

**DEPARTAMENTO DE DERECHO ADMINISTRATIVO
FINANCIERO Y PROCESAL**

TESIS DOCTORAL



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**ADMINISTRACIÓN PÚBLICA SANITARIA ESPAÑOLA:
ABORDAJE Y PROYECCIÓN JURÍDICO-SANITARIA
SOBRE AGENTES BIOLÓGICOS**

MARÍA SOLEDAD OLMO MORA

Salamanca, 2023

ADMINISTRACIÓN PÚBLICA SANITARIA ESPAÑOLA: ABORDAJE Y PROYECCIÓN JURÍDICO-SANITARIA
SOBRE AGENTES BIOLÓGICOS



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Memoria de Tesis Doctoral presentada por Dña. MARÍA SOLEDAD OLMO MORA, bajo la dirección de la Profª. Dra. Dña. María Dolores Calvo Sánchez y la Profª. Dra. Dña. María Pilar Marqués Sánchez, ambas profesoras titulares de universidad en Salamanca y León, para la colación del Grado de Doctora por la Universidad de Salamanca

Vº Bº de las DIRECTORAS

Fdo.: Profª CALVO SÁNCHEZ

Fdo.: Profª MARQUÉS SÁNCHEZ

Salamanca, 16 de marzo de 2023

ADMINISTRACIÓN PÚBLICA SANITARIA ESPAÑOLA: ABORDAJE Y PROYECCIÓN JURÍDICO-SANITARIA
SOBRE AGENTES BIOLÓGICOS

*A mis hijos, Marcos y Laura,
por ser mi mayor tesoro y
hacer que todo tenga sentido*

ADMINISTRACIÓN PÚBLICA SANITARIA ESPAÑOLA: ABORDAJE Y PROYECCIÓN JURÍDICO-SANITARIA
SOBRE AGENTES BIOLÓGICOS

AGRADECIMIENTOS

Durante los últimos años esta tesis ha sido un constante en mis pensamientos, un largo camino con dedicación a un trabajo que tras mucho esfuerzo por fin ve la luz. En su recorrido ha habido momentos para todo, pero nunca he perdido la motivación con la que hace ya unos años empecé este trabajo. Y es que en todo este camino he sentido el apoyo de quienes, a veces sin saberlo, me han estado empujando hasta conseguirlo.

En primer lugar, mi agradecimiento va para mi familia, especialmente a mis hijos, que han sido mi principal inyección de energía desde el principio hasta el final animándome y poniéndomelo fácil aun sabiendo que les robaba parte su tiempo, a vosotros gracias siempre. A mi compañero de viaje, que tan fácil me ha hecho ese “último empujón” que necesitaba, gracias por tu cariño y por allanarme la llegada a la cima. A mis padres y a mi hermano, que siempre me han apoyado y dado aliento, gracias papa porque tu ejemplo de superación ha regido mi recorrido profesional y académico desde siempre. A toda mi familia gracias, a los que están y a los que estuvieron, por lo aportado a mi vida y por formar parte de quien soy.

Por supuesto, gracias a mis directoras de tesis; a la Profesora Dra. María Dolores Calvo, gracias, Lola por apostar por mí desde el primer momento y por hacerme fácil cada paso con tu ayuda eterna, sin ti no hubiera sido posible llegar hasta aquí, es un honor compartir contigo este trabajo; y a la Profesora Dra. Pilar Marqués Sánchez por su contribución y por aceptar ser parte de esta investigación. Gracias por vuestro tiempo y esfuerzo y por facilitarme los recursos para culminar esta aventura.

Gracias a Cristina, la culpable de haberme embarcado en este reto, en este también. Mi deuda contigo es impagable. Gracias por darme fuerza en los momentos difíciles.

Mi agradecimiento va también dirigido a los miembros del tribunal que juzga esta tesis por dedicar su tiempo a ella, y también a todos aquellos trabajadores de la Universidad de Salamanca de los que, en un momento u otro, he recibido ayuda, por su amabilidad absoluta. Así da gusto trabajar.

A todos vosotros, mi más sincero y emocionado agradecimiento.

ADMINISTRACIÓN PÚBLICA SANITARIA ESPAÑOLA: ABORDAJE Y PROYECCIÓN JURÍDICO-SANITARIA
SOBRE AGENTES BIOLÓGICOS

ÍNDICE

ABREVIATURAS	14
INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO.....	17
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	19
MODELOS DE APARICIÓN DE LAS ENFERMEDADES	20
MODELO DE TRIADA EPIDEMIOLÓGICA	21
MODELO DE COMPONENTES CAUSALES	21
CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR AGENTES BIOLÓGICOS	22
INTERVENCIONES FRENTE A LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR AGENTES BIOLÓGICOS	23
OBJETIVOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
CRITERIOS DE BÚSQUEDA.....	28
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	31
LIMITACIONES	45
CAPÍTULO I. SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA.	
1.1. APROXIMACIÓN LEGISLATIVA	48
1.2. EL SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL.....	52
1.2.1. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA DE SALUD ESPAÑOL.....	53
1.2.2. FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA SANITARIO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA.....	57
1.2.3. PRINCIPALES ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES.....	59
VACUNACIÓN	62
1.3. AGENTES BIOLÓGICOS	65

1.4. ENFERMEDADES VS INFECCIONES	66
1.5. CADENA EPIDEMIOLÓGICA.....	67

CAPITULO II. ESTRATEGIAS ADMINISTRATIVO –SANITARIAS EN RIESGOS BIOLÓGICO

2.1. SARAMPIÓN	72
2.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	72
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	76
2.1.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA... 77	
2.1.4. PANORAMA ACTUAL.....	81
2.2. INFLUENZA	89
2.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	89
2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	92
2.2.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA... 95	
2.2.4. PANORAMA ACTUAL.....	99
2.3. GRIPE ESPAÑOLA	101
2.3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	101
2.3.2. EPIDEMIOLOGÍA	102
2.3.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA. 103	
2.4. FIEBRE AMARILLA.....	104
2.4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	104
2.4.2. EPIDEMIOLOGÍA	106
2.4.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA. 107	
2.4.4. PANORAMA ACTUAL.....	108
2.5. SALMONELOSIS	113
2.5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	113
2.5.2. EPIDEMIOLOGÍA	115
2.5.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA. 118	
2.5.4. PANORAMA ACTUAL.....	119
2.6. FIEBRE TIFOIDEA	122
2.6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	122
2.6.2. EPIDEMIOLOGÍA	124

2.6.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA.	127
2.6.4. PANORAMA ACTUAL.....	130
2.7. CÓLERA.....	133
2.7.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	133
2.7.2. EPIDEMIOLOGÍA	134
2.7.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA.	136
2.7.4. PANORAMA ACTUAL.....	137
2.8. HEPATITIS	141
2.8.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	141
2.8.2. EPIDEMIOLOGÍA	144
2.8.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA.	147
2.8.4. PANORAMA ACTUAL.....	151
2.9. DIFTERIA	158
2.9.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	158
2.9.2. EPIDEMIOLOGÍA	161
2.9.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA.	163
2.9.4. PANORAMA ACTUAL.....	165
2.10. TUBERCULOSIS.....	169
2.10.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	169
2.10.2. EPIDEMIOLOGÍA	171
2.10.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	175
2.10.4. PANORAMA ACTUAL.....	178
2.11. HEAMOPHILUS INFLUENZAE.....	182
2.11.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	182
2.11.2. EPIDEMIOLOGÍA	185
2.11.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	186
2.11.4. SITUACIÓN ACTUAL	187
2.12. PAROTIDITIS.....	191
2.12.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	191
2.12.2. EPIDEMIOLOGÍA	192
2.12.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	194
2.12.4. PANORAMA ACTUAL.....	196

2.13. POLIOMIELITIS.....	199
2.13.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	199
2.13.2. EPIDEMIOLOGÍA	201
2.13.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	202
2.13.4. PANORAMA ACTUAL.....	205
2.14. TIFUS	209
2.14.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	209
2.14.2. EPIDEMIOLOGÍA	213
2.14.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	214
2.14.4. PANORAMA ACTUAL.....	215
2.15. PESTE.....	216
2.15.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	216
2.15.2. EPIDEMIOLOGÍA	219
2.15.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	220
2.15.4. PANORAMA ACTUAL.....	221
2.16. VIRUELA	224
2.16.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	224
2.16.2. EPIDEMIOLOGÍA	226
2.16.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	227
2.16.4. PANORAMA ACTUAL.....	228
2.17. VIH/SIDA	230
2.17.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	230
2.17.2. EPIDEMIOLOGÍA	234
2.17.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	237
2.17.4. PANORAMA ACTUAL.....	239
2.18. ÉBOLA	242
2.18.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	242
2.18.2. EPIDEMIOLOGÍA	245
2.18.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	246
2.19. CORONAVIRUS.....	253
2.19.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	253
2.19.2. EPIDEMIOLOGÍA	255

2.19.3. ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA DISMINUIR SU INCIDENCIA	256
CONCLUSIONES	265
BIBLIOGRAFÍA.....	271
ANEXOS.....	317

ABREVIATURAS

ADN:Ácido desoxirribonucleico.

