vacuna pero no completan el esquema básico con tres dosis de DPT o de vacuna contra la poliomielitis, las que son necesarias para conferir protección adecuada. Esta proporción se expresa habitualmente como un porcentaje. La tasa de deserción se utiliza como indicador del desempeño de los programas de inmunización.

$$\text{Deserción}^\dagger = \frac{\text{No. de niños que reciben la 1.ª dosis} - \text{No. de niños que reciben 3 dosis}}{\text{No. de niños que reciben la 1.ª dosis}} \times 100$$

Tasa de letalidad El porcentaje de muertes a causa de una enfermedad determinada en relación con el número de casos de esa enfermedad.

$$\text{Tasa de letalidad (\%)} = \frac{\text{Número de muertes} \times 100}{\text{Número de casos}}$$

Tinción de Gram La tinción de Gram es un método para colorear las muestras de bacterias, que diferencia entre los dos principales tipos de pared celular bacteriana. Las bacterias pueden clasificarse como grampositivas o gramnegativas según el color adquirido con la tinción de Gram.

Vacuna combinada (vacuna multivalente) Una vacuna que contiene la combinación de dos o más vacunas; por ejemplo, la vacuna contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (DPT) es una vacuna combinada.

Vacuna conjugada Una vacuna producida por unión química de dos sustancias diferentes. En el caso de las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), se une un polisacárido de esta bacteria con un transportador proteico.

† Una tasa de deserción negativa generalmente es la consecuencia de problemas con el registro de las dosis administradas.

Vacuna monovalente Vacuna que contiene un solo antígeno capaz de inducir protección contra un determinado microorganismo.

Vacuna pentavalente Vacuna combinada que contiene antígenos capaces de inducir protección contra cinco microorganismos. En esta guía la vacuna pentavalente se refiere a la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

| | |
|--------|--|
| aP | vacuna antitosferínica acelular |
| CDC | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos) |
| CIE-9 | Clasificación Internacional de Enfermedades, 9. ^a revisión |
| CIE-10 | Clasificación Internacional de Enfermedades, 10. ^a revisión |
| dFA | examen directo de anticuerpo fluorescente |
| DPT | vacuna contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (antitosferínica de células enteras, wP) |
| DT | vacuna contra la difteria y el tétanos para niños |
| DTaP | vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular |
| HbOC | vacuna de oligosacáridos conjugados contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| Hep B | vacuna contra la hepatitis B |
| Hib | <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| IGHB | inmunoglobulina contra la hepatitis B |
| IGT | inmunoglobulina antitetánica humana |
| IM | inyección intramuscular |
| IV | inyección intravenosa |
| LCR | líquido cefalorraquídeo |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPS | Organización Panamericana de la Salud |
| PCR | reacción en cadena de la polimerasa |
| PRP | fosfato de polirribosil-ribitol (un polisacárido de la cápsula externa del <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b) |
| Td | vacuna contra el tétanos y la difteria para personas mayores de 7 años de edad |
| TT | toxoiide tetánico |

| | |
|-----|---|
| VIH | virus de la inmunodeficiencia humana |
| VPI | vacuna antipoliomielítica inactivada (inyectable) |
| wP | vacuna antitosferínica de células enteras |

1 DIFTERIA

[CIE-9 032; CIE-10 A36]

1.1 INTRODUCCIÓN

La difteria es una enfermedad aguda de origen bacteriano que puede afectar a la nasofaringe y que puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias y eventualmente la muerte. Además, su toxigenicidad generalizada se asocia con complicaciones en diversos órganos. El uso de la antitoxina diftérica, los progresos en el tratamiento, y la difusión de la inmunización con el toxoide diftérico han reducido en forma extraordinaria la mortalidad y la morbilidad por difteria. No obstante, la vacunación sigue siendo esencial para prevenir la enfermedad y evitar epidemias extensas, como las que se registran en los países donde ha habido una acumulación de individuos susceptibles (1).

Las siguientes cinco actividades son fundamentales para el control de la difteria:

- vigilancia adecuada;
- altos niveles de cobertura de vacunación de rutina en los grupos de edad apropiados;
- reconocimiento temprano de la enfermedad y tratamiento adecuado de los casos, incluido el contar con suministros suficientes de antitoxina y de antibióticos;
- rápido estudio de los casos y manejo de los contactos inmediatos; y
- manejo de los brotes epidémicos.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA^a

1.2.1 Agente infeccioso

La difteria es una enfermedad producida por cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae*, una bacteria grampositiva (figura 1). Existen cuatro biotipos: mitis, intermedius, gravis y belfanti.

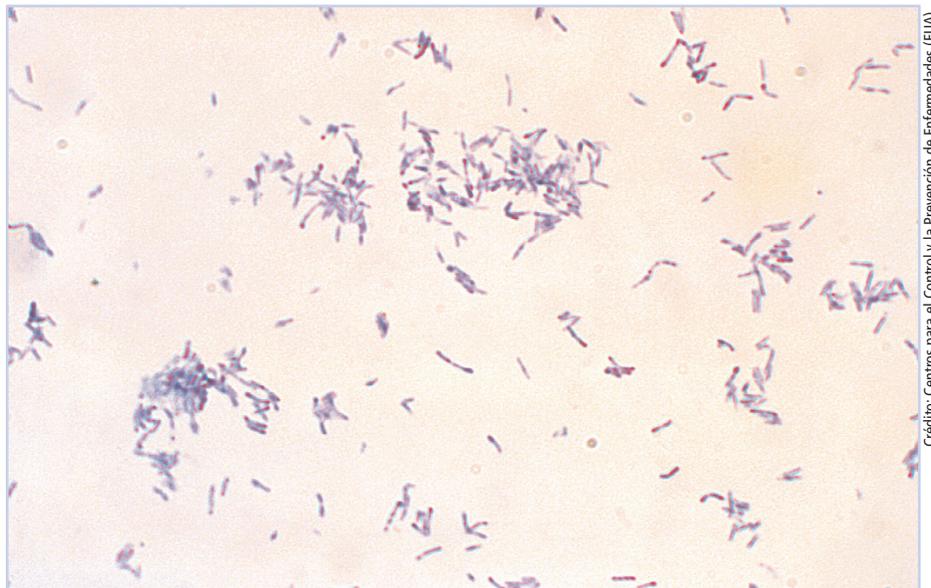


Figura 1. Microfotografía de *Corynebacterium diphtheriae* (aumento 1200x).

^aVéase el anexo 1, “Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y la hepatitis B.”

Para que las bacterias produzcan esta exotoxina, deben estar infectadas por un virus —el corinebacteriófago— que contiene el gen *tox*. Las cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae* rara vez causan enfermedad y cuando lo hacen esta suele ser leve y sin complicaciones generalizadas. Las cepas no toxigénicas, sin embargo, pueden causar difteria cutánea y se han relacionado con casos de endocarditis.

1.2.2 Distribución

La difteria constituía una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad entre los niños en la era previa a la vacuna. Las tasas de mortalidad disminuyeron con la difusión y el uso de la antitoxina diftérica y, probablemente, con otras medidas terapéuticas como la intubación. La incidencia de la enfermedad declinó de manera considerable en todo el mundo tras la introducción de la inmunización activa con el toxoide diftérico. Sin embargo, la difteria continúa siendo endémica en muchas regiones del mundo, incluidos algunos países de América Latina y el Caribe (2, 3).

Históricamente se ha observado que la enfermedad alcanza altos niveles de incidencia con una periodicidad de alrededor de 10 años y produce brotes epidémicos. La mayoría de los casos de difteria se presentan durante los meses más fríos en las zonas de climas templados y en niños menores de 15 años. Sin embargo, la mayoría de los casos en los brotes recientes, tales como el extenso brote que afectó a la Federación de Rusia en los años noventa y los casos notificados en los Estados Unidos desde 1980, han afectado a personas de 15 años de edad y mayores (1, 4). En las zonas tropicales, el carácter estacional de la enfermedad es menos pronunciado, los casos son más leves, y son más frecuentes las formas de difteria asintomática, difteria cutánea y por heridas (1).

Dado que *C. diphtheriae* es ubicuo y existen portadores en todo el mundo, es fundamental continuar la vacunación contra la difteria a fin de mantener la enfermedad bajo control.

1.2.3 Modo de transmisión

C. diphtheriae se transmite de una persona a otra por contacto directo con las mucosas de las vías respiratorias de un individuo enfermo o de un portador transitorio (es decir, una persona que alberga la bacteria pero no padece la enfermedad). Rara vez la transmisión puede producirse por contacto con lesiones cutáneas o fómites (por ejemplo, objetos contaminados con las secreciones de las lesiones de personas infectadas).

1.2.4 Reservorio

Los seres humanos son el único huésped natural para *C. diphtheriae*; los portadores de la bacteria constituyen el reservorio.

1.2.5 Período de incubación

El período de incubación es de dos a cinco días (con un intervalo de uno a 10 días) después de la infección por *C. diphtheriae* (5).

1.2.6 Período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad es variable. La transmisión puede producirse mientras dure la presencia de las bacterias productoras de toxina en las secreciones y lesiones, lo cual corresponde normalmente a un máximo de dos semanas, y rara vez se prolonga por más de cuatro semanas. El tratamiento con antibióticos elimina rápidamente los bacilos diftéricos. En raras ocasiones los portadores crónicos dispersan bacilos durante seis meses o más.

1.2.7 Inmunidad

Incluso en la era previa a la vacuna, la difteria era rara en los lactantes menores de 6 meses, quizá debido a la presencia de anticuerpos maternos. Después de los 6 meses, la mayoría de las personas adquiría la inmunidad contra la difteria sin haber contraído la enfermedad.

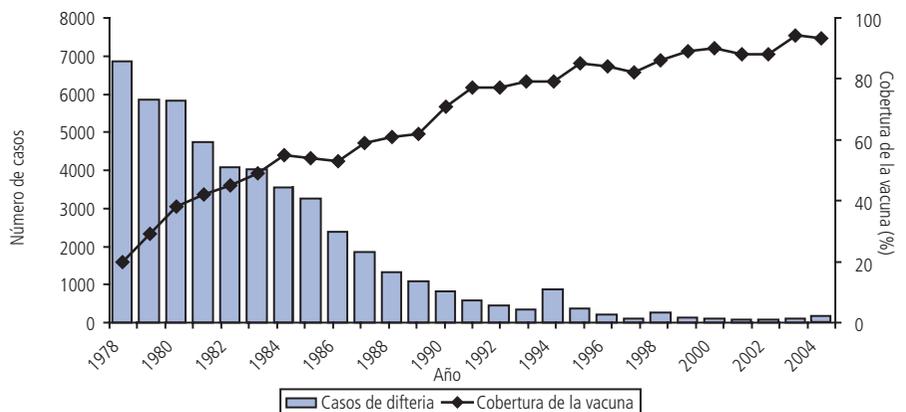
Después de recibir tres dosis del toxoide, prácticamente todos los lactantes y los adultos alcanzan concentraciones de antitoxina diftérica consideradas protectoras. La vacunación proporciona una inmunidad duradera pero no permanente, según lo demuestran los títulos de antitoxina. Sin embargo, algunos adultos vacunados a temprana edad pueden conservar una memoria inmunitaria y estarían protegidos en caso de exposición a la toxina diftérica. El toxoide protege contra la enfermedad generalizada, pero no contra la colonización nasofaríngea.

1.2.8 Cambios en la epidemiología

Antes del establecimiento del Programa Ampliado de Inmunización en 1977, se estima que cada año en el mundo se notificaban cerca de 1 millón de casos de difteria y de 50 000 a 60 000 muertes debidas a esta enfermedad y sus complicaciones. En 2002, solo se notificaron 9235 casos de difteria en todo el mundo.^b Esta tendencia también se ha observado en la Región de las Américas (figura 2).

Pese a la notable disminución de la incidencia de la enfermedad a partir del uso generalizado del toxoide diftérico, se han producido brotes extensos, el más notorio durante los años noventa

Figura 2. Número de casos notificados de difteria y cobertura de vacunación con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud.

^bDatos de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int).

en los países de la antigua Unión Soviética. El brote comenzó en la Federación de Rusia en 1990 y se propagó a los estados recientemente independizados y a Mongolia. Entre 1990 y 1997 se notificaron más de 150 000 casos y 5000 muertes. En este brote, se registraron más casos en adultos jóvenes que en niños (1).

En la Región de las Américas, se declararon brotes epidémicos en Colombia, Ecuador, Haití, Paraguay y la República Dominicana entre 1993 y 2004 (cuadro 1). El más extenso se produjo en el Ecuador entre 1993 y 1994, con más de 500 casos notificados. La mayoría de los casos en estos brotes se produjeron en zonas de pobreza y hacinamiento, y en personas con vacunación incompleta o sin antecedentes de vacunación. En el brote del Ecuador, se observó un desplazamiento de la distribución por edad hacia edades más avanzadas; la mitad de los casos se registraron en personas de 15 años y más (6, 7).

Cuadro 1. Características de tres brotes de difteria ocurridos recientemente en América Latina.^a

| | Ecuador | Colombia | Paraguay |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Año | 1993 y 1994 | 2000 | 2002 |
| Número de casos | 724 | 12 | 50 ^b |
| Tasa de letalidad | No disponible | 12% | 15% |
| Cobertura de la vacunación | Baja | Reducida | Baja |
| Desempeño del sistema de vigilancia | Mejor respuesta en el brote de 1994 | Adecuado | Problemas con la notificación de los casos y retrasos en la ejecución de las medidas de control |
| Estado de vacunación de los casos | 15% sin vacunar; 22% recibieron alguna dosis (ningún registro); no se cuenta con información para los demás casos | 62% con vacunación incompleta | 74% sin antecedentes de vacunación |
| Grupo de edad más afectado | 86% en personas de 15 años de edad y mayores | 50% en personas de 5 a 9 años de edad | 57% en personas de 5 a 14 años de edad |
| Situación socioeconómica y entorno | Baja; barrios pobres urbanos | Baja; barrios pobres urbanos | Baja; barrios pobres urbanos |
| Medidas de control aplicadas | Vacunación de los niños menores de 5 años de edad; dosis de refuerzo; vacunación de los adultos en riesgo | Vacunación de los niños menores de 5 años; dosis de refuerzo; vacunación de los adultos en riesgo | Vacunación de los niños menores de 5 años; dosis de refuerzo; vacunación de los adultos en riesgo |

^a Datos obtenidos de los informes presentados a la OPS por cada país.

^b Última cifra publicada en la semana 40 de 2002.

Fuente: Roper AM, Oliva O, Castillo-Solórzano C, Dietz V, Izurieta H, Carrasco P, et al. Recent outbreaks of diphtheria in the Americas. Informe del Grupo Técnico Asesor presentado en la XV Reunión sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, 22–23 de noviembre, Washington, D.C., 2002.

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

1.3.1 Patogenia

La exotoxina es el principal factor patógeno en la aparición de la difteria. Como se mencionó previamente, solo *C. diphtheriae* infectado por un corinebacteriófago que contiene el gen *tox* produce la toxina. La toxina producida en la membrana diftérica pasa al torrente sanguíneo y provoca las manifestaciones a distancia de la difteria, como la miocarditis, la nefritis y la neuritis.

1.3.2 Características clínicas

La difteria por lo común ataca las vías respiratorias, pero puede afectar a cualquier otra mucosa. La enfermedad es de aparición insidiosa, con síntomas y signos leves e inespecíficos; la fiebre es generalmente baja y rara vez excede los 38,5 °C. Los síntomas y los signos son proporcionales a la cantidad de toxina. Cuando se absorbe una cantidad suficiente de toxina, el paciente puede verse pálido, tener pulso rápido y presentar una debilidad extrema.

Según el lugar de la infección, la difteria puede clasificarse en:

- *Difteria nasal*: esta forma se caracteriza por una secreción nasal mucopurulenta, en la que a veces se observan estrías de sangre, pudiendo formarse una membrana blanca en el tabique. La difteria nasal aislada es poco frecuente y por lo general leve; su diagnóstico puede pasarse por alto fácilmente.
- *Difteria faríngea y amigdalina*: esta es la forma “clásica” y puede ir acompañada de afección concomitante en otras localizaciones, respiratorias o no. Al principio, la faringe tiene un aspecto congestivo al examen, pero pronto se forman placas blancas pequeñas que crecen formando una membrana adherente blanco-grisácea, que puede cubrir toda la faringe, incluidas las amígdalas, la úvula y el paladar blando (véase la figura 3). Los intentos para desprender la membrana provocan sangrado. El edema y la inflamación de los tejidos blandos circundantes y el aumento de volumen doloroso de las adenopatías cervicales anteriores pueden dar lugar al denominado “cuello de toro”, indicativo de infección grave. Si no se administra el tratamiento específico, la membrana se reblandece unos ocho días después y progresivamente se desprende en pedazos o en un bloque único. Los síntomas generales comienzan a desaparecer con la caída de la membrana.

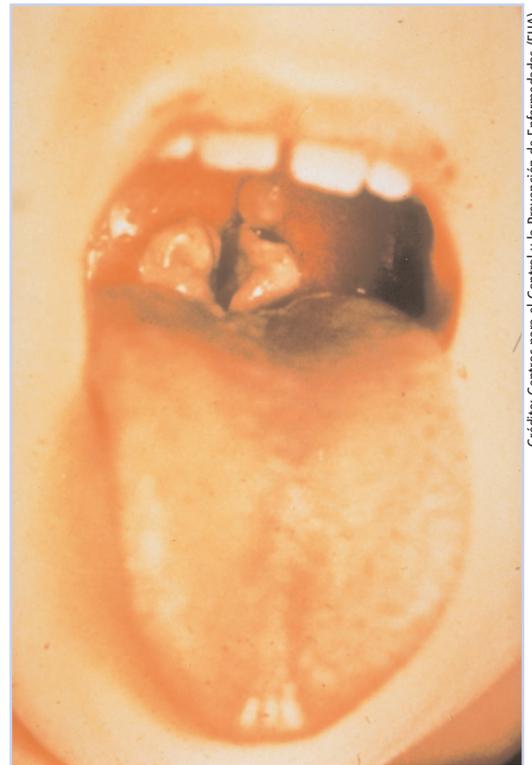


Figura 3. Membranas diftéricas.

- *Difteria laríngea*: esta forma puede presentarse aislada (puede no haber lesión faríngea) o puede ser una extensión de la forma faríngea. Es más frecuente en los niños menores de 4 años y se presenta como una ronquera progresiva gradual, tos perruna y estridor. Puede evolucionar hacia la obstrucción faríngea y causar la muerte.
- *Difteria cutánea (piel)*: esta es una infección cutánea leve causada por bacilos productores o no productores de toxina, mientras que todas las otras formas de difteria son causadas por los organismos que producen toxina. Es más frecuente en los trópicos y a menudo se ha relacionado con la pobreza y el hacinamiento. Las personas con difteria cutánea pueden ser una fuente de infección para los demás.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA DIFTERIA

Cultivo bacteriológico:

- es esencial para confirmar el diagnóstico de difteria;
- debe recogerse la muestra antes de comenzar el tratamiento con antibióticos;
- se necesita un medio selectivo con telurito;
- podría usarse para detectar *C. diphtheriae* entre los contactos.

Pruebas de toxigenicidad:

- se usan para determinar la producción de toxina en el cultivo aislado de *C. diphtheriae*.

Reacción en cadena de la polimerasa:

- es útil para detectar el gen de la toxina diftérica;
- podría realizarse incluso después de haber comenzado el tratamiento con antibióticos;
- se realiza solo en laboratorios de referencia seleccionados;
- no reemplaza el cultivo para la confirmación del diagnóstico de difteria.

1.3.3 Diagnóstico de laboratorio

Las mejores muestras para el cultivo bacteriológico son los hisopos faríngeos obtenidos con visualización directa, de preferencia del borde o directamente bajo la membrana. En general, no se recomienda la tinción de Gram, pues otras corinebacterias pueden colonizar normalmente la garganta. Una vez aislada *C. diphtheriae*, puede determinarse su biotipo.

Para verificar si *C. diphtheriae* aislada es toxigénica, se practica la prueba de producción de toxina, restringida a determinados laboratorios de referencia.

1.3.4 Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la difteria hay que tener en cuenta:

- la faringitis bacteriana (especialmente estreptocócica) y vírica;
- la angina de Vincent (causada por microorganismos anaerobios);
- la mononucleosis infecciosa;
- la sífilis oral; y
- la candidiasis.

En la difteria laríngea, el diagnóstico diferencial comprende la epiglotitis causada por:

- *Haemophilus influenzae* tipo b;
- espasmo laríngeo;
- presencia de un cuerpo extraño; y
- laringotraqueítis vírica.

1.3.5 Complicaciones

La gravedad de los signos y síntomas es usualmente proporcional a la extensión de la afección local, pues se relaciona con la producción de la toxina en la membrana diftérica. Entre las complicaciones graves se cuentan: obstrucción respiratoria, toxemia generalizada aguda, miocarditis y complicaciones neurológicas (con frecuencia neuritis) (1).

Las complicaciones locales se deben a la extensión de la membrana:

- la difteria laríngea y la aspiración de la membrana (o parte de ella) pueden conducir a una obstrucción respiratoria;
- cuando la membrana se extiende hacia abajo, puede causar neumonía y obstrucción respiratoria;
- la sinusitis y la otitis media están asociadas generalmente con la difteria nasofaríngea, como consecuencia del edema de las vías respiratorias superiores.

Las complicaciones generales secundarias a la toxina de la difteria incluyen:

- Miocarditis: es la principal causa de mortalidad por difteria. Esta puede complicarse con bloqueos cardíacos y puede progresar hacia la insuficiencia cardíaca congestiva. La miocarditis temprana aparece entre el tercero y el séptimo día de la infección y suele ser mortal. La miocarditis tardía, menos grave, aparece por lo general la segunda semana después del comienzo y, en ocasiones, posteriormente.
- Complicaciones neurológicas: se manifiestan principalmente por una neuropatía periférica tóxica, que afecta sobre todo a los nervios motores. Suelen comenzar entre dos y ocho semanas después de la aparición de la enfermedad. La parálisis de los músculos oculares, de los miembros y del diafragma puede

aparecer después de la quinta semana. La parálisis diafragmática puede ser grave y provocar una neumonía o requerir el uso de ventilación mecánica. Normalmente, estas complicaciones neurológicas se resuelven por completo.

La tasa de letalidad de la difteria extracutánea es de 5% a 10%, y ha permanecido en estos niveles durante los 50 últimos años. Los niños menores de 5 años de edad y las personas mayores de 40 años tienen un riesgo mayor de muerte (1, 5).

1.3.6 Tratamiento

El pronto reconocimiento y tratamiento de la difteria son muy importantes, pues el uso temprano de la antitoxina diftérica se asocia con un mejor pronóstico. Las complicaciones son directamente proporcionales al número de días que transcurren entre el comienzo de la enfermedad y la administración de la antitoxina. Debe aislarse al paciente (aislamiento estricto en la difteria faríngea y aislamiento de contacto en la difteria cutánea) y comenzar el tratamiento inmediatamente después de tomar las muestras bacteriológicas, sin esperar la confirmación del diagnóstico por el laboratorio.

Antitoxina. La antitoxina diftérica^c es el elemento fundamental del tratamiento de la difteria y debe administrarse tan pronto como se sospeche la enfermedad. La antitoxina neutralizará la toxina circulante (libre), pero no la toxina fijada a los tejidos. Por este motivo, debe administrarse la totalidad de la dosis terapéutica en una inyección. La antitoxina puede aplicarse por vía intramuscular o intravenosa; con la administración intravenosa pueden alcanzarse más rápido las concentraciones sanguíneas

terapéuticas de la antitoxina y por ello suele preferirse esta vía. La dosis indicada oscila entre 20 000 y 120 000 unidades, según la extensión de las lesiones, pues la cantidad de toxina producida depende del tamaño de las membranas y del lapso transcurrido desde el momento del comienzo de la enfermedad (véase el cuadro 2). Dado que la antitoxina se produce en caballos, algunos expertos aconsejan evaluar la hipersensibilidad al suero equino (8, 9).

La antitoxina **no** está indicada para la profilaxis.

Antibióticos. Los pacientes con difteria también deben recibir antibióticos para

Cuadro 2. Rangos de dosificación sugeridos para el uso de la antitoxina diftérica.

| Dosis (unidades) | Indicación |
|------------------|--|
| 20 000 a 40 000 | Localización faríngea o laríngea con una duración de 48 horas o menos Localización cutánea* |
| 40 000 a 60 000 | Localizaciones nasofaríngeas |
| 80 000 a 120 000 | Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa del cuello |

* No existe consenso en cuanto a la utilidad de la antitoxina contra la difteria cutánea.

Fuente: Adaptado de American Academy of Pediatrics. Diphtheria. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; © 2003:263-266 (reproducido con autorización).

^c La antitoxina diftérica para América Latina y el Caribe puede obtenerse a través del Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS contactando a la Unidad de Inmunización en la sede de la OPS (Washington, D.C.).

eliminar la bacteria y reducir así la duración del período de transmisibilidad y del estado de portador. Sin embargo, **los antibióticos no sustituyen a la antitoxina**.

Los antibióticos recomendados son (8):

- penicilina procaínica: debe administrarse por vía intramuscular, en una dosis de 25 000 a 50 000 unidades/kg por día en los niños y 1,2 millones de unidades por día en los adultos, dividida en dos dosis o
- eritromicina: la vía parenteral (40 a 50 mg/kg por día, con un máximo de 2 g por día) puede usarse hasta que el paciente pueda deglutir, y luego se administra eritromicina por vía oral dividida en cuatro dosis o penicilina V por vía oral (125 a 250 mg cuatro veces al día).

El tratamiento debe continuarse durante 14 días.

Otras medidas. Además de la antitoxina, el aislamiento y el uso de antibióticos, otras medidas de apoyo no específicas están indicadas. También se recomienda iniciar o completar la inmunización activa contra la difteria para los casos durante el período de convalecencia, pues la enfermedad no siempre confiere inmunidad.

