



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

“Dos vacunas para dos mundos”

Autora: María González Santamarta

Tutora: Rosalía Díez Orejas

CONVOCATORIA JUNIO 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN	pág. 02
2. OBJETIVOS	pág. 03
3. MATERIALES Y MÉTODOS	pág. 03
4. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES. DOS ENFERMEDADES DE LA INFANCIA ..pág. 04	
4.1. El sarampión	pág. 04
4.2. La enfermedad meningocócica	pág. 07
5. RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNITARIO. MEMORIA INMUNOLÓGICA E INMUNIZACIÓN NATURAL	pág. 10
6. INMUNIZACIÓN ARTIFICIAL. VACUNACIÓN	pág. 11
6.1. La vacuna frente al sarampión	pág. 13
6.2. La vacuna frente a la meningitis meningocócica	pág. 16
6.3. Movimientos antivacunas y consecuencias en la Salud Pública	pág. 18
7. CONCLUSIONES	pág. 18
8. BIBLIOGRAFÍA	pág. 20

1. RESUMEN

Tanto la enfermedad meningocócica (producida por la bacteria *Neisseria meningitidis*) como el sarampión (producida por el virus del sarampión) son dos enfermedades típicas de la infancia, que destacan por ser extremadamente contagiosas y por tener una incidencia muy elevada a nivel mundial. Los dos microorganismos responsables de cada una de las enfermedades infectan únicamente al ser humano, por lo que no existen reservorios animales y sólo se transmiten desde el portador hacia el sujeto susceptible a través de las secreciones respiratorias.

Un punto muy importante que caracteriza a estas dos enfermedades y por eso ha sido utilizado para dar pie al desarrollo de este trabajo es la existencia de una vacuna para cada enfermedad. Esta vacuna es una medida profiláctica para prevenir el desarrollo de la enfermedad en un individuo susceptible de contagio. Si a la existencia de una vacuna segura y eficaz (la cual confiere protección de por vida) juntamos el hecho de que ambas enfermedades están producidas por agentes cuyo único reservorio lo constituye el ser humano, se puede concluir que tanto el sarampión como la enfermedad meningocócica son dos enfermedades transmisibles que podrían llegar a erradicarse en un futuro. Esta erradicación sólo sería posible a través de campañas masivas de vacunación con protocolos de actuación eficaces que cubran todos los países del mundo. La eficacia de las vacunas existentes se pone de manifiesto cuando se compara la incidencia de una zona geográfica concreta antes de la implantación de la vacuna y después de la vacunación generalizada. Esta eficacia se podría extrapolar a nivel mundial siempre y cuando esta medida de vacunación masiva llegase de forma homogénea y uniforme a todas y cada una de las regiones del planeta. Sin embargo, la realidad no es ésta.

Actualmente se está trabajando desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) con Campañas de Vacunación Masivas para que esta brecha entre los llamados Primer y Tercer Mundo sea cada vez menor y se pueda alcanzar, si no la erradicación, las cifras tan bajas de incidencia que tanto el sarampión como la enfermedad meningocócica han conseguido ya en los países industrializados que sí se han podido beneficiar de la eficacia de las vacunas existentes.

2. OBJETIVOS

- Conocer las características principales del virus del sarampión y de la bacteria *Neisseria meningitidis*, así como las manifestaciones clínicas que producen, el diagnóstico y su tratamiento.
- Evaluar el problema de salud global que supone la enfermedad meningocócica y el sarampión. y analizar la importancia de la existencia de vacunas en el control de estas dos enfermedades.
- Caracterizar las consecuencias en términos de incidencia y mortalidad que ha generado el descubrimiento y la implantación de estas dos vacunas en el pasado y en la actualidad y las diferencias entre países desarrollados y países en vías de desarrollo.
- Analizar si sería factible en un futuro la erradicación de las dos enfermedades. Poner de manifiesto las medidas que están en marcha para lograr este objetivo, argumentar si son suficientes y buscar soluciones a posibles impedimentos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica combinando información obtenida de libros de texto en papel y fuentes oficiales a través de Internet. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: limitar los agentes etiológicos que producen la enfermedad meningocócica únicamente a la especie *Neisseria meningitidis*, obviando otras especies que también pueden producir meningitis y que las fuentes de donde se obtuviese la información fueran fiables. Para ello se limitó la búsqueda a libros de texto en inglés o en castellano de ediciones recientes y a estudios realizados por organismos oficiales, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Epidemiología que pertenece al Instituto de Salud Carlos III o el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC). Se seleccionaron artículos científicos actuales donde se expusiese el panorama actual respecto al sarampión y también respecto a la enfermedad meningocócica. Además, se ha obtenido información recogida en el Plan Estratégico Mundial contra el Sarampión y Rubéola 2012-2020 de la OMS y en el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y Rubéola, publicada en la página web del

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y, por último, se ha consultado el Instituto Nacional de Estadística para tomar datos del padrón municipal y coberturas de vacunación nacional.

4. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES. DOS ENFERMEDADES DE LA INFANCIA

Los dos agentes etiológicos responsables de la enfermedad meningocócica (la bacteria *Neisseria meningitidis*) y del sarampión (el virus del sarampión) son dos patógenos que han estado presentes desde la Antigüedad, acompañando al ser humano en las distintas partes geográficas del mundo, con unas importantes tasas de incidencia y mortalidad, especialmente en niños menores de 5 años.

4.1. EL SARAMPIÓN

El sarampión es una enfermedad de origen vírico, extremadamente contagiosa, típica de la infancia, de distribución mundial, que puede ser mortal y que está producida por un virus del género *Morbillivirus*.^[1]

CLASIFICACIÓN FILOGENÉTICA Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL SARAMPIÓN. El virus del sarampión es un virus RNA monocatenario que pertenece al género *Morbillivirus* (forma parte de la familia *Paramyxoviridae*). Tiene un tamaño de unos 100 a 300 nm y contiene seis proteínas estructurales. El virus del sarampión está compuesto de una envuelta y una nucleocápsida. La **envuelta** está constituida por una bicapa lipídica (adquirida al abandonar la célula infectada), por la proteína matriz o proteína M y por unas proyecciones que están formadas por dos glucoproteínas transmembranales. Estas dos glucoproteínas transmembranales son la hemaglutinina o proteína H y la proteína de fusión o proteína F. Ésta última permite la fusión con la membrana de la célula y el paso al interior del citoplasma. Además de la envuelta, el virus contiene una **nucleocápsida** de simetría helicoidal. A su vez, esta nucleocápsida está compuesta por el material genético del virus, que es una única cadena de RNA y una serie de proteínas que tienen como función la transcripción del RNA vírico, la nucleoproteína o proteína N y dos proteínas asociadas a ésta, la fosfoproteína o proteína P y la proteína L.