AEP: Asociación Española de Pediatría.

AISNA: Administración Institucional de la Sanidad Nacional.

ARN:Ácido ribonucleico.

ASI:actividades Suplementarias de Inmunización.

BAL:Lavado broncoalveolar.

BCG: Bacilo Calmette-Guérin.

CA: Cáncer.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CCAES: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.

CGHCG: Casos Graves, Hospitalizados y Confirmados de Gripe.

Chosp.: Casos hospitalizados confirmados de gripe.

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

CNE: Centro Nacional de Epidemiología.

CNM: Centro Nacional de Microbiología.

DDT: Dicloro difenil tricloroetano.

DTP: Difteria, tétanos y tos ferina.

ECDC: Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades.

EDO: Enfermedades de Declaración Obligatoria.

EEG: Electroencefalograma.

EISN, en inglés: Red de Vigilancia Europea de Gripe.

ETS: Enfermedades de transmisión sexual.

EVE: Enfermedad por el Virus del Ébola.

EWRS: Early Warning and Response System of the European Union.

GIVS: Global Immunization Vision and Strategy.

GPEI: Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomiélitis.

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B.

IGV: Inmunoglobulina de vacinia.

INGESA: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria

INH: Instituto Nacional de Higiene.

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III.

ITBL: Infecciones por tuberculosis latente.

LOPS: Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias.

MIBE: Encefalitis por Cuerpos de Inclusión.

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

NRVV: Vacunas de vectores virales no replicantes.

OMS: Organización Mundial de la salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PAI: Programa Ampliado de Inmunización.

PCR: Reacción en cadena de polimerasa.

PEES: Panencefalitis Esclerosante Subaguda.

PEP: Plan de Erradicación de la Poliomiélitis en España.

PUJ: Pústula umbilicada jenneriana.

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

RNP: Ribonucleoproteína.

RN: Recién nacido.

RSI: Reglamento Sanitario Internacional.

SARS-CoV-2: En inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

ScVGE: Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España.

SEE: Sociedad Española de Epidemiología.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SINIVIH: Sistema de Información Sobre Nuevos Casos Diagnósticos de VIH.

SiViEs: Sistema para la Vigilancia en España.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SOE: Seguro Obligatorio de Enfermedad.

SRP: Sarampión, rubeola, parotiditis.

SVGE: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.

TARGA: Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia.

TAT: Solución toxina-antitoxina.

TB: Tuberculosis.

TV: Vacuna triple vírica.

VAS: Vacuna de antígenos de superficie.

VE: Virus del Ébola.

VHA: virus de la hepatitis A.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHE: virus de la hepatitis E.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VPI: Vacuna parenteral de virus inactivados.

VPO: Vacuna oral de virus vivos atenuados.

VRS: Vigilancia de virus respiratorios sincitial.

VS: Virus del Sarampión.

VVA: Vacuna de virus vivos atenuados.

VVI: Vacuna de virus inactivados.

VVF: Vacuna de virus fraccionados estándar.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO

El presente trabajo investigador tiene por objeto considerar el riesgo biológico en toda su identidad jurídico-sanitaria e histórica, para poder contribuir con rigor al sistema actual y concienciar de su enorme importancia para la salud y su derecho, buscando su abordaje desde la Administración pública sanitaria española.

El papel de las administraciones públicas en la lucha contra las enfermedades causadas por agentes biológicos ha supuesto desde sus inicios el eje para el control de estas desarrollando una red de recursos que con más o menos acierto se han aplicado a lo largo de décadas intentando ir por delante de la propagación de enfermedades. Hoy en día, esto aún no se ha conseguido, aunque sí ha jugado un papel fundamental controlando en la mayoría de las ocasiones su propagación gracias al descubrimiento de ciertas medidas de prevención o tratamiento y amparándose por la legislación que propicia el recto proceder. También es cierto que, en ocasiones, otras muchas pudieran verse como avances cuando realmente han supuesto graves perjuicios en la propagación de enfermedades o incluso la vulneración de derechos reconocidos por la ley.

La continua evolución de la sociedad hace que los comportamientos sociales en materia de salud también cambien, y con ello sus normas. Se podría considerar que muchas de ellas se realizaron sin guardar los principios más básicos de la ética profesional y vulnerando la ley, valga como ejemplo la pretendida obligatoriedad de inocular vacunas a toda la población, habiéndose pronunciado la jurisprudencia (jueces y magistrados) en tal posibilidad solo ante casos excepcionales. En la actualidad observamos disparidad de opiniones si bien, se garantiza la voluntariedad de las vacunas, salvo por mandato judicial, sin embargo, esto no siempre ha sido así. Por eso se ha llegado a desarrollar extensa normativa sobre derecho sanitario para ofrecer garantías y regular cuestiones como la mencionada voluntariedad a someterse a intervenciones o tratamientos, la aplicación de principios éticos o la garantía de la atención sanitaria, etc. Así mismo, el conocimiento de la sociedad a este respecto se ha incrementado con el tiempo, aumentando también su capacidad para la toma de decisiones (autonomía del paciente-usuario del sistema de salud) y para exigir estas garantías, sin embargo, aunque eso sea así, es importante contextualizar las situaciones en que se llevaban a cabo.

La presente investigación pretende poner de manifiesto las medidas tomadas por las administraciones públicas sanitarias, que mayor calado han tenido en el control de agentes biológicos y cuales no deben repetirse, y así facilitar una visión global y ser una guía útil para aquellos que integran las administraciones públicas y sobre quienes recae la responsabilidad de realizar políticas encargadas de gestionar la protección de los seres humanos como comunidad. Por la amplitud del tema, esta investigación se concentrará en el territorio español durante el siglo XX, buscando indicios y posibles proyecciones a futuro que puedan guiar a la administración pública sanitaria frente a nuevos problemas de esta índole en la presente centuria.

Las siguientes secciones pretenden ofrecer un esbozo de los conceptos y procesos implicados en el desarrollo de infecciones y enfermedades producto de la interacción entre dichos agentes y los humanos.

La historia natural de la enfermedad. Hace referencia al camino de la enfermedad desde el comienzo hasta el final, se puede decir que es la evolución de cada enfermedad. Este proceso empieza en el momento en que el agente causal y un huésped susceptible tienen contacto y termina en el momento en que concluye la recuperación o con la muerte¹.

Este proceso puede dividirse en etapas. En primer lugar, el periodo *prepatogénico* es aquel en el que el huésped entra en contacto con el agente causal en un entorno determinado, por lo cual puede decirse que se experimenta antes de manifestarse la enfermedad. En segundo lugar, se encuentra el periodo *patogénico*, en el cual los diversos cambios anatomofisiológicos se expresan o manifiestan en el huésped afectado. Esta distinción permite diferenciar el *horizonte clínico*, momento en el que la enfermedad es expresada y puede ser diagnosticada¹.

La historia natural de la enfermedad, es una herramienta útil que permite determinar la forma en la que estas afecciones evolucionan. A partir de lo anterior pueden diseñarse una serie de estrategias dirigidas al detenimiento de su desarrollo, por lo cual se han establecido niveles de prevención que se adaptan a cada momento¹.

En este sentido, Leavell y Clark diseñaron un modelo en donde se determinan los niveles de prevención acordes a las etapas descritas en la historia natural de la enfermedad: el nivel primario se corresponde al periodo prepatogénico mientras que el secundario y terciario al patogénico¹.