1.3.7 Manejo de los contactos^d

- **Vacunación.** Se debe evaluar el estado de la vacunación antidiftérica de los contactos de los casos para completar, en quienes lo necesiten, las tres dosis primarias de la vacuna antidiftérica, administrar la cuarta dosis a los niños que ya han recibido la serie inicial y suministrar un refuerzo de toxoide diftérico apropiado para la edad, cuando no se ha recibido ningún refuerzo en los últimos cinco años.
- **Antibióticos.** Los antibióticos profilácticos también están indicados en los contactos. Una dosis intramuscular de penicilina benzatínica (600 000 unidades en menores de 6 años y 1,2 millones de unidades en personas de 6 años y más) o 7 a 10 días de eritromicina oral (40 mg/kg por día para niños y 1 g por día para adultos). Si no puede garantizarse el cumplimiento, se prefiere una dosis de penicilina benzatínica para la profilaxis. Cuando el resultado del cultivo de las muestras de un contacto es positivo, la persona debe tratarse como un caso de difteria (8).

Cuando sea factible, el manejo de los contactos inmediatos también incluye someterlos a vigilancia durante siete días a fin de detectar la enfermedad, y tomar muestras de la nariz y la garganta para el cultivo antes de comenzar la profilaxis con antibióticos.

^d Un contacto se define como toda persona de cualquier edad que vive bajo el mismo techo que el caso; cuando el paciente asiste a la escuela, sus compañeros de clase son también contactos. En zonas de hacinamiento, los contactos pueden incluir a los vecinos inmediatos.

TRATAMIENTO DE LOS CASOS DE DIFTERIA Y MANEJO DE LOS CONTACTOS

El manejo de los casos incluye:

- antitoxina;
- tratamiento con antibióticos (después de la toma de muestras): penicilina o eritromicina;
- aislamiento;
- medidas de soporte y vacunación con una vacuna apropiada para la edad que contenga el componente antidiftérico.

El manejo de los contactos incluye:

- vacunación: completar la serie inicial o aplicar un refuerzo antidiftérico apropiado para la edad;
- antibióticos profilácticos: penicilina o eritromicina;
- seguimiento estrecho durante siete días.

1.4 ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN

1.4.1 Vacunación de rutina

La meta prioritaria para el control de la difteria de cada país es alcanzar como mínimo una cobertura de 95% con las tres dosis iniciales de la vacuna pentavalente en niños de 1 año de edad, en cada municipio (10). Alcanzar altos niveles de cobertura con la vacunación de rutina en los grupos de edad apropiados es fundamental, a fin de mantener un alto grado de inmunidad en la población.

1.4.2 Otras actividades de vacunación

Deben vacunarse asimismo los contactos de un caso de difteria, según su edad y el estado de la vacunación (véase Manejo de contactos, en el apartado 1.3.7). El uso rutinario de la vacuna contra el tétanos y la difteria (Td), en lugar del toxoide tetánico monovalente, también ayuda a mantener la inmunidad contra la difteria en los adultos.

1.4.3 Control de brotes epidémicos

Los brotes de difteria se definen como la aparición de un número de casos mayor de lo esperado con base en los años anteriores. La prioridad para controlarlos debe ser la vacunación antidiftérica intensificada mediante un enfoque combinado de campañas de vacunación masiva y refuerzo de los servicios de rutina. Las campañas de vacunación deben dirigirse a los lugares afectados y a las zonas con bajos niveles de cobertura, abarcando la mayor proporción posible del grupo afectado de la

población. Los funcionarios de salud deben cerciorarse de que la población reciba protección antidiftérica adecuada con las tres dosis primarias de la vacuna y los refuerzos, según la edad. Pueden emplearse varias estrategias de vacunación, como las campañas casa a casa, los puestos fijos de vacunación y la vacunación en los establecimientos escolares.

En algunos países de la Región se ha demostrado la utilidad de la creación de comités idóneos para examinar los datos de los casos de difteria durante un brote, a fin de mejorar el tratamiento, la notificación de los casos y la investigación epidemiológica. Estos comités pueden estar integrados por autoridades sanitarias locales, médicos, epidemiólogos, personal de enfermería de salud pública, personal de laboratorio y otras personas relacionadas con el brote. Los comités se reúnen en forma periódica (diaria, semanal o mensual) con el objeto de examinar los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, incluido el manejo de los contactos de cada caso de difteria notificado.

2 TOS FERINA

[*Bordetella pertussis* CIE-9 033.0; CIE-10 A37.0]

[*Bordetella parapertussis* CIE-9 033.1; CIE-10 A37.1]

2.1 INTRODUCCIÓN

La tos ferina es una enfermedad aguda de las vías respiratorias causada por el bacilo gramnegativo *Bordetella pertussis*. Se caracteriza por una tos que se hace paroxística y puede durar varios meses. Es más grave en los lactantes y en los niños de corta edad, quienes pueden padecer accesos de tos paroxística que terminan en un estridor inspiratorio característico. Los padres de niños con tos ferina a menudo se angustian mucho ante las dificultades respiratorias que experimentan sus hijos por causa de esta enfermedad que amenaza sus vidas.

La Organización Mundial de la Salud estima que la tos ferina causa cada año en el mundo entre 20 millones y 40 millones de casos y entre 200 000 y 400 000 fallecimientos, por lo cual se considera una de las principales causas de muerte evitables mediante vacunación (11, 12). La vacunación constituye la principal herramienta para la prevención, y una alta cobertura de vacunación de rutina es fundamental en la lucha contra esta enfermedad.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA^a

2.2.1 Agente infeccioso

El bacilo *Bordetella pertussis* es el agente infeccioso causante de la tos ferina. *Bordetella parapertussis* produce una enfermedad semejante pero generalmente más leve.

2.2.2 Distribución

La tos ferina se distribuye en todo el mundo, independientemente del clima y la latitud. Los casos de tos ferina notificados y las defunciones por esta enfermedad son más frecuentes en el sexo femenino. Es una enfermedad endémica, con picos de frecuencia cada dos a cinco años (más comúnmente cada tres o cuatro años). La disminución de la incidencia no ha modificado su periodicidad, lo cual es indicativo de una circulación continua del microorganismo en la comunidad. Los brotes epidémicos se producen en forma periódica (13, 14, 15).

2.2.3 Modo de transmisión

B. pertussis se transmite de una persona a otra por medio de las microgotas diseminadas en aerosoles por la tos o el estornudo, o por contacto directo con las secreciones de las vías respiratorias de las personas infectadas. La tos ferina es una enfermedad

^aVéase el anexo 1, “Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y la hepatitis B”.

sumamente contagiosa, con tasas de ataque secundario entre los contactos familiares susceptibles hasta de 90%, y de 50% a 80% en los ámbitos escolares. Varios estudios han demostrado que los miembros de la familia han sido la fuente de infección por *Bordetella pertussis* para los lactantes (13, 16).

2.2.4 Reservorio

Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos de *B. pertussis*. Los adolescentes y los adultos constituyen un reservorio importante y una fuente de infección para los lactantes (14, 15).

2.2.5 Período de incubación

El período de incubación suele ser de 7 a 10 días (margen de variación entre 4 y 21 días) (14).

2.2.6 Período de transmisibilidad

Las personas con tos ferina son sumamente contagiosas durante la fase catarral y en las dos primeras semanas después de la aparición de la tos (es decir, aproximadamente 21 días) (14). Algunos individuos, como los lactantes que presentan cultivos positivos durante varias semanas, pueden ser contagiosos durante un período más prolongado. Las personas que no reciben tratamiento con antibióticos se consideran contagiosas hasta tres semanas después de la aparición de las crisis paroxísticas características (16). En los pacientes tratados con eritromicina, el período de transmisibilidad se reduce a aproximadamente cinco días después del comienzo de la antibioticoterapia (15).

2.2.7 Inmunidad

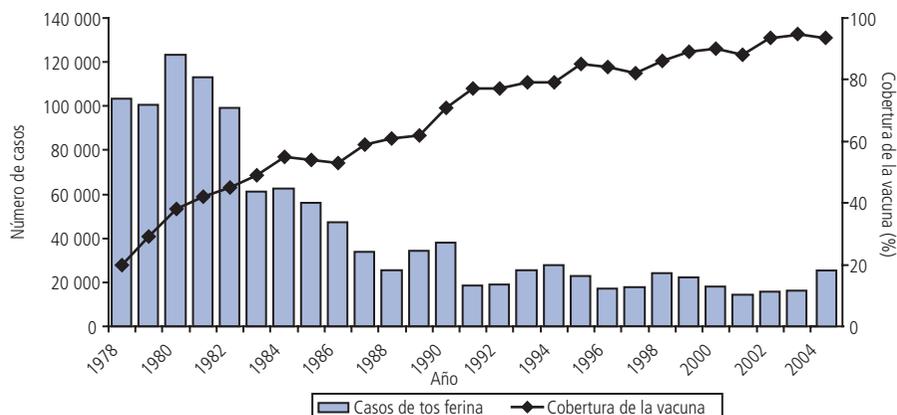
No se ha demostrado protección materna en los lactantes y estos son vulnerables a la tos ferina desde las primeras semanas de vida. La tos ferina puede presentarse a cualquier edad, pero se notifica y tal vez se diagnostica con mayor frecuencia en los niños menores de 5 años. Los individuos mayores infectados por *B. pertussis* suelen presentar una enfermedad respiratoria más leve, a menudo indistinguible de otras causas de tos. La inmunidad conferida por la vacuna puede disminuir, lo cual explicaría la aparición de casos en adolescentes y adultos previamente vacunados —en particular, en países industrializados—.

2.2.8 Cambios en la epidemiología

La tos ferina era una de las enfermedades infantiles más frecuentes en la era previa a la vacuna, y si bien su incidencia disminuyó en forma extraordinaria a partir de la introducción de la vacuna antitosferínica, sigue siendo un problema significativo de salud pública para los niños en los países en desarrollo. Además, se ha observado un aumento de la incidencia de tos ferina en países donde los movimientos en contra de la vacunación han provocado una reducción de la cobertura; esto demuestra la importancia de mantener niveles altos de cobertura de vacunación para el control de esta enfermedad.

El mayor reconocimiento reciente de brotes epidémicos y de casos en adolescentes y adultos ha conducido a una mejor comprensión de su función como introductores del bacilo de la tos ferina en los hogares con niños de corta edad susceptibles.

Figura 4. Número de casos notificados de tos ferina y cobertura de vacunación con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud.

En las Américas, la incidencia de la tos ferina ha disminuido considerablemente (véase la figura 4), pero aún se registran brotes. Desde los años noventa, se ha notificado anualmente un promedio cercano a 20 000 casos y 200 muertes en la Región.^b Sin embargo, las cifras reales pueden ser mucho mayores, ya que puede haber casos no diagnosticados y la subnotificación puede ser considerable.

2.3 ASPECTOS CLÍNICOS

2.3.1 Patogenia

Se piensa que *B. pertussis* se fija a las células ciliadas de la nasofaringe, donde prolifera y se disemina hacia las células ciliadas de la tráquea y los bronquios, y produce toxinas que paralizan los cilios y provocan muerte celular. A su vez, ello causa inflamación de las vías respiratorias, la cual trastorna la eliminación normal de las secreciones pulmonares. No se produce bacteremia.

2.3.2 Características clínicas

La tos ferina se caracteriza por espasmos (crisis paroxísticas) de tos intensa continuos y sin inspiración hasta el final del espasmo, cuando suele producirse el estridor respiratorio característico, a menudo seguido de vómito (véase la figura 5).

El curso clínico de la enfermedad puede dividirse en las siguientes tres fases:

- **Fase catarral.** La primera fase de la enfermedad es insidiosa, muy similar a una infección leve de



Figura 5. Lactante con tos ferina.

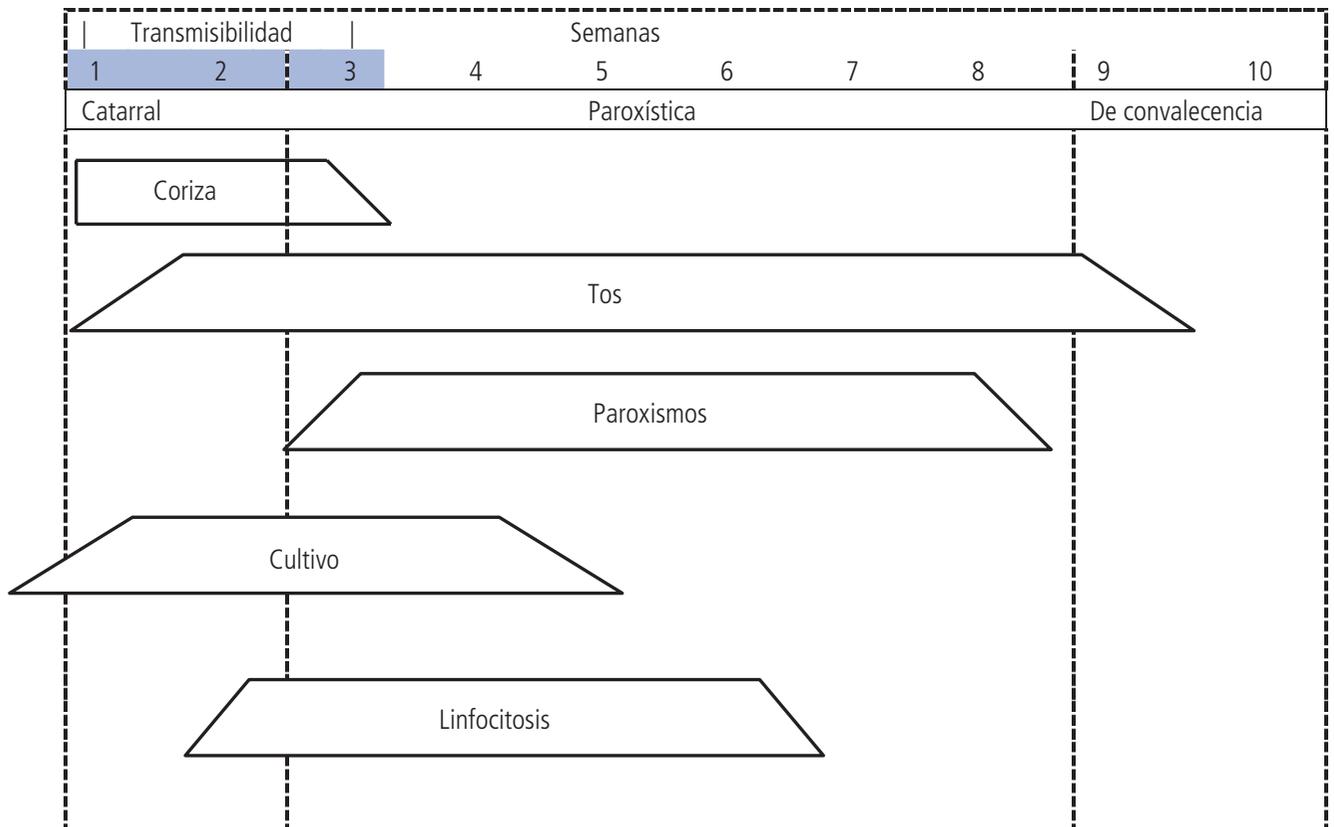
Fotografía cortesía del Servicio de Pediatría y de Medicina de la Adolescencia del Hospital Princess Margaret, Hong Kong.

^b Datos proporcionados por la Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C. (www.paho.org).

las vías aéreas superiores (rinofaringitis). Las manifestaciones incluyen coriza (rinorrea), estornudos, fiebre baja y tos leve, ocasional. La tos progresa en una a dos semanas hasta volverse paroxística.

- **Fase paroxística.** Esta etapa se caracteriza por episodios graves de tos paroxística, al parecer debidos a la dificultad para expulsar el moco espeso del árbol traqueobronquial. En esta fase, la tos paroxística suele continuarse con un estridor inspiratorio prolongado de tono agudo, vómito o ambos, y el paciente puede presentar cianosis. La cianosis y la apnea después de la tos paroxística y un aspecto general muy deteriorado son más frecuentes durante esta etapa en los lactantes menores (figura 5). Sin embargo, los pacientes pueden tener un aspecto normal entre los episodios paroxísticos.
- **Fase de convalecencia.** Después que la tos paroxística alcanza un máximo de frecuencia e intensidad, los episodios comienzan a atenuarse en forma paulatina, y rara vez duran más de dos a seis semanas. Sin embargo, puede persistir una tos no paroxística durante varias semanas (véase la figura 6).

Figura 6. Diagrama de la evolución clínica de la tos ferina “clásica”.



Fuente: Adaptada de Morley D. *Pediatric priorities in the developing world*. The English Language Book Society and Butterworths. Londres: Butterworth & Co., Ltd; © 1980: 237, con la autorización de Elsevier.

La tos ferina “clásica” es más frecuente en los lactantes de 6 meses de edad o mayores y en los niños de corta edad. Los lactantes menores de 6 meses presentan las tasas más altas de letalidad; la cianosis y la disnea son más acentuadas y en algunos casos constituyen las principales manifestaciones de la enfermedad, pues en estos lactantes la enfermedad puede presentarse sin tos paroxística. En los adolescentes y los adultos, la tos ferina puede manifestarse con tos prolongada acompañada o no por crisis paroxísticas, trastornos del sueño, expectoración y vómitos. Los casos leves o atípicos suelen presentarse en los adolescentes y en los adultos (14, 17, 18).

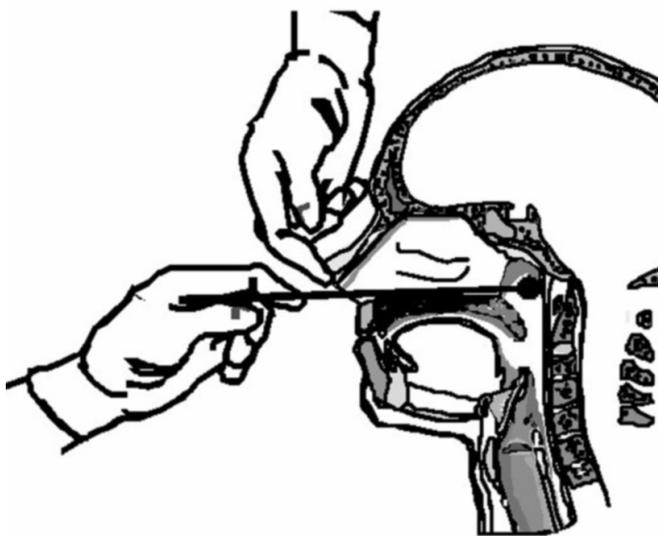
2.3.3 Diagnóstico de laboratorio

La confirmación de los casos de tos ferina por laboratorio sigue representando un desafío, inclusive durante los brotes epidémicos de tos ferina. La prueba de laboratorio estándar y que se prefiere para el diagnóstico de la enfermedad es el aislamiento de *B. pertussis* mediante cultivo. En los casos graves en lactantes menores suele observarse un recuento alto de leucocitos con linfocitosis (18).

Cultivo. *B. pertussis* es una bacteria fastidiosa, generalmente difícil de aislar (19). Los siguientes factores pueden alterar la probabilidad de obtener resultados positivos de los cultivos provenientes de una persona con tos ferina:

- la forma en que se maneja la muestra;
- la fase de la enfermedad durante la cual se obtiene la muestra;
- la administración de antibióticos antes del cultivo;
- la inmunidad conferida por una infección previa o por la vacuna; y
- la edad del paciente.

Figura 7. Técnica adecuada de obtención de una muestra nasofaríngea para el aislamiento de *Bordetella pertussis*.



Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EUA).

Obtención y manejo de las muestras (17). Las muestras deben recogerse de la nasofaringe posterior, no de la garganta, con un hisopo o por aspiración. El hisopo de dacrón o de alginato de calcio (no de algodón) debe introducirse lentamente a través del orificio nasal y mantenerse cerca de 10 segundos en la faringe antes de retirarlo para sembrarlo en los medios (figura 7). Se prefieren los aspirados nasofaríngeos, en particular cuando también ha de usarse la muestra para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Los aspirados pueden recogerse en un tubo pequeño (por ejemplo, una sonda de alimentación para lactantes)

conectado a una trampa de moco, que se inserta por el orificio nasal hasta la faringe posterior utilizando un abordaje similar al que se observa en la figura 7. Las secreciones se aspiran mientras el tubo está en esa posición, y cuando se comienza a retirarlo. La siembra de las secreciones en un medio de cultivo selectivo para *B. pertussis* (Bordet–Gengou) directamente al lado de la cama del paciente aumenta la obtención de cultivos positivos. Cuando esto no es posible, se emplea el medio Regan–Lowe para el transporte, pero puede disminuir la probabilidad del aislamiento.

Los cultivos de las muestras recogidas durante la fase catarral tienen una mayor tasa de éxito, al igual que los de las muestras recogidas antes de la administración de antibióticos contra la tos ferina (eritromicina o trimetoprima-sulfametoxazol). Se han observado tasas inferiores de cultivos positivos en las personas vacunadas y en las personas mayores.

Prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta prueba para el diagnóstico de la tos ferina es rápida, específica y sensible. Aunque las bacterias no pueden cultivarse después de cinco días de antibioticoterapia, el PCR puede seguir siendo positivo durante una semana más. Cuando se dispone de PCR, este puede usarse además del cultivo.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA TOS FERINA

Cultivo bacteriológico:

- Es la prueba de laboratorio de elección para la confirmación del diagnóstico de tos ferina. Sin embargo, el aislamiento de *Bordetella pertussis* es difícil y se ve afectado por varios factores:
 - la obtención y el manejo de las muestras;
 - la fase de la enfermedad en el momento de recoger las muestras;
 - el uso previo de antibióticos; y
 - la edad y el estado de vacunación del paciente.

PCR:

- es una prueba rápida, específica y sensible para detectar antígenos de *B. pertussis*;
- se suele utilizar además del cultivo bacteriológico, aunque no es siempre aplicable ni ha sido debidamente estandarizada.

Examen directo del anticuerpo fluorescente (dFA):

- se utiliza en ocasiones como una prueba de detección rutinaria de la tos ferina. Sin embargo, tiene baja sensibilidad y su especificidad es variable.

Pruebas serológicas

- potencialmente útiles cuando se observa un incremento significativo del título de anticuerpos entre las muestras de la fase aguda y de convalecencia. Sin embargo, esta prueba no se encuentra ampliamente difundida.

Examen directo del anticuerpo fluorescente (dFA). En ocasiones se usa el examen directo del anticuerpo fluorescente para la detección como una prueba de tamizaje de la tos ferina. Sin embargo, este procedimiento tiene baja sensibilidad para *B. pertussis*, originando resultados falsos negativos. Además, su especificidad es variable, pues se producen algunas reacciones cruzadas con la flora nasofaríngea normal. El dFA no debe servir como criterio para el diagnóstico de tos ferina.

Pruebas serológicas. En investigación se han utilizado varios métodos para medir los anticuerpos séricos contra *B. pertussis*, incluidos los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), pero todavía no se encuentran difundidos para uso clínico corriente. Un incremento significativo del título de anticuerpos entre una muestra recogida durante la fase aguda y una muestra de la fase de convalecencia es indicativo de infección. Sin embargo, es posible no observar este incremento significativo del título de anticuerpos, pues la primera muestra suele tomarse tardíamente en el curso de la infección, dada la insidiosa aparición de la tos ferina (14).

2.3.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tos ferina incluye infecciones respiratorias de diversas causas y la enfermedad por *B. parapertussis*, aunque esta última enfermedad es generalmente menos grave. La fase catarral de la tos ferina en los adolescentes y adultos puede no diferenciarse de otras infecciones de las vías respiratorias superiores. En los lactantes menores, el diagnóstico diferencial incluye otras causas de cianosis episódica o de apnea.

2.3.5 Complicaciones

Las tasas de letalidad de la tos ferina varían en los diferentes entornos pero son siempre mayores en los lactantes menores de 6 meses de edad, en los niños con infecciones entéricas y respiratorias, y en los niños desnutridos.

Entre las complicaciones se encuentran (14, 16):

- la neumonía, que es la causa más frecuente de muerte relacionada con la tos ferina;
- manifestaciones neurológicas, incluidas las crisis convulsivas y la encefalopatía con alteración del estado de conciencia;
- problemas nutricionales y deshidratación, debidos principalmente al vómito, pero también a un mayor requerimiento calórico y a las prácticas inadecuadas de alimentación de los niños enfermos;
- las complicaciones secundarias al aumento de la presión durante los accesos paroxísticos graves de tos: hemorragias subconjuntivales, epistaxis, edema de la cara, neumotórax, hematomas subdurales, hernias, prolapso rectal y, en los adultos, incontinencia urinaria e incluso fracturas costales; y

- la infección bacteriana secundaria, que puede manifestarse como neumonía, otitis media o septicemia.

2.3.6 Tratamiento

El tratamiento de los casos de tos ferina consiste en antibióticos, medidas de soporte y aislamiento.

Antibióticos. El principal efecto de los antibióticos es acortar el período de transmisibilidad. Además, el tratamiento antibacteriano de los casos de tos ferina puede reducir la gravedad de los síntomas cuando se administra durante la fase catarral o la fase paroxística inicial. El antibiótico que se prefiere es la eritromicina (40 a 50 mg/kg por día, vía oral, dividido en cuatro dosis; máximo de 2 g por día) y el tratamiento dura 14 días.

Estudios indican que *B. pertussis* es sensible a la azitromicina (10 a 12 mg/kg por día, vía oral, en una dosis durante cinco días; máximo de 600 mg por día) y a la claritromicina (15 a 20 mg/kg por día, vía oral, dividido en dos dosis durante siete días; máximo de 1 g por día). Estos antibióticos pueden ser tan eficaces como la eritromicina y son mejor tolerados (16).

Aislamiento. Los casos diagnosticados de tos ferina requieren aislamiento respiratorio. Debe evitarse el contacto de los casos sospechosos con los lactantes y los niños de corta edad, en particular los no vacunados. El aislamiento puede suspenderse después de cinco días de tratamiento con antibióticos contra la tos ferina; de no ser así, los pacientes deben aislarse durante tres semanas.

2.3.7 Manejo de los contactos

La meta principal del manejo de los contactos de pacientes con tos ferina es prevenir la enfermedad en los lactantes.

El manejo de los contactos inmediatos consiste en antibióticos, vacunación y cuarentena.

