



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**VACUNAS DE LA POLIOMIELITIS Y
LA MENINGITIS: PASADO, PRESENTE Y
FUTURO**

Autor: María Marrón Barrero

Tutor: Dña. Rosalía Diez Orejas

Convocatoria: Febrero 2017

RESUMEN:

La poliomiелitis y la meningitis son dos enfermedades infecciosas contagiosas que a pesar de ser producidas agentes etiológicos diferentes, un virus (*Poliovirus*) y una bacteria (*N.meningitidis*) respectivamente, comparten la cualidad ser causantes de un gran número de muertes a nivel mundial a lo largo de la historia, especialmente entre la población infantil. Se trata de dos enfermedades importantes no sólo por su alta incidencia sino por la tasa de mortalidad infantil que produce la meningitis y las graves secuelas sobre la movilidad que acarrea la poliomiелitis. El desarrollo y conocimiento sobre vacunas y su capacidad de generar memoria inmunitaria de protección tras su administración han sido los responsables de mejorar dicha situación a través de campañas de vacunación e inclusión de dichas vacunas en los calendarios vacunales de muchos países lo que ha generado un gran descenso de los casos de polio y meningitis. Gracias al inicio de la vacunación frente a ambas enfermedades, su morbi-mortalidad ha disminuido de manera considerable, y también su incidencia, encontrándose hoy día la polio cerca de ser erradicada gracias a las características tanto del *Poliovirus* como de la vacuna, y la meningitis en sus niveles más bajos jamás registrados.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos. Estas enfermedades pueden transmitirse, directamente ó indirectamente al hombre desde un reservorio humano (enfermedad contagiosa) animal o ambiental (1).

Estos patógenos deben superar las barreras del sistema inmunitario (SI) para lograr causar la enfermedad. El SI es un sistema específico encargado de defender al cuerpo de enfermedades e infecciones, reconociendo los microorganismos como un agente extraño, impropio del organismo (gracias al fenómeno de tolerancia) y actuando contra ellos (2)(3).

El SI es el encargado de, a la llegada de un patógeno, reconocerlo y desarrollar una defensa contra él, que es lo que conocemos como respuesta inmune. Esta respuesta consta de dos componentes, una primera línea de defensa constituida por la inmunidad innata y una respuesta específica que es la inmunidad adaptativa. La primera trata de impedir la colonización y proliferación del microorganismo a través de la inflamación,

proceso que intentará localizar la infección en un punto concreto del cuerpo sin que se propague: lo consigue a través de un aumento de la permeabilidad capilar y migración de leucocitos desde la sangre a la zona afectada a través de cambios estructurales en los capilares sanguíneos, que permiten el paso de los leucocitos desde la sangre al tejido. Además de las barreras epiteliales que actúan como barrera física frente a la entrada del patógeno y son responsables de la síntesis de péptidos antibióticos, la inmunidad innata actúa a través de una serie de moléculas y células efectoras que alcanzan el sitio de infección reconociendo el patógeno y tratando de eliminarlo: las células dendríticas son las encargadas de transportar los antígenos microbianos y posteriormente actuar como células presentadoras de antígeno (APC); los neutrofilos son los primeros en llegar a la zona de infección, seguidos de los macrófagos, ambos tratarán de eliminar el patógeno a través de la secreción de citoquinas y la fagocitosis; las células Natural Killer (NK) por su parte desempeñan la función de lisar células infectadas y activar macrófagos. La inmunidad adaptativa es específica para cada patógeno y la responsable de generar memoria frente a cada uno de ellos, consta de un componente celular y otro humoral que actúan de manera conjunta a través de linfocitos T y B respectivamente. La respuesta adaptativa comienza con la activación de los linfocitos T (LT) vírgenes a LT efectores, activación que se produce por el contacto entre el LT y el antígeno que es presentado por las APC. Esta activación se produce en los órganos linfoides secundarios (en los ganglios linfáticos en la mayoría de las ocasiones) de donde tras su expansión clonal los LT salen a circulación hasta llegar al foco de infección como LT efectores. Existen dos subpoblaciones de LT: los helper encargados de secretar citoquinas que activan tipos celulares como los macrófagos, y los citolíticos cuya misión es la de lisar células infectadas. La inmunidad humoral, está mediada por linfocitos B (LB), que en presencia del antígeno se diferencian a células plasmáticas encargadas de secretar distintos isotipos de inmunoglobulinas (Ig) específicas de cada microorganismo. Estos anticuerpos (Ac) tienen las funciones de neutralizar el microorganismo, mediar su opsonización y fagocitosis y de activar el complemento (3)(4)(5).

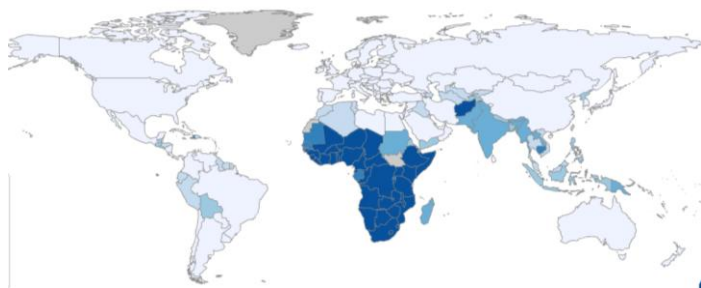
Esta respuesta inmune consigue en muchas infecciones eliminar el patógeno, y con la disminución de los niveles de antígeno en el cuerpo sobreviene un periodo de contracción tras el que permanecen en el organismo gracias a esta inmunización Ac circulantes junto a LT y LB de memoria que ante un segundo contacto con el microorganismo sufrirán una expansión clonal y diferenciación, esta vez de una manera

mucho más rápida y efectiva gracias a su especificidad contra ese antígeno. Esta es la finalidad de las vacunas, mimetizar al antígeno y así generar en el cuerpo células de memoria preparadas para actuar de manera eficaz frente a ese agente infeccioso, evitando sufrir la enfermedad (5).

Cada año mueren en el mundo según datos de la OMS unos 10,5 millones de niños menores de cinco años y son las enfermedades infecciosas una de las principales causas de morbi/mortalidad a nivel mundial. Aunque en el primer mundo hoy día son las enfermedades crónicas las responsables de la mayoría de las muertes, en los países en vías de desarrollo siguen siéndolo las enfermedades infecciosas debido, en la mayoría de los casos, a la malnutrición que agudiza la vulnerabilidad de un huésped susceptible de ser infectado (6)(7).

La epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de eventos (especialmente enfermedades) relacionados con la salud cuyo fin es el de controlar problemas de salud. Gracias a ella conocemos el número de casos de determinada enfermedad en un país lo que ayuda a clasificarla como endémica ó epidémica. Una enfermedad es endémica si afecta de forma permanente ó en determinados periodos a una región concreta, de manera que se trata de enfermedades con una morbilidad (número de personas que enferman en un lugar y periodo determinados en relación a la población total) constante. Una enfermedad endémica pueden cursar con brotes epidémicos ó incluso convertirse en una epidemia, definiéndose esta como la aparición de casos de una enfermedad con una frecuencia que claramente rebasa la incidencia normal de la enfermedad en una región determinada.

La incidencia de las enfermedades infecciosas es preocupante a día de hoy, sobre todo, en regiones como África, y en menor medida el Sudeste Asiático. Por el contrario, en países del Pacífico Occidental, Europa y América del Norte estas enfermedades ocurren con mucha menor frecuencia como vemos en la Figura 1, en la



que el color se intensifica con el aumento de la incidencia (8).

Figura 1. Incidencia mundial de enfermedades transmisibles según el atlas mundial de la salud en 2008 (similar a la actual). (8)

La alta incidencia (número de casos nuevos en una población y tiempo determinados) de estas enfermedades infecciosas puede ser controlada, y reducida, actuando a tres niveles: sobre el foco de infección, la vía de transmisión ó sobre el hospedador susceptible. Hoy día se sabe, que este último tipo de profilaxis es la más útil a la hora de prevenir enfermedades infecciosas y se consigue a través de la vacunación, logrando con ella un aumento de la competencia inmunitaria del individuo susceptible que se traduce en una disminución de la incidencia de la enfermedad. Una vacuna es cualquier preparación destinada a generar inmunidad humoral y celular contra una enfermedad (9), y existen varios tipos: las vacunas de microorganismos vivos atenuados está constituida por microorganismos que han sido debilitados perdiendo así su virulencia y por tanto siendo incapaces de causar la enfermedad, induce una respuesta inmunitaria intensa y de larga duración similar a la producida por la infección natural, en general una sola dosis conferirá inmunidad tanto humoral como celular; las vacunas de microorganismos muertos (ó inactivados) se obtiene por inactivación de los microorganismos a través de procedimientos químicos ó físicos, en general son más estables y seguras que las anteriores pero producen una respuesta inmunitaria de menor intensidad y duración (fundamentalmente de tipo humoral) y requieren por ello de adyuvantes que aumenten su inmunogenicidad así como de varias dosis de primovacunación y dosis de refuerzo; y las vacunas fragmentadas (ó de subunidades) que contienen sólo los antígenos que mejor respuesta inmunitaria producen, no el microorganismo entero, evitando con ello gran número de reacciones adversas causados por otros componentes de los microorganismos (10). Estos preparados vacunales producirán en el cuerpo una respuesta protectora de memoria gracias a su carácter antigénico, inmunizando así al huésped frente a dicho patógeno.

A través de las vacunas se consigue un control de las enfermedades, especialmente importante en el caso de las contagiosas por su implicación en la aparición de epidemias, mientras que para llegar a una meta más exigente, se habla de erradicación de una enfermedad para lo cual hay que haberla eliminado por completo (11). Hoy día sólo se ha logrado erradicar la viruela, en 1980, aunque la poliomielitis ya está en vías de erradicación. El motivo de que sólo una enfermedad infecciosa haya sido erradicada reside en que muy pocas enfermedades cumplen los requisitos necesarios para lograr esa meta, pues debe tratarse de enfermedades cuyos síntomas sean visibles e identificables alertando así de su presencia, deben tener un periodo de incubación breve, su único

reservorio debe ser humano, y su agente causante debe carecer de variación antigénica. Además para ser erradicada una enfermedad debe contar con una vacuna contra ella, esta debe ser barata, fácil de administrar, capaz de conferir una protección de larga duración y permitir una alta cobertura vacunal (siendo esta el porcentaje de personas al que se administra la vacuna) responsable de una inmunidad de grupo disminuyendo al máximo el número de hospedadores susceptibles de ser contagiados (12).

La polio y la meningitis son dos enfermedades contagiosas cuyo único reservorio es el hombre lo que las hace susceptibles de ser erradicadas a través de la vacunación.

La **poliomiелitis** es una enfermedad infecciosa y contagiosa que afecta principalmente a la población menor de 5 años y que aunque en la mayoría de los casos da lugar a una infección subclínica puede ser causa de muerte o importantes secuelas. Es producida por el *Poliovirus*, un Enterovirus de la familia *Picornaviridae*. Se trata de un virus de ARN (+) monocatenario, de pequeño tamaño y de simetría icosaédrica, encerrado en una cápside cuya función es la de protegerlo y darle estructura (13). Existen tres serotipos de *Poliovirus* salvaje (en su forma natural): los serotipos 1 (VP1), 2 (VP2) y 3 (VP3), cada uno de los cuales tiene en su cápside una proteína ligeramente distinta. El serotipo VP1 es más incidente en países en vías de desarrollo y es la cepa más difundida mientras que el VP3 es incidente en países desarrollados; el VP2 ha sido eliminado en 1999 (14).

La poliomiелitis se transmite entre personas, principalmente vía fecal-oral a través de alimentos y agua contaminados, penetra por la cavidad oral y se multiplica en el intestino (sus células diana), desde donde es expulsado vía fecal durante 4-6 semanas consiguiendo así propagarse (15). En el primer día la infección el virus ya se multiplica en el intestino produciendo una viremia primaria, que de no ser interrumpida a través de la respuesta inmune se extenderá a sangre donde se produce una viremia secundaria responsable de la infección clínica por dirigir los virus hacia órganos por los que tiene tropismo, entre ellos el Sistema Nervioso Central (SNC) produciendo así una poliomiелitis parálitica irreversible (generalmente en las piernas) que incapacita en mayor o menor medida a quien la padece, y que aunque no se produce con alta frecuencia es la principal secuela de la polio (16)(17).

Con la llegada del patógeno al cuerpo, se genera una respuesta inmunitaria que tratará de abatirlo, respuesta de tipo humoral creando anticuerpos tipo IgM, IgG de larga duración después, y en este caso también tipo IgA (predominante en la secreción de mucosas y por tanto importante por ser el tracto digestivo el lugar de multiplicación del virus); y una respuesta celular de clones citotóxicos encargados de lisar las células infectadas. Respuesta que en algunos casos logra evadir el *Poliovirus*, consiguiendo producir la parálisis parálisis.