SEROTIPOS DEL VIRUS DEL SARAMPIÓN. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce diferentes variantes genéticas del virus del sarampión que permiten definir 8 serotipos, que son nombrados con letras, desde la A hasta la H. Estos serotipos circulan a nivel mundial distribuidos de forma diferente en función de la zona geográfica.^[1]

EPIDEMIOLOGÍA. El virus del sarampión es un **virus exclusivamente humano**, no existen reservorios animales.^[1] Fuera del ser humano, el virus sólo es infeccioso durante dos horas porque se trata de un virus con envuelta, y como consecuencia es muy sensible a factores externos (calor, luz UV) y a muchos desinfectantes. La población con mayor riesgo de infección son los niños menores de 5 años y las mujeres embarazadas.^[1] Este riesgo aumenta en situaciones de malnutrición o inmunosupresión.^[1] Se trata de una **enfermedad de distribución mundial**. Antes de la aparición de la vacuna, el sarampión era endémico en todo el mundo y causaba epidemias de gran importancia cada dos o tres años (normalmente a finales de invierno o principios de primavera en países con clima templado y durante todo el año en climas tropicales). La incidencia en Europa es baja, aunque continúan apareciendo pequeños brotes de sarampión controlados, como en Francia en el año 2011 o en España en el año 2012.^[12] América se considera una zona libre de transmisión endémica de sarampión desde el año 2002 pero continúa sufriendo casos importados. Sin embargo, en Asia y en África, donde destaca especialmente la República Independiente del Congo, sigue siendo una enfermedad con una incidencia muy importante, como podemos observar en la figura 1 (el gradiente de intensidad del color es directamente proporcional a la incidencia del sarampión en un país).

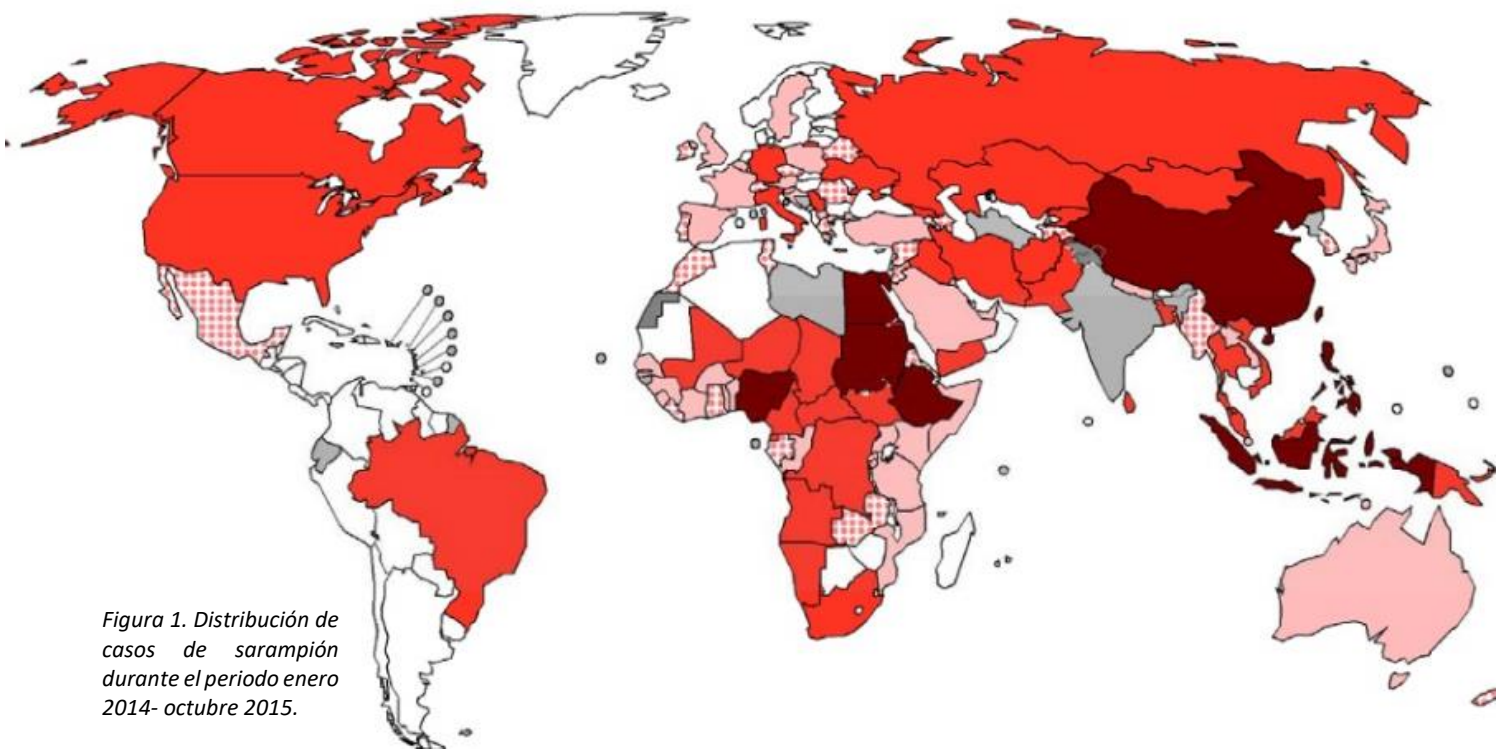


Figura 1. Distribución de casos de sarampión durante el periodo enero 2014- octubre 2015.

TRANSMISIÓN Y PATOGENIA. La transmisión del virus del sarampión ocurre directamente desde el sujeto enfermo al sujeto sano de forma muy sencilla, vehiculizado a través de secreciones respiratorias. El epitelio respiratorio del sujeto susceptible queda infectado al entrar en contacto con el microorganismo. Debido a la sencillez con la que tiene lugar la transmisión del agente infeccioso y a

que el virus produce la enfermedad en una zona diferente a aquella a través de la cual accede (existe un periodo de incubación de unos 10 días, donde se pueden observar síntomas de catarro poco específicos, como fiebre, conjuntivitis o tos durante los cuales el hospedador desconoce que está infectado), **el sarampión es una enfermedad con un elevadísimo poder de contagio.**

Las células diana del virus del sarampión son los macrófagos y los monocitos. Es a través de éstas células como consigue alcanzar los ganglios linfáticos. Se replica en el tejido linfoide y accede al torrente sanguíneo, produciendo la viremia primaria. El virus viaja por la sangre asociado a monocitos circulantes y alcanza otros órganos linfoides, donde se vuelve a replicar y produce una viremia secundaria. Esta segunda replicación tiene lugar de forma masiva y favorece la infección de otros órganos diana como los riñones, el hígado, los pulmones, el aparato urinario o la piel. Hasta este momento duraría la fase prodrómica, con síntomas inespecíficos de la enfermedad. El signo que primero aparece son las manchas de Koplik en la mucosa bucal y paladar. Estas lesiones pequeñas e irregulares de tipo granular y de color blanquecino son el signo patognómico de la enfermedad. Al cabo de dos o tres días de la aparición de las manchas de Koplik se desarrolla el signo más característico del sarampión, el exantema. Se trata de un exantema eritematoso y máculo papular que se produce en toda la superficie del cuerpo. Está formado por unas manchas rojizas que aparecen en primer lugar por el rostro y se extienden por cuerpo y extremidades. Al cabo de 3 a 7 días desaparecen de forma progresiva, siguiendo la misma secuencia con la que aparecieron. La aparición del exantema coincide con la aparición de la respuesta inmunitaria. Los primeros anticuerpos detectados son de tipo IgM y posteriormente aparecen IgG1 e IgG4. Estas IgG son las responsables de que tras una infección primaria se produzca una inmunización frente al sarampión que dura toda la vida. También se observa respuesta celular específica por parte de linfocitos T4 y T8. ^{[17] [18] [19]}