- **Antibióticos.** Un ciclo de 14 días con eritromicina o trimetoprima-sulfametoxazol, sea cual fuere el estado de vacunación y la edad (14). La azitromicina y la claritromicina son opciones para las personas con intolerancia a la eritromicina (16).
- **Vacunación.** Si bien la vacuna antitosferínica no protege a los contactos de los casos de tos ferina, se recomienda su administración para limitar la propagación de la enfermedad en la comunidad afectada. Debe aplicarse la vacuna a los niños menores de 7 años que no han recibido la serie primaria, respetando los intervalos mínimos entre dosis. Los niños que no han recibido dosis en los últimos tres años deben vacunarse tan pronto como sea posible después de la exposición (15).

- **Cuarentena.** Los contactos menores de 7 años de edad con esquema incompleto de vacunación deben someterse a cuarentena, excluyéndolos de los centros de cuidado infantil, de las escuelas y de las reuniones públicas durante un período de 21 días después de la exposición, o hasta que los casos y los contactos hayan recibido cinco días del ciclo de 14 días de tratamiento con antibióticos (16).

2.4 ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN

2.4.1 *Vacunación de rutina*

La meta prioritaria para el control de la tos ferina en cada país debe ser alcanzar una cobertura por lo menos de 95% con las tres dosis primarias de la vacuna pentavalente en los niños de 1 año de edad de cada municipio (10).

2.4.2 *Control de brotes epidémicos*

Las tasas de letalidad de la tos ferina son altas en los lactantes menores de 1 año y las más altas corresponden a los menores de 6 meses. En caso de brote, es importante reconocer, vigilar y tratar adecuadamente a los lactantes. Debe procurarse verificar el brote, buscando la confirmación por el laboratorio de al menos algunos casos probables. Con el objeto de prevenir la propagación de la enfermedad, es esencial administrar la profilaxis con antibióticos a todos los contactos. Puede ser necesario cerrar escuelas y otros sitios de reunión de niños. Durante los brotes de tos ferina, se debe examinar el estado de vacunación de todos los niños entre 1 y 6 años de edad y administrar la vacuna, cuando esté indicado. Deben considerarse las ventajas de acelerar el esquema de vacunación en los lactantes.

Al igual que durante los brotes epidémicos de difteria, puede ser útil la creación de comités idóneos para examinar los datos de los casos de tos ferina durante el brote, a fin de mejorar el manejo y la notificación de casos y la investigación epidemiológica.

3 TÉTANOS

[CIE-9 037; CIE-10 A35]

[Tétanos obstétrico: CIE-10 A34]

[Tétanos neonatal: CIE-9 771.3; CIE-10 A33]^a

3.1 INTRODUCCIÓN

El tétanos es una enfermedad aguda causada por la toxina producida por *Clostridium tetani*. Es con frecuencia mortal y se caracteriza por rigidez muscular progresiva y espasmos convulsivos de los músculos esqueléticos.

El control del tétanos ha sido parte de una estrategia general aplicada para alcanzar los objetivos de los programas de vacunación en las Américas. Si bien su erradicación nunca ha constituido una meta, la incidencia de esta enfermedad ha disminuido en forma considerable. Varios factores han contribuido a lograr esta reducción: el fortalecimiento de los servicios de salud del continente americano; el aumento progresivo de la cobertura con DPT en la niñez; la vacunación de los niños con toxoide tetánico en las escuelas, y los esfuerzos iniciados en los años ochenta para eliminar el tétanos neonatal. La estrategia de eliminación del tétanos neonatal como problema de salud pública, además de promover el parto en condiciones higiénicas, dio lugar a intervenciones específicas para vacunar a todas las mujeres en edad fértil que viven en las zonas de riesgo para el tétanos neonatal. La estrategia consistió en identificar los municipios con casos de tétanos neonatal, seleccionar la población destinataria (mujeres en edad fértil, generalmente de 15 a 49 años de edad) y vacunarla con al menos dos dosis del toxoide tetánico (20).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA^b

3.2.1 Agente infeccioso

C. tetani es un bacilo anaerobio grampositivo que puede desarrollar una espora terminal. El microorganismo es sensible al calor y no puede sobrevivir en presencia de oxígeno. Las esporas, no obstante, son muy resistentes al calor y a los antisépticos de uso corriente. Pueden sobrevivir en un autoclave a 121 °C durante 10 a 15 minutos. Son también muy resistentes al fenol y a otros productos químicos (21).

^a Para el tétanos neonatal, sírvase consultar *Eliminación del tétanos neonatal. Guía práctica*. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud; 2005 (Publicación Científica y Técnica No. 602).

^b Véase el anexo 1, “Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y la hepatitis B”.

3.2.2 Distribución

Las esporas se encuentran ampliamente distribuidas en todo el mundo en el suelo y en el intestino de caballos, vacas, ovejas, gatos, ratas y pollos. El suelo contaminado con excrementos de estos animales o tratado con abonos a base de estiércol contiene gran cantidad de esporas. En las zonas agrícolas y ganaderas, las personas adultas también pueden hospedar las esporas en el aparato digestivo. Las esporas se han encontrado asimismo en la piel y como contaminantes de la heroína (21).

3.2.3 Modo de transmisión

La vía de entrada de *C. tetani* al organismo suele ser una herida (manifiesta o inaparente). Sin embargo, se han comunicado casos posteriores a operaciones quirúrgicas, extracciones dentales, quemaduras, otitis medias, mordeduras de animales y abortos (20, 21).

3.2.4 Reservorio

El principal reservorio de *C. tetani* es el intestino de los seres humanos y los animales y el suelo usado para la agricultura o la ganadería, o los productos obtenidos a partir de los excrementos de caballos, vacas, ovejas, gatos, ratas y pollos (21).

3.2.5 Período de incubación

El período de incubación oscila entre 3 y 21 días, y generalmente es de unos 8 días. Como regla general, cuanto más alejado del sistema nervioso central se encuentra el punto de entrada de las esporas, más largo es el período de incubación. La mortalidad es directamente proporcional a la duración del período de incubación, y los lapsos más cortos se asocian con mayor mortalidad. En el tétanos neonatal, los síntomas suelen aparecer entre 4 y 14 días después del nacimiento, con un promedio de 7 días.

3.2.6 Período de transmisibilidad

El tétanos no se transmite de una persona a otra. Es una de las pocas enfermedades prevenibles mediante vacunación que es de origen infeccioso pero no es contagiosa (21).

3.2.7 Inmunidad

La enfermedad no confiere inmunidad. La inmunidad se adquiere pasivamente a través de los anticuerpos maternos o activamente mediante la aplicación del toxoide tetánico.

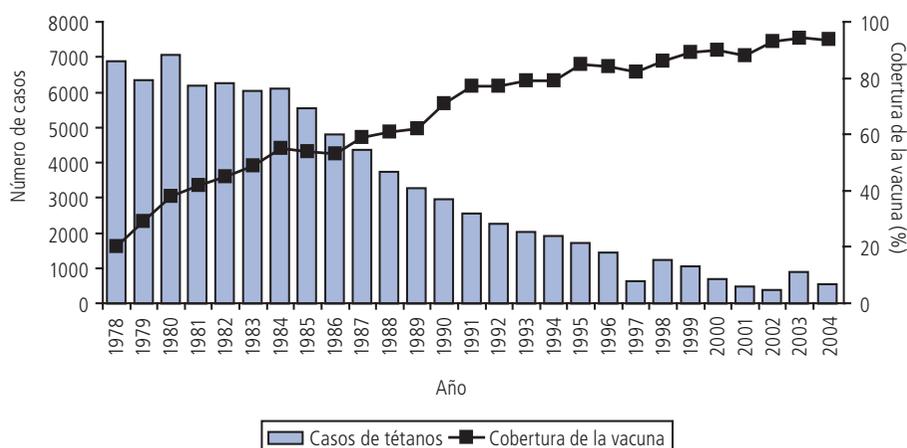
3.2.8 Cambios en la epidemiología

No se han presentado cambios significativos en las características epidemiológicas generales del tétanos en los adultos. La enfermedad continúa apareciendo en las poblaciones no vacunadas que corren el riesgo de sufrir heridas y en los lugares donde existen esporas de *C. tetani*, es decir, las zonas rurales pobres, donde se cría

ganado y donde la población no cuenta con servicios de salud adecuados.

Como se mencionó anteriormente, la estrategia empleada para eliminar el tétanos neonatal ha contribuido a la prevención del tétanos en general. La reducción de la incidencia ha sido notable en las Américas. En 1980 se notificaron más de 7000 casos de tétanos y solo 598 en 2004 (véase la figura 8). El tétanos neonatal se ha eliminado como problema de salud pública en la mayor parte de la Región, registrándose hoy en día la mayoría de estos casos en Haití.

Figura 8. Número de casos de tétanos y cobertura de vacunación con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud.

3.3 ASPECTOS CLÍNICOS

3.3.1 Patogenia

La vía de entrada de *C. tetani* suele ser una herida. En condiciones anaerobias (muy baja tensión de oxígeno), las esporas germinan y producen toxinas, entre ellas la tetanospasmina. Estas toxinas se diseminan por todo el organismo a través de la sangre y la linfa. Las toxinas actúan en diferentes niveles del sistema nervioso central, incluidos los nervios motores periféricos, la médula espinal, el cerebro y el sistema nervioso simpático. Las manifestaciones clínicas características de la enfermedad empiezan cuando la toxina altera la liberación de los neurotransmisores, bloqueando los vinculados con los impulsos nerviosos inhibidores. Esto provoca contracciones musculares y espasmos. También pueden presentarse convulsiones y alteraciones del sistema nervioso autónomo (21).

3.3.2 Características clínicas

Pueden definirse tres formas diferentes de tétanos: local, cefálico y generalizado (21).

- **El tétanos local** es una forma muy infrecuente de la enfermedad, en la cual los pacientes tienen contracciones musculares persistentes en la misma región anatómica de la herida o la lesión. Las contracciones pueden persistir durante muchas semanas y luego desaparecen. El tétanos local puede preceder al tétanos generalizado. Aproximadamente 1% de estos casos son mortales.

- **El tétanos cefálico** es también una forma poco frecuente de la enfermedad, que se presenta ocasionalmente asociada con una otitis media o después de una herida en la cabeza. Puede afectar a los pares craneales, en particular el facial.
- **El tétanos generalizado** es la forma de presentación más frecuente, ya que representa aproximadamente 80% de los casos. La enfermedad suele adoptar una modalidad descendente. El signo inicial es el trismo (espasmo de los músculos maseteros), seguido por rigidez de nuca, dificultad para la deglución y rigidez de los músculos abdominales. Otros síntomas son: aumento de la temperatura, sudoración, incremento de la tensión arterial y episodios de taquicardia. Los espasmos pueden durar varios minutos y persistir durante tres o cuatro semanas. La recuperación total puede tardar varios meses.

En el tétanos neonatal, que es una forma generalizada de tétanos, las manifestaciones clínicas se observan en el término de tres a 28 días después del nacimiento y consisten en (22):



Figura 9. Niño con opistótonos.

- interrupción de la lactancia materna (el primer signo en un recién nacido) debido a la dificultad para fijar el pezón y mamar que suele comenzar al tercer día de vida;
- posición característica con las piernas extendidas y los brazos plegados hacia el tórax, con las manos cerradas, debido a la dificultad para abrirlas;
- crisis generalizada de contracciones que culminan en opistótonos y duran unos pocos minutos. Entre estos espasmos, el niño tiene aspecto normal (véase la figura 9).

3.3.3 Diagnóstico de laboratorio

La confirmación del tétanos por el laboratorio suele ser difícil. Rara vez se aísla el microorganismo del punto de infección y generalmente no se detecta ninguna respuesta de anticuerpos.

3.3.4 Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son septicemia, meningocelitis, tetania por otras causas, peritonitis y procesos inflamatorios del oído externo o de la región bucal, acompañados de trismo.

3.3.5 Complicaciones

Las complicaciones del tétanos pueden ser (21, 23):

- el laringoespasma (espasmo de las cuerdas vocales y de los músculos respiratorios);
- las fracturas de la columna vertebral o de los huesos largos como consecuencia de las contracciones y las convulsiones prolongadas;

- la hiperactividad del sistema nervioso autónomo, que puede provocar hipertensión y taquicardia;
- las infecciones nosocomiales, que son frecuentes debido a la hospitalización prolongada;
- las infecciones secundarias tales como septicemia, neumonía y úlceras por decúbito;
- las embolias pulmonares, especialmente en ancianos;
- las neumonías, incluida la neumonía por aspiración; y
- la muerte, que en el tétanos neonatal puede sobrevenir entre 10% y 90% de los casos que reciben tratamiento y en cerca de 95% de los casos sin tratar.

3.3.6 Tratamiento

El tratamiento comprende el cuidado de las heridas, la administración de antibióticos, la aplicación de la antitoxina tetánica, el mantenimiento de las vías respiratorias despejadas y las medidas de soporte a fin de yugular los espasmos.

Cuidado de las heridas (24). Las heridas deben limpiarse y desbridarse adecuadamente cuando contienen tierra o tejido necrótico. Además, debe considerarse la inmunización activa con el toxoide tetánico y la inmunoglobulina tetánica humana (véase el cuadro 3).

Antibióticos (24). Se recomienda un ciclo de 10 a 14 días con metronidazol por vía oral (o intravenosa, 3 mg/kg por día, administrado a intervalos de seis horas; máximo de 4 g por día), pues disminuye el número de formas vegetativas de *C. tetani*. La penicilina puede usarse como una opción.

Inmunoglobulina tetánica. Se recomienda administrar la inmunoglobulina tetánica humana a los individuos con tétanos. La inmunoglobulina elimina la toxina tetánica que todavía no está fijada a los tejidos; no actúa sobre la toxina ya fijada a las terminaciones nerviosas. Los niños y los adultos deben recibir una dosis intramuscular única de 3000 a 5000 unidades, infiltrando una parte de la dosis alrededor de la herida (21).

Cuadro 3. Guía resumida para la profilaxis del tétanos en el tratamiento habitual de las heridas.

| Antecedentes de vacunación con toxoide tetánico adsorbido (dosis) | Heridas pequeñas limpias | | Todas las otras heridas ^a | |
|---|--------------------------|------------------|--------------------------------------|-----|
| | Td ^b | IGT ^c | Td ^b | IGT |
| Incierta o menos de tres | Sí | No | Sí | Sí |
| Tres o más^d | No ^e | No | No ^f | No |

^a Entre otras, las heridas contaminadas con heces, tierra y saliva, las heridas por punción, las avulsiones y las heridas producidas por compresión, las quemaduras y la congelación.

^b Td = vacuna con toxoide diftérico y tetánico de tipo adulto. Para los niños menores de 7 años de edad, se prefiere el DPT al toxoide tetánico solo (DT, cuando está contraindicada la vacuna antitosferínica). Para las personas de 7 años de edad y mayores se prefiere el Td al toxoide tetánico solo.

^c IGT = inmunoglobulina tetánica humana.

^d Cuando se han recibido solo tres dosis del toxoide simple (no adsorbido), debe administrarse una cuarta dosis, preferentemente de un toxoide adsorbido.

^e Sí, cuando han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

^f Sí, cuando han transcurrido más de cinco años desde la última dosis. No se precisan refuerzos más frecuentes, pues pueden acentuar las reacciones adversas.

Fuente: Adaptado de American Academy of Pediatrics. Tetanus (Lockjaw). En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; © 2003, con autorización.

Cuando no se cuenta con la inmunoglobulina tetánica humana, puede usarse la antitoxina tetánica de origen equino.

3.4 ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN

3.4.1 *Vacunación de rutina*

Al igual que para la difteria y la tos ferina, es responsabilidad de los establecimientos de salud vacunar a las cohortes de recién nacidos en su zona de influencia, administrando la serie primaria según el esquema de vacunación para lograr al menos una cobertura de 95% en todos los municipios (10). Para prevenir el tétanos neonatal, deben vacunarse todas las mujeres en edad fértil, y debe verificarse la vacunación adecuada de las embarazadas.

3.4.2 *Otras actividades de vacunación*

El tétanos no confiere inmunidad y por este motivo los pacientes deben vacunarse durante la recuperación, siguiendo el esquema habitual (20, 21).

Todos los grupos expuestos a *C. tetani* por razones de trabajo se consideran población de riesgo. También se consideran en riesgo todos los recién nacidos, ya que pueden contraer el tétanos en el parto o durante los primeros días de vida cuando la madre no está suficientemente protegida. Se recomienda la vacunación de todas las mujeres en edad fértil, pues los recién nacidos no pueden recibir el toxoide tetánico y por lo general es imposible predecir las circunstancias del parto y de la atención posnatal (22).

3.4.3 *Medidas en caso de brote epidémico*

La respuesta a los brotes epidémicos no se aplica al caso del tétanos. Sin embargo, si se informa un conjunto de casos de tétanos neonatal, lo indicado es efectuar una investigación y búsqueda activa de casos. Las prácticas obstétricas deficientes de parteros o comadronas pueden aumentar la probabilidad de otros casos en la comunidad atendida por estas personas.

4 INFECCIONES POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

[Meningitis por *Haemophilus* CIE-9 320.0; CIE-10 G00.0]

4.1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b son una causa frecuente de meningitis bacteriana y de infecciones de las vías respiratorias bajas en los niños, y contribuyen en forma significativa a la mortalidad de los niños menores de 5 años de edad. Se calcula que en todo el mundo las infecciones por *H. influenzae* tipo b causan anualmente por lo menos 3 millones de casos de enfermedades graves, y entre 400 000 y 700 000 niños mueren cada año debido a la enfermedad causada por esta bacteria (25).

4.2 EPIDEMIOLOGÍA^a

4.2.1 Agente infeccioso

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) es un cocobacilo gramnegativo, generalmente aerobio, que requiere agar chocolate (de sangre cocida) como medio de cultivo para su crecimiento en el laboratorio.

Hay dos variedades de *Haemophilus*: las cepas encapsuladas, de las cuales *H. influenzae* tipo b es la más patógena, y las cepas sin cápsula, que son generalmente no invasivas y menos patógenas, pero causan infecciones otorrinolaringeas frecuentes (por ejemplo, otitis, epiglotitis, bronquitis, sobreinfecciones de las vías respiratorias).

Existen seis serotipos de polisacáridos capsulares de *H. influenzae*, pero el serotipo b causa más de 95% de las infecciones invasivas y es el único que puede prevenirse mediante vacunación. Su cápsula externa consta de un polisacárido —fosfato de polirribosil-ribitol (PRP)— que confiere la virulencia al microorganismo y provoca la respuesta inmunitaria (26).

4.2.2 Distribución

Haemophilus influenzae tipo b tiene una distribución mundial y afecta principalmente a los niños de 2 meses a 3 años de edad. La enfermedad es poco frecuente en los niños mayores de 5 años. En ocasiones se observan casos secundarios en las familias y en los centros de cuidado infantil.

^aVéase el anexo 1, “Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B”.

4.2.3 Modo de transmisión

H. influenzae tipo b se transmite de una persona a otra por vía respiratoria a través de gotitas aerosolizadas.

4.2.4 Reservorio

El hombre es el único reservorio de esta bacteria.

4.2.5 Período de incubación

El período de incubación exacto se desconoce pero probablemente es de dos a cuatro días.

4.2.6 Período de transmisibilidad

H. influenzae tipo b puede transmitirse mientras los microorganismos estén presentes, aunque no haya ninguna secreción nasal. La enfermedad deja de ser transmisible entre 24 y 48 horas después del comienzo del tratamiento con antibióticos (27).

4.2.7 Inmunidad

La infección por *H. influenzae* tipo b depende de la edad. Los anticuerpos maternos de tipo inmunoglobulina G (IgG), transferidos a través de la placenta y por la leche materna, confieren cierto grado de protección durante los primeros 2 a 6 meses de vida. A esta edad, el sistema inmunitario del lactante es demasiado inmaduro para generar una respuesta adecuada al polisacárido antigénico de la cápsula externa de esta bacteria, lo cual explica el aumento del número de casos una vez que decae la protección natural pasiva. A partir de los 2 años de edad, el sistema inmunitario madura y puede generar respuestas protectoras.

Durante la era previa a la vacuna, la mayoría de los niños adquiría la inmunidad natural hacia los 5 ó 6 años de edad, a través de una infección asintomática por *H. influenzae* tipo b. Dado que solo una proporción relativamente pequeña de niños de todas las edades es portadora de esta bacteria, se ha postulado que la exposición a microorganismos que poseen la misma estructura antigénica de la cápsula de *H. influenzae* tipo b (es decir, microorganismos que presentan reacción cruzada) promueve la formación de anticuerpos contra esa cápsula. La exposición natural a *H. influenzae* tipo b también provoca la formación de anticuerpos contra la membrana proteínica externa, los lipopolisacáridos y otros antígenos en la superficie de la bacteria.

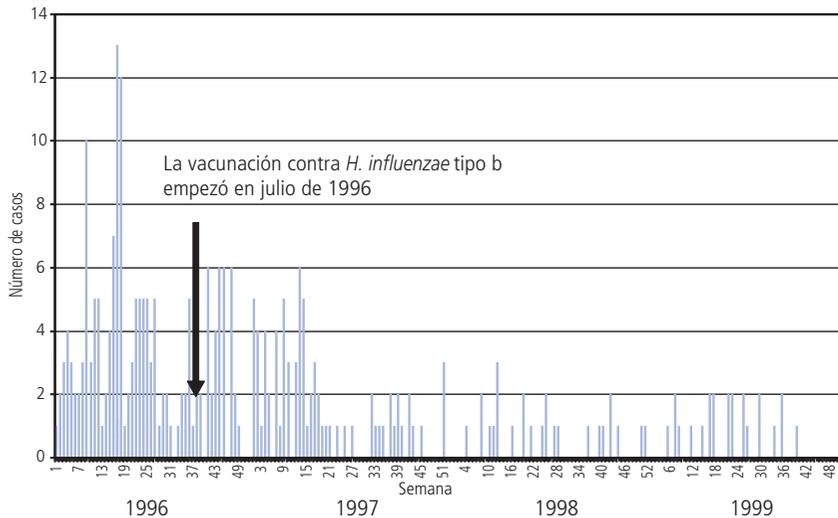
4.2.8 Cambios en la epidemiología

Antes de la introducción de vacunas eficaces contra *H. influenzae* tipo b, este microorganismo era la principal causa de la meningitis bacteriana y otras enfermedades invasivas, como septicemia, neumonías, artritis y osteomielitis, en niños menores de 5 años. Las estimaciones de la incidencia de la infección por *H. influenzae* tipo b durante la era previa a la vacuna oscilaban entre 50 y 150 casos por 100 000 niños en este grupo de edad. Desde que se introdujo la vacuna específica, la mayoría de

los casos se ha presentado en lactantes y en niños que no han recibido la vacuna o que recibieron un esquema incompleto de vacunación. La tasa más alta de enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* tipo b suele observarse en los lactantes que todavía no han alcanzado la edad de vacunación (6 meses). La incidencia entre los niños de 1 a 4 años de edad es mucho menor que entre los lactantes menores de 1 año. Actualmente, la letalidad oscila entre 2% y 5% según el país, con 15% a 30% de secuelas en los sobrevivientes (28).

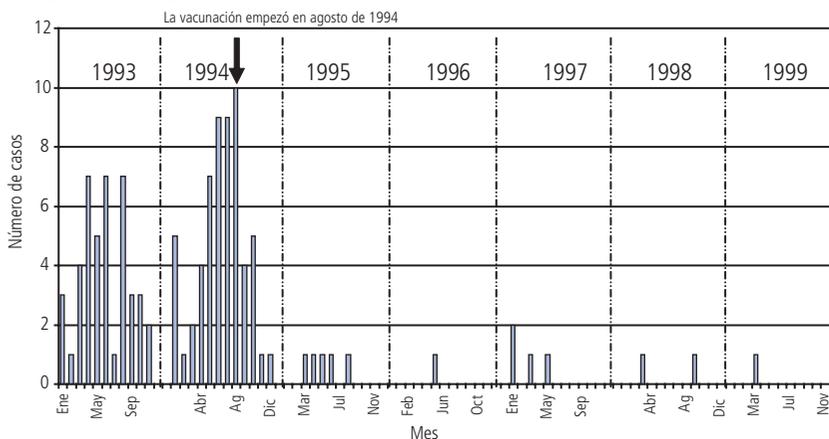
En los países americanos que introdujeron la vacuna a mediados de los años noventa, como el Uruguay y Chile, se ha observado una reducción significativa de los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (figuras 10 y 11). En Chile,

Figura 10. Casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, Chile, 1996–1999.



Fuente: Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud.

Figura 11. Casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, Uruguay, 1993–1999.



Fuente: Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud.

se utiliza un esquema de tres dosis y en el Uruguay uno de cuatro. Esto podría explicar algunas diferencias de impacto entre ambos países (25, 29), teniendo en cuenta la relación entre la efectividad de la vacuna y la cantidad de dosis administradas. En cualquier caso, con tres o cuatro dosis, el impacto fue extraordinario.

4.3 ASPECTOS CLÍNICOS

4.3.1 Patogenia

El microorganismo ingresa en el cuerpo humano a través de la nasofaringe, la coloniza y puede permanecer allí durante algunos meses sin causar enfermedad (portador asintomático). En general, de 1% a 5% de los niños sanos son portadores de *H. influenzae* tipo b sin padecer la enfermedad (28, 30).

En los procesos invasivos, *H. influenzae* tipo b pasa de la nasofaringe a la sangre, causando infección en localizaciones distantes, en particular las meningitis. Se cree que las infecciones víricas facilitan la invasión. Factores como el hacinamiento, la pertenencia a familias numerosas, la concurrencia a centros de atención infantil donde hay más probabilidades de contagio directo, la situación socioeconómica precaria, el bajo nivel de escolaridad y el contagio proveniente de hermanos en edad escolar aumentan el riesgo de que un niño contraiga esta infección. Los pacientes con enfermedades crónicas y los integrantes de ciertos grupos étnicos (por ejemplo, esquimales y personas de raza negra), también son más vulnerables a la infección (26, 28, 30).

4.3.2 Características clínicas

Existen varias formas clínicas de la enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* tipo b. La meningitis es la infección de las membranas que envuelven el cerebro, y constituye la manifestación clínica más frecuente de las infecciones invasivas, representando entre 50% y 65% de casos de meningitis en la era previa a la vacuna (25).