En el 72% de los casos de poliomiелitis son asintomáticos (portadores sanos, es decir, portadores de gérmenes que no padecen la enfermedad pero sí la transmiten), mientras que en el resto dará lugar a una serie de manifestaciones tras un periodo de incubación de 7-21 días, diferentes según se vea afectado ó no el SNC. En un 24% de los infectados tendrá lugar una polio abortiva con un pico de fiebre que se verá resuelta en menos de una semana, mientras que tan sólo en aproximadamente un 4% de los casos se ve afectado el SNC: de estos entre un 1-5% sufrirá una polio no paralítica con rigidez, que será resuelta de 2 a 10 días, mientras que un 1% de los sujetos padecerá polio paralítica como resultado a un daño de las neuronas motoras responsables de inervar el músculo esquelético atrofiándolos de manera irreversible y causando en las extremidades una parálisis flácida y deformaciones. Entre un 0.1 y un 1% de los infectados sufrirá una parálisis de los músculos respiratorios dando la muerte (18). Existe además, lo que se conoce como síndrome postpoliomiелítico (SPP), secuela que afecta entre un 25-40% de los supervivientes de polio décadas después de su recuperación, causante de una debilidad muscular y dolor por deterioro de las articulaciones cuyo desenlace no suele ser fatal pero sí incapacitante (19).

Actualmente la poliomiелitis es endémica tan sólo en Afganistán y Pakistán, pues el número de casos de esta enfermedad ha disminuido en más de un 99% tras el lanzamiento de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomiелitis que se está llevando a cabo a través de las campañas de vacunación (20).

La **meningitis meningocócica** es una infección bacteriana grave de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal, puede causar importantes daños cerebrales y es mortal en el 50% de los casos no tratados (21). Su agente etiológico es *N.meningitidis*, un diplococo gram negativo, aeróbico e inmóvil, no esporulado, con pili y envuelto en una cápsula de polisacáridos responsable de su patogenicidad.

La bacteria, y por tanto la enfermedad, se transmite de persona a persona a través de gotículas de las secreciones respiratorias, contagio que favorece la aparición de brotes epidémicos (característicos de la enfermedad) con hacinamientos o conglomerados de gente. Su periodo de incubación medio es de 4 días y es el hombre su único reservorio. El proceso patogénico comienza con la adherencia de la bacteria a las microvellosidades de la nasofaringe, donde se multiplica y permanece en la gran mayoría de los casos, siendo estos portadores sanos (10-20% de la población). En un bajo porcentaje de sujetos el meningococo penetra la mucosa llegando a torrente sanguíneo, superando las defensas del organismo y propagándose al cerebro produciendo meningitis. La permanencia de las bacterias en el torrente sanguíneo da lugar a una sepsis de pronóstico más grave y responsable de una muerte rápida (21).

Los síntomas más frecuentes de la meningitis son fiebre, cefalea, vómitos, rigidez de nuca y confusión, en caso de sepsis se dan erupción cutánea hemorrágica y colapso circulatorio rápido. Se trata de una enfermedad grave, pues además de tratarse de una patología que afecta a la población infantil, un alto porcentaje de los casos (hasta el 50%) resulta en muerte, y un 10-20% de los supervivientes sufrirá daños cerebrales, sordera o discapacidad de aprendizaje entre otras secuelas. (21)

N.meningitidis se clasifica en serogrupos de acuerdo a la reactividad inmunológica de su polisacárido capsular: a pesar de existir 12 serogrupos, la mayoría de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo son causados por los serogrupos A, B, C, W135 e Y (22). Se trata de un microorganismo que produce epidemias en todo el mundo, pero es en el “cinturón de la meningitis” (desde el oeste de Senegal hasta el este de Etiopía) donde se asienta la mayor carga de meningitis. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica están causados por los serogrupos A, B y C; con menor frecuencia se produce infección por los serogrupos Y y X y el serogrupo W135 comienza últimamente a resultar preocupante. El serogrupo A es el responsable de la mayoría de las epidemias que se dan en el cinturón de la meningitis mientras que los grupos B y C lo son en el resto del mundo como se refleja en las Figura 2 y 3.

Con la introducción de la vacuna se ha visto un gran descenso en la incidencia de la meningitis como se reflejará en la discusión, especialmente la producida por el serogrupo A, pues la inmunización conseguida con la vacuna, es el medio más efectivo para combatir una enfermedad con tan elevado número de portadores (21)(23).

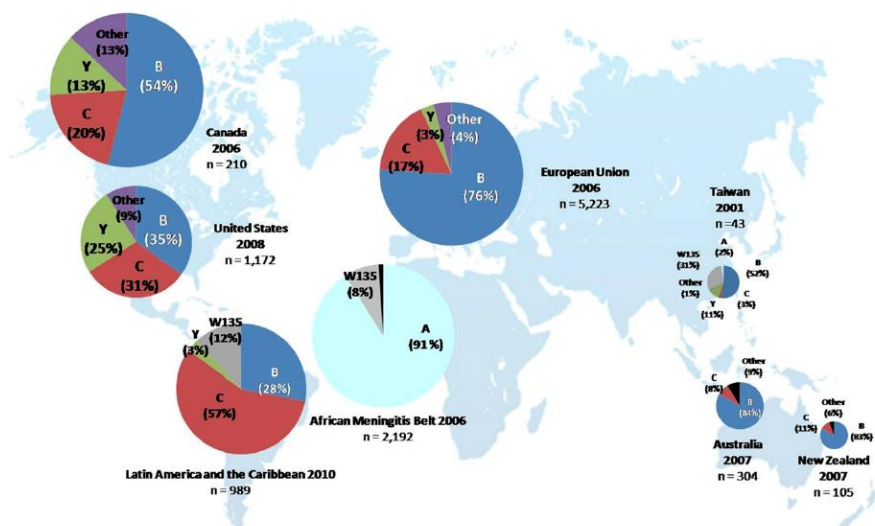


Figura 2. Proporción de enfermedad meningocócica por serogrupo y región geográfica en 2014 (24)

ZONA GEOGRÁFICA	CASOS	%A	%B	%C	%Y	%W135	%OTRO
Canadá	210		54	20	13		13
EEUU	1172		35	31	25		9
Latinoamérica y Caribe	989		28	57	3	12	
Cinturón meningitis	2192		1				8
Unión Europea	5223		76	17	3		4
Taiwan	43		2	52	3	11	31
Australia	304			84	8		9
Nueva Zelanda	105			83	11		6

Figura 3. Datos ampliados de la Figura 2

OBJETIVOS:

El objetivo global del trabajo es la comparativa de las vacunas de la poliomiелitis y la meningitis, dejando constancia de su efectividad y necesidad para el control de estas enfermedades infecciosas graves, especialmente entre la población infantil. Más concretamente los objetivos son:

- Contextualizar la gravedad de dos enfermedades infecciosas: poliomiелitis y meningitis meningocócica.
- Demostrar la importancia del control y prevención de la polio y la meningitis a través del uso vacunas.
- Estudiar y comparar las vacunas frente a cada una de estas dos enfermedades con sus ventajas e inconvenientes.
- Analizar el cambio epidemiológico sufrido por la poliomiелitis y la meningitis a nivel mundial y nacional gracias a la vacunación y los motivos de que la polio esté próxima a ser erradicada.