COMPLICACIONES Y MORTALIDAD. Son características en menores de 5 años que sufren malnutrición. Aparece neumonía debido a la propia infección vírica en los pulmones y en un 20% de los niños produce laringotraqueobronquitis. El Sistema Nervioso Central (SNC) puede quedar afectado si se produce una encefalitis. Dentro de las complicaciones nerviosas destaca la panencefalitis esclerosante aguda (PEES), un síndrome causado cuando el virus del sarampión se establece en las células nerviosas, aparece 10 años después de pasar la enfermedad y resulta mortal. En cualquier caso, el virus produce inmunodepresión desde la aparición del exantema hasta semanas después y por eso la mortalidad asociada al sarampión suele relacionarse con infecciones secundarias respiratorias y no por efecto directo del virus. Esto es especialmente importante en países en vías de desarrollo, donde esta enfermedad se ve afectada habitualmente por la malnutrición y por otras enfermedades concomitantes como la que produce la infección por VIH.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Debido a que la identificación del virus aislado es un método demasiado lento, el diagnóstico indicado es la confirmación de una respuesta serológica específica de muestras procedentes de la faringe. Las IgM específicas son detectables pasado 3 días del exantema hasta 2 meses después. Se podría hacer también el diagnóstico directo del virus en secreciones respiratorias por PCR. ^[19]

No existe ningún tratamiento antiviral específico para acabar con la infección del virus del sarampión, sólo podemos aplicar medidas de tratamiento sintomático (hidratación y antipiréticos). ^[1] Se ha observado que los suplementos de vitamina A reducen la mortalidad de estos pacientes significativamente, hasta en un 60%. Por esta razón, los niños que son diagnosticados con sarampión reciben dos dosis de suplementos de vitamina A. ^[1] Las complicaciones por infecciones bacterianas secundarias al sarampión se deben tratar rápidamente con el tratamiento antibiótico adecuado.

4.2. LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Se trata de una enfermedad de origen bacteriano muy contagiosa, de distribución mundial, que cursa con brotes epidémicos. Su evolución es muy rápida y puede resultar mortal. ^[2] Está producida por la bacteria *Neisseria meningitidis*.

CLASIFICACIÓN FILOGENÉTICA Y CARACTERÍSTICAS DE *N. meningitidis*. La especie de bacteria que produce esta enfermedad es *Neisseria meningitidis*, del género *Neisseria*, familia *Neisseriaceae*, que está agrupada dentro del orden de Neisseriales, de la clase de las betaproteobacterias, filo Proteobacteria, dominio Bacteria. *Neisseria meningitidis* es una bacteria con forma de coco Gram negativo cuyo metabolismo es aerobio (oxidasa positivo, catalasa positivo). Vista al microscopio se observa en características agrupaciones de diplococos en forma de grano de café. Es una bacteria nutricionalmente exigente.

SEROTIPOS DE *N. meningitidis*. La bacteria produce un polisacárido que le proporciona una cápsula que está implicada en la colonización del organismo hospedador. Además, la cápsula también protege a la bacteria de la desecación, opsonización, fagocitosis y lisis mediada por el complemento. ^[2] La cápsula es, por tanto, un elemento imprescindible para la vida de la bacteria porque le proporciona resistencia hacia el sistema inmunitario y por eso la inmunidad frente a la enfermedad meningocócica se basa en anticuerpos dirigidos contra esa cápsula. En función de los polisacáridos que forman la cápsula, se van a diferenciar distintos serotipos de *N. meningitidis*. Se han encontrado 13 polisacáridos diferentes genéticamente entre sí y han dado lugar a los 13 serogrupos distintos dentro de la misma

especie. Dentro de los 13 serotipos solamente 5 de ellos (los serotipos A, B, C, W135 e Y) producen la enfermedad invasiva. [2] La importancia de cada uno de estos 5 serogrupos depende de la zona geográfica que se trate. Tal y como muestra la figura 2, los serotipos B y C son epidémicos de Europa y son los que encontramos, por tanto, en España. El serotipo A, sin embargo, es endémico de la parte subsahariana de África, conocida como “cinturón de la meningitis” por la alta incidencia de esta enfermedad. Los serotipos W135 e Y son menos frecuentes. [2]

EPIDEMIOLOGÍA. Se trata de una enfermedad **que afecta exclusivamente al ser humano**. No existen reservorios animales. [2] La enfermedad meningocócica es una **enfermedad de distribución mundial**, caracterizada por producir brotes epidémicos y variaciones estacionales. Durante la estación seca, de diciembre a junio, los vientos cargados de polvo, el frío nocturno y las infecciones del tracto respiratorio se combinan para dañar la mucosa nasofaríngea y eso hace que aumente el riesgo de padecer la enfermedad meningocócica. [2] A través de la figura 2 se puede comprobar visualmente cómo en los países más desarrollados (Europa y Norteamérica) la incidencia del serotipo B es la más importante, seguida del serotipo C. Sin embargo, la mayor incidencia a nivel mundial se encuentra en el llamado “cinturón de la meningitis”, la zona de África subsahariana (la incidencia durante el año 2015 fue de 100 casos por cada 100.000 habitantes). En estos países destaca el serotipo A, que es endémico de esta zona geográfica. En esta zona se declaran epidemias cada 7-10 años. [2]