Otras formas frecuentes de infección invasiva por *H. influenzae* tipo b son la epiglotitis, la artritis séptica, la celulitis (infección de la piel y los tejidos blandos) y la neumonía unifocal o multifocal, con derrame pleural o sin él. La osteomielitis y la pericarditis son menos frecuentes.

El microorganismo causante de la otitis media suele ser *H. influenzae* de un serotipo diferente al b y no puede prevenirse con la vacuna.

4.3.3 Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio se establece mediante el aislamiento de la bacteria de líquidos normalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural, la sangre y el líquido articular, y el aspirado del oído medio. El cultivo positivo de tales muestras en agar chocolate y la presencia del cocobacilo gramnegativo confirman el diagnóstico de la enfermedad causada por *H. influenzae* tipo b. La serotipificación se practica en los aislados de *H. influenzae* a fin de determinar si pertenece al serotipo b, el único que puede prevenirse mediante vacunación.

La detección de antígenos en los líquidos orgánicos antes mencionados puede facilitar el diagnóstico en pacientes parcialmente tratados con antibióticos. La aglutinación de partículas de látex y la contraínmunolectroforesis son dos métodos serológicos útiles para la detección de antígenos; el primero es más rápido, más sensible y más específico (31).

4.3.4 Diagnóstico diferencial

Dada la alta incidencia de meningitis bacteriana, la infección por *H. influenzae* tipo b debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de todo niño con fiebre, alteración del estado de conciencia, irritabilidad u otros indicios de disfunción neurológica. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son meningitis causada por *Neisseria meningitidis* (meningococo) y por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), pero varios microorganismos infecciosos pueden causar infección generalizada del sistema nervioso central con manifestaciones clínicas similares a las producidas por *H. influenzae* tipo b (27).

En todo caso de neumonía con imagen de consolidación en la radiografía, debe tenerse en cuenta una infección por *H. influenzae* tipo b en el diagnóstico diferencial.

No es posible establecer una diferencia clínica entre las meningitis o neumonías causadas por las diferentes bacterias.

4.3.5 Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la meningitis son las convulsiones, el aumento de la presión intracraneal, la parálisis de los nervios faciales, los accidentes cerebrovasculares, la herniación cerebral, la mielitis transversa, la ataxia, la trombosis en los senos venosos y los abscesos subdurales.

La epiglotitis causada por *H. influenzae* tipo b puede producir la muerte por obstrucción de las vías respiratorias.

La mortalidad en los países industrializados oscila entre 2% y 5%, sea cual fuere el tratamiento antimicrobiano. Entre 15% y 30% de quienes sobreviven presentan secuelas neurológicas graves (trastornos de la audición, retraso en la adquisición del lenguaje y en el desarrollo, anomalías motoras, disfunción visual y trastornos del comportamiento) (28, 30).

4.3.6 Tratamiento (27, 32)

Las enfermedades invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b requieren un tratamiento específico con antibióticos. Debe administrarse ceftriaxona, cefotaxima o ampicilina combinada con cloranfenicol hasta determinar la sensibilidad de la bacteria. Los antibióticos intravenosos se administran generalmente durante 10 días, pero puede estar indicado un tratamiento más prolongado para los casos complicados. Anteriormente, el medicamento de elección era la ampicilina; sin embargo, considerando que hasta 30% de las cepas de *H. influenzae* tipo b son resistentes

debido a su producción de betalactamasa, la ampicilina exclusiva dejó de constituir el tratamiento de elección. Para conseguir la eliminación del microorganismo, debe administrarse rifampicina antes que el paciente deje el hospital.

La cuarentena no es necesaria.

4.3.7 Manejo de los contactos (27, 32)

En el estudio de los contactos y de la fuente de infección, debe observarse cuidadosamente a todos los niños menores de 6 años, en particular a los lactantes. Se debe prestar atención especial a los signos de la enfermedad, sobre todo la fiebre.

Los contactos deben recibir quimioprofilaxis, ya que es eficaz para prevenir la transmisión secundaria de *H. influenzae* tipo b. En los hogares donde además del caso inicial hay lactantes menores de 12 meses, niños con inmunodeficiencia o niños de 1 a 3 años de edad con antecedente de vacunación incompleta, se recomienda el tratamiento con rifampicina oral para todos los contactos del grupo familiar (una vez al día durante cuatro días, con una dosis de 20 mg/kg; dosis máxima de 600 mg por día).

Los empleados y los demás niños que concurren a las salas o clases en los centros de atención infantil o en establecimientos preescolares donde se detecta un caso, también deben recibir el tratamiento mencionado anteriormente. Los títulos protectores de anticuerpos no se alcanzan hasta el final de la primera semana después de la vacunación; por consiguiente, un niño vacunado expuesto a la enfermedad durante ese lapso corre el riesgo de contraer la enfermedad mientras no se hayan producido los anticuerpos.

4.4 ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN

El principal objetivo de la vacunación contra *H. influenzae* tipo b es prevenir las enfermedades graves causadas por esta bacteria en los lactantes y los niños de corta edad.

4.4.1 Vacunación de rutina

La vacunación universal de los lactantes con la serie primaria de vacuna contra *H. influenzae* tipo b^b ha demostrado su eficacia y debe constituir una prioridad en las actividades de rutina del Programa Ampliado de Inmunización (25). El objetivo es lograr una cobertura al menos de 95% en los niños menores de 1 año en todos los municipios (10). La vacunación sistemática contra *H. influenzae* tipo b se administra generalmente a la misma edad de la DPT, ya sea combinada o en inyecciones separadas. Algunos países administran un refuerzo después de la serie primaria de tres dosis.

^b Para más detalles sobre el esquema de vacunación contra *H. influenzae* tipo b véase el apartado 7.2 en el capítulo 7 de esta guía.

4.4.2 Otras actividades de vacunación

Entre las personas en riesgo de infección por *H. influenzae* tipo b se incluyen generalmente las que presentan enfermedades cardiopulmonares subyacentes o enfermedades crónicas como el asma, la fibrosis quística, las malformaciones cardiopulmonares, las deficiencias inmunitarias, la insuficiencia renal y la anemia de células falciformes; los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer, los esplenectomizados y los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, aunque en ellos la inmunogenicidad varía según el grado de infección. Algunas personas con afecciones particulares como la desnutrición, la tuberculosis o las enfermedades debilitantes, también podrían considerarse en riesgo de infección por *H. influenzae* tipo b y deben recibir la vacuna en forma rutinaria y oportuna.

5 HEPATITIS B

[CIE-9 070.3; CIE-10 B16]

5.1 INTRODUCCIÓN

Se calcula que la infección por el virus de la hepatitis B afecta a cerca de 2000 millones de personas en todo el mundo, de las cuales unos 360 millones presentan una infección crónica con alto riesgo de secuelas, como insuficiencia hepática, cirrosis o cáncer del hígado (33). El virus de la hepatitis B puede ser la causa hasta de 80% de los casos mundiales de cáncer del hígado y ocupa el segundo lugar después del tabaco entre los carcinógenos conocidos (34, 35).

5.2 EPIDEMIOLOGÍA^a

5.2.1 Agente infeccioso

El virus de la hepatitis B es un virus de ADN perteneciente a la familia Hepadnaviridae. Sus componentes principales son el antígeno de superficie (HBs), denominado

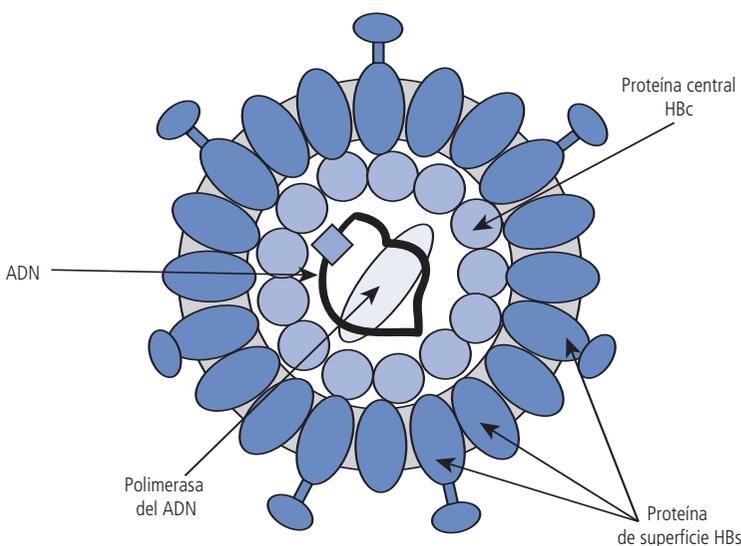
anteriormente antígeno australiano; el antígeno central (HBc); y el antígeno e (HBe). En la figura 12 se presenta un diagrama de su estructura.

5.2.2 Distribución

La hepatitis B es endémica en todo el mundo, con pocas variaciones estacionales. Según la Organización Mundial de la Salud (36), aproximadamente 45% de la población del mundo vive en zonas donde la prevalencia del virus de la hepatitis B es alta (positividad para el antígeno HBs en la población de 8% o más), 43% vive en zonas de endemidad intermedia (positividad para el antígeno HBs entre 2% y 7%) y 12% vive en zonas de endemidad baja (menos de 2% de positividad para el antígeno HBs) (véase la figura 13).

La endemidad de la infección por el virus de la hepatitis B en las Américas oscila entre baja e intermedia (37). En América Latina y el Caribe, las tasas de prevalencia más altas se encuentran en la cuenca amazónica (8%) y las más bajas en el Cono Sur.

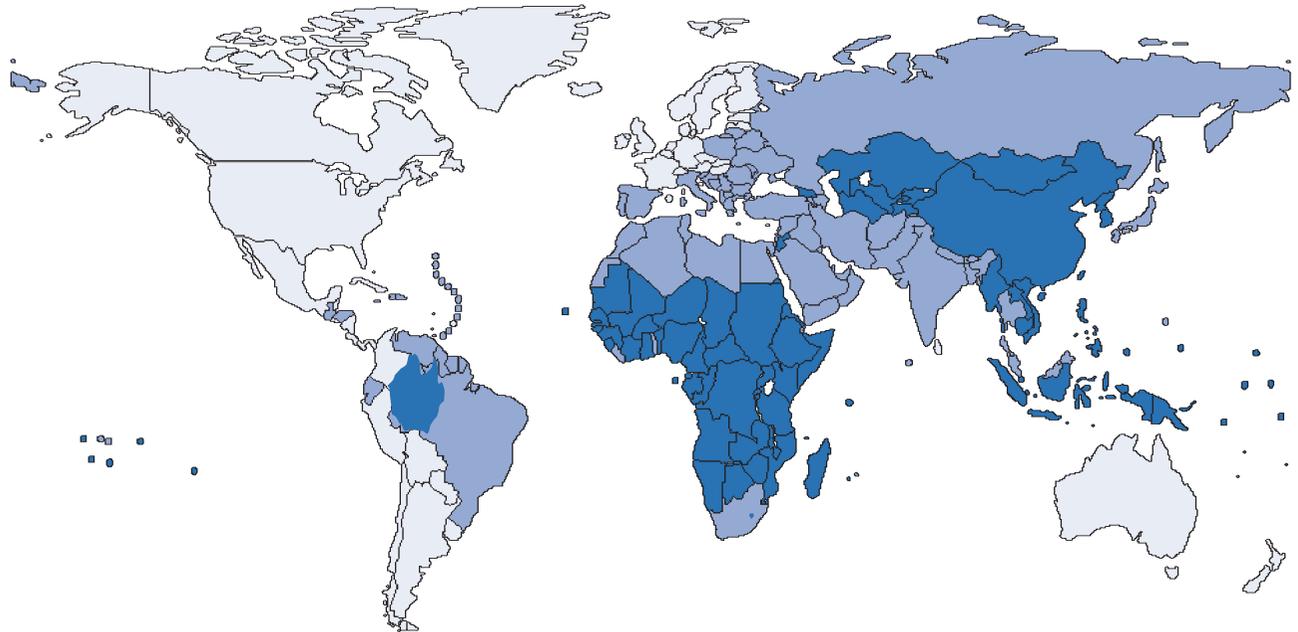
Figura 12. Virus de la hepatitis B.



Fuente: Millinship S. Hepatitis B virology and immunology [sitio en Internet]. En: <http://www.hon.ch/Library/Theme/HepB/virology.html>. Consultado el 24 de diciembre de 2004.

^aVéase el anexo 1, “Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B”.

Figura 13. Prevalencia mundial de hepatitis B antes de la introducción de la vacunación masiva en América Latina y el Caribe, 1997.



Prevalencia de HBs

- ≥8% - Alta
- 2-7% - Intermedia
- <2% - Baja

Fuente: World Health Organization. Hepatitis B vaccine [sitio en Internet]. En: www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml. Los datos del Hemisferio Occidental fueron proporcionados a la OPS por los países miembros.

Se observa una heterogeneidad considerable en la proporción de portadores, que varía con respecto a la zona geográfica y a la distribución étnica.

5.2.3 Modo de transmisión

La transmisión del virus de la hepatitis B se produce a través de la sangre u otros fluidos corporales contaminados, incluidos los productos hemoderivados, la saliva, el líquido cefalorraquídeo, el líquido peritoneal, pleural, pericárdico, sinovial y amniótico, el semen y las secreciones vaginales. El virus puede sobrevivir una semana o más a temperatura ambiente, de tal manera que el contacto con objetos contaminados y la exposición percutánea, como la inyección con agujas contaminadas, también constituyen vías de transmisión.

Los principales modos de transmisión son:

- el contacto sexual;
- el contacto domiciliario;
- la transmisión vertical (por ejemplo, de una madre infectada a su hijo lactante);

- el consumo de drogas intravenosas; y
- la exposición nosocomial (exposición en entornos de atención de salud).

La hepatitis B se considera una enfermedad de transmisión sexual. No existe la transmisión por vía fecal–oral del virus ni por las lágrimas, el sudor o la orina.

La probabilidad de transmisión perinatal del virus de la hepatitis B a un lactante es de 10% para las madres positivas para el antígeno HBs, pero negativas para el antígeno HBe y de 70% a 90% cuando la madre es positiva para ambos antígenos (35). Varios estudios indican que la transmisión en el período neonatal tiene mayor probabilidad de resultar en infecciones crónicas. En las Américas, la baja prevalencia de niños con el antígeno HBs durante el primer año de vida y el aumento de la prevalencia del antígeno HBs y del anticuerpo contra el HBc después del primer año indican que la transmisión en el lactante menor es más importante que la que ocurre durante el período perinatal.

5.2.4 Reservorio

Los seres humanos constituyen el reservorio para el virus de la hepatitis B.

5.2.5 Período de incubación

El período de incubación suele ser de seis semanas a seis meses, con un promedio entre 60 y 90 días (34, 38).

5.2.6 Período de transmisibilidad

Todos los individuos positivos para el antígeno HBs son potencialmente infectantes. Los individuos infectados pueden transmitir la infección desde uno a dos meses antes que aparezcan los primeros síntomas y son infectantes durante la fase aguda de la enfermedad y en la fase de portadores crónicos, que puede persistir durante varios años.

5.2.7 Inmunidad

Todas las personas son vulnerables a la hepatitis B. La inmunidad adquirida por la infección o mediante la vacuna es duradera.

5.3 ASPECTOS CLÍNICOS

5.3.1 Patogenia

La respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el virus de la hepatitis B es compleja. La mayoría de los estudios indican que el virus no es directamente citopático para los hepatocitos infectados y que la respuesta celular a varias proteínas víricas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad clínica y con la eliminación del virus (35).

Se considera que la infección crónica se debe a una respuesta débil de los linfocitos T contra los antígenos víricos. Si bien la tolerancia inmunitaria neonatal a los

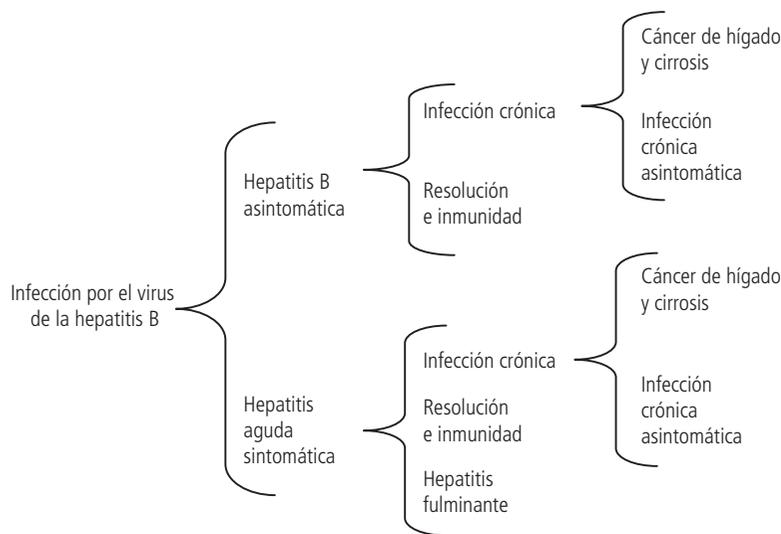
antígenos víricos parece desempeñar un papel importante en la persistencia de la infección en los recién nacidos, no se comprende bien el mecanismo de la respuesta deficiente de los linfocitos T en los adultos (35).

5.3.2 Características clínicas

La hepatitis B es una enfermedad vírica que afecta al hígado. El virus produce una infección que puede tomar diversas formas (figura 14):

- infección asintomática (más frecuente en niños pequeños);
- enfermedad subaguda con síntomas inespecíficos (anorexia, náuseas o malestar general) o síntomas extrahepáticos;
- síntomas clínicos con presencia de ictericia; y
- hepatitis fulminante.

Figura 14. Hepatitis B, progresión de la infección.



Según los signos y los síntomas presentes, pueden distinguirse tres fases diferentes de los síntomas clínicos:

- Una **fase prodrómica** o **preictérica** caracterizada por un comienzo insidioso con malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, fiebre, cefalea, mialgia, erupción cutánea, artralgia y coluria (orina oscura), que aparecen uno a dos días antes de la ictericia. Esta fase dura de tres a 10 días.
- Una **fase ictérica** de duración variable, generalmente entre una y tres semanas, con ictericia, heces acólicas (color de arcilla), hepatomegalia y dolor a la palpación de la zona hepática.

- Una **fase de convalecencia** que puede durar varios meses, con malestar general y fatiga, durante la cual desaparecen la ictericia y los demás síntomas.

Pueden presentarse manifestaciones extrahepáticas como artralgias, artritis, erupciones cutáneas maculopapulares y trombocitopenia, que a veces preceden a la ictericia.

Cabe anotar, sin embargo, que solo una pequeña proporción de infecciones agudas por el virus de la hepatitis B se reconoce clínicamente, pues menos de 10% de los niños y entre 30% y 50% de los adultos presentan ictericia. En las infecciones del recién nacido no se observan síntomas.

5.3.3 Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. La infección no puede diferenciarse por los síntomas exclusivamente; el diagnóstico definitivo depende de los resultados de las pruebas serológicas (véase el cuadro 4) (34).

Detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBs). La detección del antígeno HBs es el método más corriente para el diagnóstico de la hepatitis B aguda o para la detección de portadores. El antígeno HBs en sí mismo no es infeccioso, pero su

Cuadro 4. Marcadores para la detección de la hepatitis B y riesgo de transmisión.

| Marcador | Antígeno o anticuerpo | Interpretación | Uso |
|-----------------------------|--|------------------------------|--|
| Antígeno HBs* | Antígeno de superficie de la hepatitis B | Virus presente | Detección de los portadores o indicación de infección aguda |
| Anti-HB | Anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBs) | Inmunidad | Reconocimiento de las personas que han adquirido inmunidad a través de la enfermedad o de la vacuna. |
| Anti-HBc de tipo IgM | Anticuerpos de tipo IgM contra la proteína central del virus | Infección reciente | Detección de la hepatitis B aguda o reciente, incluidas las personas negativas para el antígeno HBs. Los resultados negativos para IgM contra HBc asociados con resultados positivos para el antígeno HBs indican infección crónica. |
| Antígeno HBe | Antígeno e | Replicación activa del virus | Reconocimiento de los portadores con alto riesgo de transmisión del antígeno HBs |

*La persistencia de este marcador durante más de seis meses indica cronicidad.

Fuentes: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases* 8th ed. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds., Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2005:191–199, y de American Academy Pediatrics. Hepatitis B. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; © 2003:322, con autorización.

presencia implica que el virus está presente. Este antígeno puede detectarse desde una a dos semanas hasta 12 semanas después de la exposición. La persistencia del antígeno HBs durante seis meses o más define la infección crónica (portador crónico). La presencia de anticuerpos contra el antígeno HBs (anti-HBs) es indicadora de inmunidad.

Detección del antígeno central de la hepatitis B (HBc) y de los anticuerpos contra HBc. El antígeno HBc se detecta solo en el tejido hepático de los individuos infectados y no en el suero. El anticuerpo contra el HBc (contra el antígeno central) indica una infección pasada. Este anticuerpo no está presente en los individuos que desarrollaron inmunidad gracias a la vacunación. La presencia del anticuerpo de tipo IgM contra el antígeno HBc (anti-HBc) indica una infección reciente (cuatro a seis meses). Una prueba negativa para IgM anti-HBc con una prueba positiva para el antígeno HBs indica una infección crónica.

Detección del antígeno e de la hepatitis B (HBe) y de los anticuerpos dirigidos contra HBe. El antígeno HBe se detecta cuando hay títulos altos circulantes del virus, lo cual indica un estado de alta infectividad. La presencia del anticuerpo contra el antígeno HBe (anti-HBe) indica baja infectividad.

Cuando se interpretan las pruebas serológicas, es importante tener en cuenta los diferentes resultados al mismo tiempo. En el cuadro 5 se presentan las combinaciones más frecuentes de los resultados serológicos y su interpretación.

Cuadro 5. Interpretación de las pruebas serológicas para la hepatitis B.

| Prueba | Resultado | Interpretación |
|--------------|-------------------------------|--|
| Antígeno HBs | Negativo | Susceptible |
| anti-HBc | Negativo | |
| anti-HBs | Negativo | |
| Antígeno HBs | Negativo | Inmunidad por vacunación |
| anti-HBc | Negativo | |
| anti-HBs | Positivo (≥ 10 mUI/ml*) | |
| Antígeno HBs | Negativo | Inmunidad por infección natural |
| anti-HBc | Positivo | |
| anti-HBs | Positivo | |
| Antígeno HBs | Positivo | Infección aguda |
| anti-HBc | Positivo | |
| IgM anti-HBc | Positivo | |
| anti-HBs | Negativo | |
| Antígeno HBs | Positivo | Infección crónica |
| anti-HBc | Positivo | |
| IgM anti-HBc | Negativo | |
| anti-HBs | Negativo | |
| Antígeno HBs | Negativo | Puede estar en recuperación de una infección aguda por el virus de la hepatitis B. Puede haber adquirido la inmunidad anteriormente y la prueba no es suficientemente sensible para detectar una concentración muy baja de anticuerpos anti-HBs en el suero. Puede ser susceptible con un anticuerpo anti-HBc falsamente positivo. |
| anti-HBc | Positivo | |
| anti-HBs | Negativo | |
| | | Puede padecer la infección crónica y tener una concentración no detectable de antígeno HBs en el suero. |

*La prueba posterior a la vacuna, cuando está recomendada, debe realizarse de uno a dos meses después de la tercera dosis.

Fuente: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds., Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2005:101–113.

5.3.4 Diagnóstico diferencial

La hepatitis es una inflamación del hígado que puede ser infecciosa o no infecciosa. Las causas no infecciosas de la hepatitis incluyen reacciones autoinmunitarias, genéticas, metabólicas y relacionadas con medicamentos. La hepatitis infecciosa puede ser la única, o la principal, manifestación secundaria a una infección hepatotrópica por los virus de la hepatitis A, B, C, D, E, o G. Sin embargo, puede ser también una de las manifestaciones de una enfermedad sistémica o transmisible debida a otros agentes, como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus y virus de fiebres hemorrágicas. En las Américas, muchas enfermedades infecciosas pueden dar lugar a la ictericia, como la leptospirosis y la fiebre amarilla, por mencionar algunas. No es posible diferenciar clínicamente los diversos tipos de hepatitis infecciosa y no infecciosa, y por ello es indispensable realizar la detección de los marcadores serológicos en el laboratorio.

5.3.5 Complicaciones

Infección crónica. La infección crónica se define como la presencia del antígeno HBs en el suero durante al menos seis meses. Se calcula que 10% de las infecciones por el virus de la hepatitis B progresan hacia la infección crónica. Sin embargo, el riesgo de contraer la infección crónica por este virus es inversamente proporcional a la edad (34), de la siguiente manera:

- 90% para los lactantes infectados al nacer;
- 30% a 50% para los niños infectados cuando tienen entre 1 y 5 años de edad; y
- 6% a 10% para los adultos.

Los individuos con síndrome de Down o con alteraciones del sistema inmunitario, como los que padecen enfermedades linfoproliferativas o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, o los sometidos a hemodiálisis, tienen aparentemente mayor propensión a presentar infección crónica.

Cirrosis y carcinoma hepatocelular. La cirrosis hepática y los carcinomas hepatocelulares son las complicaciones a largo plazo de la hepatitis B. Se calcula que entre 15% y 25% de las personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B mueren por carcinoma hepatocelular o por cirrosis (39).

Hepatitis fulminante. La hepatitis fulminante se define como una hepatitis aguda grave que evoluciona hacia la necrosis hepática y puede ser mortal. El curso fulminante se observa también en las mujeres embarazadas y en los recién nacidos de mujeres infectadas. Entre 1% y 2% de los pacientes con infección aguda presentan hepatitis fulminante, con una letalidad que oscila entre 63% y 93% (34).

5.3.6 Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico contra la infección aguda por el virus de la hepatitis B. Se recomienda un tratamiento de soporte sintomático. Se han investigado

numerosos medicamentos antivíricos para prevenir la infección crónica, entre ellos el interferón alfa-2b, que consigue interrumpir la replicación vírica en 25% a 40% de los casos (39).

No se precisa cuarentena, pero es necesaria la desinfección simultánea del equipo potencialmente contaminado con sangre o con otro fluido corporal.