METODOLOGÍA:

El trabajo se basa en una revisión bibliográfica de diversas bases de datos como World Health Organization (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Comité Asesor de Vacunas (CAV), Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Red Nacional de Vigilancia

Epidemiológica (RENAVE) del instituto de Salud Carlos III. Además se han consultado diferentes libros de inmunología y vacunología y varios artículos on-line procedentes de Google académico y PubMed.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Las vacunas, son preparados destinados a generar en los individuos una inmunidad artificial activa que les permita hacer frente a las enfermedades infecciosas. La vacunación logra lo que se conoce como inmunidad de grupo o colectiva: “protección de una determinada población ante una infección debido a la presencia de un elevado porcentaje de individuos inmunes en la misma” que es la responsable de la disminución del número de sujetos susceptibles de ser infectados y por tanto del bloqueo de la transmisión del agente infeccioso, objetivo final de la vacunación (25).

- **Poliomiелitis:**

Situación epidemiológica de la poliomiелitis y necesidad de la vacuna: Los casos de poliomiелitis han disminuido en más de un 99% a nivel mundial gracias a la vacunación: de los 350.000 casos estimados en 1988 en más de 125 países endémicos, a los 74 notificados en 2015 (año en el que el 86% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de la vacuna antipoliomiелítica, lo que es una buena cobertura vacunal). Esta reducción es la consecuencia de los esfuerzos mundiales por erradicar la enfermedad, que ya ha sido eliminada de todos los países salvo Afganistán y Pakistán según datos de la OMS en Septiembre de 2016 (26)(27).

En Europa la primera epidemia de poliomiелitis se dio en Suecia en el año 1881, seguida de una gran expansión de la enfermedad durante las décadas de los 30 y 40 que alcanzó no sólo países europeos sino otros como EEUU y Canadá. La disponibilidad de la vacuna inyectable frente a polio descubierta por Jonas Salk primero (año 1955) y la vacuna antipoliomiелítica oral de Albert Sabin después (a partir del año 1961) supusieron el final de la enfermedad, declarándose en 2002 Europa libre de poliomiелitis. En España, aunque se había dispuesto de vacunas inyectables a finales de los años 50, el número de dosis fue escaso para tener repercusión epidemiológica y la eficacia no fue la adecuada por lo que en el año 1963 se comenzó la vacunación con la vacuna oral que dio como resultado una espectacular caída en la incidencia de poliomiелitis, de la que no hay casos en España desde 1989 como se aprecia en la Figura

4 (28). Esta vacunación es la responsable de interrumpir la circulación de los virus salvajes y conseguir con ello la prevención global de la enfermedad, y es por tanto el medio a través del cual el

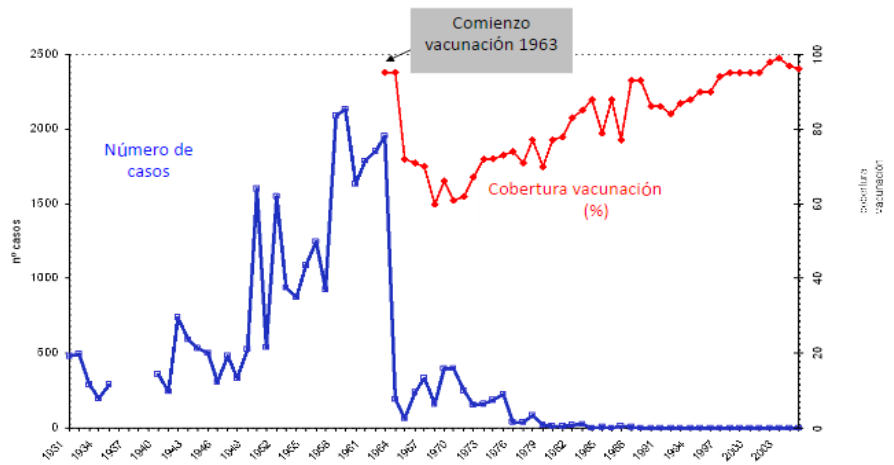


Figura 4. Poliomielitis en España 1931-2005. Incidencia y cobertura vacunal (28)

objetivo de la OMS de erradicar el *Poliovirus* está más cerca que nunca.

Vacunas contra la poliomielitis: Existen como hemos visto, dos vacunas frente a la poliomielitis. La vacuna inactivada frente a la polio (VPI) es una vacuna creada a base de virus inactivados (muertos) con formalina. Se compone de cepas salvajes (aquellas que circulan en la naturaleza) de los tres serotipos de *Poliovirus* (VP1, VP2, VP3), y es administrada vía parenteral. Por componerse de microorganismos muertos esta vacuna es muy segura y podrá ser administrada en personas inmunodeprimidas. La vacunación con VPI confiere inmunidad humoral frente a *Poliovirus* a través de la generación de IgG en sangre encargados de proteger al SN de la invasión y por tanto de la parálisis. En contraposición, esta vacuna inactivada presenta como inconvenientes su alto coste, la dificultad que supone su administración vía parenteral desde un punto de vista de aplicación masiva por sus condiciones de esterilidad y la necesidad de personal sanitario que la administre, y que no confiere inmunidad a nivel de la mucosa intestinal por no generar IgA, no impidiéndose por tanto la colonización de las cepas de *Poliovirus* en el intestino por lo que este continuará su transmisión por heces (10)(30)(31).

En cuanto a la VPO, se trata de una vacuna que contiene al igual que la anterior los tres tipos de *Poliovirus* pero en este caso serán virus vivos atenuados, y su administración es vía oral en forma de gotas. Esta vacuna presenta una serie de ventajas, y es que además de tratarse de una vacuna barata y que requiere de pocos recursos para su aplicación (lo que la hace ideal para países subdesarrollados), tras su administración induce al igual que la anterior una inmunidad de larga duración pero en este caso se generará inmunidad IgA secretora en mucosas, muy parecida a la producida por la enfermedad, lo que la hace de elección para detener brotes o epidemias pues la

inmunidad a nivel de mucosa intestinal detendrá su multiplicación en el intestino y por tanto su excreción. Durante varias semanas después de la vacunación, el virus empleado para la fabricación de la vacuna (virus vacunal) será excretado en heces, de modo que en zonas de saneamiento insuficiente este puede alcanzar a otras personas no vacunadas, inmunizándolas de manera indirecta, lo que supone otra ventaja de la vacuna.