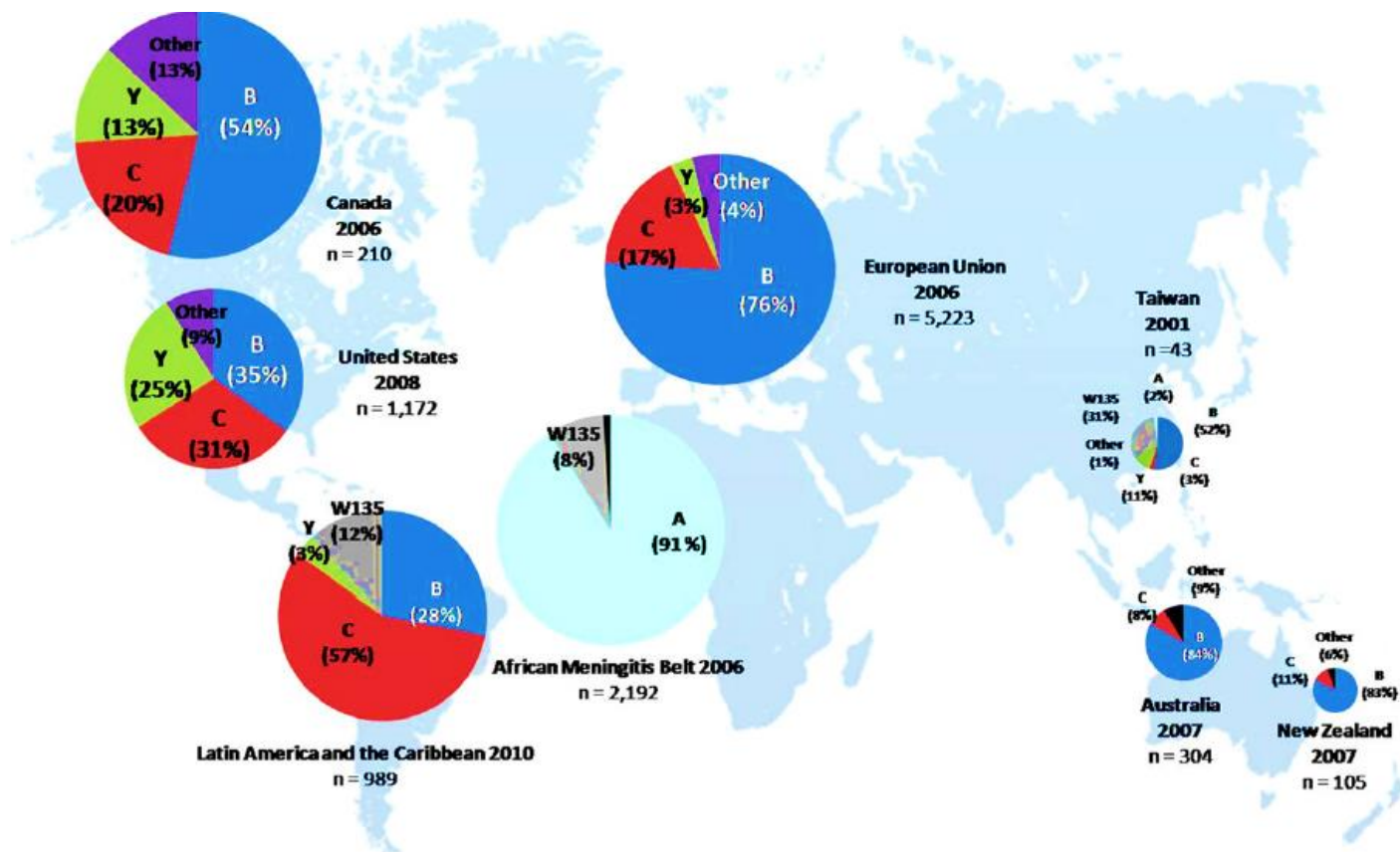


Figura 2. Distribución proporcional de casos de enfermedad meningocócica por serogrupos en el año 2015.

TRANSMISIÓN Y PATOGENIA. Un sujeto susceptible adquiere la infección cuando está expuesto a un portador de la bacteria *Neisseria meningitidis*, que va vehiculizada a través de las secreciones respiratorias. [2] Tras la inhalación de las secreciones, la infección se establece si la bacteria es capaz de adherirse a las células epiteliales de la mucosa faríngea del sujeto receptor. Las infecciones víricas o la exposición al humo del tabaco favorecen la colonización del meningococo. Los dos factores que condicionan el que el sujeto infectado se convierta en portador sano o que sí llegue a desarrollar la enfermedad meningocócica son *a)* la virulencia de la cepa bacteriana en cuestión y *b)* el estado inmunitario del sujeto (fundamentalmente, la presencia de un título suficiente de anticuerpos IgG e IgM frente a los antígenos capsulares). Desde la faringe, la infección puede extenderse a zonas anatómicamente vecinas y las manifestaciones pueden limitarse a una otitis, una sinusitis o una neumonía. Sin embargo, lo más habitual es que la bacteria se disemine a través de la sangre y produzca una meningocemia. Este proceso dura unos 4 días, que es el tiempo de incubación de la infección, en el cual el enfermo desconoce que ha sido contagiado porque no hay signos específicos (es similar a un catarro). Para que se pueda producir la diseminación es necesario que las bacterias se adhieran al epitelio vascular y, atravesando los capilares, lleguen a la circulación general, donde se multiplican rápidamente y liberan grandes cantidades de endotoxina desde su membrana externa. La endotoxina interacciona con macrófagos y se produce la liberación de citosina, prostaglandinas, radicales libres y otras sustancias que lesionan el epitelio vascular. Esto se traduce en pequeñas lesiones hemorrágicas que se pueden observar en la piel y mucosas que se denominan petequias. Esto es un signo de que la bacteria ya ha pasado por sangre y que está alcanzando y dañando otros órganos al igual que ha alcanzado la piel. Existe una relación directa entre la gravedad de la sepsis y la extensión o tamaño de las lesiones cutáneas. *Neisseria meningitidis* presenta tropismo o afinidad especial por el Sistema Nervioso Central (SNC), al que suele acceder por vía hematogena, penetrando por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Una vez dentro del LCR, *N. meningitidis* se multiplica y libera citosinas, generándose en poco tiempo una respuesta inflamatoria, que se traduce en una **meningitis**. La meningitis consiste en una inflamación de las meninges subaracnoideas. Es la manifestación más grave y ocurre en un 80% de los casos de enfermedad meningocócica.

COMPLICACIONES Y MORTALIDAD. La meningitis meningocócica es una patología de elevada mortalidad asociada a una rápida evolución. [2] Un 5-10% de los pacientes diagnosticados y tratados fallece rápidamente tras 24-48h desde la aparición de los primeros síntomas. Alrededor de un 10% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad sufren secuelas neurológicas como trastornos del carácter o de la conducta y es muy frecuente que padezcan sordera durante el resto de la vida. [2]

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Lo primero que se hace es la toma de muestra procedente del LCR. La propia punción lumbar y la retirada de parte del contenido cefalorraquídeo alivia la presión craneal provocada por la inflamación de las meninges. A simple vista, la turbidez del LCR indica la presencia de microorganismos en una zona estéril. La sepsis se detecta mediante hemocultivo o por PCR. El hemocultivo muchas veces no es el método adecuado en pacientes pediátricos porque la tinción de Gram no es significativa. El diagnóstico por PCR es un método rápido, muy sensible y específico que se hace cuando el cultivo da negativo.

El tratamiento se lleva a cabo de forma empírica y con extrema urgencia, después de haberse obtenido las muestras, pero antes de recibir el resultado del antibiograma porque se trata de una enfermedad de muy rápida evolución.^[2] Frente a un cuadro sospechoso, se administrará al paciente una dosis de tratamiento antibiótico combinado que resulta efectivo: penicilina G, cefotaxima o ceftriaxona vía intravenosa (preferiblemente, pero también podría administrarse vía intramuscular). En España el 50% de los casos de enfermedad meningocócica son provocados por meningococos moderadamente resistentes a la penicilina. Por este motivo, el tratamiento de elección son las cefalosporinas de tercera generación, que son muy activas frente a la bacteria y penetran muy bien a través de la barrera hematoencefálica (BHE) inflamada. Se suele administrar ceftriaxona.

5. RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNITARIO. MEMORIA INMUNOLÓGICA E INMUNIZACIÓN NATURAL

El **SISTEMA INMUNITARIO** es el conjunto de proteínas, células, tejidos y órganos que tiene como función la defensa del organismo frente a sustancias extrañas a las estructuras del propio cuerpo y diferentes agentes patógenos (virus, bacterias, hongos y parásitos), con el objetivo de evitar padecer enfermedades. En una infección natural por una bacteria o un virus, en cuanto el organismo percibe la presencia de antígenos, se pone en marcha la **inmunidad innata**, que es la primera línea de defensa frente a agentes infecciosos (la mayoría de los cuales no llegan a producir ninguna enfermedad porque es suficiente con esta respuesta innata). Ejerce una forma de control permanente y responde de forma inmediata a la agresión. Es una respuesta rápida e inespecífica. reconoce lo no-propio a través de receptores seleccionados durante el curso de la evolución de la especie, que reconocen estructuras comunes y altamente conservadas en los patógenos (llamados patrones asociados a patógenos). Si este primer mecanismo de defensa no es suficiente para el control, se pone en marcha la **respuesta inmunitaria adaptativa**, que tarda más tiempo en desarrollarse y es más eficaz porque elabora una respuesta específica para cada agente infeccioso y guarda memoria de

él para en un futuro impedir la reinfección. Este sistema adaptativo se compone de una respuesta celular (linfocitos T) y una respuesta humoral (linfocitos B, secretores de anticuerpos).