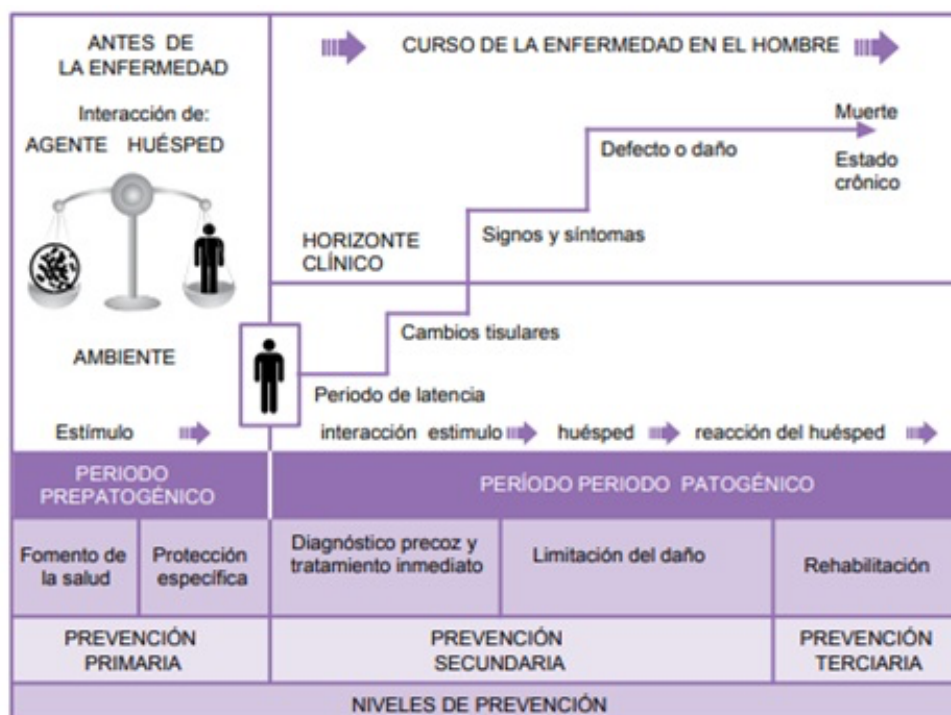
El nivel de prevención primaria se dirige a influir sobre decisiones específicas y tiene el objetivo de incidir de manera directa sobre la aparición de enfermedades o a la disminución de factores de riesgo. Es por ello que sus actividades se enfocan principalmente a la promoción de la salud y la protección específica frente a ciertas enfermedades¹.

El nivel de prevención secundaria busca atacar las distintas afecciones en sus etapas iniciales para así reducir los posibles daños que puedan causar a los individuos y comunidades. Por esta razón se enfoca a la limitación de incapacidades, el diagnóstico precoz de las enfermedades y su tratamiento oportuno¹.

Por último, el nivel de prevención terciaria busca disminuir los efectos adversos de las enfermedades a largo plazo. En este sentido, sus acciones se enfocan en enfermos avanzados (lo que incluye el estatus de cronicidad y discapacidad) a los que se quiere volver a insertar en las dinámicas sociales. Para cumplir con dicho objetivo se dirige hacia

el establecimiento de tratamientos, estrategias preventivas ante la discapacidad y la rehabilitación¹.

Fig. nº 1. Niveles de prevención según Leavell y Clark.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). Salud y enfermedad en la población. Segunda edición. Washington: OPS; 2002).

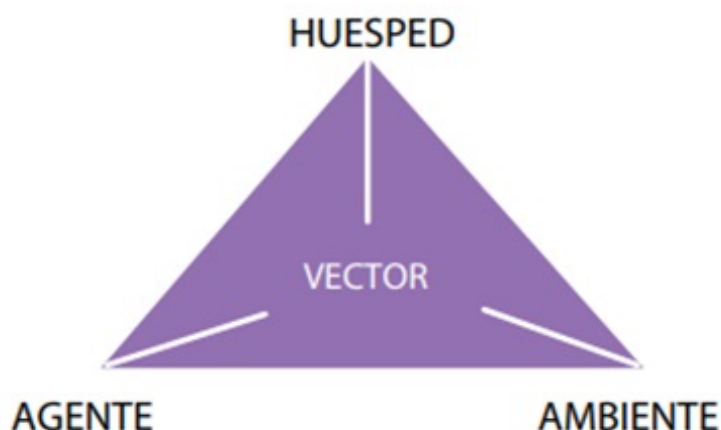
Modelos de aparición de las enfermedades. Desde el enfoque de la epidemiología, las enfermedades no suceden de forma aleatoria ni se experimenta homogéneamente en toda la población, ya que responden a una serie de elementos presentes en el proceso. Entre estos últimos se pueden señalarla fuerza de asociación, el tiempo, la causa, la consistencia observacional, el gradiente biológico y el grado de plausibilidad biológica¹.

Gracias a lo anterior la enfermedad se considera como un fenómeno dinámico, pues su difusión va a depender de la relación existente entre la exposición y la susceptibilidad propia de los sujetos que entran en contacto con el agente. En esto, se debe tener en cuenta que la epidemiología busca determinar causalidad: aproximación al *porqué* de su origen, con el fin de proporcionar medidas que se adapten a él y logren su control o eliminación efectiva¹. De acuerdo con lo anterior, se puede señalar que dentro del

enfoque epidemiológico existen dos métodos de causalidad: la triada epidemiológica, y el modelo de causas componentes.

Modelo de triada epidemiológica. Este se considera como el modelo tradicional utilizado para describir enfermedades transmisibles. Esto se debe a que se enfoca principalmente en la interacción establecida entre el agente, el huésped susceptible y el entorno.

Fig. nº 2. Triada epidemiológica.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). Salud y enfermedad en la población. Segunda edición. Washington: OPS; 2002).

Se pueden encontrar agentes infecciosos como también no infecciosos (comprenden aquellos de origen físico o químico) y, aunque su presencia es determinante para el inicio de una enfermedad, por sí mismos no son suficiente. Por ello, este modelo también incluye en sus consideraciones la susceptibilidad del huésped ante las amenazas externas (es decir, la capacidad de respuesta, la edad, etnicidad, sexo, estatus sociodemográfico, entre otros) y las características del entorno (que incluyen el aspecto social, el físico y también el biológico)¹.

Modelo de componentes causales. Según este modelo las enfermedades se originan debido a la interacción de un conjunto determinado de elementos o condiciones, por lo cual puede identificarse como de tipo multicausal. A cada uno de ellos se les llama *causas componentes*, y no todas deben conjugarse para la producir una enfermedad, sino que es suficiente un número limitado, lo que se conoce como *causa suficiente*¹. De acuerdo con lo anterior, bajo este modelo se puede decir que una enfermedad hace aparición con la interacción de un número determinado de causas.

Adicionalmente, una misma enfermedad puede tener diversas combinaciones de causas suficientes. Sin embargo, entre ellas se puede identificar una causa imprescindible para que la enfermedad se produzca, lo cual se conoce con el nombre de *causa necesaria*¹.

Este modelo tiene grandes implicaciones a la hora de diseñar estrategias propicias para el tratamiento y detección temprana de las diversas enfermedades. Ello se debe a que, mediante la identificación de algunos de estos componentes, es posible establecer medidas dirigidas a su delimitación y control, disminuyendo de esta forma la incidencia de las enfermedades¹.

Clasificación de las enfermedades causadas por agentes biológicos. Según su extensión geográfica se puede hablar de¹:

- Casos aislados. Su aparición es esporádica.
- Brote. Se refiere al incremento por encima de los valores normales de una enfermedad en un área en donde esta no se expresa con frecuencia.
- Endemia. Enfermedad que se expresa de manera regular en una zona debido a las características propias del entorno, por lo cual posee una incidencia estable durante un tiempo determinado.
- Epidemia. Aumento del número de casos nuevos por encima de los valores regulares en un periodo corto de tiempo.
- Pandemia. Incidencia de un gran número de casos en una extensión amplia, pudiendo abarcar todo el planeta o gran parte de él.