En contrapartida, la VPO presenta desventajas, pues aunque se trata de una vacuna segura, en determinadas circunstancias puede provocar poliomiélitis parálitica asociada a la vacuna (PAV) recuperando la neurovirulencia por medio de su replicación, hecho que suele asociarse a personas inmunodeprimidas, y comportándose como el virus salvaje causando por tanto la enfermedad poliomiélica. Además, pueden darse casos de polio y brotes por *Poliovirus* derivado de la vacuna (VDPV) en poblaciones no inmunizadas o subinmunizadas, por excreción del virus que circulará en el ambiente un periodo más prolongado de lo normal (al menos 12 meses), tiempo suficiente para sufrir cambios genéticos que le confieran de nuevo virulencia capacidad de producir parálisis ó por darse su replicación en un huésped inmunodeprimido. Si una población está plenamente inmunizada, estará protegida frente a los *Poliovirus* tanto salvajes como de origen vacunal (10)(32)(33).

Situación epidemiológica actual y erradicación de la poliomiélitis en un futuro

próximo: En 1988 ante la situación desesperada de darse anualmente más de 350 000 casos de parálisis poliomiélica en el mundo se estableció la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomiélitis de la OMS, gracias a la cual el número de casos globales de poliomiélitis ha disminuido en más de un 99%, el *Poliovirus* salvaje tipo 2 se erradicó en 1999 y el número de casos debidos a *Poliovirus* tipo 3 está en su nivel histórico más bajo. En la actualidad solo sigue habiendo poliomiélitis en las comunidades más pobres y marginadas (Afganistán y Pakistán), donde acecha a los niños más vulnerables. El objetivo de la Iniciativa es hacer llegar a todos los niños la vacuna antipoliomiélica y ofrecer a las generaciones futuras un mundo sin poliomiélitis (34).

Para mantener la situación libre de polio y evitar la reintroducción del virus en los países en los que ya se ha eliminado, se requiere el mantenimiento de elevadas coberturas de vacunación en todos los niveles geográficos así como mantener activo un sistema de vigilancia de alta calidad, con la finalidad de detectar y descartar de forma rápida y con criterios de calidad, la posible existencia de casos importados de polio.

Ambas vacunas son fundamentales para llevar a cabo este proceso, primero la VPO de fácil acceso para todos los países y cuyo impacto en el organismo es muy similar al producido por la infección natural generando inmunidad local, siendo por ello la vacuna de elección en brotes y países endémicos; y después la VPI que logrará eliminar por completo el *Poliovirus* evitando los casos de VDPV y PAV que es el paso final para la erradicación de la poliomieltis, será de elección por tanto en países ya libres de poliomieltis. La mayoría de los países europeos ya cuentan con la VPI en su calendario vacunal, pues en el año 2003, la OMS recomendó el cambio de la VPO por la VPI. Es en 2004 cuando en España se lleva a cabo la sustitución por lo que actualmente sólo cabe esperar casos importados de polio (causados por *Poliovirus* salvaje, por VDPV o por *Poliovirus* vacunales)

El cumplimiento de los objetivos de coberturas y de calidad del sistema de vigilancia se evalúa anualmente en cada país por un Comité Nacional para la Certificación de la Erradicación de la Polio y por la OMS. España es un país que puede ser considerado de mayor riesgo para la importación, dada su condición de frontera física con el continente africano y por ser uno de los países más visitados. Por ello, es muy importante que el sistema de vigilancia de parálisis flácida aguda (PFA) se mantenga activo y alerta, y con un elevado nivel de calidad, ante la posibilidad de importación tanto de *Poliovirus* salvajes como de VDPV procedentes de países endémicos o de países en los que aún se utiliza la vacuna oral (35)(36).

En España, el último caso de poliomieltis por virus salvaje autóctono ocurrió en 1988. Desde entonces los casos detectado por el sistema de vigilancia epidemiológica corresponden o bien a casos importados, casos asociados a la vacuna o derivados de la vacuna oral (VDPV) como se observa en la Figura 5 (35).

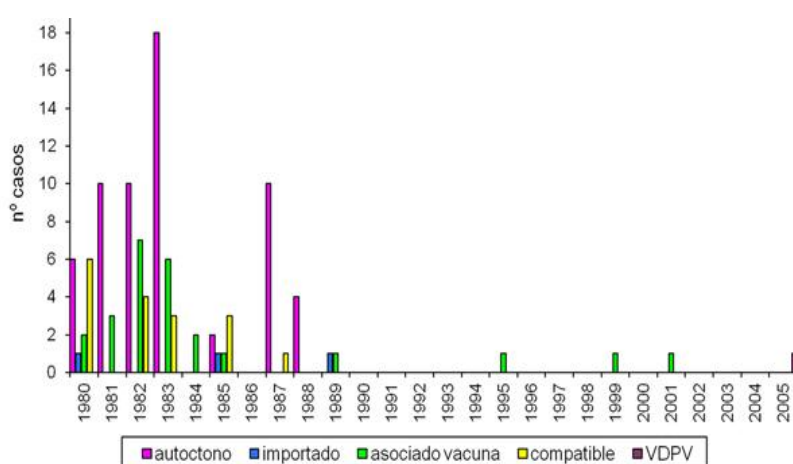


Figura 5. Casos de polio en España 1980-2005 (35)

Aunque la erradicación de la poliomiélitis está cerca (se prevé lograr para el año 2018), aún existen casos en los países endémicos, con lo que ningún país del mundo está a salvo de la polio.

- **Meningitis meningocócica:**

Situación epidemiológica de la meningitis y necesidad de la vacuna: La meningitis meningocócica es una enfermedad de distribución universal y gran impacto sobre la salud pública, según datos aportados por la OMS en 2016 produce 1.2 millones de casos anualmente, de los cuales 135.000 resultan en muerte. Se han descrito en el continente africano epidemias de meningococo desde principios del siglo XX, es en 1996 en el cinturón de la meningitis donde se produce una de las primeras grandes epidemias con 188.341 casos de los cuales 20.000 terminan en muerte. Fuera de África, y desde 1970, muchas más epidemias azotaron el mundo y la incidencia de la enfermedad fue incrementando con otro patrón, en este caso de brotes recurrentes, en diversos países de América, Asia y Europa. Se observó un incremento significativo de la enfermedad en Italia, Portugal, España y Yugoslavia en 1970 y 1971 seguido de otros países como Bélgica ó Reino Unido (37).

En los países europeos la incidencia actual de meningitis meningocócica es de 1,1casos/100.000habitantes/año mientras que en países subdesarrollados como África donde se presenta con carácter epidémico y una gran relevancia, su incidencia alcanza los 1.000casos/1000.000habitantes/año (38). Es el serogrupo A el predominante en África, donde en el año 2009 se registraron en 14 países 88.199 casos de meningitis, cifra que disminuyó a 9.249 gracias a la campaña de vacunación implantada contra este serogrupo (39). En España por el contrario, los serogrupos causantes de mayor incidencia de enfermedad son el B y el C con 0.37casos/100.000habitantes y 0.06casos/100.000habitantes por año respectivamente según datos de la AEP en 2016.