La **respuesta inmune primaria** es la que se produce ante el primer contacto del organismo con un determinado antígeno. En la figura 3 se indica cómo al cabo de varios días de ese contacto, se producen anticuerpos de forma exponencial hasta llegar a una fase estacionaria en la que estos anticuerpos empiezan a declinar hasta mantener un nivel mínimo. Los anticuerpos de tipo IgM son los primeros en aparecer y posteriormente se producen anticuerpos de tipo IgG. La **respuesta inmune secundaria**, sin embargo, se pone en marcha cuando el sistema inmunológico detecta por segunda vez la presencia del mismo antígeno. Como se indica en la gráfica, la respuesta secundaria es mucho más rápida, más intensa y más duradera que la respuesta primaria. Pasa menos tiempo entre el contacto del antígeno y la aparición de anticuerpos respecto a la respuesta primaria y los anticuerpos de tipo IgG se producen de forma mucho más rápida, alcanzan concentraciones plasmáticas mucho mayores y persisten durante más tiempo en sangre (incluso años).

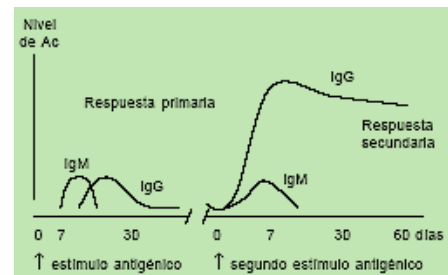


Figura 3. Respuestas primaria y secundaria ante el mismo antígeno.

Esta diferencia entre respuesta inmune primaria y secundaria pone en evidencia que existe un fenómeno de **MEMORIA INMUNOLÓGICA**. La base de esta memoria inmunológica se encuentra en los linfocitos, algunos de los cuales, tras ese primer contacto con el antígeno, se transforman en células de memoria B o T. Estos linfocitos de memoria están continuamente circulando por la sangre y los órganos linfoides secundarios, y se encargan de mantener niveles de anticuerpos adecuados en sangre. Presentan en su superficie receptores específicos de los antígenos que fueron detectados en la respuesta primaria. Como los linfocitos T y B están continuamente en circulación plasmática, cuando entra de nuevo un antígeno determinado, lo interceptan inmediatamente y son los responsables de que se desencadene una rápida proliferación de linfocitos T y B de memoria. Estos últimos son los que producen los anticuerpos (IgG), que impedirán que la infección desarrolle de nuevo la enfermedad. Este fenómeno de memoria inmunológica es la base de la inmunización natural.

6. INMUNIZACIÓN ARTIFICIAL. VACUNACIÓN

¿QUÉ ES UNA VACUNA? CLASIFICACIÓN, VENTAJAS Y MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de una vacuna y su eficacia se basan precisamente en tratar de imitar este fenómeno de la memoria inmunológica que se da naturalmente en el organismo. Se entiende por

vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la respuesta inmune protectora (humoral y celular). La vacunación, por tanto, consiste en introducir en el organismo sano un agente (bacteria, virus, toxina) desprovisto de patogenicidad (la capacidad para desarrollar la enfermedad) pero que conserva su inmunogenicidad (la capacidad para inducir una respuesta inmune protectora). De esta forma se producirá el fenómeno de memoria inmunológica, simulando una primoinfección natural sin que sea necesario sufrir la enfermedad. ^[17]

Desde el punto de vista microbiológico podemos clasificar las vacunas en vacunas **celulares** (se clasifican a su vez en vacunas atenuadas, inactivadas y recombinantes) y **acelulares** (antígenos purificados como toxoides, polisacáridos o polisacáridos conjugados). Las **vacunas de microorganismos atenuados** se obtienen a partir de cepas homólogas a las virulentas que se han atenuado de forma natural o bien a partir de aislados virulentos que se han conseguido atenuar de forma estable mediante pases en líneas celulares (si es un virus) o en medios de cultivo (si es una bacteria). Estas vacunas producen una respuesta inmunitaria muy eficaz, porque originan una infección asintomática provocando con ello una respuesta inmunitaria celular y humoral similar (aunque ligeramente inferior) a la provocada por la infección natural. Confieren protección a largo plazo y con un mínimo de dosis. Por otro lado, también son más inestables y más reactógenas que las **vacunas de microorganismos inactivados** térmica o químicamente. Estas vacunas inactivadas son menos inmunógenas que las vacunas atenuadas, pudiendo necesitar varias dosis de refuerzo para conseguir un efecto duradero. Este tipo de vacunas estimulan fundamentalmente la inmunidad humoral. Las **vacunas recombinantes** utilizan microorganismos no patógenos (virus o bacterias) a los cuales se les incorpora, mediante ingeniería genética, genes de agentes patógenos que codifican para los antígenos que van a desencadenar la respuesta inmune protectora. En el campo de las **vacunas acelulares** encontramos las vacunas que están compuestas de fracciones o subunidades de los microorganismos que contienen los epítomos (la parte reconocida por el sistema inmunitario del hospedador), pudiendo ser proteínas purificadas, como en el caso de las vacunas de toxoides, o polisacáridos capsulares. Dentro de este grupo de vacunas, destacan las **vacunas conjugadas**, que surgen de la necesidad de mejorar vacunas de polisacáridos capsulares, las cuales provocan una respuesta T independiente y la protección que ofrecen no es eficaz antes de los dos años de edad, porque no se produce el cambio de isotipo y la posterior proliferación de linfocitos B (secretores de anticuerpos). Por eso, se conjugan los polisacáridos capsulares con proteínas transportadoras (suelen ser mutantes atóxicas procedentes de toxinas bacterianas) y de esta forma se transforma una respuesta T independiente en T dependiente, siendo estas vacunas conjugadas eficaces desde los primeros meses de vida y proporcionando una

inmunidad duradera en el individuo que las recibe gracias a que estimulan el proceso de memoria inmunológica. ^[17]

Desde el punto de vista sanitario, podemos diferenciar entre vacunas sistemáticas y optativas o no sistemáticas. Las **vacunas sistemáticas** están recogidas dentro de los calendarios de vacunación y, además de proteger de forma individual, también logran una inmunidad de grupo al romper la cadena de transmisión del agente patógeno (resulta muy interesante especialmente en enfermedades donde el ser humano es el único reservorio que existe). La **INMUNIDAD DE GRUPO** es **la resistencia de una población a una infección ante la que una amplia proporción de individuos posee inmunidad, por lo que ha disminuido la probabilidad de que un sujeto con la enfermedad entre en contacto con un susceptible.** ^[18] Con la inmunidad de grupo se consiguen resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales porque protege indirectamente a los individuos no vacunados, evitando el riesgo de sufrir una epidemia. Las **vacunas optativas** no forman parte de los planes de Salud Pública porque únicamente buscan la protección inmunitaria individual o de un grupo concreto de la población. Su administración se lleva a cabo ante determinados factores de riesgo (profesiones concretas, brotes epidémicos, catástrofes naturales o viajes a países con tasas muy altas de enfermedades que no están incluidas en los calendarios de vacunación del país de origen).