Según las diversas manifestaciones clínicas, las enfermedades pueden clasificarse epidemiológicamente de la siguiente manera²:

- Caso sospechoso. En donde el individuo presenta algunas de las manifestaciones clínicas más características de la enfermedad.
- Caso confirmado por laboratorio. Se presenta serología positiva (anticuerpos específicos para el virus) o detección del genoma mediante PCR. Este puede dividirse a su vez en:
 - Caso importado. El individuo infectado que se expuso fuera de un territorio determinado y que manifiesta síntomas después de 21 días tras su llegada al país.
 - Caso autóctono. Exposición al virus en el territorio y que no ha salido del mismo en 21 días. A su vez pueden ser: asociados a un caso importado, por virus importado, endémico, de origen desconocido, o asociados a importación.

- Caso confirmado por asociación epidemiológica. Individuo que ha estado en contacto cercano con una persona con serología positiva.
- Caso confirmado clínicamente. Aquellos en donde no se ha confirmado asociación epidemiológica o muestras de laboratorio.
- Caso descartado. Laboratorios negativos y sin relación epidemiológica.

Las enfermedades infecciosas, según su evolución pueden clasificarse en agudas, subagudas o crónicas. Según su origen microbiológico pueden clasificarse en infecciones causadas por los siguientes agentes³:

- Priones. Moléculas de proteína que se propagan mediante conversión de la PrP (Proteína endógena priónica).
- Virus. Utilizan la estructura celular para replicar su genoma dentro de un organismo.
- Bacterias. Su replicación es independiente del huésped, poseyendo una estructura más compleja.
- Eucariontes. Incluye a los hongos, helmintos y protozoos que causan parasitosis.

Las anteriormente mencionadas son algunas de las clasificaciones utilizadas a la hora de hablar sobre enfermedades infecciosas. Sin embargo, existen otros sistemas actualmente utilizados. En el anexo nº 3, se encuentra la propuesta por la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud⁴ de la Organización Panamericana de Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Intervenciones frente a las enfermedades causadas por agentes biológicos. Con el objetivo de hacer frente a las diversas enfermedades que son causadas por la interacción entre un organismo y los diversos agentes biológicos que pueden dañarlo, se han establecido una serie de medidas o intervenciones. Entre ellas se pueden ubicar las siguientes:

- Medidas de prevención en la cadena epidemiológica⁵.
- Precauciones universales. Enfocadas a la prevención de contagios transmitidos mediante sangre⁵.
- Vacunas. Se trata de materiales obtenidos del tratamiento específico de los microorganismos o sus derivados, empleados para generar inmunidad adaptativa en los seres humanos⁵.

Debido a que las vacunas son consideradas un gran avance en cuanto a la lucha por las enfermedades causadas por agentes biológicos se refiere, es importante detenerse un momento en esta discusión. Estas sustancias pueden clasificarse en diversos tipos:

- Vacunas que contienen microorganismos vivos/atenuados. Estos son tratados previamente con la finalidad de reducir su capacidad patógena y mantener la antigénica, pues de esta forma se potencia su efecto, requiriendo pocas dosis (a veces con una es suficiente) para generar la inmunidad^{5, 6}. Ejemplos de vacunas víricas de este tipo son la triple vírica, la polio y la fiebre amarilla; mientras que entre las bacterianas está la BCG⁶.
- Vacunas con microorganismos inactivos/muertos. El mismo es cultivado y luego inactivado a través de medios físicos o químicos, por lo que requieren múltiples dosis para generar inmunidad. Para su síntesis puede utilizarse todo el virus (polio inyectable en el caso de las virales, y tifoidea en el caso de las bacterianas), subunidades de este (hepatitis B), toxoides (difteria) o polisacáridos (Hib)^{5, 6}.

Según su composición, las vacunas se clasifican en:

- Monovalentes: con solo un tipo de antígeno⁵.
- Polivalentes: contienen diferentes tipos de antígenos (sin respuesta inmunológica cruzada)⁵.
- Combinada: poseen antígenos de distintas especies⁵.

Al comienzo de los años 70, se empezó con el desarrollo y empleo exitoso de distintos antimicrobianos y vacunas para la cura o prevención de diversas enfermedades infecciosas. Gracias a esto, la calidad de vida aumentó considerablemente mejorando los estándares de higiene, alimentación y con una disminución en la mortalidad de la población mundial, lo que hizo que algunas enfermedades dejaran de ser una preocupación⁷.

No obstante, han surgido aproximadamente 62 agentes infecciosos y resurgido 14 desde 1970 hasta 2015, con una etiología generalmente viral. Esto origina la aparición de gran cantidad de brotes endémicos los cuales conllevan un impacto económico y un aumento considerable en los niveles de mortalidad⁷. En la Tab. n° 1 se muestra una clasificación de las vacunas.

Tab. nº1. Clasificación de las vacunas.

Tipos de vacunas		Vacunas atenuadas (vivas)	Vacunas inactivadas (muertas)
Víricas	Enteras	-Poliomielitis oral -Fiebre amarilla -Rotavirus -Sarampión-rubeola-parotiditis (TV o SRP) -Varicela	-Poliomielitis inyectable -Encefalitis transmitida por garrapatas -Encefalitis japonesa -Hepatitis A -Rabia
	Subunidades		-Gripe fraccionada o de subunidades -Hepatitis B -Virus del papiloma humano
Bacterianas	Acelulares		Tosferina acelular
	Conjugadas polisacárido + proteína		- <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b -Meningococos C y ACWY -Neumococo 10 y 13 valentes
	Enteras	-Tuberculosis o BCG (no disponible en España) -Fiebre tifoidea oral	Cólera oral
	Polisacáridos capsulares		-Fiebre tifoidea parenteral

			-Neumococo 23 valente
	Proteínas de superficie		Meningococo B
	Toxoides		-Difteria -Tétanos

(Elaboración propia, datos extraídos de Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP)⁸).

Para el presente estudio investigador nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Estudio del papel de la Administración pública sanitaria en España en el control de las enfermedades causadas por agentes biológicos durante el siglo XX.

Objetivos Específicos:

1. Acercamiento a la legalidad sobre actuaciones sanitarias relativas a la materia de estudio.
2. Análisis de los datos epidemiológicos relacionados con las diversas enfermedades.
3. Descripción de las estrategias más eficaces de la Administración Pública para controlar pandemias, epidemias y grandes brotes en España para el siglo XX.
4. Estudio de los riesgos actuales y propuestas de futuro.

Utilizamos para alcanzar los objetivos planteados el siguiente material y método. En la presente investigación centrada en el estudio sobre la administración española en lo relativo al control de los riesgos biológicos durante el siglo XX se ha realizado un análisis reflexivo sobre la legislación vigente y la doctrina habida sobre el tema. La búsqueda de documentación bibliográfica pertinente se llevó a cabo desde el 23 de noviembre hasta el 23 de diciembre del 2020 en diversas etapas cuyo contenido será señalado posteriormente.

Con el objetivo de centrar el presente estudio a la consecución de una meta en común se estableció la pregunta de investigación formulada siguiendo el formato PICO (Problema/Intervención/Comparación/Resultado). De lo anterior resultaron las siguientes cuestión: ¿Cuál fue el papel de la Administración Sanitaria en España en el control de los riesgos biológicos durante el siglo XX?, ¿cuál fue su amparo legislativo?, ¿cuáles fueron los riesgos y propuestas?

Tab. nº 2. Formato PICO.

Problema	Agentes biológicos y sus riesgos
Intervención	Medidas sanitarias
Comparación	Administración Sanitaria Española
Outcome/Resultado	Papel de la administración sanitaria en España en el control de los riesgos biológicos durante el siglo XX

(Elaboración propia, 2021).

Así, el presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica basada en artículos científicos de carácter jurídico-sanitario cuyo objeto de estudio fueron o bien enfermedades infecciosas causadas por agentes biológicos o bien respuestas adoptadas por el sistema público sanitario frente a ellas. La presente investigación se llevó a cabo siguiendo un corte diacrónico, retrospectivo, y descriptivo.

Utilizando los siguientes criterios de búsqueda. Para la realización de la búsqueda se utilizaron las bases de datos de Medline integrada al repositorio *PubMed*, incluyéndose el motor de *Elsevier* y agregándose algunas producciones científicas de organismos internacionales y nacionales relacionados con el tema tales como la OMS, OPS, la AEP y la SEE, extraídas a través de *Google*. Así mismo, se utilizó la base de datos de información jurídica Aranzadi y la página oficial del Ministerio de Sanidad para completar los datos relativos al marco legislativo de la presente investigación.