5.4 ACTIVIDADES DE VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN PASIVA CON LA INMUNOGLOBULINA CONTRA LA HEPATITIS B

El principal objetivo de las estrategias de lucha contra la hepatitis B es prevenir la infección crónica por este virus y sus graves consecuencias, entre ellas la cirrosis hepática y el cáncer hepatocelular.

Las siguientes son las recomendaciones del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, para la prevención y el control de la hepatitis B (40):

- La vacunación infantil universal sistemática debe ser la estrategia primaria para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis B.
- Los países que han introducido la vacuna contra la hepatitis B (HepB) deben considerar la posibilidad de usar alguna de las vacunas combinadas, la DPT+HepB o de preferencia la DPT+HepB+*Haemophilus influenzae* tipo b (la vacuna pentavalente).
- Los profesionales de la salud en riesgo de exposición a sangre o a otros fluidos corporales deben vacunarse de rutina.
- Debe vigilarse en forma periódica la cobertura de vacunación y debe medirse el impacto de la vacunación contra la hepatitis B mediante la vigilancia. Los niveles de cobertura con la tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B (HepB3) deben ser equivalentes a los de la tercera dosis de la vacuna pentavalente.

5.4.1 Vacunación de rutina

Vacunación universal de los lactantes. La alta cobertura con la serie primaria de vacunas entre los lactantes menores de 12 meses tiene el mayor impacto total sobre la prevalencia de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en los niños (33). Al igual que para otras vacunas usadas en los niños menores de 1 año, el objetivo de la vacunación contra la hepatitis B debe ser alcanzar por lo menos una cobertura de 95% en todos los municipios (41, 42).

Esta estrategia ofrece las siguientes ventajas considerables:

- facilidad de integrar la vacuna contra la hepatitis B en los esquemas de vacunación de cada país;
- mejor cumplimiento del esquema de vacunación de los niños menores de 1 año; y

- posibilidad de combinar los biológicos de las vacunas como en la DPT +HepB+Hib (pentavalente).

No suelen recomendarse las dosis de refuerzo después de completarse el esquema para lactantes, pues casi todos los niños se encuentran protegidos con la serie primaria de vacunación. Además, la OPS no recomienda realizar pruebas serológicas posteriores a la vacunación de manera rutinaria (42).

Prevención de la transmisión perinatal. La vacunación contra la hepatitis B al nacimiento previene en más de 90% de los casos la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B por las madres positivas para el antígeno HBs, a sus lactantes. La decisión de agregar una dosis a los recién nacidos debe basarse en la prevalencia de portadores en la población general y en los recursos del país. La OPS recomienda que la dosis al nacimiento se aplique cuando la seroprevalencia es igual o superior a 8% (42). Para la dosis neonatal solo debe usarse la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Consúltese el capítulo 7, apartado 7.3.3 (Esquema y dosificación), para conocer los esquemas que ofrecen la opción de agregar o no una dosis al nacimiento.

5.4.2 Otras actividades de vacunación

Vacunación de los adolescentes. Los países con una endemicidad intermedia o baja de hepatitis B pueden considerar la posibilidad de agregar estrategias de puesta al día dirigidas a los grupos de mayor edad, como los adolescentes con factores de riesgo de contraer la infección por el virus de la hepatitis B (42).

Vacunación de los profesionales de la salud y otros grupos de riesgo. Además de la vacunación infantil universal, la OPS recomienda vacunar a los trabajadores de la salud a fin de protegerlos de la hepatitis B como un riesgo ocupacional y para reducir el riesgo de transmisión de este virus de los trabajadores infectados a los pacientes en los ambientes de atención clínica (42).

El estudio serológico para determinar el estado de la inmunidad previo a la vacunación no está indicado en los profesionales de la salud.

Los países también pueden decidir vacunar a otros grupos con factores de riesgo de contraer la infección por el virus de la hepatitis B, como los pacientes en hemodiálisis, las personas que reciben transfusiones frecuentes, padecen insuficiencia renal crónica o están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana; el personal y los pacientes de las instituciones para discapacitados mentales o los drogadictos; los individuos homosexuales y bisexuales; los consumidores de drogas intravenosas; las personas con compañeros sexuales múltiples o con antecedentes de enfermedad de transmisión sexual; los individuos que viven o tienen contacto sexual con portadores del virus de la hepatitis B o con personas con la infección aguda; los prisioneros y el personal de las prisiones; y los viajeros a países con alta endemicidad de hepatitis B.

5.4.3 Control de brotes epidémicos

En todos los brotes de hepatitis B, la investigación epidemiológica debe comenzar rápidamente a fin de descubrir el caso inicial, sus contactos, el modo de transmisión, la población en mayor riesgo y otros factores de importancia. Esto es necesario para aplicar las medidas de control y seguir los casos, tanto clínicamente como en el laboratorio. La existencia de fuentes comunes de infección, como un determinado establecimiento de salud, debe investigarse de manera que puedan aplicarse las medidas necesarias para el control de infecciones.

5.4.4 Uso de la inmunoglobulina contra la hepatitis B

La única medida aplicable para la prevención pasiva de la hepatitis debida al virus de la hepatitis B es el uso de la inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB), la cual confiere inmunidad temporal. La inmunoglobulina corriente no tiene ningún efecto sobre la hepatitis B, ya que los títulos de anticuerpos contra la hepatitis B suelen ser bajos. La vacuna contra la hepatitis B puede usarse conjuntamente con la IGHb, pero deben aplicarse en diferentes sitios de inyección.

Cuando determinado país cuenta con la IGHb, se aconseja su utilización en los siguientes grupos y situaciones:

- los recién nacidos de madres positivas para el antígeno HBs;
- las personas que han tenido una exposición percutánea o a través de las mucosas a sangre contaminada por el virus de la hepatitis B; y
- los contactos sexuales no inmunizados de personas con infección por el virus de la hepatitis B aguda y crónica (con replicación) (35).

La dosis corriente de IGHb es de 0,5 ml para los lactantes y 0,06 ml/kg en todas las demás situaciones, administrada por vía intramuscular.

Recién nacidos de madres positivas para el antígeno HBs. Además de la vacunación contra la hepatitis B, debe administrarse una dosis de IGHb a los recién nacidos de madres positivas para el antígeno HBs, cuando se cuenta con ella. La IGHb (dosis de 0,5 ml) debe aplicarse al nacer o en las primeras 72 horas (aunque no se ha establecido con certeza la eficacia de la inmunoglobulina pasadas 12 horas del nacimiento). Esta práctica reduce en 70% la probabilidad de que el recién nacido se vuelva portador crónico del virus de la hepatitis B.

La leche materna no supone ningún riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B para los lactantes que han empezado el esquema de vacunación, sea que hayan recibido o no la IGHb (35).

Exposición percutánea o a través de las mucosas a sangre positiva para el antígeno HBs. La decisión de administrar profilaxis con IGHb a las personas expuestas a sangre contaminada con el virus de la hepatitis B ya sea por vía percutánea (punción

con aguja, desgarro o mordedura) o a través de las membranas oculares o de las mucosas debe tener en cuenta los siguientes elementos:

- si se conoce el origen de la sangre;
- la concentración de antígeno HBs de la fuente potencialmente infecciosa; y
- si la persona expuesta ha sido vacunada contra el virus de la hepatitis B y, en ese caso, su respuesta a la vacuna.

A manera de ejemplo, en el cuadro 6 se exponen las recomendaciones aplicadas en los Estados Unidos para la profilaxis de la hepatitis B después de una exposición

Cuadro 6. Recomendaciones de los Estados Unidos para la profilaxis contra la hepatitis B después de una exposición al virus por vía percutánea, ocular o a través de mucosas.

| Persona expuesta | Tratamiento cuando la fuente potencialmente infecciosa es: | | |
|--|--|--|--|
| | Positiva para el antígeno HBs | Negativa para el antígeno HBs | No evaluada o incierta |
| Sin vacunar o con esquema de vacunación incompleto | IGHB ^a (una dosis) e iniciar o completar el esquema de vacunación | Iniciar o completar el esquema de vacunación | IGHB e iniciar o completar el esquema de vacunación |
| Con esquema de vacunación completo y: | | | |
| Títulos protectores de anticuerpo anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) | Ninguno | Ninguno | Ninguno |
| Ausencia de anticuerpos, no respondedor (< 10 mUI/ml) | IGHB (una dosis) e iniciar revacunación ^b o IGHb (dos dosis). | Ninguno | Tratar como si la fuente fuese positiva para el antígeno HBs |
| Concentración incierta de anticuerpos | Llevar a cabo la prueba del anticuerpo anti-HBs en el individuo expuesto ^c <ul style="list-style-type: none"> • Si es inadecuada IGHb^a, una dosis y dosis de refuerzo de la vacuna^d • Si es adecuada, ningún tratamiento | Ninguno | Llevar a cabo la prueba del anticuerpo anti-HBs en el individuo expuesto ^c <ul style="list-style-type: none"> • Si es inadecuada, una dosis de refuerzo de la vacuna^d • Si es adecuada, ningún tratamiento |

^a Dosis de inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB): 0,06 ml/kg, por vía intramuscular.

^b Se prefiere la opción de administrar una dosis de IGHb (0,06 ml/kg) y reiniciar el esquema de vacunación para quienes no responden y no han completado un segundo esquema de vacunación de tres dosis. Para las personas que completaron previamente la segunda serie de vacunación pero no respondieron, se prefieren dos dosis de IGHb (0,06 ml/kg): una dosis cuanto antes después de la exposición y una segunda dosis un mes después.

^c La concentración adecuada de anticuerpos anti-HBs es ≥ 10 mUI/ml.

^d Debe evaluarse la respuesta de anticuerpos de la persona después de la dosis de refuerzo de la vacuna. La prueba de anticuerpos anti-HBs para las personas que reciben la IGHb debe realizarse cuando el anticuerpo IGHb adquirido pasivamente ya no sea detectable (es decir, al cabo de cuatro a seis meses); la prueba de anticuerpos anti-HBs para las personas que no recibieron la IGHb debe hacerse uno a dos meses después de la dosis de refuerzo de la vacuna. Cuando los títulos de anticuerpos anti-HBs son inadecuados (< 10 mUI/ml) después de la dosis de refuerzo de la vacuna, deben administrarse dos dosis adicionales a fin de completar un esquema de revacunación de tres dosis.

al virus por vía percutánea, ocular o a través de las mucosas. Los países deben referirse a sus propias recomendaciones nacionales, cuando se dispone de ellas.

Contacto sexual con una persona positiva para el antígeno HBs. Después de un contacto sexual con una persona infectada, debe utilizarse la IGHB como profilaxis postexposición, además de la vacunación contra la hepatitis B. La administración de la IGHB en los siete días posteriores al contacto con un compañero sexual infectado tiene una eficacia cercana a 75% de protección contra la hepatitis B aguda y la infección crónica.

Los servicios de vacunación deben aprovechar toda oportunidad para vacunar a las personas que necesitan inmunización, en particular padres o niños, cuando estos acuden a un establecimiento de salud para cualquier tipo de atención o cuando una persona acompaña a otra a recibirlo.

6 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

6.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La realización de una vigilancia epidemiológica adecuada es un componente esencial de las estrategias de control de las cinco enfermedades tratadas en esta guía práctica. El impacto de las estrategias de control se mide recopilando datos de vigilancia correspondientes a la incidencia de las enfermedades y las coberturas de vacunación. La notificación oportuna permite un estudio rápido de los casos de difteria, tos ferina, infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B, y el manejo satisfactorio de los contactos. También facilita la detección temprana de los brotes epidémicos, y permite así la aplicación oportuna de las medidas de control. En relación con las vacunas recientemente incluidas en los programas nacionales de inmunización, como la vacuna contra *H. influenzae* tipo b, el análisis de tendencias permite evaluar el impacto de la introducción de estas vacunas (43).

A continuación se describen las medidas y aspectos específicos que deben considerarse en la vigilancia de las cinco enfermedades.

Difteria

Las actividades fundamentales para la vigilancia de la difteria en las Américas son:

- la vigilancia de rutina basada en el informe de cada caso;
- la investigación exhaustiva de cada caso; y
- la investigación temprana de los brotes epidémicos.

Tos ferina

En el caso de la tos ferina, la vigilancia de rutina puede basarse en el informe de cada caso o consistir en la notificación rutinaria de datos consolidados desde el nivel local hasta el nivel central, según la situación epidemiológica y la cobertura nacional con la vacuna pentavalente. La vigilancia centinela para recopilar información exhaustiva sobre la tos ferina, por ejemplo las tasas de letalidad por grupos de edad, puede aplicarse en unos pocos hospitales principales; tal vigilancia debe estar en relación con el progreso en los procedimientos diagnósticos y las redes de laboratorios.

La vigilancia de *Bordetella parapertussis* no constituye una prioridad en este momento.

Tétanos

Además de monitorear la aparición del tétanos, la vigilancia del tétanos (diferente del neonatal) debe incluir la evaluación del uso de la profilaxis con los toxoides diftérico y tetánico de tipo adulto (vacuna de Td) y el uso de la inmunoglobulina tetánica en el tratamiento rutinario de heridas.

Infección por Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

Si bien la vigilancia de la infección por *H. influenzae* tipo b se centra principalmente en la meningitis, se recomienda incluir Hib en la vigilancia de la neumonía por neumococo, dada la frecuencia con la cual *H. influenzae* tipo b causa neumonía. En los países en desarrollo, se ha demostrado que esta bacteria es la causa de 20% de las neumonías en niños menores de 2 años de edad (44). La vigilancia epidemiológica de la neumonía puede realizarse a través de las redes de hospitales centinelas, utilizando definiciones radiológicas y clínicas estandarizadas. Los países pueden decidir incorporar otras enfermedades invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b (por ejemplo artritis séptica, epiglotitis) en sus programas de vigilancia de esta bacteria, si lo consideran necesario.

Hepatitis B

La vigilancia sistemática de la hepatitis B solo tiene en cuenta la forma aguda de la enfermedad; sin embargo, para comprender plenamente la carga de enfermedad por hepatitis B, también deben evaluarse sus secuelas, como las infecciones crónicas asintomáticas, la cirrosis y el cáncer primario del hígado. Un informe de bajos niveles de hepatitis viral aguda no debe malinterpretarse como baja incidencia del virus de la hepatitis B, pues muchas infecciones se presentan en forma asintomática. Para evaluar la carga de enfermedad puede ser necesario recopilar datos de otras fuentes no utilizadas corrientemente, entre ellas la vigilancia hospitalaria, la mortalidad por complicaciones de la hepatitis B y los registros de cáncer.

Además de la cobertura de vacunación, la evaluación de la seroprevalencia del antígeno HBs en los niños pequeños contribuye a determinar el impacto de la vacunación contra la hepatitis B (42).

Dadas las características y el modo de transmisión de la hepatitis B, la vigilancia puede comprender, además de la población general, los trabajadores de salud en contacto con muestras de sangre y fluidos corporales en su ambiente de trabajo; las mujeres embarazadas; los compañeros sexuales de los portadores; los receptores de transfusiones sanguíneas, como los hemofílicos; el personal que trabaja en prisiones, cuarteles y hospitales psiquiátricos, y las personas confinadas en ellos; y los viajeros a zonas con alta prevalencia del virus de la hepatitis B.

6.2 DEFINICIONES DE CASOS

Difteria

Descripción clínica: una persona de cualquier edad que se presenta con laringitis, faringitis o amigdalitis, y una membrana adherente que cubre las amígdalas, la faringe y el tabique nasal o uno de ellos.

Clasificación de casos:^a

- *Caso sospechoso*: no se aplica.
- *Caso probable*: un caso que cumple con la descripción clínica.
- *Caso confirmado*: un caso probable que ha sido confirmado por laboratorio o vinculado epidemiológicamente a un caso confirmado por laboratorio.
- *Caso confirmado clínicamente*: un caso probable en el cual no se ha confirmado ningún otro diagnóstico en el laboratorio.

Tos ferina

Descripción clínica: un caso diagnosticado por un trabajador de salud, o una persona que presenta tos persistente durante dos semanas o más, sin otra causa manifiesta, y al menos una de las siguientes manifestaciones:

- crisis paroxísticas (es decir, accesos) de tos;
- estridor inspiratorio de tono agudo; y
- tos emetizante (es decir, tos seguida inmediatamente de vómito) y sin otra causa manifiesta.

Clasificación de casos:

- *Caso sospechoso*: no se aplica.
- *Caso probable*: un caso que cumple con la descripción clínica.
- *Caso confirmado*: un caso probable que ha sido confirmado clínicamente y en el cual otras causas no han sido identificadas; un caso confirmado por laboratorio; o un caso epidemiológicamente vinculado a un caso confirmado por laboratorio.
- *Caso confirmado por laboratorio*: un caso del cual se ha aislado *Bordetella pertussis* que presenta resultados positivos de la reacción en cadena de la polimerasa.
- *Caso confirmado clínicamente*: un caso probable en el cual no se ha confirmado otro diagnóstico.

Tétanos (diferente del tétanos neonatal)^b

Definición clínica: el tétanos se define como la aparición aguda de hipertonía o contracciones musculares dolorosas (por lo común de los músculos del cuello o de los maseteros) y espasmos musculares generalizados sin otra causa médica aparente.

- *Caso confirmado*: un caso clínico compatible, notificado por un profesional de la salud.

^a Las personas con cultivo positivo para *C. diphtheriae* que no cumplen con la descripción clínica (es decir, portadores asintomáticos) no deben declararse como casos probables ni confirmados de difteria.

^b Para las definiciones de casos de tétanos neonatal sírvase consultar: *Eliminación del tétanos neonatal. Guía práctica*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2005 (Publicación Científica y Técnica No. 602).

Infección por Haemophilus influenzae tipo b

La vigilancia de *H. influenzae* tipo b debe integrarse a la vigilancia de las meningitis. A continuación se enumeran las definiciones que deben usarse para la vigilancia de la meningitis por *H. influenzae* tipo b.

Clasificación de casos:

- *Caso sospechoso*: todo niño entre 1 mes y 5 años de edad que se presenta con síntomas o signos clínicos de meningitis.
- *Caso probable*: un caso presunto cuyo líquido cefalorraquídeo muestra resultados positivos con la tinción de Gram (para *H. influenzae* tipo b, cocobacilo gramnegativo) o presenta al menos una de las siguientes alteraciones indicativas de meningitis bacteriana en el análisis citoquímico:
 - pleocitosis: recuento de leucocitos ≥ 10 por ml, con predominio de neutrófilos;
 - glucorraquia baja: glucosa $\leq 50\%$ de la glucemia;
 - proteinorraquia alta: proteínas ≥ 45 mg/dl.
- *Caso confirmado*: todo caso probable con aislamiento de *H. influenzae* tipo b del líquido cefalorraquídeo o con resultados de laboratorio a pruebas de aglutinación de partículas de látex, inmunoelectroforesis o reacción en cadena de la polimerasa que indican la presencia de bacterias.

Además, *H. influenzae* tipo b debe integrarse en la vigilancia local existente en cada país para la neumonía. Como ya se ha mencionado, pueden incluirse otras formas de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b en los sistemas locales de vigilancia de este hemófilo, según lo consideren necesario las autoridades nacionales de salud.

Hepatitis B

Descripción clínica: una persona con ictericia que también presenta coluria, heces acólicas (color de arcilla), anorexia, astenia, náuseas y concentración de enzimas hepáticas 2,5 veces superior a lo normal, sin otras causas atribuibles.

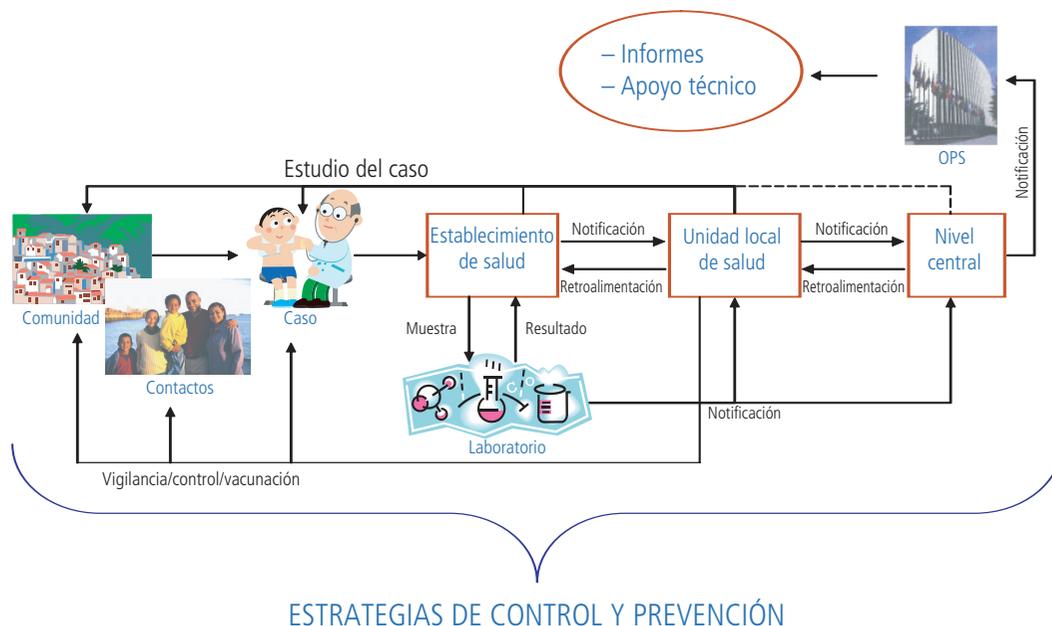
Clasificación de casos:

- *Caso sospechoso*: no se aplica.
- *Caso probable*: un caso que corresponde a la descripción clínica.
- *Caso confirmado*: un caso probable confirmado por laboratorio (serología o histopatología compatible).
- *Caso descartado*: los resultados de laboratorio o la descripción clínica no corresponden a la enfermedad.
- *Caso portador*: un caso asintomático que es positivo para el antígeno HBs seis meses después de haber contraído la infección.

6.3 FLUJO DE LA INFORMACIÓN DE VIGILANCIA

En la figura 15 se ilustra el flujo de la información y las actividades de vigilancia de las enfermedades prevenibles mediante vacunación.

Figura 15. Diagrama de la vigilancia de enfermedades prevenibles mediante vacunación.



ESTRATEGIAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN

6.3.1 Notificación de casos

La notificación sistemática es primordial para la vigilancia de la mayoría de las enfermedades prevenibles mediante vacunación. Los médicos del sector público y del sector privado deben estar al tanto de las características y la aparición de casos de difteria, tos ferina, tétanos (además del tétanos neonatal), infección por *H. influenzae* tipo b y hepatitis B, y saber la importancia de declarar los casos probables y confirmados al sistema rutinario de vigilancia. Además, deben planificarse iniciativas para conseguir que los laboratorios que realizan la confirmación microbiológica de *C. diphtheriae* y de *B. pertussis* declaren los casos a las autoridades de salud. En relación con la hepatitis B, los laboratorios y los bancos de sangre deben mantener un registro de las pruebas positivas para el antígeno HBs y remitir por lo menos un informe mensual.

6.3.2 Estudio de los casos

Los trabajadores de salud pública deben estudiar los informes de casos probables de enfermedades prevenibles mediante vacunación, para velar por un manejo apropiado

de los contactos y un control adecuado de estas enfermedades. Esto es de particular importancia cuando se han confirmado casos de difteria, tos ferina o infección por *H. influenzae* tipo b en instituciones que se ocupan de niños, como los centros de atención para lactantes y niños de corta edad o los establecimientos escolares. Además de investigar los casos y los contactos, debe evaluarse la cobertura de vacunación al nivel del municipio, a fin de aumentar la vacunación en los grupos con baja cobertura.

En la vigilancia basada en la notificación de cada caso se debe asignar a la persona un identificador único y utilizar un formulario para el estudio de casos, con el fin de obtener la información siguiente: ubicación geográfica; edad o fecha de nacimiento; sexo; estado de vacunación y fecha de la última dosis de la vacuna específica; historia clínica, incluida la fecha del comienzo de la enfermedad; los resultados de laboratorio; el tratamiento; el desenlace (recuperación o muerte); la información sobre los contactos y su seguimiento; y la clasificación final del caso. La obtención de información referente a la situación socioeconómica puede ser útil para orientar mejor las estrategias de control (véanse los anexos 2 a 7, los cuales muestran ejemplos de fichas de notificación e investigación).

6.3.3 Retroalimentación

Mediante la retroalimentación a los profesionales de la salud que participan en las actividades de vigilancia se busca proporcionarles: información sobre la cantidad de casos notificados por zona geográfica y un resumen de las características de los casos, información sobre la repercusión de las medidas de control, y recomendaciones específicas sobre cómo optimizar la notificación de casos. Los resultados de los análisis llevados a cabo al nivel nacional deben compartirse periódicamente con las autoridades y servicios sanitarios locales. La retroalimentación sobre la vigilancia puede abarcar en una entrega varias enfermedades prevenibles mediante vacunación y tomar la forma, por ejemplo, de boletines periódicos.

6.4 ANÁLISIS DE DATOS E INDICADORES DE VIGILANCIA

6.4.1 Análisis de datos

En el cuadro 7 se resume el tipo de análisis sugerido para la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *H. influenzae* tipo b y la hepatitis B.

6.4.2 Indicadores de vigilancia

Los indicadores que pueden emplearse para supervisar el sistema de vigilancia en general incluyen:

- el número de unidades de atención sanitaria que notifican informes periódicamente;

Cuadro 7. Análisis de los datos de difteria, tos ferina, tétanos, infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B

| Generales ^a | Específicos |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tasas de incidencia por zona geográfica • Incidencia específica entre los individuos vacunados, sin vacunar y con vacunación incompleta • Tasas de incidencia específica por grupo de edad • Tasa de letalidad, y si es alto, causas posibles (por ejemplo, manejo deficiente de casos, retrasos en el comienzo del tratamiento específico, pacientes que no buscan atención a tiempo, etc.) • Tasas de cobertura con la serie primaria (es decir, DPT3, Hib3, HepB3 o pentavalente-3 en niños menores de 1 año) por municipio • Investigación de los brotes con datos sobre la persona, el lugar y el tiempo (epidemiología descriptiva), y los factores de riesgo determinantes de infección | Tétanos^b <ul style="list-style-type: none"> • Normas y prácticas locales usadas para el tratamiento de las heridas |
| | Infección por <i>H. influenzae</i> tipo b <ul style="list-style-type: none"> • Proporción de meningitis bacterianas causadas por este hemófilo • Proporción de neumonías con consolidación, en las cuales se aisló o diagnosticó <i>H. influenzae</i> tipo b por laboratorio |
| | Hepatitis B <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia específica por sexo |

^a Véase el glosario para la explicación y el cálculo de las tasas.