MECANISMO DE ACCIÓN DE UNA VACUNA. Los antígenos contenidos en cualquier vacuna provocan una respuesta inmunitaria específica en el organismo que la recibe y como consecuencia se lleva a cabo la respuesta protectora. Es en ese momento cuando el hospedador queda inmunizado frente al microorganismo porque la próxima vez que ese mismo agente patógeno entre en contacto con el organismo, la memoria inmunológica actuará y se producirá una respuesta inmunitaria rápida y eficaz generando linfocitos de memoria y anticuerpos que evitarán que la bacteria o el virus llegue a producir la enfermedad. Las pautas vacunales (vía de administración, número de dosis) vienen determinadas para cada vacuna con el objetivo de conseguir estimular al sistema inmunitario lo suficiente para lograr una respuesta protectora. ^{[17] [18]}

6.1. LA VACUNA FRENTE AL SARAMPIÓN

Se trata de una **vacuna de virus vivos atenuados** que se administra de forma intramuscular junto con las vacunas de la rubeola y la parotiditis en una única vacuna conocida como Triple Vírica (SRP) que está incluida en el calendario de vacunación dentro de las vacunas obligatorias. ^{[4] [6]} Es una vacuna segura, eficaz y barata (inmunizar a un niño frente al sarampión cuesta menos de un dólar) y por este motivo está incluida dentro de la Lista de Medicamentos Esenciales que propone la OMS.

PROYECTO DE ERRADICACIÓN. INICIATIVAS DE LA OMS. Desde el año 2000 existe un plan puesto en marcha por la OMS con el objetivo de reducir al mínimo la incidencia del sarampión. Cada vez nos encontramos más cerca de erradicar esta enfermedad, pero el sarampión continúa afectando a cerca de 30 millones de personas cada año, de las que se calcula que fallece un porcentaje muy pequeño pero que otras muchas sufren complicaciones y secuelas de por vida.^{[1][7][10]} Para poder erradicar el sarampión se deben cubrir estos requisitos: *a)* que el objetivo sea viable desde el punto de vista biológico (no existe más reservorio que el ser humano, por lo que resulta viable), *b)* que sea factible desde el punto de vista programático y operativo, *c)* que haya un suministro suficiente de vacunas de alta calidad, *d)* que sea rentable y costoeficaz, *e)* que las actividades de erradicación del sarampión se conciben para ayudar a fortalecer los sistemas de salud y sean sinérgicas con otros programas de salud infantil y *f)* que haya suficiente compromiso político y de financiación por parte de los Estados Miembros con el apoyo de una alianza amplia de los principales organismos y donantes en el campo de la Salud Pública. La aprobación de estos requisitos dio lugar al Plan Estratégico Mundial contra el Sarampión y la Rubéola 2012-2020, que es la renovación de la Iniciativa Sarampión y Rubéola (ISR) presentada en 2001. El objetivo para sarampión y la rubéola como mínimo en cinco regiones de la OMS (Las Américas, Mediterráneo Oriental, Europa, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental).^[10]

Se considera que una única dosis de la vacuna confiere protección duradera de por vida, pero se administra una segunda dosis^{[6][7]} con dos finalidades: reducir el número de niños no vacunados y también reducir el número de niños que no responden a una primera dosis (fracaso de la vacunación primaria).

- En los **países en vías de desarrollo** las tasas de enfermedad y mortalidad de los lactantes son mucho más elevadas que en los países industrializados.^[1] Esto hace necesario una vacunación frente al sarampión temprana a los 9 meses de edad, a pesar de que en ese momento las tasas de seroconversión son relativamente bajas (89-85%). En estos países la segunda dosis de la vacuna se consigue en menos del 83% y por eso la inmunización no es tan efectiva y siguen apareciendo brotes de sarampión.^{[1][7]}
- En los **países desarrollados**, la probabilidad de que un lactante se exponga al virus del sarampión es baja y se recomienda retrasar la vacunación hasta los 12-15 meses^[6], edad en las que las tasas de seroconversión son superiores al 90%.^[1] En estos países la tasa de segunda vacunación es superior al 95% y por eso se consigue mantener bajo control el sarampión.^[11] En España el sarampión es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO).^[9]

La segunda dosis de la vacuna, por tanto, es la clave para el control de la enfermedad y éste es el gran problema que impide la erradicación del sarampión y por qué de la gran diferencia entre los países desarrollados y los que están en vías de desarrollo respecto a la incidencia de esta enfermedad.

La vacuna contra el sarampión fue aprobada por la FDA en Estados Unidos en el año 1963. Durante los más de 50 años que han pasado, no ha sufrido una gran evolución. Existen varias vacunas que apenas se diferencian entre ellas porque todas están elaboradas con virus vivos atenuados mediante pases del virus del sarampión (procedente de la cepa Edmonton) por diferentes cultivos celulares que se realizan en fibroblastos de embriones de pollo. La cepa Edmonton fue aislada en 1954 por Enders y Peebles procedente de secreciones de la garganta del paciente que dio nombre a la cepa. Después de un total de 72 pases celulares, se introdujeron los virus atenuados en monos, a los que cinco meses después se les inyectó el virus el sarampión sin atenuar. Los monos presentaron resistencia a desarrollar la enfermedad y así se confirmó la protección conferida por la cepa atenuada. Después de reformular la vacuna para evitar la mayoría de las reacciones clínicas adversas, **la vacuna del sarampión llegó a España en el año 1978.** [9]

IMPORTANCIA DE LA VACUNA DEL SARAMPIÓN. EL ANTES Y EL DESPUÉS. En 1970, cuando todavía no estaba generalizada la vacunación, el sarampión causó cerca de 2,6 millones de muertes a nivel mundial, con una letalidad de 10 muertes cada 1000 casos. [4] Como se observa en la figura 4 en las gráficas del año 1980, justo antes de la generalización de la vacuna, el sarampión afectaba prácticamente a la totalidad de la población mundial en algún momento de la vida: se estima que, al llegar a los 6 años de edad, el 50% de los niños habían pasado ya por el sarampión y que esa cifra aumentaba hasta un 90% al cumplir los 15 años. Se producían epidemias a nivel mundial cada 2 o 3 años. La campaña masiva de vacunación organizada por la OMS ha hecho posible que desde el año 2000 unos 1800 millones de niños hayan sido vacunados en los países en vías de desarrollo [10] y se ha reducido la mortalidad por sarampión en un 79% (año 2015). [1][4][7] Ese mismo año 2000, el 73% de la población mundial recibió como mínimo una dosis de la vacuna antes de cumplir el año de vida y esta cifra aumenta cada año (en el 2014 el porcentaje fue del 85%). [1] La vacuna contra el sarampión es una de las mejores inversiones en Salud Pública: gracias a ella se han evitado 17,1 millones de muertes a nivel mundial. Esta vacuna salva más vidas por coste unitario que ninguna otra medida sanitaria. [1] [7] [10]

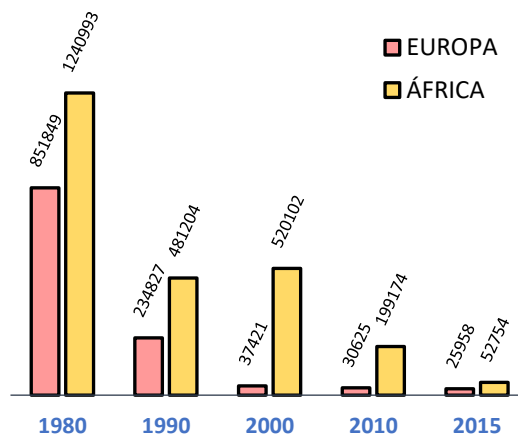


Figura 4. Evolución del número de casos de sarampión desde 1980 hasta 2015.