En el proceso de identificación de la producción científica se empleó una serie de descriptores extraídos de tesauros como el *Mesh* (Medical SubjectHeading) y el *DeCS* (Descriptores en Ciencias de la Salud), así como términos libres. Los mismos se reflejan en la tab. nº 3 y 4 presentadas a continuación.

Tab. nº 3. Lista de términos libres empleados en la búsqueda.

Términos libres
Influenza
España
H1N1
Gripe Española
Polio
Administraciones públicas
Sanidad
Agentes biológicos
Enfermedad

(Elaboración propia, 2021).

Tab. nº 4. Lista de descriptores empleados en la búsqueda.

DeCS	MeSH
Sarampión	Measles
Gripe humana	Influenza
	Influenza A Virus, H1N1 Subtype
	Influenza Pandemic (Spanish flu)
Peste	Plague
Yersinia pestis	Yersinia pestis
Virus de la Viruela	Smallpox
Hepatitis	Hepatitis
Hepatitis A	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B
Hepatitis C	Hepatitis C
Fiebre amarilla	Yellow fever
Fiebre tifoidea	Typhoid fever (Enteric fever)
Salmonella	Salmonella
Cólera	Cholera
Tifus (por ácaros)	Typhus
Tuberculosis	Tuberculosis
Difteria	Diphtheria
Poliomielitis	Poliomyelitis
Infecciones por VIH	
Coronavirus	
Ébola	

(Elaboración propia, 2021).

Los términos y descriptores señalados con anterioridad fueron combinados con funciones booleanas tales como AND, estableciéndose fórmulas propicias para dar con los trabajos científicos apropiados para la presente investigación. La totalidad de dichas combinaciones y sus resultados según el número de búsqueda y repositorio se expresan en la tab. n° 6 mostrada más adelante.

Debido a que la presente investigación posee un carácter retrospectivo y diacrónico se estableció un rango temporal para los registros, el cual fue ingresado tanto en la base de datos *PubMed* con la finalidad de que el arqueo bibliográfico arrojarase solo publicaciones correspondientes a dicho periodo de tiempo. El mismo se fijó entre el 01-01-1990 y el 31-12-2000, una elección que responde al hecho de que en esta última década se desarrolló o finalizaron múltiples programas epidemiológicos que buscaron erradicar diversas enfermedades.

Adicionalmente, a final del siglo XX se evidenció una gran proliferación de estudios epidemiológicos que evaluaron el estatus de diversas infecciones causadas por agentes biológicos en España, lo cual significa una fuente importante de información que otorga al mismo tiempo un panorama completo de lo sucedido en el país en décadas anteriores. Sin embargo, con la finalidad de completar este panorama para varias enfermedades aquí descritas se incluyeron de forma complementaria investigaciones fuera de dicho marco temporal, aunque siempre cercano a él, que ofrecieron al presente estudio iguales ventajas.

Por otro lado, se establecieron diversos criterios de inclusión y exclusión para posibilitar el filtrado de las diversas publicaciones. Estos son expresados en la tab. n° 5.

Tab. n° 5. Criterios de inclusión y exclusión empleados en la búsqueda.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios publicados en inglés o español	Estudios publicados en otros idiomas
Trabajos enfocados en población humana	Trabajos enfocados en población animal
Disponible en repositorios on line	Investigaciones sin resumen disponible
Disponible texto completo	Registros duplicados

(Elaboración propia, 2021).

Siguiendo la estrategia de búsqueda, tras el establecimiento de los diversos términos y descriptores a ser empleados en la búsqueda, se determinaron las fórmulas resultantes de su combinación. Posteriormente, estas fueron implementadas en los diversos repositorios en el periodo comprendido entre el 23 de noviembre y el 23 de diciembre de 2020.

El procedimiento de revisión de los registros fue el siguiente: primero se identificaron los mismos mediante las fórmulas de búsquedas en los distintos motores señalados con anterioridad, luego se realizó una revisión preliminar que incluyó el título y en algunas ocasiones el resumen de las producciones científicas para determinar su relevancia y aplicabilidad en el presente estudio. Esto último determinó la inclusión o exclusión de los trabajos.

Posteriormente, las investigaciones seleccionadas fueron evaluadas a profundidad para extraer de ellas los datos necesarios con el objetivo de determinar el papel de la administración sanitaria en España en el control de los riesgos biológicos durante el siglo XX. En esta etapa se analizaron las diversas partes de los textos científicos, se realizaron fichas-resumen y se sintetizaron los resultados en la sección correspondiente. Así mismo, fue utilizado el gestor bibliográfico Mendeley.

De acuerdo con lo anteriormente señalado, el proceso de identificación de la bibliografía a ser empleada en el presente estudio se llevó a cabo en etapas sucesivas en ambos repositorios. Primeramente, las fechas y resultados del arqueo bibliográfico en *Pubmed* fueron los siguientes:

Sarampión:

- 1era búsqueda. Se realizó el 23 de noviembre de 2020 empleándose la fórmula “((*Measles*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (*Spain*)” de la cual se obtuvo 71 resultados. Al aplicarse los filtros, dichos registros fueron reduciéndose de la siguiente manera: inglés/español (71), población humana (68). Estos últimos artículos fueron revisados de forma preliminar excluyéndose 35 por no corresponder al tema, 5 por no tener ni siquiera resumen. Lo anterior arrojó un total de 28 investigaciones que fueron incluidas.

Influenza:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 24 de noviembre de 2020, se ejecutó con la fórmula “((*influenza*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)” arrojando unos 325 registros. Estos fueron reduciéndose a medida que se aplicaron los diversos filtros: inglés/español (324), población humana (239). Estos últimos fueron revisados de forma preliminar, excluyéndose 189 por no corresponder al tema y 12 por no poseer abstract. De esta forma se incluyeron 38 registros a la investigación.
- 2da búsqueda. Realizada el 25 de noviembre de 2020 mediante el empleo de la fórmula “((*H1N1*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)” que dio como resultado 3 registros: 1 duplicado y 2 incluidos a la investigación.
- 3era búsqueda. Ejecutada el 25 de noviembre de 2020 con la fórmula “((*influenza type*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)”, resultando en 63 estudios. Tras ser aplicados los filtros se obtuvo lo siguiente: inglés/español (63), población humana (49). Se excluyeron 21 por no corresponder al tema, 19 por estar duplicados y 4 por no contener resumen. En total fueron incluidos 5 estudios.

Gripe española:

- 1era búsqueda. Se realizó el 25 de noviembre de 2020 mediante la fórmula “((*influenza*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)” con un total de 325 registros. Estos fueron posteriormente filtrados: inglés/español (324), población humana (239); y posteriormente se excluyeron 232 por no corresponder al tema, 1 porque no tenía resumen. En total se incluyeron 6 estudios a la investigación.
- 2da búsqueda. Llevada a cabo el 26 de noviembre de 2020. En ella se empleó la fórmula “((*spanish flu*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)” con un total de 46 estudios que fueron filtrados quedando los siguientes: inglés/español (46), población humana (46). Entre estos se excluyeron 39 tras la revisión preliminar por no corresponder al tema, y 7 por estar duplicados; por lo cual no se incluyó ningún estudio de esta búsqueda.

Peste:

- 1era búsqueda. Realizada el 26 de noviembre de 2020 a través de la fórmula “((*Bubonic plague*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)” que arrojó 8 resultados. Estos se filtraron, inglés/español (5) y población humana (3), y tras a la revisión preliminar todos fueron excluidos.
- 2da búsqueda. Ejecutada el 26 de noviembre de 2020 con la fórmula “((*yersiniapestis*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)” que resultó en 2 registros. Con el primer filtro (inglés/español) la muestra pasó con los 2 estudios, reduciéndose a 1 con el de población humana, que fue incluido a la presente investigación.

Viruela:

- 1era búsqueda. Se realizó el 27 de noviembre de 2020 con la fórmula “((*smallpox*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)”. Como resultado se obtuvieron 16 estudios que una vez aplicados los filtros se redujeron: inglés/español (16), población humana (12). De ellos se eliminaron 10 por no corresponder al tema, incluyéndose 2 al estudio.