^b Para el análisis de los datos y los indicadores de vigilancia específicos del tétanos neonatal sírvase consultar: *Eliminación del tétanos neonatal. Guía práctica*. Washington, D.C.: OPS; 2005. Organización Panamericana de la Salud; 2005 (Publicación Científica y Técnica No. 602).

- la proporción de casos notificados a tiempo (por ejemplo, en las 24 horas que siguieron al diagnóstico); y

- la proporción de casos estudiados adecuadamente.

Además de estos indicadores, el uso de indicadores complementarios de vigilancia depende de la situación local para cada enfermedad en particular. Los siguientes son indicadores adicionales recomendados para la difteria, la tos ferina y la hepatitis B:

Difteria

- La proporción de casos probables con obtención de muestras mediante hisopado nasofaríngeo o faríngeo;

- la proporción de casos confirmados por el laboratorio; y

- la proporción de contactos manejados adecuadamente.

Tos ferina (brotes epidémicos)

- La proporción de brotes confirmados por el laboratorio; y
- la proporción de casos probables en que se obtuvieron muestras por aspirado o hisopado nasofaríngeo.

Hepatitis B

- La proporción de casos y/o brotes estudiados;
- la proporción de contactos estudiados; y
- la proporción de laboratorios y bancos de sangre que someten informes mensuales.

6.5 MEDIDAS EN CASO DE BROTE EPIDÉMICO

Los brotes de las enfermedades prevenibles mediante vacunación deben notificarse a las autoridades sanitarias e investigarse tan pronto sean del conocimiento del sistema de salud. La investigación de los brotes mejora la comprensión de la epidemiología de las enfermedades prevenibles mediante vacunación y de las causas de aparición

del brote (por ejemplo, falla de la vacuna, falta de vacunación, acumulación de personas susceptibles, disminución de la inmunidad, aparición de nuevas cepas toxigénicas). La investigación y la respuesta adecuada a los brotes epidémicos facilitan el manejo adecuado de los casos y de los contactos y limitan la propagación de la enfermedad en la comunidad.

En los capítulos 1 a 5 se abordan las actividades específicas para el control de brotes epidémicos de cada enfermedad.

7 VACUNAS CONTRA LA DIFTERIA, LA TOS FERINA, EL TÉTANOS, LA INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B Y LA HEPATITIS B

7.1 VACUNAS CONTRA LA DIFTERIA, LA TOS FERINA Y EL TÉTANOS

7.1.1 Componentes

Las vacunas contra la difteria, la tos ferina y el tétanos se encuentran frecuentemente combinadas como DPT, que contiene los toxoides diftérico y tetánico y el antígeno de células enteras de pertussis (wP), o como la DTaP, que también contiene los toxoides diftérico y tetánico, pero un componente de pertussis acelular (aP) compuesto por partículas purificadas e inactivadas de células de *B. pertussis*. Las vacunas antidiftérica y antitetánica que no contienen componente antitosferínico se encuentran como DT para los niños y como Td, con una dosis inferior del toxoide diftérico, para los adultos (45).

7.1.2 Inmunidad y efectividad

Difteria. Después de la administración de tres dosis del toxoide diftérico, prácticamente todos los lactantes y los adultos alcanzan títulos de anticuerpos antidiftéricos superiores a 0,01 UI/ml (la concentración más baja que concede algún nivel de protección). La vacuna DTaP (vacuna antitosferínica acelular, antidiftérica y antitetánica) produce títulos de anticuerpos cuya media geométrica es significativamente inferior a la alcanzada con la DPT, pero sin diferencias clínicas claras. La efectividad parece ser de 90% o mayor para tres o más dosis y se ha observado que cuando una persona previamente vacunada presenta difteria, la enfermedad tiende a ser menos grave y las tasas de letalidad son inferiores.

Varias encuestas seroepidemiológicas realizadas en Europa y en los Estados Unidos indican una tendencia al aumento de la susceptibilidad con la edad, lo cual despierta inquietudes con respecto a la duración de la inmunidad para la difteria inducida por el toxoide. Por este motivo, la mayoría de los países recomiendan refuerzos periódicos para los adultos con Td (tétanos y difteria para personas mayores de 7 años) (45).

Tos ferina. Se ha alcanzado una vasta experiencia con el uso de las vacunas antitosferínicas de células enteras. La serie primaria de cuatro dosis confiere una protección de 70% a 90% contra la tos ferina grave. Sin embargo, la inmunidad conferida por esta vacuna disminuye con el transcurso del tiempo, de tal manera que de cinco a 10 años después de la última dosis, la protección es mínima o nula. La utilidad de la vacuna antitosferínica de células enteras se refleja en la disminución de la morbilidad y la mortalidad por tos ferina observada con la implementación de los programas de vacunación y la recurrencia de la enfermedad cuando disminuyen los niveles de cobertura.

Los ensayos de la vacuna antitosferínica acelular han demostrado eficacia variable y todavía se desconoce si la duración de la protección conferida por esta vacuna es equivalente a la de las vacunas con células enteras. Algunos ensayos clínicos recientes que comparan la vacuna acelular con la vacuna con células enteras han mostrado que esta última es más eficaz, pero no está clara la pertinencia clínica de este resultado (45).

En 2005, se han autorizado dos vacunas acelulares contra la tos ferina para uso en adolescentes y adultos en los Estados Unidos. Ambas se formulan en **combinación** con Td y contienen una dosis inferior del componente de tos ferina acelular que las vacunas autorizadas y usadas en lactantes y en niños menores de 7 años.

En 1997, el grupo técnico asesor de la OPS y la OMS (en su documento de posición de 1999 y la actualización de 2005) reconocieron la eficacia de las vacunas antitosferínicas de células enteras (wP) para reducir la incidencia mundial de tos ferina. Las vacunas de células enteras tienen un precio considerablemente inferior al de las vacunas antitosferínicas acelulares (aP); así, donde los recursos son limitados y la vacuna es bien aceptada por la población local, la vacuna preferida sigue siendo la de células enteras. En los países donde la mayor reactividad a la vacuna de células enteras constituye un obstáculo para alcanzar una alta cobertura de vacunación, puede utilizarse en su lugar la vacuna acelular, al menos para las inyecciones de refuerzo (11, 12, 46).

Tétanos. Para proporcionar inmunidad activa contra el tétanos, se usan las vacunas que contienen toxoide tetánico. La vacuna antitetánica, cuando se administra correctamente y se cumple con el calendario propuesto, tiene una eficacia cercana a 100%. Se considera protectora una concentración de antitoxina superior a 0,01 UI/ml. Los niveles protectores disminuyen con el transcurso del tiempo, de tal manera que en general se recomienda una dosis de refuerzo cada 10 años.

7.1.3 Eventos adversos y contraindicaciones

Toxoides diftérico y tetánico

Los toxoides diftérico y tetánico forman parte de las vacunas utilizadas más seguras. Las reacciones a las vacunas que contienen estos toxoides pueden clasificarse de la siguiente manera (47):

- **Reacciones locales:** eritema e induración con o sin hipersensibilidad dolorosa. Estas reacciones suelen desaparecer espontáneamente y no requieren ningún tratamiento.
- **Reacciones locales exageradas (de tipo fenómeno de Arthus):** tumefacción extensa, dolorosa, que se presenta de manera característica entre el hombro y el codo y suele empezar de dos a ocho horas después de la vacunación. Estas

reacciones son poco frecuentes y se notifican más a menudo en los adultos, en particular entre quienes han recibido dosis frecuentes de toxoide diftérico o tetánico.

- **Reacciones generalizadas:** la fiebre y el malestar general son poco frecuentes; en contadas ocasiones se han notificado reacciones anafilactoides más graves.

La frecuencia y la intensidad de reacciones adversas después de la vacunación con los toxoides diftérico y tetánico aumentan con el número de dosis y también varían con las concentraciones de antitoxina diftérica y tetánica previas a la vacunación.

La vacuna antidiftérica y antitetánica está contraindicada en las personas que presentaron reacciones alérgicas graves a un componente de la vacuna o a una dosis anterior. Además, se recomienda diferir la administración de los toxoides diftérico y tetánico en las personas que presentan una enfermedad aguda moderada o grave; pueden vacunarse las personas con una enfermedad leve. La inmunodepresión y el embarazo no constituyen contraindicaciones para el uso de esta vacuna.

Vacunas contra la tos ferina

Se sabe que las vacunas antitosferínicas causan con frecuencia reacciones locales y generalizadas. La mayoría de estas reacciones son, no obstante, leves, transitorias y desaparecen espontáneamente. En las 48 horas que siguen a la inmunización con una vacuna antitosferínica de células enteras, pueden producirse varias reacciones.

Si bien son poco frecuentes, las reacciones incluyen crisis convulsivas y lo que se conoce como episodios hipotónicos-hiporreactivos. En raras ocasiones las convulsiones pueden presentarse asociadas o no con fiebre y son aparentemente benignas; no hay ningún indicio de que las vacunas antitosferínicas puedan inducir epilepsia en los niños. Un episodio hipotónico-hiporreactivo es un estado similar al choque que se produce en las primeras 12 horas después de la administración de la vacuna. Puede durar algunas horas, pero siempre se resuelve. No se ha observado ningún nexo causal entre las vacunas antitosferínicas y un daño cerebral permanente o la muerte. En el cuadro 8 se resume la variedad de eventos adversos atribuidos a la vacunación con DPT.

Las vacunas antitosferínicas acelulares (aP) se asocian con una tasa reducida de eventos adversos, en particular después de las primeras cuatro dosis. Sin embargo, también se ha observado un aumento de la frecuencia y la magnitud de las reacciones locales después de la cuarta y quinta dosis de la vacuna acelular.

La mayoría de las reacciones después de la vacunación antitosferínica pueden tratarse con paracetamol o ibuprofeno. Además, la administración sistemática de anti-piréticos en el momento de la vacunación y de cuatro a ocho horas después, disminuye la incidencia de reacciones febriles y locales posvacunales (16). El ácido acetil salicílico (aspirina) no debe usarse en niños.

Las contraindicaciones absolutas para la vacunación contra la tos ferina son:

- una reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o a una dosis anterior; y
- un antecedente de encefalopatía en los siete días que siguieron a una vacunación previa, sin otra etiología que la explicase.

Entre las contraindicaciones relativas se encuentran las siguientes reacciones en las 48 horas posteriores a una dosis anterior:

- fiebre $\geq 40,5$ °C sin otra causa;
- un episodio hipotónico-hiporreactivo;
- llanto persistente, inconsolable, que dura más de tres horas; y
- convulsiones, con o sin fiebre, en los tres días posteriores a una dosis anterior.

Entre las precauciones se incluyen las enfermedades agudas moderadas o graves, para prevenir que la fiebre u otros síntomas puedan atribuirse erróneamente a la vacuna.

Las contraindicaciones relativas deben sopesarse con los beneficios en caso de un brote en la comunidad. En general, las vacunas contra la tos ferina no se recomiendan en niños de 7 años de edad o mayores. Se piensa que las reacciones a la vacuna son más frecuentes en los grupos de mayor edad; además, la carga de morbilidad por tos ferina disminuye a medida que aumenta la edad (45, 47, 48).

7.1.4 Esquema de vacunación y dosificación

Con el fin de conferir protección contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, se precisan tres dosis (dosis primarias) de DPT, administradas con intervalos de por lo menos cuatro semanas. Para mantener la inmunidad pueden ser necesarias dosis de refuerzo, administradas como mínimo seis meses después de la tercera dosis y no antes del primer año de edad.

Cuadro 8. Eventos adversos atribuidos a la vacunación con DPT.

| | Reacciones por número total de dosis |
|---|--------------------------------------|
| Local | |
| • Dolor | 1 por cada 2 dosis |
| • Tumefacción | 2 por cada 5 dosis |
| • Rubor | 1 por cada 3 dosis |
| Generalizada | |
| • Fiebre ≥ 38 °C | 1 por cada 2 dosis |
| • Irritabilidad | 1 por cada 2 dosis |
| • Somnolencia | 1 por cada 3 dosis |
| • Anorexia | 1 por cada 5 dosis |
| • Vómito | 1 por cada 15 dosis |
| • Llanto persistente e inconsolable (es decir, de tres horas o más) | 1 por cada 100 dosis |
| • Fiebre $\geq 40,5$ °C | 1 por cada 330 dosis |
| • Síncope (episodio hiporreactivo-hipotónico) | 1 por cada 1750 dosis |
| • Convulsiones (con o sin fiebre) ^a | 1 por cada 1750 dosis |

^a Las convulsiones suelen ser de origen febril y la incidencia depende de los antecedentes personales y familiares y de la edad, con un menor riesgo en los lactantes de 4 meses de edad. Las convulsiones febriles son improbables en niños mayores de 6 años.

Fuentes: Adaptado de Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* ©1981;68(5):650–660, con autorización de la Academia Estadounidense de Pediatría; y de Pan American Health Organization. *Immunization safety. How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization.* Washington, D.C.: PAHO; 2002.

En las Américas, todos los países recomiendan que las tres dosis primarias de la vacuna DPT (o combinaciones de vacunas que contengan DPT) se administren durante el primer año de vida, generalmente a los 2, 4 y 6 meses de edad, y la mayoría recomienda al menos una dosis de refuerzo.

Sea cual fuere el tiempo transcurrido entre las dosis, no es necesario recomenzar la serie primaria. La vacuna DPT no se recomienda en niños menores de 6 semanas de edad, pues sus respuestas al componente contra la tos ferina no son óptimas.

Cuando se usa la vacuna DT pediátrica (en niños menores de 7 años de edad en quienes está contraindicada la vacuna antitosferínica), se recomienda el siguiente esquema:

- cuatro dosis, cuando el niño recibió la primera dosis antes de los 12 meses de edad;
- tres dosis: dos dosis de la vacuna DT, con un intervalo de dos meses, y una tercera dosis seis a 12 meses más tarde para los niños de 1 a 7 años de edad no vacunados.

Las personas de 7 años de edad y mayores no vacunadas deben recibir un esquema de tres dosis de la vacuna Td para adultos, la segunda dosis aplicada de cuatro a ocho semanas después de la primera y la tercera entre seis y 12 meses después.

Para conservar la inmunidad, se aconseja administrar una dosis de refuerzo con la vacuna Td (para personas de 7 años de edad o mayores) cada 10 años. No se recomienda la aplicación de la vacuna Td con menos de 10 años de intervalo, pues algunos informes indican una mayor incidencia y severidad de las reacciones adversas locales.

Los pacientes en recuperación de la enfermedad del tétanos deben vacunarse siguiendo un esquema regular con la vacuna DPT o la Td.

La dosis pediátrica corriente para las vacunas DPT y DT es de 0,5 ml. La vacuna DPT se presenta generalmente en frascos de dosis múltiples.

7.2 VACUNAS CONTRA LA INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

Las vacunas conjugadas han demostrado ser una excelente herramienta para prevenir las infecciones causadas por *H. influenzae* tipo b. Están compuestas por el polisacárido capsular de la bacteria unido a un portador proteico, el cual modifica el mecanismo inmunitario transformando la respuesta de los linfocitos T antígeno-independiente en una respuesta dependiente del antígeno. A diferencia de las primeras vacunas desarrolladas contra *H. influenzae* tipo b, las vacunas conjugadas confieren inmunidad en los lactantes.

Tres vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b están autorizadas para uso en los lactantes y son intercambiables:^a

- HbOC (HibTITER®)
- PRP-OMP (PedvaxHIB®)
- PRP-T (ActHIB® y OmniHIB®).

Una cuarta vacuna contra *H. influenzae* tipo b, PRP-D (ProHIBIT®), está autorizada solo para los lactantes y los niños de 12 a 60 meses de edad y no debe usarse para la serie primaria.

En el cuadro 9 se presentan los tipos de vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b disponibles, con su esquema recomendado de vacunación.

7.2.1 Inmunidad y efectividad

Las tres vacunas conjugadas para uso en lactantes son altamente inmunogénicas. Se ha calculado su eficacia entre 95% y 100%. La enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* tipo b en un niño con esquema completo de vacunación es muy infrecuente (45).

La vacuna contra *H. influenzae* tipo b es también inmunogénica en pacientes con mayor riesgo de enfermedades invasivas (pacientes con enfermedad de células falciformes, leucemia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana). Sin embargo, entre las personas infectadas por este virus la inmunogenicidad varía con el grado de alteración del sistema inmunitario (26).

La eficacia de la vacunación contra *H. influenzae* tipo b se consigue no solo mediante la protección directa conferida por la vacuna, sino también por un importante efecto colectivo (“de rebaño” debido a la reducción de la portación nasofaríngea del microorganismo en la población (49).

Cuadro 9. Vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y esquemas de vacunación recomendados

| Vacuna (marca) | Portador proteico | Esquema habitual | | | |
|------------------------------------|---|------------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| | | 2 meses | 4 meses | 6 meses | 12 a 15 meses |
| HbOC (HibTITER®) | Proteína mutante de la toxina diftérica | Primera dosis | Segunda dosis | Tercera dosis | Refuerzo |
| PRP-T (ActHIB® or OmniHIB®) | Toxoide tetánico | Primera dosis | Segunda dosis | Tercera dosis | Refuerzo |
| PRP-OMP (PedvaxHIB®) | Proteína B de la membrana externa del meningococo | Primera dosis | Segunda dosis | | Refuerzo |
| PRP-D (ProHIBIT®) | Toxoide diftérico | | | | Dosis única o refuerzo ^a |

^a PRP-D se autoriza como dosis de refuerzo después de una serie primaria de otro tipo de vacuna para los lactantes de 12 meses y como una dosis única para los lactantes que a los 15 meses de edad no han recibido vacuna previamente.

Fuente: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2005:101–113.

^a HbOC corresponde a oligosacáridos, conjugados a la toxina proteica diftérica; PRP-OMP, es decir, el polisacárido capsular, fosfato de polirribosil-ribitol, conjugado a una proteína de la membrana externa del meningococo; PRP-T, es decir, el polisacárido fosfato de polirribosil-ribitol, conjugado al toxoide tetánico.

7.2.2 Eventos adversos y contraindicaciones

Los eventos adversos posteriores a la aplicación de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b son poco frecuentes. En uno de cada 20 niños vacunados puede haber fiebre. En uno de cada cuatro casos se ha comunicado edema, rubor, o dolor en el sitio de inyección —o una combinación de estos—. Estos síntomas suelen desaparecer en el término de 24 a 48 horas. Las reacciones generalizadas, tales como fiebre alta e irritabilidad, son poco frecuentes.

La vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b está contraindicada en quienes han presentado una reacción anafiláctica después de la administración de una dosis anterior de esa vacuna.

7.2.3 Esquema de vacunación y dosificación

Todos los lactantes, incluidos aquellos nacidos prematuramente, deben recibir una serie primaria de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b (por separado o en una vacuna combinada) a partir de los 2 meses de edad. Datos recientes indican que si la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b se administra a niños antes de las 6 semanas de edad, puede inducirse tolerancia inmunológica a las dosis subsecuentes de la vacuna. Por consiguiente, las vacunas que contienen el conjugado de *H. influenzae* tipo b **no** deben aplicarse a los niños menores de 6 semanas de edad (26).

El número de dosis de la serie primaria depende del tipo de vacuna utilizada. Una serie primaria de la vacuna PRP-OMP (PedvaxHIB®) consta de dos dosis; las vacunas HbOC (HibTITER®), PRP-T (ActHIB® y OmniHIB®) requieren una serie primaria de tres dosis (véase el cuadro 9). En la mayoría de los países de las Américas se utiliza la vacuna PRP-T.

En algunos países se administra un refuerzo entre los 12 y los 15 meses de edad, sea cual fuere el tipo de vacuna usada en la serie primaria. En la actualidad, se realizan estudios en cuatro países latinoamericanos para evaluar las diferencias de eficacia de la vacunación, si es que existen, entre los esquemas de tres dosis con una dosis de refuerzo y esquemas sin ella.

El intervalo óptimo entre las dosis es de dos meses y el intervalo mínimo es de un mes. En caso de utilizarse la dosis de refuerzo, debe aplicarse al menos dos meses después de la dosis previa.

Es posible que los lactantes y los niños sin vacunar de 7 meses de edad o mayores no requieran una serie total de tres o cuatro dosis. El número de dosis que un lactante necesita para completar la serie depende principalmente de su edad en el momento de la consulta.

Aspectos importantes relacionados con las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (26):

- Las tres vacunas conjugadas de *H. influenzae* tipo b autorizadas para uso en los lactantes son intercambiables.
- Aunque una serie incluya vacunas de más de un tipo inducirá un nivel de anticuerpos protectores.
- Cuando es necesario cambiar el tipo de vacuna, la serie primaria puede completarse con **tres** dosis en **cualquier** combinación.
- Para la dosis de refuerzo, puede usarse cualquier vacuna conjugada autorizada, sea cual fuere el tipo recibido en la serie primaria.

Los niños entre 15 y 60 meses de edad que no han recibido una dosis anterior de ninguna vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b deben recibir una dosis única. En general, los niños mayores de 60 meses no necesitan vacunación.

La vacuna conjugada PRP-OMP se consigue combinada con la vacuna contra la hepatitis B (Comvax®). Además, la PRP-T (ActHIB®) se encuentra combinada con la DTaP en un producto farmacéutico denominado TriHIBit®. Sin embargo, TriHIBit® solo ha sido autorizada como cuarta dosis del esquema Hib y DTaP debido a la inmunogenicidad reducida del componente Hib cuando se usa en combinación. Por esta razón, la vacuna TriHIBit® no debe usarse para las tres dosis iniciales de la serie de vacunación contra *H. influenzae* tipo b (26).

La dosis pediátrica usual es de 0,5 ml; las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b se consiguen en presentación líquida o liofilizada (polvo seco congelado) en frascos de dosis única o múltiples. Pueden utilizarse como vacunas monovalentes o en combinación con otras vacunas, como la DPT o la vacuna contra la hepatitis B, o ambas (véase el apartado 7.4 sobre las combinaciones de vacunas).

7.3 VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B

La vacuna contra la hepatitis B utilizada en las Américas es una vacuna inactivada recombinante obtenida mediante ingeniería genética. Esta vacuna contiene la subunidad del antígeno de superficie (HBs) obtenida del virus de la hepatitis B purificado mediante la técnica de ADN recombinante (rDNA) en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, en la cual se introdujo el gen que codifica la síntesis del antígeno HBs (gen S). Estas vacunas recombinantes son intercambiables.

7.3.1 Inmunidad y efectividad

Se precisan tres dosis de vacuna para inducir una respuesta adecuada de anticuerpos protectores (anti-HBs \geq 10 mUI/ml en más de 90% de adultos sanos y en más

de 95% de niños y adolescentes). Los títulos protectores empiezan a alcanzarse dos semanas después de la segunda dosis, y la eficacia de la vacuna es de 95% a 98%. La tercera dosis confiere la protección óptima y actúa como una dosis de refuerzo. En un esquema de tres dosis, mientras más largos los intervalos entre las dos últimas dosis (4–12 meses), más elevados son los títulos finales de anticuerpo anti-HBs (50, 51). Varios estudios han revelado que las vacunas actualmente autorizadas producen altas tasas de seroconversión (> 95%) e inducen títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs cuando se administran ya sea a lactantes al nacer, a los 2 y a los 6 meses de edad, o a los 2, 4 y 6 meses de edad (52).

Entre los factores que influyen en la seroconversión después de una serie completa de vacunación se encuentran:

- La edad: los individuos mayores de 40 años presentan menor proporción de seroconversión.
- El tipo de huésped: los pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen insuficiencia renal crónica, los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, y los tratados con inmunodepresores, alcanzan un menor porcentaje de seroconversión (50% a 70%).
- El sitio de aplicación: la aplicación en la región glútea induce niveles inferiores de seroconversión en los adultos, debido a una absorción reducida del antígeno inmunizante en esa región.

No existe unanimidad sobre la influencia del tabaquismo, la pertenencia al sexo masculino, la obesidad y la diabetes sobre la seroconversión. Se considera que cerca de 10% de los adultos no responden, es decir, no presentan una respuesta con anticuerpos a la serie de vacunación inicial.

Los estudios indican que la duración de la inmunidad, evaluada mediante serología, es variable. Sin embargo, estudios a largo plazo en niños y adultos indican que la memoria inmunológica permanece intacta hasta los 15 años de seguimiento y que los anticuerpos protegen contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B, aunque la concentración de anticuerpos anti-HBs sea baja o no se detecte (35).

7.3.2 *Eventos adversos y contraindicaciones*

La vacuna contra la hepatitis B es segura, aunque produce algunas reacciones locales entre 3% y 9% de los vacunados, como dolor, eritema e induración, generalmente transitorios. Estas reacciones son más frecuentes en los adultos (entre 13% y 29%).

Se han notificado algunos síntomas generales, que son leves y transitorios, tales como fatiga, cefalea e irritabilidad entre 8% y 18% de los niños vacunados, y fiebre superior a 37,7 °C entre 0,4% y 8% de los niños. Estas reacciones desaparecen

espontáneamente en pocos días sin que sea necesario interrumpir el esquema de vacunación.

La vacuna contra la hepatitis B no produce eventos adversos en los portadores crónicos. Los individuos que han tenido en el pasado una infección no diagnosticada y presentan anticuerpos positivos contra el antígeno HBs, no presentan un riesgo mayor de reacciones adversas cuando reciben la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna contra la hepatitis B de ADN recombinante no puede transmitir el virus de la hepatitis B ni ningún otro virus (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana), pues se fabrica mediante ingeniería genética.

El antecedente de reacción anafiláctica a cualquier componente de esta vacuna constituye una contraindicación para su uso. Sin embargo, puede administrarse sin riesgo a las mujeres embarazadas, pues contiene partículas no infectantes del antígeno HBs.

7.3.3 Esquema de vacunación y dosificación

Los esquemas de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B, que no comprenden una dosis después del nacimiento, siguen generalmente el esquema de la DPT a los 2, 4 y 6 meses de edad.