En España la incidencia en el año 1972 era de 520,18 casos por cada 100.000 habitantes. Esta cifra ha pasado a ser de 0,20 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2015. ^[9]

6.2. LA VACUNA FRENTE A LA MENINGITIS MENINGOCÓCICA

Desde hace más de 30 años está disponible una vacuna inactiva a base de polisacáridos meningocócicos para los serotipos A, C, Y y W135, ^[2] pero no se ha podido desarrollar vacunas contra el serogrupo B a base de polisacáridos por el mimetismo antigénico que tienen con polisacáridos del tejido nervioso humano (en 2014 surgió la primera vacuna frente al serotipo B a base de proteínas, pero aún no está introducida en los calendarios de vacunación sistemática). El problema de estas tradicionales vacunas de polisacáridos es que no confieren protección duradera en menores de dos años, por lo que no se utilizan en los programas de vacunación de lactantes. La vacuna que se utiliza es una **vacuna conjugada frente al serotipo C**, que es el más importante en países como España. ^[2] Algunas de las ventajas de esta vacuna conjugada frente a la vacuna de polisacáridos son: *a)* induce una respuesta inmune superior y más duradera; *b)* reduce el transporte de la bacteria en la garganta de portadores sanos y, por tanto, la transmisión; *c)* protege también a familiares de la persona vacunada y se limita el contacto de la bacteria con sujetos susceptibles; *d)* tiene un precio inferior al resto de las vacunas antimeningocócicas existentes (vacunar a una persona cuesta 0,50 dólares americanos); *e)* es potencialmente efectiva en menores de dos años y *f)* es termoestable ^[2] ^[3] y eso facilita el éxito en las campañas de vacunación.

En España, la enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria, urgente e individual y se registra por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). La vacuna frente al meningococo del grupo C se administra vía intramuscular y se introdujo en los calendarios de vacunación sistemática de España en el año 2000. Tras la reducción de los casos de enfermedad causada por el serogrupo C de *Neisseria meningitidis* como resultado de la introducción de esta vacuna, el serogrupo B del meningococo es la causa más frecuente de meningitis bacteriana y septicemia en España. Todos los calendarios españoles oficiales incluyen 3 o 4 dosis de vacuna frente al meningococo C, comenzando su administración a los 2-4 meses de edad. A partir de 2014 la pauta de administración se extiende, con una dosis de refuerzo a los 12 meses y una última a los 12 años. ^[6] En situaciones normales, esta vacuna no se recomienda en adultos. No obstante, es conveniente la vacunación de niños y jóvenes procedentes de otros países.

IMPORTANCIA DE LAS VACUNAS FRENTE A LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA.

EL ANTES Y EL DESPUÉS. Entre los años 1980 y 1990 el meningococo del grupo C provocó varios brotes de casos en Australia, Canadá, Estados Unidos y en varios países europeos, afectando con

frecuencia a adolescentes y adultos jóvenes. ^[3] En África y Asia la meningitis meningocócica a través de grandes brotes epidémicos afectaba a una gran parte de la población. Destacan las epidemias ocurridas en los años 1996-1997 y 2000-2001, donde la bacteria *Neisseria meningitidis* llegó a producir 250.000 casos y 25.000 muertes en África. ^[3] Actualmente, tras la implantación de la vacuna de forma sistemática en los calendarios de vacunación en el año 2000 y tras el desarrollo de iniciativas de inmunización masiva en África por parte de la OMS, la mortalidad mundial por meningitis meningocócica se sitúa en un 5-8% mientras que en África se acerca más al 10%. ^[3] Aunque la meningitis meningocócica aparece con frecuencia en forma de casos esporádicos o en pequeños brotes epidémicos, en algunas regiones esta situación endémica se puede alternar con epidemias imprevisibles que son devastadoras. En África subsahariana se registran tasas de incidencias de hasta 1000 casos por 100.000 habitantes. ^[3] En el año 2015 la incidencia de meningitis meningocócica en Europa era de 0,77 casos cada 100000 habitantes ^[12] y en España 0,93 casos cada 100000 habitantes. En los países desarrollados la bacteria continúa apareciendo en la nasofaringe de portadores (sobre todo niños y adultos jóvenes) en un 5-15% de la población, pero la incidencia de la enfermedad ha disminuido muchísimo, hasta el punto en que apenas se notifican casos, ^[12] tal y como se puede observar en el gráfico de la figura 5.

PROYECTO DE ERRADICACIÓN DEL SEROTIPO A. INICIATIVAS DE LA OMS. En el año 2000, a raíz de las devastadoras epidemias que se produjeron entre 1996 y 1997, la OMS concluyó que la meningitis meningocócica era un problema prioritario de salud global y se diseñó un Proyecto de Vacunación frente a la Meningitis (*Meningitis Vaccine Project, MVP*) cuyo objetivo es la eliminación de las epidemias de meningitis del grupo A en África. ^[2]^[3] En el año 2010 se introdujo en algunas regiones de África por primera vez una nueva vacuna conjugada contra los meningococos del grupo A, que estaba destinada a personas entre 1 y 29 años de edad. Con la introducción de la nueva vacuna conjugada contra los meningococos del grupo A, la OMS impulsa una estrategia que comprende la preparación, prevención y respuesta frente a las epidemias. Este proyecto terminó el 31 de diciembre del 2014 pero se continúa trabajando en los mismos objetivos. ^[2] A fecha de junio del 2015, esa vacuna se había administrado a 220 millones de personas en 16 países africanos ^[2] y, como se puede observar en el gráfico de la figura 5, ha tenido una importante repercusión en la incidencia de la región de África, aunque aún nos encontramos lejos del objetivo de la erradicación.

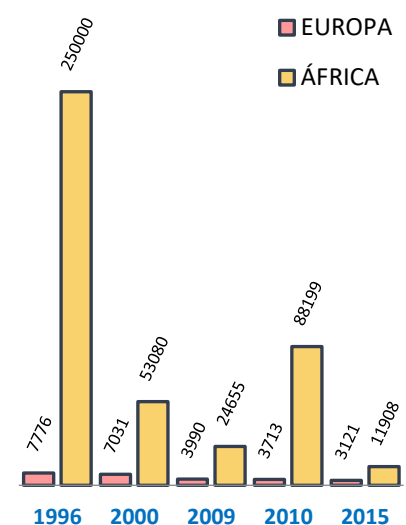


Figura 5. Evolución en el número de casos de enfermedad meningocócica.