Hepatitis:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 27 de noviembre de 2020 mediante la fórmula “((*Hepatitis*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)” con un total de 1159 registros. Luego de esto se aplicaron los diversos filtros, a saber: publicaciones en inglés o español (1154), y estudios en población humana (1078). Luego de la revisión preliminar se eliminaron 958 trabajos por no corresponder al tema, y 19 por no poseer ni siquiera resumen. De acuerdo con lo anterior, fueron incluidos 101 textos.
- 2da búsqueda. Realizada el 29 de noviembre de 2020 con la fórmula “((*Hepatitis A*) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)” de la cual se obtuvieron 109 resultados. Sobre ellos se aplicaron los filtros de búsqueda: inglés/español (108) y población humana (91). 50 de ellos fueron excluidos por no corresponder al tema, 12 por estar

duplicados, 7 por no tener resumen disponible y finalmente fueron incluidas 22 investigaciones.

- 3era búsqueda. Ejecutada el 30 de noviembre de 2020 con la fórmula “*((Hepatitis B) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)*”. La misma dio 441 registros, los cuales se redujeron con la aplicación de los filtros: inglés/español (439), población humana (419). De estos últimos, 354 fueron excluidos por no corresponder al tema, 14 por encontrarse duplicados, y 10 por no tener resumen. Fueron incluidos 42 trabajos.
- 4ta búsqueda. Se realizó el 1 de diciembre de 2020 con la fórmula “*((Hepatitis C) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)*”. De ella resultaron 586 investigaciones que se filtraron de la manera siguiente: inglés español (585) y humanos (569). De forma posterior a la revisión preliminar de dichos registros se excluyeron 556 de ellos por no corresponder al tema, 1 por encontrarse duplicado y 2 por no poseer resumen. En esta ocasión, 10 estudios fueron incluidos.

Fiebre amarilla:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 2 de diciembre de 2020, se realizó con la fórmula “*((yellowfever) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)*” con un total de 14 registros. Sobre ellos se aplicaron diversos filtros: publicados en idioma inglés o español (12) o centrados en población humana (10). De ellos se excluyeron 7 por no corresponder al tema, incluyéndose un total de 3 a la investigación.

Fiebre tifoidea:

- 1era búsqueda. Realizada el 2 de diciembre de 2020, mediante la fórmula “*((Typhoidfever) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication]))) AND (Spain)*”, que arrojó 26 registros que fueron filtrados de la siguiente forma: publicados en idioma inglés o español (26) y población humana (25). Tras la revisión preliminar 3 de ellos fueron excluidos por no corresponder al tema, y uno por no poseer ni resumen. Así, 21 de estos artículos fueron incluidos en la investigación.

- 2da búsqueda. Ejecutada el 2 de diciembre de 2020 se llevó a cabo con la fórmula “((Entericfever) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)”. De ella se obtuvieron 27 registros, los cuales fueron reducidos con la aplicación de los filtros: inglés/español (27), humanos (26). De estos últimos, tras la revisión preliminar fueron eliminados 25 por no corresponder al tema, incluyéndose solo 1 trabajo.
- 3era búsqueda. Se realizó el 3 de diciembre de 2020, con la fórmula “((Salmonella) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)” arrojando 381 registros. Luego, se aplicaron los diversos filtros: inglés/español (380), humanos (173). 114 fueron excluidos por no corresponder al tema, 8 por estar duplicados y 9 por no incluir resumen. Se incluyeron un total de 42 investigaciones.

Cólera:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 4 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “((Cholera) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)” dando un total de 106 registros. Estos fueron filtrados de la siguiente manera: inglés/español (105), humanos (25). Tras la revisión preliminar 19 fueron excluidos por no corresponder al tema, y 3 por no poseer resumen. Solo 3 fueron incluidos en la investigación.

Tifus:

- 1era búsqueda. Realizada el 4 de diciembre de 2020 con la fórmula “((Typhus) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)”. Ella resultó en 8 registros, los cuales se redujeron al aplicar el filtro de inglés/español (8) y el de población humana (8). Después de la revisión preliminar 3 registros fueron excluidos por no corresponder al tema, incluyéndose un total de 5.

Tuberculosis:

- 1era búsqueda. Ejecutada el 12 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “((Tuberculosis) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date -

Publication]])) AND (Spain)” con un total de 807 registros. De estos 807 resultaron del filtro inglés/español y 743 del de poblaciones humanas. 665 fueron excluidos por no corresponder al tema, y 12 por no presentar resumen. Así, fueron incluidos 66 registros en la investigación.

Difteria:

- 1era búsqueda. Se realizó el 12 de diciembre de 2020 a través de la fórmula “*((Diphtheria) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)*” con un total de 39 resultados. Una vez aplicados los filtros quedaron como sigue: inglés/español (38), y humanos (33). Tras la primera revisión exploratoria 20 registros fueron eliminados por no corresponder al tema, y 2 por no poseer ni abstract. Se incluyeron 11 estudios.

Poliomielitis:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 13 de diciembre de 2020 empleándose la fórmula “*((polio) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)*” la cual arrojó 28 estudios. De ellos 28 resultaron tras filtrar por idioma inglés/español y 21 por pertenecer a poblaciones humanas. Tras la revisión preliminar, 19 fueron excluidos por no corresponder al tema, y uno por no tener ni resumen. Se incluyó solo un trabajo.
- 2da búsqueda. Realizada el 13 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*((poliomyelitis) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)*”, de la que se obtuvieron 16 estudios. Después se aplicaron los diversos filtros: inglés/español (16) y humanos (9). De estos, 7 fueron excluidos por no corresponder al tema, incluyéndose solo 2 trabajos a la investigación.

VIH:

- 1era búsqueda. Ejecutada el 13 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*((VIH) AND (“1990/01/01”[Date - Publication]: “2000/12/31”[Date - Publication])) AND (Spain)*”, de la cual se obtuvieron 160 resultados. Al aplicarse los filtros, dichos registros fueron reduciéndose de la siguiente manera: inglés/español (160), población humana (157). Estos últimos artículos fueron revisados de forma preliminar excluyéndose 94 por no corresponder al tema, más 13 por no tener ni

quiera resumen. Lo anterior dio un total de 51 investigaciones que fueron incluidas.

COVID-19:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 13 de diciembre de 2021 por medio de la fórmula “((Spain [Text Word]) AND (Covid-19)) AND (healthsystem)” que arrojó 207 resultados. Esta búsqueda se delimitó a través de diversos filtros, a saber: Inglés/español (206) e investigaciones realizadas en población humana (144). Después de la revisión preliminar de los resultados se excluyeron 96 registros, por lo que se incluyeron un total de 48 artículos.

Ébola:

- 1era búsqueda. Realizada el 13 de diciembre de 2021 a través de la fórmula “((Spain [Text Word]) AND (ebola)) AND (healthsystem)”. Ella dio como resultado 9 registros que fueron sometidos a una revisión preliminar de la cual resultaron eliminados 2 de ellos, incluyéndose 7 a la presente investigación.

Por otro lado, en la base de datos de *Elsevier* se obtuvieron los siguientes resultados:

Sarampión:

- 1era búsqueda. Se realizó el 15 de diciembre de 2020 empleándose los términos “Sarampión AND España” con un total de 408 resultados. Tras la revisión preliminar fueron incluidos 3 registros.

Influenza:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 17 de diciembre de 2020 mediante los términos “Influenza AND España” con un total de 1053 resultados. De ellos se incluyeron 6 estudios.

Gripe española:

- 1era búsqueda. Realizada el 18 de diciembre de 2020 con la frase “*Gripe española*” que obtuvo 974 resultados. De estos fueron elegidos 6 de manera preliminar, dos se excluyeron por no estar disponibles, y se incluyeron a la presente investigación 4 registros.

Peste:

- 1era búsqueda. Ejecutada el 18 de diciembre de 2020 empleando los términos “*Yersinia Pestis AND España*”. La búsqueda arrojó un total de 26 registros de los cuales fueron incluidos 2.

Viruela:

- 1era búsqueda. Se realizó el 19 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*Viruela AND España*”. Esto arrojó un total de 177 resultados de los cuales fueron incluidos 7.

Hepatitis:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 19 de diciembre de 2020 mediante los términos “*Hepatitis AND España*” con un total de 2604 registros. De estos fueron incluidos 15.