Vacunas contra la meningitis: La búsqueda de una vacuna eficaz frente a la meningitis se remonta al año 1963 con motivo de la aparición de un aumento de casos de meningitis meningocócica. Es en los años 60 en EEUU donde sale a la luz el primer tipo de vacuna antimeningocócica que conocemos, la vacuna de polisacáridos, contra meningococo C, basada en el poder inmunógeno de los polisacáridos capsulares de las bacterias capsuladas, seguida muy de cerca de la de tipo A presentada en Francia. En

torno al año 1999 en el Reino Unido, con motivo de una gran epidemia se autoriza la utilización de un nuevo tipo de vacuna, en este caso conjugada, por todas las ventajas que presenta sobre la anterior como se expone a continuación (40).

Hoy día contamos por tanto con dos tipos de vacunas frente a la meningitis meningocócica: las polisacáridas, pioneras y más sencillas, y las conjugadas. Las primeras están compuestas del oligosacárido ó polisacárido capsular del meningococo purificado que actúa como componente antigénico. Las conjugadas, están compuestas del polisacárido capsular conjugado a un portador proteico de alto peso molecular, o “carrier”, cuya función es la de incrementar la capacidad inmunógena del preparado. Tanto las vacunas polisacáridas como conjugadas podrán dirigirse a un solo serogrupo de *N.meningitidis* si portan el polisacárido de un solo grupo, ó a varios si están compuestas de una combinación de polisacáridos de diferentes serogrupos (A, C, Y, W135) pudiendo ser así monovalentes, bivalentes, trivalentes ó tetravalentes (41).

Las vacunas conjugadas presentan una serie de ventajas frente a las polisacáridas. Su principal diferencia es la respuesta inmunológica que inducen: las vacunas de polisacáridos constituyen un antígeno timo-independiente, que como tal, generará una respuesta de corta duración. Estimulará los linfocitos B sin participación de los LT, dando lugar de manera casi exclusiva a Ac IgM, de escasa afinidad y duración, no asociándose esta vacuna con el establecimiento de memoria inmunológica mediada por células T y no generándose por tanto respuesta secundaria ante una revacunación, y no sólo eso, sino que además algunas (como la del serogrupo C) llegan a producir con la revacunación hiporespuesta o tolerancia inmune (disminución del número de Ac respecto al de la primera dosis). Además, estos Ag por su escasa inmunogenicidad, no son capaces de inducir respuesta inmune en menores de 2 años, y la producen reducida en niños de hasta 4-5 años, lo cual supone una desventaja teniendo en cuenta que son la población diana de la meningitis. Es por ello, que se trata de una vacuna utilizada en epidemias pero no está incluida en los calendarios vacunales. Estas limitaciones, han sido superadas conjugando el polisacárido a un “carrier” convirtiéndolo en un antígeno timo-dependiente.

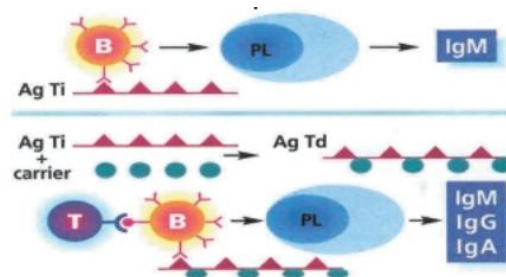


Figura 6. Comportamiento de Ag timo-independientes y timo-dependientes (43).

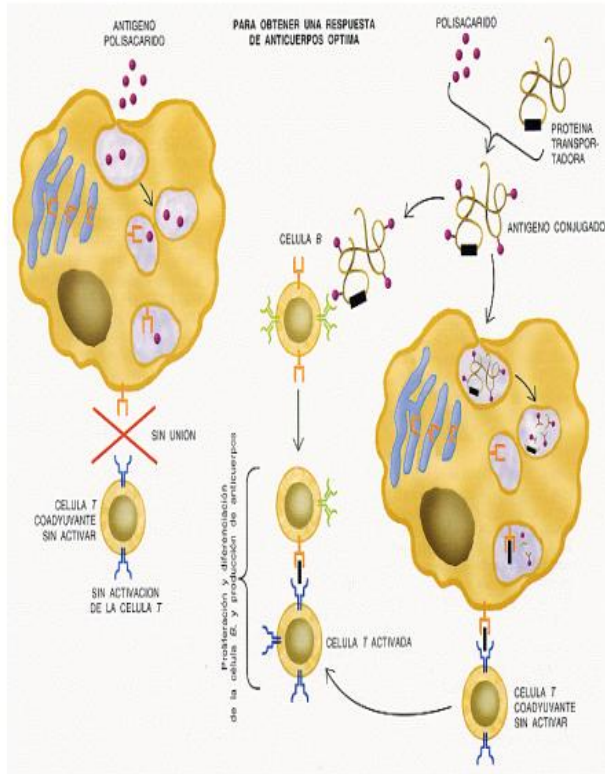


Figura 7. Diferencia actuación de los linfocitos frente a un polisacárido sólo ó unido a proteína transportadora (42).

Las proteínas transportadoras proporcionan epítomos para las células, de manera que al ser procesado el polisacárido unido al “carrier” por las células presentadoras de antígeno este podrá ser reconocido por las células T como se observa en la Figura 7.

La participación de los LT lleva a una respuesta celular responsable de la maduración de la afinidad y el cambio de isotipo IgM a IgG, gracias a la cooperación LB-LT que desemboca en la generación de LB de memoria, y por tanto a que tenga lugar una respuesta secundaria ante una segunda dosis, tanto en adultos

como en niños. Esta respuesta secundaria se caracteriza por un alto título de anticuerpos específicos de alta afinidad: IgG como isotipo predominante asociado a la generación de memoria inmunológica y una larga duración de la inmunización.

Las vacunas conjugadas son efectivas a partir de los dos meses de edad y al contrario que las anteriores disminuyen la colonización nasofaríngea de la bacteria, al producir inmunidad de mucosa logrando así protección comunitaria por interrupción de la transmisión (10) (42) (44) (45).

De entre las varias vacunas disponibles, unas ofrecen protección frente a un solo serogrupo y otras contra varios de ellos en un solo preparado. La más extendida en los calendarios europeos es la del meningococo C, por ser este el serogrupo más prevalente.

Actualmente en España están disponibles dos vacunas de polisacáridos y cinco conjugadas contra la meningitis además de la destinada al serogrupo B (menB) que cuenta con unas cualidades diferentes como veremos a continuación. Se trata de vacunas que no están indicadas para su uso masivo sino que están destinadas a sujetos con riesgo de infección como personas que viajan a zonas endémicas o que están en contacto directo con pacientes de meningitis.