6.3. MOVIMIENTOS ANTIVACUNAS Y CONSECUENCIAS EN LA SALUD PÚBLICA

En los últimos años ha aumentado de forma desafiante la presencia de colectivos antivacunas. La OMS ha denunciado que estas personas, que rechazan la inmunización tanto para sí mismas como para sus hijos, representan una amenaza para los países que intentan aplicar programas de vacunación que resulten eficaces en su población. Por esta razón, desde septiembre de 2015, esta organización ha puesto en marcha una campaña a gran escala para concienciar a los ciudadanos de ser inmunizados. Cada año se registran 1,5 millones de muertes infantiles por enfermedades que pueden ser evitadas por vacunas ya disponibles, pero esto ocurre principalmente porque uno de cada cinco niños en el mundo todavía no tiene acceso a estos medicamentos. Los movimientos antivacunas afectan principalmente a los países desarrollados, pero no de forma exclusiva, ya que se están extendiendo a países con menos recursos como consecuencia de la globalización. Este rechazo se debe a diferentes factores, entre los que destacan la falta de información, la desconfianza alimentada por falsos rumores sin ninguna base científica acerca de posibles reacciones adversas y el precio de las vacunas. ^[16]

Las consecuencias del movimiento antivacunas afectan directamente a la Salud Pública porque ponen un peligro, no sólo la inmunidad individual de las personas con estas creencias, sino también la inmunidad de grupo, que únicamente es eficaz cuando se alcanzan elevadas tasas de vacunación dentro de una población. Es por eso que hoy en día surgen casos de ciertas enfermedades que estaban controladas gracias a la vacunación sistemática. Y no sólo casos aislados, sino que aparecen epidemias que se podrían evitar sin ninguna dificultad gracias a la existencia de la vacuna (por ejemplo, la epidemia de sarampión del 2011 en Francia). El aumento en la incidencia de estas enfermedades supone un mayor coste económico destinado a tratar estas enfermedades, si es que existe tratamiento. ^[16] Cabe destacar que la vacunación es la única forma de erradicar ciertas enfermedades transmisibles, (con todos los beneficios que esto conllevaría) y los movimientos antivacunas suponen una gran dificultad a la hora de trabajar hacia ese objetivo. ^[16]

7. CONCLUSIONES

- El virus del sarampión y la bacteria *Neisseria meningitidis* son los dos microorganismos responsables de producir el sarampión y la meningitis meningocócica, dos enfermedades de distribución mundial, características de la infancia y que pueden resultar mortales.
- Se observa un paralelismo en las características clave de ambas enfermedades a la hora de enfrentarnos a ellas: *a)* el ser humano es el único hospedador que existe y *b)* resulta muy difícil

controlar la transmisión (que se hace a través de secreciones respiratorias durante el periodo de incubación donde sólo aparecen síntomas inespecíficos, similares a un catarro).

- La vacunación sistemática es una medida de protección individual y poblacional (gracias al fenómeno de la inmunidad de grupo) muy eficaz, segura y económica.
- Gracias a que las dos enfermedades cuentan desde hace muchos años con una vacuna de eficacia y seguridad demostrada, la única estrategia posible para controlar el sarampión y la meningitis meningocócica es cortar su transmisión proporcionando inmunidad artificial a través de la vacunación generalizada.
- Actualmente, en África la cobertura de la vacuna frente al sarampión es del 78% mientras que en Europa supera el 96%. Se necesita una cobertura de vacunación mínima del 95% para estimular la inmunidad de grupo en una población. Es por ello que en Europa esta enfermedad está controlada y, sin embargo, en África el sarampión sigue teniendo una importancia (incidencia, mortalidad) muy elevada.
- En Europa se han alcanzado tasas de incidencia de meningitis mínimas gracias a la vacunación sistemática frente al meningococo C (vacuna conjugada), pero los grandes brotes epidémicos a nivel mundial se producen por el serotipo A, endémico del “cinturón de la meningitis” debido a que, para inducir un título protector de anticuerpos, se deben recibir mínimo 4 dosis de vacuna antimeningococo A en los 5 primeros años de vida, pauta que no se cumple.
- Si la brecha entre países desarrollados y en vías de desarrollo se cerrase y se alcanzasen coberturas de vacunación para estas dos enfermedades lo suficientemente elevadas en todas las regiones del mundo, se cortaría la transmisión de ambas y sería factible la erradicación del sarampión y la meningitis meningocócica en un futuro.
- **“Hay algo que da más miedo que las vacunas: no tenerlas”** (*Médicos sin Fronteras*, 2016). Con este lema, a modo de conclusión final de este Trabajo de Fin de Grado, se busca resaltar la importancia que tiene la vacunación en el control de estas dos enfermedades. En los últimos años la OMS ha puesto en marcha campañas de vacunación masiva pero los colectivos antivacunas se han hecho más presentes y con ello se ha retrocedido en el camino de la futura erradicación del sarampión y de la meningitis meningocócica. Todos los esfuerzos deben ir encaminados hacia -y no en contra de- un objetivo que, indiscutiblemente, nos beneficia a todos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Nota Descriptiva del Sarampión. [Internet]. Who.int. 2017 [cited 30 May 2017]. Available from: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
2. OMS | Nota Descriptiva N°141. Meningitis meningocócica. [Internet]. Who.int. 2015 [cited 30 May 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/>
3. Documento de posición de la OMS. *Vacunas antimeningocócicas: vacunas de polisacáridos y vacunas conjugadas de polisacáridos*. [Internet]. Who.int. Available from: http://www.who.int/immunization/Meningitis_spanish.pdf
4. Documento de posición de la OMS. *Vacunas contra el sarampión*. [Internet] Who.int.2009 [cited 30 May 2017] Available from http://www.who.int/immunization/WER_35_Measles_Position_paper_Spanish_25Sep_09.pdf?ua=1
5. CDC. *For parents: vaccines for your children* [Internet]. CDC. Int. 2016 [cited 30 May 2017] Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/child/measles-sp.html>
6. Calendario de vacunación recomendado para el año 2016 [Internet]. [cited 30 May 2017]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2016.pdf>
7. OMS/CCPE/GAVI/UNICEF. Comunicado de prensa conjunto 10/11/16. *Vacuna frente al sarampión*. [Internet] Int.2016. [cited 30 May 2017] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/measles-children-death/es/>
8. Arrazola Martínez M, de Juanes Pardo J, García de Codes Ilario A. *Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015; 33(1):58-65.
9. Instituto de Salud Carlos III. *Plan Estratégico de Eliminación del sarampión y la rubeola en España*. [Internet] [cited 30 May 2017]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/plan-eliminacion-sarampion-rubeola-espana.shtml>
10. OMS. *Erradicación Mundial del Sarampión*. [Internet] OMS.int.5/03/2010. [cited 30 May 2017] Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_18-sp.pdf
11. ECDC. *Measles and rubella monitoring reports*. [Internet] [cited 30 May 2017] Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/vpd/Pages/emmo.aspx
12. ECDC. *Annual epidemiological report* [Internet 07/07/2016] [cited 30 May 2017] Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/meningococcal/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx>
13. Rev. Esp. Salud Pública. N°4 julio-agosto 2015. *Vigilancia Epidemiológica en España del sarampión, rubéola y el síndrome de rubéola congénita*.
14. Prof. Norman Noah, Brian Henderson. *Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/2000*. Communicable Disease Surveillance Centre.
15. ECDC. *Outbreak of invasive meningococcal disease in the EU associated with a mass gathering event, the 23rd World Scout Jamboree, in Japan. 21 August 2015* [Internet] Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Meningococcal-disease-scouts-EU-August-2015.pdf>
16. OMS. Preguntas y respuestas. Marzo 2016. *Mitos y verdades sobre la vacunación*. Available from: <http://www.who.int/features/qa/84/es/>
17. G. Prats. *Microbiología y Parasitología Médicas. 1ª edición. Ed. Médica Panamericana*
18. Murray, Rosenthal, Pfaller. *Microbiología médica. 7ª edición. Ed. Elsevier Saunders*.
19. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Ed. Panamericana*.