Fiebre amarilla:

- 1era búsqueda. Realizada el 20 de diciembre de 2020 con la fórmula “*Fiebre amarilla AND España*”. Esto, arrojó un total de 246 investigaciones de las que se escogieron 7. Una de ellas se encontraba duplicada por lo cual fue eliminada, dando un total de 6 trabajos incluidos.

Fiebre tifoidea:

- 1era búsqueda. Ejecutada el 20 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*Fiebre tifoidea AND España*” la cual arrojó 184 resultados. De ellos se incluyeron 5 registros.

Cólera:

- 1era búsqueda. Se realizó el 20 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*Cólera AND España*”. De ella resultaron 198 estudios de los cuales se escogió solo uno.

Tifus:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 20 de diciembre de 2020 usando los términos “*Tifus AND España*” con un total de 67 estudios. De estos, 1 se encontraba duplicado, escogiéndose 4 para incluir en la presente investigación.

Tuberculosis:

- 1era búsqueda. Realizada el 21 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*Tuberculosis AND España*”. La misma dio como resultado 2099 registros de los cuales se incluyeron 3.

Difteria:

- 1era búsqueda. Ejecutada el 22 de diciembre de 2020. Para ello se empleó la fórmula “*Difteria AND España*” con un total de 273 estudios, con uno de ellos duplicado y escogiéndose 10 para ser incluidos en la presente investigación.

Poliomielitis:

- 1era búsqueda. Se realizó el 22 de diciembre de 2020 mediante la fórmula “*Poliomielitis AND España*” con 241 resultados. Fueron escogidos de forma preliminar 9 de ellos, dos se encontraban duplicados por lo que fueron incluidos 7 registros.

VIH:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo el 23 de diciembre de 2020 con la fórmula “*VI AND España*” que arrojó 3121 registros. De ellos se incluyeron 9 en el presente trabajo de investigación.

Posteriormente, el resultado de la búsqueda en *Aranzadi* para completar los documentos legislativos fue el siguiente:

LEGISLACIÓN:

- 1era búsqueda. Llevada a cabo con la fórmula “(Administraciones públicas) AND Sanidad AND (agentes biológicos) OR enfermedades” que arrojó 1203 registros. De ellos se incluyeron 18 en el presente trabajo de investigación.

Tab. nº 6. Fórmulas empleadas para la búsqueda según los distintos repositorios.

Enfermedad	Fórmula	Repositorio	N.º de búsqueda	Incluidos
Sarampión	((Measles) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	28
	Sarampión AND España	Elsevier	2	3
Influenza	((influenza) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	62
	((H1N1) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)		2	2
	((influenza type) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)		3	5
	Influenza AND España	Elsevier	4	6
Gripe Española	((influenza) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	6
	((spanish flu) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]:		2	0

	"2000/12/31"[Date - Publication])) AND (Spain)			
	Gripe Española	Elsevier	3	4
Peste	((Bubonic plague) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication])) AND (Spain)	Pubmed	1	0
	((yersinia pestis) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication])) AND (Spain)		2	1
	Yersinia Pestis AND España	Elsevier	3	2
Viruela	((smallpox) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication])) AND (Spain)	Pubmed	1	2
	Viruela AND España	Elsevier	2	7
Hepatitis	((Hepatitis) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication])) AND (Spain)	Pubmed	1	101
	((Hepatitis A) AND ("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication])) AND (Spain)		2	22
	((Hepatitis B) AND ("1990/01/01"[Date -		3	42

	Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]])) AND (Spain)			
	((Hepatitis C) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]])) AND (Spain)		4	10
	Hepatitis AND España	Elsevier	5	15
Fiebre Amarilla	((yellow fever) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]])) AND (Spain)	Pubmed	1	3
	Fiebre amarilla AND España	Elsevier	2	6
Fiebre tifoidea	((Typhoid fever) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]])) AND (Spain)		1	21
	((Enteric fever) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]])) AND (Spain)	Pubmed	2	1
	((Salmonella) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]])) AND (Spain)		3	42
	Fiebre tifoidea AND España	Elsevier	4	5

Cólera	((Cholera) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	3
	Colera AND España	Elsevier	2	1
Tifus	((Typhus) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	5
	Tifus AND España	Elsevier	2	4
Tuberculosis	((Tuberculosis) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	66
	Tuberculosis AND España	Elsevier	2	3
Difteria	((Diphtheria) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	11
	Difteria AND España	Elsevier	2	10
Poliomielitis	((polio) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication]))) AND (Spain)	Pubmed	1	1
	((poliomyelitis) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date -		2	2

	Publication])))) AND (Spain)			
	Poliomielitis AND España	Elsevier	3	7
VIH	((VIH) AND (("1990/01/01"[Date - Publication]: "2000/12/31"[Date - Publication])))) AND (Spain)	Pubmed	1	51
	VIH AND España	Elsevier	2	9
COVID-19	((Spain [Text Word]) AND (Covid-19)) AND (health system)	Pubmed	1	48
Ebola	((Spain [Text Word]) AND (ebola)) AND (health system)	Pubmed	1	7
Legislación	(administraciones públicas) AND (sanidad) AND (agentes biológicos) OR enfermedad	Aranzadi	1	26

(Elaboración propia, 2021).

El grado de innovación del estudio se presenta por las limitaciones detectadas ya que mucha de la producción en español relacionada con los agentes infecciosos aquí descritos no se encuentra disponible a través de los repositorios online. Algunos de ellos se encuentran ingresados a las distintas bases de datos, pero no se encuentran disponibles para consulta de forma completa debido a su antigüedad.

CAPITULO I.
**SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL Y VIGILANCIA
EPIDEMIOLOGICA.**

1.1. Aproximación legislativa

Desde el inicio de los tiempos, el hombre ha tratado de evitar las enfermedades trasmisibles causadas por riesgos biológicos instaurando para ello medidas sanitarias. Estas medidas se han basado y se han ido viendo reflejadas en la legislación del momento. Así se han establecido normas para mejorar la sanidad del país y con las que crear instituciones y modelos de organización. De esta forma, la legislación ha ido modelando el funcionamiento de las administraciones sanitarias y viceversa. Siendo el objeto de esta investigación el siglo XX, a continuación, se detalla la legislación más relevante en esta época, a la que también se ira haciendo referencia a lo largo del trabajo.

Ya en el siglo XIX, en la constitución de 1812 se podía palpar la preocupación por cuestiones de salud estableciendo competencias a este respecto en administraciones como los ayuntamientos y también diputaciones. Ejemplo de esto son la policía de salubridad, competencias sobre beneficencia, etc⁹.

Pero no fue hasta 1855 cuando se publicó la Ley de 28 de noviembre sobre el servicio general de Sanidad, siendo esta la primera ley sobre las instituciones sanitarias. Su publicación fue derivada de la elevada incidencia de enfermedades infecciosas y de la necesidad de controlarlas a través de las administraciones sanitarias. Esta ley supuso la base legal de sanidad durante mucho tiempo y sobre ella evolucionaron las que vinieran después a lo largo del siglo XX¹⁰.

Durante el siglo XX, en España se fue desarrollando un marco legislativo que fue aumentando las garantías sanitarias con la intervención de las administraciones sanitarias. Al inicio del siglo se publica el RD del 12 de enero de 1904, donde se aprueba la Instrucción General de Sanidad y a partir del cual se fortalece el papel de las administraciones respecto a las cuestiones sanitarias. Este RD implanta cambios a nivel organizativo, como es la introducción de inspectores, pero no tanto a nivel preventivo donde no supone cambios respecto de la legislación anterior. Las administraciones sanitarias se seguían preocupando únicamente en los problemas sanitarios de carácter colectivo, de ahí el uso del término “Salud Pública”^{11, 12}.

Durante la tercera década del siglo XX se publican varios reales decretos con los que se crean numerosas instituciones sanitarias y se aumenta la presencia de instituciones públicas en cuestión de sanidad. De entre ellos destaca el RD 9 de diciembre de 1924 con el que surge la Escuela Nacional de Sanidad¹³.

El Reglamento de Sanidad Municipal, de 9 de febrero de 1925 se publica con la finalidad de integrar las competencias municipales con las exigencias legislativas nacionales en materia de sanidad, haciendo más uniforme la implantación de medidas higiénico-sanitarias en los diferentes ayuntamientos y entidades locales¹⁴.