En el año 1997 en España se llevó a cabo una campaña de vacunación frente a meningitis C con la vacuna conjugada logrando un descenso en la incidencia de la enfermedad, en campañas posteriores un nuevo aumento de los casos lleva en el año 2000 a la introducción en el calendario de vacunación sistémica de esta vacuna conjugada contra meningococo C, de alta eficacia a partir del segundo mes de vida y productora de una buena respuesta inmune.

La vacuna fue administrada en tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses, pauta que fue modificada en 2006 tras comprobar una disminución en la eficacia de la vacuna con el tiempo, para llegar a la actual que aún se mantiene en el calendario español y consta de una ó dos dosis de primovacuna según el preparado vacunal a los 4 o 2 y 4 meses, y otras dos dosis de refuerzo(46)(47).

El uso de la vacuna conjugada variará en cada país según su situación ante *N.meningitidis*, es por ello que en España sólo hay indicación de vacunación sistémica frente a meningococo C por la baja prevalencia de los serogrupos A, Y y W135, aunque en otros países como Estados Unidos ó el Reino Unido en los que estos serogrupos son más comunes la vacuna conjugada utilizada será la dirigida a los cuatro serogrupos (48).

La meningitis de tipo B es un caso más delicado y complejo desde el punto de vista de la vacuna debido a la similitud entre su polisacárido capsular y las moléculas de adhesión de células neuronales humanas, lo que lo hace problemática desde el punto de vista inmunógeno. Por tanto, para la creación de vacunas contra este serogrupo, se han llevado a cabo estrategias diferentes, creando vacunas útiles para combatir en momentos puntuales brotes como los ocurridos en Nueva Zelanda ó Cuba, pero de efectividad limitada en menores de 4 años. Gracias a la ciencia se han descubierto nuevas técnicas para la creación de vacunas contra meningococo B con unas amplias propiedades protectoras, vacunas autorizadas recientemente por la FDA (49)(50).

Bexsero® es una vacuna tetraantigénica (consta de cuatro componentes proteicos de meningococo B con capacidad antigénica), la única dirigida a meningococo B actualmente comercializada en España. Está creada por vacunología inversa, técnica basada en la secuenciación del genoma de los microorganismos de forma virtual, conociendo así todas las proteínas que el patógeno expresa en la superficie de una forma inversa, esto nos permite predecir los antígenos que tienen más probabilidades de ser

candidatos para una posible vacuna. Esos genes seleccionados son amplificados por PCR, clonados y posteriormente expresados como proteínas recombinantes que serán las responsables de la inmunización. Se trata de una vacuna que se aplica en tres ó cuatro dosis y ya está incluida en el calendario sistémico de vacunación en países como Reino Unido donde se ha demostrado su eficacia y efectividad contra la enfermedad, especialmente incidente en países desarrollados y en España (50)(51).

Cambio epidemiológico sufrido por la meningitis a consecuencia del uso de vacunas: Con la introducción a gran escala de la primera vacuna antineumocócica conjugada, la del grupo C, se produjo una disminución del 80% en la incidencia mundial de meningitis.

En España el serogrupo predominante ha sido tradicionalmente el B, que se ha mantenido en unos niveles de incidencia estables con tendencia al descenso asociado a los cambios climáticos (52). No ocurre así con el serogrupo C, que como se aprecia en la Figura 7, sufre un acusado aumento de su incidencia a partir del año 1996 cuya consecuencia fue realización de una campaña de vacunación a finales de 1997 a fin de controlar el pico epidémico, en la que se utilizó la vacuna polisacárida que logró disminuir el número de casos. Tras el nuevo incremento de meningitis en niños en torno al año en 2000, se lleva a cabo una nueva campaña de vacunación infantil esta vez con la vacuna conjugada que en ese momento pasa a formar parte del calendario vacunal. A finales de 2004 se efectuó una nueva campaña al grupo de edad de entre 10-19 años que no se habían vacunado en la campaña anterior.

La respuesta a la eficacia de estas campañas de vacunación está en el número de casos de enfermedad meningocócica C, que gracias a ellas han ido disminuyendo como vemos a continuación, dejando constancia del buen control de la enfermedad que se está consiguiendo a través de la vacuna

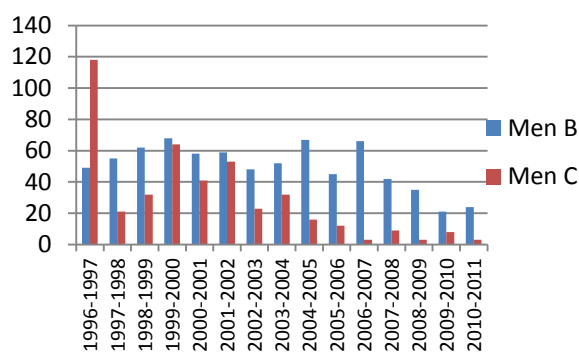


Figura 7: Incidencia de enfermedad meningocócica Comunidad de Madrid, 1996-1997/2010-2011 (53).

conjugada (53) y del que queda constancia a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) donde se registran de manera individualizada cada uno de los casos de meningitis, por tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria (54). Los valores de meningitis B se han mantenido estables debido a la falta de una vacuna efectiva hasta el año 2013.

CONCLUSIONES:

El análisis de la evolución epidemiológica de la poliomiélitis y la meningitis deja de manifiesto que la vacunación es el método profiláctico más efectivo frente a las enfermedades infecciosas y apunta por tanto a la necesidad de seguir investigando sobre ellas y ajustando sus pautas hacia su mejor efectividad y seguridad. Así mismo deben dirigirse esfuerzos sobre nuevos preparados vacunales que cubran de manera efectiva enfermedades ó alguna de sus variantes hasta ahora carentes de protección como es el caso de la meningitis B.

- Los conocimientos científicos han permitido la creación de vacunas muy efectivas utilizadas como método de prevención de enfermedades infecciosas.
- La incidencia de poliomiélitis y meningitis han disminuido en un 99% y un 80% respectivamente a nivel mundial gracias al correcto uso de vacunas.
- Las dos vacunas frente a poliomiélitis (VPO y VPI) están siendo utilizadas y son responsables de que la enfermedad se encuentre próxima a la erradicación, siendo Pakistán y Afganistán ya los únicos países endémicos de polio.
- España fue declarada libre de polio en 1990 y Europa en 2002-
- Los dos tipos de vacuna frente a meningitis han logrado los niveles de incidencia más bajos de la historia de esta enfermedad.
- La investigación sigue aportando soluciones frente a enfermedades cuya vacuna no resultaba efectiva como es el caso de la meningitis B.