Como se mencionó en el capítulo 5, en algunos países con alta prevalencia de infección por hepatitis B se prefiere incluir una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento a fin de prevenir la transmisión perinatal. Según se aplique o no la dosis al nacimiento en un país particular, existen varias opciones para incluir la vacuna contra la hepatitis B en el esquema de vacunación para los niños menores de 1 año.

Algunos países que administran una dosis de la vacuna contra la hepatitis B a los recién nacidos y tienen en su esquema de vacunación la vacuna pentavalente, aplican el régimen siguiente: al nacimiento administran la vacuna monovalente contra la hepatitis B, y luego las tres dosis de vacuna pentavalente, por lo general a los 2, 4 y 6 meses. En estos países se considera que esta estrategia es más sencilla desde el punto de vista programático y administran cuatro dosis del antígeno de hepatitis B.

Los esquemas de tres dosis del antígeno de hepatitis b, con la dosis al nacimiento, siguen generalmente el calendario usado para los niños nacidos de madres positivas para el antígeno HBs, es decir:

- primera dosis al nacer (dentro de las 24 horas que siguen al nacimiento);
- segunda dosis entre 1 y 2 meses de edad; y
- tercera dosis a los 6 meses.

En este esquema, las dos últimas dosis se administran simultáneamente con las vacunas DPT y contra *H. influenzae* tipo b.

En general, se recomienda un intervalo mínimo de cuatro semanas entre la primera y la segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B, y ocho semanas entre la segunda y la tercera. Los estudios han revelado que los intervalos más largos entre las dos últimas dosis pueden aumentar los títulos finales de anticuerpos anti-HBs, pero no modifican las tasas de seroconversión (52).

La vacuna contra la hepatitis B se presenta en frascos de dosis única o múltiple que contienen dos, seis o 10 dosis de la vacuna. Contienen hidróxido de aluminio como adyuvante y a menudo tiomersal como conservante. Cada dosis de vacuna liofilizada contiene 5, 10 ó 20 µg del antígeno HBs, para reconstituir en dosis de 0,5 ó 1 ml, según las instrucciones del fabricante. En el cuadro 10 se resumen el número de dosis y la concentración de antígeno recomendada para diferentes grupos.

Cuadro 10. Dosis recomendadas de la vacuna contra la hepatitis B según la edad y el tipo de persona.

| Tipo de persona | Número de dosis ^a | Concentración de antígeno ^b |
|--|------------------------------|--|
| Recién nacidos, lactantes y personas menores de 20 años de edad | 3 dosis | 5 ó 10 µg |
| Lactantes prematuros con peso al nacer inferior a 2000 g | 4 dosis ^c | 5 ó 10 µg |
| Personas de 20 años de edad o mayores | 3 dosis | 10 ó 20 µg |
| Individuos inmunodeprimidos, incluidos los casos positivos para el VIH y los pacientes en hemodiálisis | 3 a 4 dosis | 40 µg |

^a No todas las formas farmacéuticas autorizadas de vacuna contra la hepatitis B pueden usarse en lactantes menores de 6 semanas de edad. Léase siempre el prospecto de la vacuna.

^b Las dosis (concentración de antígenos) varían según el fabricante.

^c Para los lactantes con peso al nacer inferior a 2000 g, la dosis inicial de vacuna contra la hepatitis B no debe contarse para la finalización de la serie, y deben administrarse tres dosis complementarias de la vacuna, comenzando al mes de edad.

Fuentes: Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders, Co.; 2004:314, con autorización de Elsevier; y Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2005:200.

7.4 VACUNAS COMBINADAS

Una vacuna combinada consta de dos o más antígenos combinados físicamente en una preparación única. En la actualidad, se han preparado numerosas combinaciones de vacunas y pueden obtenerse en el mercado, pero solo unas pocas se usan de manera rutinaria en las Américas.

La OPS recomienda a los países que usen combinaciones de vacunas en su esquema rutinario de vacunación (53). Las vacunas combinadas tienen diversas ventajas para los niños y sus padres, así como para los clínicos y para los servicios

de salud en todos sus niveles. Las principales ventajas de las vacunas combinadas incluyen:

- menor cantidad de inyecciones, lo cual a su vez reduce el riesgo asociado con inyecciones y la incomodidad de los lactantes;
- menores costos para el sistema de salud y simplificación de la logística;
- menores posibilidades de incumplimiento del esquema de vacunación; y
- mayor aceptación por parte de los padres y los trabajadores de salud.

Además, la experiencia en las Américas indica que la cobertura con la vacuna contra la hepatitis B3 suele ser inferior que la cobertura con la DPT3 en países que usan la vacuna monovalente contra la hepatitis B (42).

7.4.1 Combinaciones existentes

En este apartado se presentan solo algunas de las combinaciones que pueden conseguirse en la Región, excluyéndose las combinaciones con poliovirus inactivado (VPI) y con antitosferínica acelular. Sin embargo, se reconoce que los países pueden escoger otras combinaciones de vacunas en sus esquemas de vacunación o hacerlo a medida que se van haciendo disponibles otras combinaciones.

DPT, Hib y Hep B (pentavalente). El uso de la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la infección por *H. influenzae* tipo b y la hepatitis B, conocida como vacuna pentavalente, se ha generalizado en América Latina. Las características de inmunogenicidad y de seguridad son iguales a las de la combinación DPT y Hep B.

DPT y Hib. Varios estudios han evaluado la inmunogenicidad y la seguridad de combinar la DPT con vacunas de conjugados contra *H. influenzae* tipo b. Si bien algunos estudios demostraron una respuesta reducida al componente del hemófilo, medida por la determinación de las concentraciones medias del anticuerpo PRP, las concentraciones siguen siendo altas y la reducción no parece tener ninguna importancia clínica. Otros estudios proporcionaron indicios en este mismo sentido, pues han revelado una protección de las poblaciones contra la enfermedad usando las combinaciones de DPT y Hib. Aunque se ha observado un leve aumento de los eventos adversos con la combinación DPT y Hib en comparación con la DPT sola, las combinaciones de vacunas que contienen la DPT y alguna de las formulaciones de Hib muestran menos eventos adversos que las reacciones adversas locales acumuladas, observadas cuando se aplican las vacunas separadamente en distintos sitios de inyección (45).

DPT y Hep B. La combinación de DPT con Hep B ha demostrado respuestas inmunitarias comparables a las obtenidas cuando las vacunas se aplican por separado, y los eventos adversos son también comparables.

Cuadro 11. Formulaciones farmacéuticas de algunas vacunas combinadas utilizadas en las Américas.

| Vacuna | Formulación de cada dosis de 0,5 ml ^a | | | | |
|------------------|--|------------------|------------------------|--|------------------------------|
| | Toxoide diftérico | Toxoide tetánico | Vacuna anti-tos ferina | Vacuna contra Hib | Vacuna contra la hepatitis B |
| DPT y Hib | 30 UI | 60 UI | 2 a 4 UI | 10 µg de PRP conjugado con 25 µg de proteína mutante que presenta reacción cruzada | — |
| DPT y Hep B | 30 UI | 60 UI | 4 UI | — | 10 µg de antígeno HBs |
| DPT, Hib y Hep B | 30 UI | 60 UI | 4 UI | 10 µg de PRP conjugado al toxoide tetánico | 10 µg de antígeno HBs |
| Hib y Hep B | — | — | — | 7,5 µg PRP | 5 µg de antígeno HBs |

^a Las formulaciones pueden variar según el fabricante.

Fuente: Adaptado de Decker MD, Bogaert HH. Combination vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co. © 2004:827–830, con la autorización de Elsevier.

En el cuadro 11 se presenta un resumen de las formas farmacéuticas de algunas vacunas combinadas.

Las contraindicaciones y las precauciones para el uso de las vacunas combinadas son iguales a las recomendadas para el uso de los componentes individuales (es decir, DPT, Hib y vacunas contra la hepatitis B). La vacunación debe retrasarse en los lactantes y los niños con enfermedades agudas moderadas o graves. Las

enfermedades más leves, como las rinofaringitis menores, no constituyen contraindicaciones para la vacunación.

En la vacuna pentavalente, los componentes de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la hepatitis B se presentan en forma de suspensión en solución salina en un frasco de vidrio o en una jeringuilla precargada, y el componente de *H. influenzae* tipo b en forma de microesfera (“pellet”) blanca contenida en un frasco diferente (véase el anexo 8).

7.5 CADENA DE FRÍO, ALMACENAMIENTO Y PRÁCTICAS DE INYECCIÓN SEGURA

La vacuna DPT debe almacenarse a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y no debe congelarse, a fin de no reducir su potencia. Entre los componentes de la DPT, el más vulnerable a la temperatura es el antígeno tosferínico. Las otras vacunas (hepatitis B e Hib) deben transportarse y almacenarse entre 2 °C y 8 °C y no deben congelarse, excepto el Hib liofilizado, que no se altera con la congelación. Al igual que para las demás vacunas, deben cumplirse otros requisitos de la cadena de frío, como la utilización de refrigeradores destinados exclusivamente para las vacunas.

Para todas las vacunas inyectables, siempre debe vigilarse la seguridad de las inyecciones, incluido el uso adecuado de cajas de seguridad (cajas para objetos punzocortantes) para las jeringas y las agujas usadas y también su eliminación final apropiada (figura 16).



Figura 16. Eliminación final adecuada de las jeringas y agujas en cajas de seguridad.

7.6 ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS

Las vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la infección por *H. influenzae* tipo b y la hepatitis B pueden administrarse simultáneamente en diferentes sitios de inyección (cuando no son combinadas), o en cualquier momento, antes o después de la inyección de otras vacunas inactivadas o atenuadas.

Las vacunas pentavalente DPT, DTaP, DT, Td, contra la hepatitis B y las otras combinaciones de vacunas se administran por vía intramuscular:

- Para los lactantes y los niños pequeños, el sitio de inyección preferido es el músculo vasto externo, en la cara anterolateral del tercio medio o superior del muslo, usando una aguja de calibre 23 a 25G, de 7/8 a 1 pulgada.
- Para los niños mayores (generalmente de 36 meses y más) y los adultos, el lugar preferido es la porción más densa del músculo deltoides, bajo el acromion, usando una aguja de calibre 23 a 25G, de 1 a 2 pulgadas.

La inyección de estas vacunas en la región glútea puede ser peligrosa en los niños pequeños y puede resultar en una inmunogenicidad reducida, en particular del componente de la hepatitis B.

Las vacunas contra *H. influenzae* tipo b pueden inyectarse por vía subcutánea, pero cuando se administran con otros antígenos, debe usarse la vía intramuscular. No obstante, la inyección subcutánea puede ser considerada en los pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos.

Es importante destacar que las vacunas combinadas que requieren una reconstitución del componente liofilizado de Hib deben reconstituirse con las vacunas DPT y Hep B producidas por el mismo fabricante. La totalidad del diluyente del frasco, debe agregarse al frasco que contiene el liofilizado de la vacuna Hib ya sea que se trate de una vacuna Hib aislada o combinada con la DPT, o la DPT combinada con una vacuna líquida contra la hepatitis B; el frasco debe luego agitarse hasta que la microesfera (“pellet”) se disuelva completamente (véase el anexo 8).

Cuando se utilizan los frascos de dosis múltiples, cada dosis debe retirarse con una aguja estéril y en condiciones de asepsia estricta, a fin de evitar la contaminación del frasco.

7.7 CONSIDERACIONES FINALES

Cuando se piensa introducir la vacuna Hib y la vacuna contra la hepatitis B en un programa de vacunación, es importante considerar la formulación farmacéutica de las vacunas (combinada o monovalente) y la presentación (1 ó 10 dosis por frasco). La formulación farmacéutica y la presentación escogida ayudarán a determinar el costo, el porcentaje de desperdicio, el espacio en la cadena de frío, la nece-

sidad de reconstitución y las actividades de capacitación para los trabajadores de salud.

La sostenibilidad y el mantenimiento de las actividades de vacunación contra la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *H. influenzae* tipo b y la hepatitis B, y los esfuerzos por alcanzar niveles de cobertura de vacunación de 95% o más en cada municipio, son fundamentales para mantener estas enfermedades bajo control en las Américas.

REFERENCIAS

1. Wharton M, Vitek CR. Diphtheria toxoid. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2004:211–228.
2. Pan American Health Organization. Diphtheria incidence and coverage in the Americas, 1978-2000. *EPI Newsletter* 2001; 23(6):8.
3. Ohuabunwo CJ, Bisgard KM, Popovic T, Wharton M. Diphtheria. En: Wharton M, Hughes H, Reilly M, eds. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 3rd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002:1–10. Consultado el 10 de agosto de 2004 en <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm> [publicación en línea].
4. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998;4(4):539-550.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2005:55–64.
6. Pan American Health Organization. Diphtheria outbreak in Paraguay. *EPI Newsletter* 2002;24(3):6.
7. Ropero AM, Oliva O, Castillo-Solórzano C, Dietz V, Izurieta H, Carrasco P, et al. Recent outbreaks of diphtheria in the Americas [resumen]. En: Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases, XV Meeting, 22–23 November 2002, Washington, D.C. (Washington, D.C.: PAHO; 2002).
8. Heymann DL, ed. Diphtheria. En: *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2004:171–175.
9. American Academy of Pediatrics. Diphtheria. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:263–266.
10. Pan American Health Organization. *Final report (conclusions and recommendations). Municipalities: improving immunization services*. XV Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases. Washington, D.C.: PAHO; 2002.
11. World Health Organization. Pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74(18):137–143.

12. World Health Organization. Pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80(4):31–39.
13. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2004:471–528.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2005:75–88.
15. Heymann DL, ed. Pertussis and parapertussis. En: *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2004:399–404.
16. American Academy of Pediatrics. Pertussis. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:472–486.
17. Bisgard K, Pascual FB, Tiwari T, Murphy TV. Pertussis. En: Wharton M, Hughes H, Reilly M, eds. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 3rd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002. Consultado el 27 de agosto de 2004 en <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm> [publicación en línea].
18. Cherry JD y Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections. En: Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ and Kaplan S (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th ed. Filadelfia: W. B. Saunders Company; 2004:1588–1608.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for the control of pertussis outbreaks*. Atlanta, GA: CDC; 2000.
20. Heymann DL, ed. Tetanus. En: *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2004:528–533.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2005:65–73.
22. Pan American Health Organization. *Neonatal tetanus elimination field guide*. Scientific and Technical Publication No. 602. Washington, D.C.: PAHO; 2005.
23. Wassalik GF, Murphy TV, Roper MH, Orenstein WA. Tetanus toxoid. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2004:745–781.
24. American Academy of Pediatrics. Tetanus (lockjaw). En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:611–616.
25. World Health Organization. Global Programme for Vaccines and Immunization (GPV)—The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73(10):64–68.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae* type b. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 8th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2005:101–113.

27. Heymann DL, ed. Meningitis. En: *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2004:366–369.
28. Wenger JD, Ward JI. *Haemophilus influenzae* vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2004:229–268.
29. Pan American Health Organization. Impact of Uruguay's introduction of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. *EPI Newsletter* 1996;18:6.
30. Ward JI. *Haemophilus influenzae*. En: Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ, Kaplan S, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2003:1636–1655.
31. Brammer L, Fukuda K, Klimov A, Cox N. *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. En: Wharton M, Hughes H, Reilly M, eds. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 3rd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002. Consultado el 27 de agosto de 2004 en: <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm> [publicación en línea].
32. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:293–301.
33. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79(28):255–263.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2005:191–212.
35. Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders, Co.; 2004:299–328.
36. World Health Organization. Hepatitis B vaccine [sitio de Internet]. Consultado el 7 de diciembre de 2004 en: <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>.
37. Pan American Health Organization. *Health in the Americas*. Scientific and Technical Publication No. 587. Washington, D.C.: PAHO; 2002: 318.
38. Heymann DL, ed. *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, D.C.: American Public Health Association; 2004:253–261.
39. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:318–336.
40. Pan American Health Organization. Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. *Final report. XIV Meeting, 2-5 October 2000, Foz do Iguaçu, Brazil*. Washington, D.C.: PAHO; 2000.
41. Pan American Health Organization. *Final report (conclusions and recommendations). Municipalities: improving immunization services. XV Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases*. Washington, D.C.: PAHO; 2002.

42. Ropero AM, Danovaro-Holliday C, Andrus JK. Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *J Clin Virol* [en prensa] 2005.
43. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases*. Ginebra: WHO; 2003. (WHO/V&B/03.01.)
44. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997; 349(9060):1191-1197. (Errata en: *Lancet* 1997; 350(9076):524.
45. Decker MD, Bogaert HH. Combination vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2004:825-854.
46. Pan American Health Organization. *Final report (conclusions and recommendations). XII Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases*. Washington, D.C.: PAHO; 1997.
47. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000. (WHO/V&B/00.36; 17-25.)
48. Pan American Health Organization. *Immunization safety. How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization*. Washington, D.C.: PAHO; 2002.
49. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b vaccine [sitio de Internet]. Consultado el 21 de marzo de 2005 en: <http://www.who.int/vaccines/en/haeflub.shtml>.
50. Jilg W, Schmidt M, Dienhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989;160:766-799.
51. Hadler SC, Monzón MA, Lugo DR, Pérez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine dose on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* 1989;7:106-110.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1995;40(RR13):1-19.
53. Pan American Health Organization. *Final report (conclusions and recommendations). Immunization: pan-Americanism and equity in action. XIII Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases*. Washington, D.C.: PAHO; 1999.

BIBLIOGRAFÍA

DIFTERIA Y VACUNAS CONTRA LA DIFTERIA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diphtheria epidemic—New independent states of the former Soviet Union, 1990–1994. *MMWR* 1995;44(10):177–181.
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68(5):650–660.
- Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis* 1993;16(1):59–68.
- Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S2–9.
- Landazabal García N, Burgos Rodríguez MM, Pastor D. Diphtheria outbreak in Cali, Colombia, August–October 2000. *Epidemiol Bull* 2001;22(3):13–15.
- Pan American Health Organization. Diphtheria epidemic in Ecuador. *EPI Newsletter* 1994;16(5):5–6, 8.
- Ropero AM, Oliva O, Castillo-Solórzano C, Dietz V, Izurieta H, Carrasco P, et al. Recent outbreaks of diphtheria in the Americas [resumen]. En: Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases, XV Meeting, 22–23 November 2002. Washington, D.C.: PAHO; 2002.
- World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Ginebra: WHO; 2000. WHO/V&B/00.36;17–25.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals—Diphtheria toxoid. Consultado el 2 de agosto de 2004 en: <http://www.who.int/vaccines/en/diphtheria.shtml> [página web].

TOS FERINA Y VACUNAS ANTITOSFERÍNICAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Guidelines for the control of pertussis outbreaks*. Atlanta, GA: CDC; 2000.
- Duclos P, Olivé JM. Invited commentary: pertussis, a forgotten killer. *Am J Epidemiol* 2002;155(10):897–898.
- Morley, D. *Pediatric priorities in the developing world*. The English Language Book Society and Butterworths. Butterworth & Co, Ltd: Londres; 1980:237.
- Pan American Health Organization. *Immunization safety. How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization*. Washington, D.C.: PAHO; 2002.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2004. Pertussis. Consultado el 5 de agosto de 2004 en <http://www.who.int/vaccines/en/pertussis.shtml> [página web].

TÉTANOS Y VACUNAS ANTITETÁNICAS

- Cherry JD y Harrison RE. Tetanus. En: Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ, Kaplan S (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company; 2004:1766–1775.
- Galazka A. *Immunization of pregnant women against tetanus*. Ginebra: World Health Organization; 1983. WHO/EPI/GEN/83/5.
- Galazka A. *Stability of vaccines*. Ginebra: World Health Organization; 1989. Documento WHO/EPI/GEN/89.8.
- Gershon A, Hotez PJ, Katz S. *Krugman's infectious diseases of children*, 11th ed. St. Louis: C.V. Mosby; 2004.
- Jawetz E, Melnik JL, Adelberg EA. *Review of medical microbiology*, 18th ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications; 1989.
- Nagachinta T, Cortese MM, Roper MH, Pascual FB, Murphy T. Tetanus. En: Wharton M, Hughes H, Reilly M, eds. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 3rd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002. Consultado el 27 de agosto de 2004 en: <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm> [publicación en línea].
- Pan American Health Organization. Neonatal tetanus control, defining high risk-risk areas: the experience in the Americas. *EPI Newsletter* 1991;12(4):3.
- Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. *The biologic and clinical basis of infectious diseases*, 5th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 1997.
- Strassburg MA. *Guidelines for the investigation and control of outbreaks of EPI target diseases*. Ginebra: World Health Organization; 1984. EPI/GEN/84/7.
- Vera Martínez A, Ramírez Boettner CM, Salinas VM, Zárata R. Tétanos: estudio clínico y epidemiológico de 2337 casos. *Bol Oficina Sanit Panam* 1976;80(4): 323–332.
- World Health Organization (WHO) and United Nations Children's Fund (UNICEF). *Planning principles for accelerated immunization activities: a joint WHO/UNICEF statement*. Ginebra: WHO; 1985.
- World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. *Prevention of neonatal tetanus through immunization*. Ginebra: WHO; 1986. WHO/EPI/GEN/86/9 Rev 1.
- World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. *Disease surveillance training for mid-level managers*. Ginebra: WHO; 1995.
- World Health Organization. *Replacing tetanus toxoid (TT) and diphtheria-tetanus toxoid (DT) with tetanus-diphtheria toxoid (Td)*. Ginebra: WHO, 1998. GPV-CVI/SAGE.98/WP.04.
- World Health Organization. *Field manual for neonatal tetanus elimination*. Cuaderno Técnico No. 35. Ginebra: WHO; 1999. WHO/V&B/99.14.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B Y VACUNAS CONTRA HIB

- De Andrade AL, Brandileone MC, Di Fabio JL, Oliveira RM, Silva SA, Biaocchi SS. *Haemophilus influenzae* resistance in Latin America: systematic review of surveillance data. *Microb Drug Resist* 2001;7(4):403–411.
- Di Fabio JL, Castillo-Solórzano C, Oliva O, et al. Monitoring diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b after the introduction of the vaccine. Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases, XV Meeting, 22–23 November 2002, Washington, D.C.: PAHO; 2002:55.
- Di Fabio JL, de Quadros C. Considerations for combination vaccine development and use in the developing world. *Clin Infect Dis* 2001;33(suppl 4):S340–345.
- Lagos R, Horwitz I, Toro J, San Martín O, Abrego P, Bustamante C, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(3):216–222.
- Levine OS, Lagos R, Muñoz A, Villaroel J, Álvarez AM, Abrego P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccine against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1060–1064.
- Pan American Health Organization. Impact of Uruguay's introduction of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. *EPI Newsletter* 1996, 18:6.
- Pan American Health Organization, Division of Vaccines and Immunization, Vaccine Technology Access Program. First workshop on standardization of chest X-ray interpretation. Santiago, Chile, 2000. Washington, D.C. (Documento inédito PAHO/HVP/HVA/2000-000010.)
- Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(8):780–787.
- World Health Organization. *Estimating the local burden of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease preventable by vaccination: A rapid assessment tool*. 2001. Ginebra: WHO; WHO/V&B/01.27
- World Health Organization. Global Programme for Vaccines and Immunization (GPV). The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73(10):64–68.
- World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b vaccine [sitio de Internet]. Se puede consultar en: <http://www.who.int/vaccines/en/haeflub.shtml>. Consultado el 21 de marzo de 2005.
- World Health Organization. *Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children*. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trials Investigators' Group. Ginebra: WHO; 2001. WHO/V&B/01.35.
- World Health Organization. *The management of acute respiratory infection in children: practical guidelines for outpatient care*. Ginebra: WHO: 1995.
- World Health Organization. *WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases*. Ginebra: WHO, 2003:4–9. WHO/V&B/03.01.

World Health Organization. *WHO-recommended surveillance. Acute lower respiratory tract infections (aLRTI) and pneumonia*. Ginebra: WHO; 1999:131–133. WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.

HEPATITIS B Y VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B

American Academy of Pediatrics. Hepatitis and youth in corrections settings. En: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:167–173.

Brazil. Ministério de Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. *Guia de vigilância epidemiológica*, 4 ed. Rev. ampl. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1998.

Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for vaccinating pregnant women*. Atlanta, GA: CDC; 2004. Consultado el 28 de agosto de 2004 en http://www.cdc.gov/nip/publications/preg_guide.pdf [publicación en línea].

Demmler GJ. Viral hepatitis. En: Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ, Kaplan S, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th ed. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 2003:658–667.

Fay OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. *Vaccine* 1990; 8 Suppl:S100–6; discussion S134–139.

Fineli L, Alter M. Hepatitis B. En: Wharton M, Hughes H, Reilly M, eds. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 3rd ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002. Consultado el 27 de agosto de 2004 en <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm> [publicación en línea].

Hadler SC, Monzón MA, Lugo DR, Pérez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine dose on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* 1989;7:106–110.

León P, Venegas E, Bengoechea L, Rojas E, López JA, Elola C, Echevarría JM. Prevalence of infections by hepatitis B, C, D and E viruses in Bolivia. *Rev Panam Salud Publica*. 1999; 5(3):144–151.

Millinship, S. Hepatitis B virology and immunology [sitio de Internet] Se puede consultar en: <http://www.hon.ch/Library/Theme/HepB/virology.html>. Consultado el 24 de diciembre de 2004.

Pan American Health Organization. Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases—Conclusions and Recommendations, XIII Meeting, 12–16 April 1998, Ottawa, Canada. Washington, D.C.: PAHO; 1998.

Silveira TR, da Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, Urdeneta E, Clements SA. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 1999; 6(6):378–383.

Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 1996;38 Suppl 2:S48–S55.

World Health Organization. *Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services: management guidelines, including information for health workers and parents*. Ginebra: WHO; 2001. WHO/V&B/01.31.

World Health Organization. Hepatitis B vaccine [sitio de Internet]. Se puede consultar en: <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>. Consultado el 7 de diciembre de 2004.

World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79(28):255-263.

VACUNAS COMBINADAS

GlaxoSmithKline Biologicals. Learning about Tritanrix vaccines. Rixensart, Belgium: GSK Biologicals; 2001. Consultado el 28 de agosto de 2004 en <http://www.who.int/vaccines-diseases/epitraining/TRITANRIX%20LearnAbout.pdf> [documento en línea].