BIBLIOGRAFÍA:

1.OMS | Enfermedades infecciosas [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: http://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/
 2.CDC - BAM, Your Immune System [Internet]. Cdc.gov. 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bam/diseases/immune/immunesys.html>
 3.Immunology and Vaccine-Preventable Diseases [Internet]. Cdc.gov.2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>
 4.Brandan N, Aquino Esperanza J, Codutti A. Respuesta Inmunitaria [Internet]. 2007. 1-19. Disponible en:

5.Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2011.
 6.OMS | Capítulo 1: Salud mundial: retos actuales [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: http://www.who.int/whr/2003/chapter1/es/index2.html#fig_1_5
 7.OMS | Panorama general [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2007/overview/es/index1.html>
 8.Atlas Mundial de la Salud - Mortalidad por principales causas [Internet]. AtlasdelaSalud.org. 2017. Disponible en:

- <http://www.atlasdelasalud.org/indicador.aspx?idindicador=15&idbloque=2>
9. Vacunas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
10. De Aristegui J. Vacunaciones en el niño. 1ª ed. Bilbao: ciclo editorial S.L.; 2004
11. OMS | Erradicación frente a control: economía de las políticas mundiales contra las enfermedades infecciosas [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/9/barrett0904abstract/es/>
12. Erradicación de una enfermedad | History of Vaccines [Internet]. Historyofvaccines.org. 2017. Disponible en: <http://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/erradicacion-de-c3%B3n-de-una-enfermedad>
13. Algunos progresos en virología [Internet]. 1967. 1-29.
14. OMS | La poliomiéltis: el virus y las vacunas [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/topics/poliomyelitis/virus-vaccines/es/>
15. OMS | Poliomiéltis [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/es/>
16. Llop A, Valdés-Dapena M, Zuazo JL. Microbiología y parasitología médicas. Tomo II. La Habana: Ciencias Médicas; 2001.
17. POLIOVIRUS Y OTROS ENTEROVIRUS - Recursos en Virología – UNAM [Internet]. Facmed.unam.mx. 2017. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/poliomielitis.html>
18. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Poliomyelitis. 2015. 297-310.
19. Polio | Post-polio Syndrome | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/polio/us/ppp.html>
20. OMS | 10 datos sobre la erradicación de la poliomiéltis [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/polio/es/>
21. Meningitis meningocócica [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/>
22. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF. Enfermedad por meningococo, Neisseria meningitidis: Perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. 2004. 438-450.
23. Vacunas y Enfermedades Prevenibles mediante Vacunación [Internet]. 2016. 1-54.
24. Enfermedad meningocócica por el serogrupo b | Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura [Internet]. Spapex.org. 2017. Disponible en: <http://www.spapex.org/foro-pediatrico/2014/enfermedad-meningococica-por-el-serogrupo-b>
25. ¿Qué es la Inmunidad de grupo? | vacunas.org [Internet]. Vacunas.org. 2017. Disponible en: <http://www.vacunas.org/ique-es-la-inmunidad-de-grupo/>
26. OMS | Cobertura vacunal [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>
27. OMS | Poliomiéltis [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/es/>
28. Limia Sanchez A. La erradicación de la poliomiéltis en la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud. Revista Española de Salud Pública. [Internet]. 2013. 507-516.
29. Poliomiéltis, España 1931-2005. Incidencia y cobertura de vacunación. [Internet]. Slideplayer.es. 2017. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/130913/>
30. Calendario de vacunaciones aep 2017 | Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Vacunasaep.org. 2017. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2016>
31. Vacuna contra la poliomiéltis. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2014. Disponible en: <file:///C:/Users/User/Downloads/Gu%20de%20introducci%C3%B3n%20de%20la%20IPV.pdf>
32. Poliomyelitis [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/poliomyelitis/en/>
33. OMS | ¿Qué es la poliomiéltis de origen vacunal? [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/64/es/>
34. OPS OMS | Datos Básicos de Polio [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7065&Itemid=2244&lang=es
35. Centro Nacional de Epidemiología. Plan de acción para mantener un estado libre de polio en España, tras obtener el certificado de la interrupción de la transmisión de poliovirus salvaje en la región europea [Internet]. 2007. 1-22.
36. POLIOMIELITIS, COMPONENTE DE CONTENCION DE LOS POLIOVIRUS | Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. Ispch.cl. 2017. Disponible en: http://www.ispch.cl/erradicacion_polio
37. Gonzalez L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos JI. Enfermedad por meningococo, Neisseria meningitidis: Perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. Salud Publica de Mexico [Internet]. 2004. 438-450.
38. Meningococos | Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Vacunasaep.org. 2017. Disponible en: <http://vacunasaep.org/PROFESIONALES/ENFERMEDADES/MENINGOCOCOS>
39. Enfermedad Meningocócica - Epidemiología y situación mundial - Joomla [Internet]. Amse.es. 2012. Disponible en: <http://www.amse.es/informacion-epidemiologica/216-enfermedad-meningococica-epidemiologia-y-situacion-mundial>
40. Tan, Lionel KK, George M, Borrow R. Advances in the Development of Vaccines against [Internet]. 2010. 1511-1520.
41. Meningitis meningocócica [Internet]. Who.int. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/>
42. Gutiérrez R. BASES INMUNOLÓGICAS DE LAS VACUNAS. Unam. [Internet]. 2005. 1-8.
43. Asociación Española de Pediatría. Vacunas combinadas: Hexavalentes [Internet]. 169-175.
44. Giachetto G. Bases inmunológicas de la respuesta a vacunas [Internet]. 2008.
45. Clasificación de las Vacunas | vacunas.org [Internet]. Vacunas.org. 2017. Disponible en: <http://www.vacunas.org/clasificacion-de-las-vacunas/>
46. Fernández L. La enfermedad meningocócica C en España. ¿Es necesario modificar la pauta de vacunación?. Revista pediatría Atención Primaria [Internet]. 2006. 87-100.
47. 30. Meningococo | Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Vacunasaep.org. 2017. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>
48. Nicole L, Jennifer A, Lehman J, Staples E, Fischer M. West Nile Virus and Other Arboviral Diseases — United States [Internet]. 2014. 521-533.
49. Donald R, Hawkins JC, Hao L, Liberator P. Meningococcal Serogroup B Vaccines: Estimating Breadth of Coverage. Pubmed [Internet]. 2016.
50. 30. Meningococo | Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Vacunasaep.org. 2017. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>
51. Ferreira J, Porco A. VACUNAS DERIVADAS DEL ANÁLISIS DE LOS GENOMAS: VACUNOLOGÍA INVERSA. Interciencia [Internet]. 2008. 353-358.
52. Grupo de trabajo MenB Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. [Internet]. 2015. 1-76.
53. López F, Farías S, Vilanova R, Santamaría E. ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INFORME DE LA TEMPORADA 2010-2011. [Internet]. 2011. 1-20.
54. Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunación. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. [Internet]. 2005. 1-18.