Wood S, Steinfeld R, Wittet S. *Immunizing children against Haemophilus influenzae type B (Hib). A training module for vaccinators*. Seattle: Program for Appropriate Technology in Health; 2003. Consultado el 5 de agosto de 2004 en: http://www.path.org/files/CVP-hib_training_module.pdf [documento en línea].

ANEXOS

- ANEXO 1. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA DIFTERIA, LA TOS FERINA, EL TÉTANOS, LA INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B Y LA HEPATITIS B
- ANEXO 2. EJEMPLO DE FORMULARIO PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL ESTUDIO DE LA DIFTERIA
- ANEXO 3. EJEMPLO DE FORMULARIO PARA EL MANEJO DE LOS CONTACTOS
- ANEXO 4. EJEMPLO DE FORMULARIO PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL ESTUDIO DEL SÍNDROME COQUELUCHOIDE
- ANEXO 5. EJEMPLO DE FORMULARIO PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL ESTUDIO DEL TÉTANOS
- ANEXO 6. EJEMPLO DE FORMULARIO PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL ESTUDIO DE LA MENINGITIS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B
- ANEXO 7. EJEMPLO DE FORMULARIO PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL ESTUDIO DE LA HEPATITIS B
- ANEXO 8. CÓMO RECONSTITUIR Y ADMINISTRAR LA VACUNA DPT + *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B + HEPATITIS B (PENTAVALENTE) LIOFILIZADA

ANEXO 1. Resumen de las características epidemiológicas de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B

| | Difteria | Tos ferina | Tétanos | Hib | Hepatitis B |
|-----------------------|---|--|---|---|---|
| Agente infeccioso | Cepas toxigénicas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | <i>Bordetella pertussis</i> | <i>Clostridium tetani</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | Virus de la hepatitis B Virus de ADN de la familia Hepadnaviridae |
| Reservorio | Los portadores humanos son el reservorio para <i>C. diphtheriae</i> | Seres humanos | El intestino de los caballos y otros animales, incluidos los seres humanos Suelo o fómites contaminados con heces que contienen las esporas de <i>C. tetani</i> | Seres humanos | Seres humanos |
| Distribución | Mundial. Más frecuente durante los meses más fríos en las zonas templadas | Mundial. Más frecuente en los niños pequeños | Mundial | Mundial: afecta principalmente a los niños entre 2 y 3 años de edad | Mundial, con pocas variaciones estacionales |
| Modo de transmisión | De una persona a otra a partir de las vías respiratorias de un caso o de un portador transitorio. Rara vez a través de fómites o lesiones cutáneas | De una persona a otra vía las microgotas aerosolizadas por la tos o el estornudo o por contacto directo con secreciones de las vías respiratorias de los individuos contagiosos | Esporas contenidas en la tierra y las heces suelen ingresar al organismo a través de las heridas y con menor frecuencia durante los procedimientos quirúrgicos, incluida la circuncisión | De una persona a otra a partir de las vías respiratorias por las microgotas aerosolizadas | A través de los fluidos corporales: sangre, saliva, semen, etc. Contacto sexual, contacto domiciliario, exposición perinatal, consumo de drogas intravenosas y exposición nosocomial |
| Período de incubación | 2 a 5 días (rango: 1 a 10 días) | 7 a 20 días (rango: 4 a 21 días) | 8 días (rango: 3 a 21 días) | Desconocido, debido a la alta tasa de portadores asintomáticos (probablemente 2 a 4 días) | 60 a 90 días (rango: seis semanas a seis meses) |
| Transmisibilidad | La transmisión puede producirse mientras estén presentes las bacterias toxigénicas en las secreciones y lesiones (normalmente dos semanas o menos y rara vez más de cuatro semanas). El tratamiento con antibióticos detiene la diseminación. En raras ocasiones los portadores crónicos diseminan bacilos durante seis meses o más | Los casos de tos ferina son sumamente infecciosos durante la fase catarral y las dos primeras semanas después de la aparición de tos; algunos individuos pueden ser contagiosos durante un período más prolongado. El tratamiento con antibióticos reduce el período de transmisibilidad | No es contagioso pues no se transmite de una persona a otra | La transmisión puede producirse mientras estén presentes las bacterias toxigénicas en las vías respiratorias. El tratamiento con antibióticos reduce el período de transmisibilidad | Toda persona positiva para el antígeno HBs. Desde varias semanas antes del inicio y durante la fase aguda. La transmisibilidad de las personas infectadas crónicamente es variable |
| Inmunidad | - Alguna protección por los anticuerpos maternos para los lactantes menores de seis meses - Después de la enfermedad o de la infección asintomática (por lo menos parcial) - Protección duradera después de tres dosis del toxoide (ninguna protección contra la colonización) | - La protección materna para los lactantes no ha sido demostrada - La inmunidad inducida por la vacuna puede disminuir | - No aparece necesariamente como consecuencia de la enfermedad (la vacunación está indicada en los casos) - Durante por lo menos 10 años después de la inmunización con el toxoide tetánico - Lactantes de madres activamente inmunizadas | - Alguna protección por los anticuerpos maternos y la lactancia materna hasta los 2 meses de edad - Después de la infección por Hib y posiblemente algunas reacciones cruzadas con otros microorganismos - Después de la vacunación | - Protección duradera inducida por la enfermedad o la vacunación |

Fuentes: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. (Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds.), 8th ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation, 2005; Heymann DL, ed., *Control of communicable diseases manual*, 18th ed., Washington, D.C.: American Public Health Association; 2004, reproducido con la autorización de la American Public Health Administration.

ANEXO 2. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio de la difteria

[Nombre de la institución]

Formulario de notificación y de estudio - DIFTERIA

| | | | |
|--------------------|--|-----------------------------------|--|
| Número del caso | | | |
| Estado o provincia | | Distrito | |
| Municipio | | Vecindario o puntos de referencia | |
| Informante | | Teléfono | |
| Servicio | | | |

I. IDENTIFICACIÓN DEL CASO

| | | | |
|--|---|---------------------|-------------------|
| Nombre y apellido | | | |
| Dirección | | | |
| Teléfono | | | |
| Nombre de la madre | | Nombre del padre | |
| Sexo | <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino | Fecha de nacimiento | Día Mes Año |
| Edad, cuando no se conoce la fecha de nacimiento | _____ años | _____ meses | _____ días |

II. ANTECEDENTES

| | | | | | | | |
|---|---|-----|---|-------------------|--|-----|-----|
| Fecha de aparición de los síntomas | Día | Mes | Año | Fecha de consulta | Día | Mes | Año |
| Fecha de notificación | Día | Mes | Año | Fecha del estudio | Día | Mes | Año |
| Caso identificado por: | <input type="checkbox"/> Consulta espontánea (pasivo) | | <input type="checkbox"/> Búsqueda institucional | | <input type="checkbox"/> Búsqueda en la comunidad | | |
| Contacto con un caso confirmado | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | Asistencia a la escuela, al preescolar o al jardín infantil | | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | |
| Número de dosis de la vacuna contra la difteria | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3 <input type="checkbox"/> Se ignora | | Fecha de la última dosis | | Día | Mes | Año |
| Tipo de vacuna: | <input type="checkbox"/> DTP <input type="checkbox"/> Pentavalente <input type="checkbox"/> Otra _____ | | Información sobre la vacunación obtenida por: | | <input type="checkbox"/> Tarjeta de vacunación <input type="checkbox"/> Servicios de salud <input type="checkbox"/> Padres u otro adulto | | |

III. DATOS CLÍNICOS, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

| Signos y síntomas | | Complicaciones | |
|-------------------------|--|----------------------------------|--|
| Fiebre (_____ grados) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Neurológicas | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Amigdalitis | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Cardíacas | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Faringitis | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Renales | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Laringitis | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Traqueotomía | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Membranas (donde _____) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Otras complicaciones | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Retracción torácica | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Otros síntomas y complicaciones: | |

| | | | | | |
|---------------------|--|---|-----|-----|-----|
| Hospitalización | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha de hospitalización | Día | Mes | Año |
| Nombre del hospital | | Número de registro o de la historia clínica | | | |
| Estado final | <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Transferido a _____ <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha del alta o la defunción | Día | Mes | Año |

| | | | |
|--|--|--|-------------------|
| Antibióticos | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Tipo de antibióticos | |
| Duración del tratamiento con antibióticos (días) | | Fecha de la última dosis del antibiótico | Día Mes Año |
| Antitoxina | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | |
| Dosis de la antitoxina | | Fecha de la antitoxina | Día Mes Año |
| Otro tratamiento: | | | |

ANEXO 3. Ejemplo de formulario para el manejo de los contactos*

Fecha de la investigación: _____ Persona a cargo de la investigación: _____ Identificación del caso: _____

| Contacto | Tipo de contacto (ej. padre, madre, hijos) | | Edad | | Sexo (M/F) | Estado de vacunación | | Síntomas | Manejo de los contactos | | | | | | |
|----------|--|-------|---------------|-----------------------|------------|----------------------|-----------------------|----------|-------------------------|--|-----------------|---------------|--|--|--|
| | Años | Meses | Núm. de dosis | Fuente de información | | Vacunación | Resultado del cultivo | | Antibiótico | | Otra medicación | Observaciones | | | |
| | | | | | Vacuna | Fecha | Tipo | Fecha | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | |

Características socioeconómicas de la familia

| | | | | | | | |
|--|---------|-------|--|--------------|--|-------|--|
| Número de personas en el domicilio: | Adultos | Niños | La posición del caso en la familia: | Escolaridad: | Padre | Madre | Número de habitaciones (utilizadas para dormir): |
| Piso: <input type="checkbox"/> Cemento <input type="checkbox"/> Tierra <input type="checkbox"/> Otro | | | Agua: <input type="checkbox"/> Dentro de la casa <input type="checkbox"/> Fuera de la casa | | Eliminación de excretas: <input type="checkbox"/> Inodoro nivelado <input type="checkbox"/> Letrina <input type="checkbox"/> Campo | | |
| Oficio o profesión del padre | | | Oficio o profesión de la madre | | Ingreso familiar mensual | | |

*Como contacto se considera a todas las personas de cualquier edad que viven bajo el mismo techo del caso y, cuando el niño asiste a la escuela, sus compañeros de clase. En zonas muy densamente pobladas, también se consideran como contactos a los vecinos cercanos.

ANEXO 4. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio del síndrome coqueluchoide

[Nombre de la institución] **Formulario de notificación y de estudio – Síndrome coqueluchoide**

| | | | |
|--------------------|--|-----------------------------------|--|
| Número del caso | | | |
| Estado o provincia | | Distrito | |
| Municipio | | Vecindario o puntos de referencia | |
| Informante | | Teléfono | |
| Servicio | | | |

I. IDENTIFICACIÓN DEL CASO

| | | | | | | |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|------------|-----|-----|
| Nombre y apellido | | | | | | |
| Dirección | | | | | | |
| Teléfono | | | | | | |
| Nombre de madre | | | Nombre de padre | | | |
| Sexo | <input type="checkbox"/> Masculino | <input type="checkbox"/> Femenino | Fecha de nacimiento | Día | Mes | Año |
| Edad, cuando no se conoce la fecha de nacimiento | _____ años | | _____ meses | _____ días | | |

II. ANTECEDENTES

| | | | | | | | |
|---|--|-----|---|---|--|-----|-----|
| Fecha de aparición de los síntomas | Día | Mes | Año | Fecha de consulta | Día | Mes | Año |
| Fecha de notificación | Día | Mes | Año | Fecha del estudio | Día | Mes | Año |
| Caso identificado por: | <input type="checkbox"/> Consulta espontánea (pasivo) | | <input type="checkbox"/> Búsqueda institucional | | <input type="checkbox"/> Búsqueda en la comunidad | | |
| Contacto con un caso confirmado | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Asistencia a la escuela, al preescolar o al jardín infantil | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | |
| Número de dosis de vacuna antitosferínica | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3 <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Fecha de la última dosis | Día | Mes | Año |
| Tipo de vacuna: | <input type="checkbox"/> DTP <input type="checkbox"/> Pentavalente <input type="checkbox"/> Otro _____ | | | Información sobre la vacunación obtenida por: | <input type="checkbox"/> Tarjeta de vacunación <input type="checkbox"/> Servicios de salud <input type="checkbox"/> Padres u otro adulto | | |

III. DATOS CLÍNICOS, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

| Signos y síntomas | | Complicaciones | |
|------------------------------|--|--|--|
| Tos | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Tos emetizante (tos seguida de vómito) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Duración _____ días | | Cianosis | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Episodios de tos paroxística | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Inconsciencia | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Estertor inspiratorio | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Otros síntomas y complicaciones: | |

| | | | | | |
|---------------------|--|--|-----|-----|-----|
| Hospitalización | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha de hospitalización | Día | Mes | Año |
| Nombre del hospital | | Número de registro o de historia clínica | | | |
| Estado final | <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Transferido a _____ <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha del alta o de la defunción | Día | Mes | Año |

| | | | | | |
|--|--|--|-----|-----|-----|
| Antibióticos | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Tipo de antibióticos | | | |
| Duración del tratamiento con antibióticos (días) | | Fecha de la última dosis del antibiótico | Día | Mes | Año |
| Antitoxina | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | | |
| Otro tratamiento: | | | | | |

ANEXO 5. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio del tétanos

[Nombre de la institución] **Formulario de notificación y de estudio - TÉTANOS (diferente del tétanos neonatal)**

| | | | |
|--------------------|-----------------------------------|----------|--|
| Número del caso | | | |
| Estado o provincia | | Distrito | |
| Municipio | Vecindario o puntos de referencia | | |
| Informante | Teléfono | | |
| Servicio | | | |

I. IDENTIFICACIÓN DEL CASO

| | | | | | |
|--|---|--|---------------------|------------|-----|
| Nombre y apellido | | | | | |
| Dirección | | | | | |
| Teléfono | | | | | |
| Nombre de la madre | | | Nombre del padre | | |
| Sexo | <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino | | Fecha de nacimiento | Día | Mes |
| Edad, cuando no se conoce la fecha de nacimiento | _____ años | | _____ meses | _____ días | |

II. ANTECEDENTES

| | | | | | | | |
|---|--|-----|-----|---|--|-----|-----|
| Fecha de aparición de los síntomas | Día | Mes | Año | Fecha de consulta | Día | Mes | Año |
| Fecha de notificación | Día | Mes | Año | Fecha del estudio | Día | Mes | Año |
| Presencia de herida: | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Fecha de la herida | Día | Mes | Año |
| Localización anatómica y descripción de la herida | | | | | | | |
| Número de dosis de la vacuna antitetánica | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3 <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Fecha de la última dosis | Día | Mes | Año |
| Tipo de vacuna: | <input type="checkbox"/> DTP <input type="checkbox"/> Pentavalente <input type="checkbox"/> Otro _____ | | | Información sobre la vacunación obtenida por: | <input type="checkbox"/> Tarjeta de vacunación <input type="checkbox"/> Servicios de salud <input type="checkbox"/> Padres u otro adulto | | |

III. DATOS CLÍNICOS, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

| Signos y síntomas | | Complicaciones | |
|--|---|-------------------|--|
| Trismo (espasmo de músculos maseteros) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Opistótonos | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Dificultad para deglutir | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Rigidez abdominal | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Espasmos musculares | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Otros síntomas | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Tipo clínico | <input type="checkbox"/> Generalizado <input type="checkbox"/> Cefálico <input type="checkbox"/> Localizado <input type="checkbox"/> Se ignora | Complicaciones: | |

| | | | | | |
|---------------------|--|-------------------------------|-----|-----|-----|
| Hospitalización | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha de hospitalización | Día | Mes | Año |
| Nombre del hospital | Número de registro o historia clínica | | | | |
| Estado final | <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Transferido a _____ <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha del alta o la defunción | Día | Mes | Año |

| | | | | | |
|--------------------------------|--|------------------------------|-----|-----|-----|
| Inmunoglobulina tetánica (IGT) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | | |
| Dosis de IGT | | Fecha de última dosis de IGT | Día | Mes | Año |
| Otro tratamiento: | | | | | |

ANEXO 6. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio de la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b

[Nombre de la institución]

Formulario de notificación y de estudio - MENINGITIS por HAEMOPHILUS INFLUENZAE tipo b

| | | | |
|--------------------|--|-----------------------------------|--|
| Número del caso | | | |
| Estado o provincia | | Distrito | |
| Municipio | | Vecindario o puntos de referencia | |
| Informante | | Teléfono | |
| Servicio | | | |

I. IDENTIFICACIÓN DEL CASO

| | | | | | |
|--|---|--|---------------------|------------|-----|
| Nombre y apellido | | | | | |
| Dirección | | | | | |
| Teléfono | | | | | |
| Nombre de la madre | | | Nombre del padre | | |
| Sexo | <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino | | Fecha de nacimiento | Día | Mes |
| Edad, cuando no se conoce la fecha de nacimiento | _____ años | | _____ meses | _____ días | |

II. ANTECEDENTES

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|-----|---|---|--|-----|-----|
| Fecha de aparición de los síntomas | Día | Mes | Año | Fecha de consulta | Día | Mes | Año |
| Fecha de notificación | Día | Mes | Año | Fecha del estudio | Día | Mes | Año |
| Caso identificado por: | <input type="checkbox"/> Consulta espontánea (pasivo) | | <input type="checkbox"/> Búsqueda institucional | | <input type="checkbox"/> Búsqueda en la comunidad | | |
| Contacto con un caso confirmado | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Asistencia a la escuela, al preescolar o al jardín infantil | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | |
| Número de dosis de vacuna contra Hib | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3 <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Fecha de la última dosis | Día | Mes | Año |
| Tipo de vacuna: | <input type="checkbox"/> DTP+Hep B <input type="checkbox"/> Pentavalente <input type="checkbox"/> Hib+Hep B <input type="checkbox"/> Otro | | | Información sobre la vacunación obtenida por: | <input type="checkbox"/> Tarjeta de vacunación <input type="checkbox"/> Servicios de salud <input type="checkbox"/> Padres u otro adulto | | |

III. DATOS CLÍNICOS, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

| Signos y síntomas | Complicaciones | |
|---|---|--|
| Fiebre (_____ grados) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | |
| Rigidez de nuca | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | |
| Abombamiento de la fontanela (lactante) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | |
| Dificultades de succión (lactante) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | |
| Exantemas petequiales | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | |
| Otras complicaciones o secuelas | <input type="checkbox"/> Hipoacusia <input type="checkbox"/> Deficiencia visual <input type="checkbox"/> Alteraciones motoras <input type="checkbox"/> Otro _____ | |

| | | | | | | |
|---------------------|--|--|------------------------------------|-----|-----|-----|
| Hospitalización | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | Fecha de hospitalización | Día | Mes | Año |
| Nombre del hospital | | | No. de registro o de hist. clínica | | | |
| Estado final | <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Transferido a _____ <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Se ignora | | Fecha del alta o la defunción | Día | Mes | Año |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|-----|-----|-----|
| Antibióticos | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | Tipo de antibióticos | | | |
| Duración del tratamiento con antibióticos (días) | | | Fecha de la última dosis del antibiótico | Día | Mes | Año |
| Otro tratamiento: | | | | | | |

ANEXO 7. Ejemplo de formulario para la notificación y el estudio de la hepatitis B

[Nombre de la institución]

Formulario de notificación y de estudio - HEPATITIS B

| | | | |
|--------------------|--|-----------------------------------|--|
| Número del caso | | | |
| Estado o provincia | | Distrito | |
| Municipio | | Vecindario o puntos de referencia | |
| Informante | | Teléfono | |
| Servicio | | | |

I. IDENTIFICACIÓN DEL CASO

| | | | | | |
|--|------------------------------------|--|---|------------|-----|
| Nombre y apellido | | | | | |
| Dirección | | | | | |
| Teléfono | | | | | |
| Para menores de 18 años, nombre de la madre | | | Para menores de 18 años, nombre del padre | | |
| Sexo | <input type="checkbox"/> Masculino | | Fecha de nacimiento | Día | Mes |
| | <input type="checkbox"/> Femenino | | | | Año |
| Edad, cuando no se conoce la fecha de nacimiento | _____ años | | _____ meses | _____ días | |

II. ANTECEDENTES

| | | | | | | | |
|---|--|-----|---|--|--|-----|-----|
| Fecha de aparición de los síntomas | Día | Mes | Año | Fecha de consulta | Día | Mes | Año |
| Fecha de notificación | Día | Mes | Año | Fecha del estudio | Día | Mes | Año |
| Caso identificado por: | <input type="checkbox"/> Consulta espontánea (pasivo) | | <input type="checkbox"/> Búsqueda institucional | | <input type="checkbox"/> Búsqueda en la comunidad | | |
| Nacido de madre portadora | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Lugar de nacimiento del caso (ciudad, provincia, país) | | | |
| Contacto domiciliario u otro, de un caso probable o confirmado de hepatitis B | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | En caso afirmativo, especificar el contacto | <input type="checkbox"/> Domicilio <input type="checkbox"/> Compañero sexual <input type="checkbox"/> Otro | | |
| Receptor de sangre (o productos sanguíneos) | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Fecha de la transfusión o transfusiones | Día | Mes | Año |
| Se ha sometido a hemodiálisis | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Es o fue trabajador de salud | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | |
| Consumidor de drogas intravenosas | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Ha sido recluso en algún tipo de establecimiento | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | | |
| Otros factores de riesgo conocidos | | | | | | | |
| Número de dosis de la vacuna contra la hepatitis B | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3 <input type="checkbox"/> Se ignora | | | Fecha de la última dosis | Día | Mes | Año |
| Tipo de vacuna: | <input type="checkbox"/> DTP+Hep B <input type="checkbox"/> Pentavalente <input type="checkbox"/> Hib+Hep B <input type="checkbox"/> Otro | | | Información sobre la vacunación obtenida por: | <input type="checkbox"/> Tarjeta de vacunación <input type="checkbox"/> Servicios de salud <input type="checkbox"/> Padres u otro adulto | | |

III. DATOS CLÍNICOS, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

| | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------|--|
| Signos y síntomas | | Complicaciones | |
| Ictericia | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Náuseas y vómito | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Dolor abdominal | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Fatiga | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Anorexia | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Hepatitis fulminante | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora |
| Otros síntomas y complicaciones: | | | |

| | | | | | |
|---------------------|--|------------------------------------|-----|-----|-----|
| Hospitalización | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha de hospitalización | Día | Mes | Año |
| Nombre del hospital | | No. de registro o de hist. clínica | | | |
| Estado final | <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Transferido a _____ <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Se ignora | Fecha del alta o la muerte | Día | Mes | Año |

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| Uso previo de inmunoglobulina contra la Hep B | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Se ignora | En caso afirmativo, especifique: |
| Tratamiento: | | |

ANEXO 8. Cómo reconstituir y administrar la vacuna DPT + anti-Hib + anti-hepatitis B (pentavalente) liofilizada

| ASPECTOS IMPORTANTES QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA | |
|--|---|
| <p>La vacuna anti-Hib + DPT + antihepatitis B liofilizada se presenta en dos frascos separados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Uno de los frascos contiene la <u>vacuna DPT + antihepatitis B líquida</u> (utilizada como diluyente) ➢ El otro frasco contiene la <u>vacuna contra el Hib liofilizada</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Únicamente utilice la vacuna DPT + antihepatitis B que se proporciona con la vacuna contra Hib liofilizada. • Nunca utilice agua ni ningún otro diluyente para reconstituir la vacuna pentavalente. • Recuerde que el diluyente ES el componente DPT + antihepatitis B de la vacuna. |
| RECONSTITUCIÓN | ADMINISTRACIÓN |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cerciórese de que tiene los dos frascos y las jeringas de 2 ml para mezclar (reconstituir). • Compruebe la fecha de caducidad de la vacuna DPT + antihepatitis B: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Deseche las vacunas demasiado viejas o que han estado expuestas a mucho calor. ➢ Mueva el frasco para determinar si la vacuna DPT + antihepatitis B se ha congelado ➢ No utilice la vacuna DPT + antihepatitis B si se ha congelado o si sospecha que pudo haberse congelado. • Con la jeringa para mezclar extraiga toda la vacuna DPT + antihepatitis B (utilizada como diluyente) e inyéctela en el frasco que contiene la vacuna anti-Hib liofilizada • Después de extraer la jeringa para mezclar, agite el frasco o hágalo rodar entre las manos hasta que el polvo se disuelva completamente y no haya partículas visibles. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>IMPORTANTE: Deseche cualquier vacuna pentavalente reconstituida después de seis horas, o al final de cada sesión (lo que ocurra primero).</p> </div> |  <p>Sitio de la inyección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilice una jeringa de 0,5 ml con aguja (desechable o autodestructible) • Extraiga 0,5 ml de la vacuna reconstituida (mezclada) con la jeringa para inyectar. • Administre una inyección intramuscular (IM) en la cara anterolateral del muslo del lactante*. <p>*NUNCA administre inyecciones intramusculares en las nalgas de los lactantes, ya que existe el riesgo de lesión de los nervios en dicha zona. Asimismo, esta práctica resulta en la disminución de la inmunogenicidad, especialmente del componente antihepatitis B de la vacuna.</p> <p>NOTA: Para cada inyección debe emplearse una jeringa y una aguja estériles, que se desecharán en una caja de seguridad. La jeringa y la aguja usadas para la reconstitución no deben utilizarse para administrar la inyección.</p> |
| RECUERDE LAS SIGUIENTES PRECAUCIONES | |
| <p>Para facilitar la reconstitución correcta de la vacuna pentavalente, siempre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ registre las vacunas y los diluyentes en los libros de inventario; ➢ evite conservar la vacuna anti-Hib liofilizada y la vacuna DPT + antihepatitis B (utilizada como diluyente) en lugares separados. | <p>En las visitas de supervisión, los supervisores deben asegurarse que la reconstitución y la administración de la vacuna pentavalente se hagan correctamente, y para ello deben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ observar cómo se realiza la reconstitución y la inyección; y ➢ procurar que haya el mismo número de frascos de la vacuna anti-Hib liofilizada y de la DPT + antihepatitis B. |



**Organización
Panamericana
de la Salud**



*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*

**525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037 EUA
www.paho.org**

ISBN 92 75 31604 X