En 1944 se publica la Ley de Bases de la Sanidad Nacional, que tiene carácter preventivo sin acometer el ámbito asistencial y está centrada en los problemas de salud colectivos dejando de lado la salud a nivel individual. Esta ley tiene bases similares a las establecidas ya en el siglo XIX, manteniendo las responsabilidades en la administración central. Esta ley marca las premisas sobre las que luego otras normas asientan sus bases para legislar las cuestiones sanitarias relacionadas con los riesgos biológicos. A partir de entonces se empiezan a desarrollar estructuras con carácter descentralizado de forma que se pierde el carácter unitario y se utilizan subsistemas que funcionan de forma aislada entre ellos. Además, se empiezan a incluir en sanidad aspectos nuevos como la alimentación, los riesgos en el trabajo y el medio ambiente, que, a su vez, para ser atendidos hacen que se generen nuevas administraciones. El problema es que no existe coordinación a nivel nacional y las distintas administraciones sanitarias funcionan de forma independiente, lo que hace necesario organizar la actividad de todas las administraciones públicas en un único sistema sanitario que las incluya a todas^{15, 16}.

Mientras ocurría lo anteriormente señalado, se publica la Ley de 14 de diciembre de 1942 donde se constituye el Seguro Obligatorio de Enfermedad. La administración sanitaria que se ocupará de esto era el Instituto Nacional de Previsión. Así, con retención monetaria de una cuota del salario de los trabajadores, estos consiguen cobertura para la asistencia de sus enfermedades, lo que hace crecer en gran manera la atención ante enfermedades contagiosas facilitando su prevención¹⁷.

Con el RD de 26 de julio de 1945 se aprueba el Reglamento para la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinsectación. Destaca en la norma la obligatoriedad de todo ciudadano español a vacunarse frente a viruela y difteria, pudiéndose obligar también a otras vacunaciones. Hoy día, por ejemplo, se garantiza la voluntariedad de las vacunas, salvo por mandato judicial, sin embargo, como se ve esto no siempre ha sido así¹⁸.

A tenor de lo anterior, a finales del siglo XX, en 1994, se realizó la Declaración sobre la promoción de los derechos de los pacientes en Europa, promovida esta por la Oficina Regional para Europa de la OMS. En esta norma se basó en el ámbito de España la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (ya en el siglo XXI), básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Por eso en el siglo XXI se ha llegado a desarrollar extensa normativa sobre derecho sanitario para ofrecer garantías y regular cuestiones como la mencionada voluntariedad, el sometimiento a intervenciones o tratamientos, la aplicación de principios éticos o la garantía de la atención sanitaria, etc. Así mismo, el conocimiento de la sociedad a este respecto ha aumentado con el tiempo, incrementándose también su capacidad para la toma de decisiones y para exigir estas garantías^{19, 20}.

Mediante Decreto 2569/1960, de 22 de diciembre se aprueba el Reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria en relación con lo dictado por la Ley de Bases de Sanidad

Nacional de 1944. Posteriormente será modificado por 2263/1974, de 20 de julio pasando este organismo a formar parte de las administraciones sanitarias con el objeto de potenciar la prevención de enfermedades transmisibles ocasionadas por fallecidos con capacidad de contagiar^{16, 21, 22}.

La Ley 193/1963, de 28 de diciembre, sobre las Bases de la Seguridad Social supuso el cambio de los Seguros Sociales a lo que vino a llamarse Seguridad Social que aunó lo que antes eran seguros parciales, dando una cobertura sanitaria global²³.

El Reglamento Sanitario Internacional fue aprobado por la OMS en 1969 (modificado en 1973 y en 1981, en esta última para excluir la viruela por su erradicación) con la finalidad de potenciar los principios epidemiológicos para impedir la propagación de enfermedades transmisibles ocasionando las menores perturbaciones posibles para quienes viajaban y para las mercancías transportadas. Las principales medidas a destacar en este reglamento son la vacunación de viajeros y la desinsectación de medios de transporte²⁴.

En 1972 se modifica la administración institucional de la Dirección General de Sanidad, del Ministerio de la Gobernación, y se encomienda al Gobierno la reestructuración de dicho centro directivo mediante el Decreto-Ley 13/1972, de 29 de diciembre. Así se crea un organismo autónomo, la Administración Institucional de Sanidad Nacional, que integrará numerosos organismos, entre ellos, el Hospital Nacional de Enfermedades Infecciosas creado durante la segunda república²⁵.

Mediante el RD 2065/1974, de 30 de mayo se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social, momento en el que se forja la actual Seguridad Social y comienzan a aumentar las prestaciones y el número de personas incluidas en ellas y formando una estructura autónoma que trabaja a nivel nacional ocupándose de la salud de todos los ciudadanos^{15, 26}.

Posteriormente, en 1977 se creó el Ministerio de Sanidad, pasando por diferentes nombres y coordinando las múltiples administraciones con competencias en la materia como órgano superior¹⁵.

Con la publicación en 1978 de la Constitución española, se reconoce a todos los españoles el derecho a la protección de la salud en su artículo 43, y en torno a esto se fomenta la universalización de la atención sanitaria y se asienta su gratuidad iniciada 4 años antes. El peso de la sanidad hace necesario que años después se transfieran las competencias en esta materia a las comunidades autónomas para poder resolver los problemas que de forma centralizada se hace complicado²⁷.

También en ese año se publicó el RD 2121/1978, de 22 de agosto, sobre la lucha antituberculosa, necesario por la alta incidencia de esta enfermedad. Ese mismo año se publica una Orden para su desarrollo²⁸.

La Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública establece que la autoridad sanitaria podrá establecer no solo medidas preventivas en la colectividad, sino también sobre los individuos enfermos, las personas que con ellos hubieran estado e incluso sobre el medio ambiente o sobre la comercialización de medicamentos en situaciones especiales. Todo ello buscando proteger la transmisión de enfermedades causadas por agentes biológicos²⁹.

Algo después, ese mismo año 1986 se publica la norma por excelencia en la actualidad en esta materia, la Ley General de Sanidad, que supone un antes y un después en la historia de las administraciones sanitarias del país. Esta pretende crear el llamado Sistema Nacional de Salud dentro del cual se amparan y coordinan los Sistemas Regionales de Salud, de los que a su vez dependen las organizaciones locales o provinciales. En esta ley se recoge y funde la abundante normativa dispersa hasta el momento estableciendo también la estructura del sistema y la forma de gestión de este^{26, 27}.

El 7 de enero de 1992 se firma el Tratado de la Unión Europea en Maastricht que aúna normas relativas a la salud entre los diferentes países de la Unión. En este tratado se basan normas españolas posteriores como el RD 2210/1995, de 28 de diciembre, mediante el cual se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (deroga el RD 2050/1982, de 30 de julio, reglamento de Lucha contra las Enfermedades infecciosas, Desinsectación y Desinfección en enfermedades de declaración obligatoria). Este RD nace de la necesidad de adecuar el sistema de notificación de enfermedades creando esta Red de Vigilancia Epidemiológica, de incluir enfermedades emergentes que antes no existían, y adecuarse a las nuevas tecnologías, así como de coordinar las acciones en esta materia de las diferentes administraciones sanitarias. Esta red mantiene las características ya conseguidas como la universalidad de la sanidad o el análisis de los datos, etc^{30, 31}.

Para favorecer la aplicación de la legislación laboral en relación con los agentes biológicos, se publica el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo³².

Con el paso de los años la salud pública ha ido modificando su enfoque de forma que ya en 2011, cuando se publica la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública ya no se preocupa solo por disminuir la incidencia de enfermedades, sino que su objetivo radica en conseguir el más alto nivel de salud para la población, es decir, da gran peso a la promoción de la salud. Y esto lo busca actuando sobre aquellos determinantes que sobre la salud pueden influir como son la forma de vida, el trabajo, las relaciones sociales y familiares, desigualdades socioeconómicas, la educación, la contaminación ambiental, etc. En definitiva, pretende fomentar la calidad de vida de la población. De acuerdo con esto, todas las acciones de las administraciones públicas, más allá de las relativas a la asistencia sanitaria, pueden tener influencia sobre el bienestar de la

población y por lo tanto sobre su salud, y en este sentido señala como fundamental la atención primaria para la salud. De acuerdo con esta norma es necesario renovar la organización en este sentido orientándolas a la promoción de la salud y no solo a la prevención de la enfermedad. Esta ley establece la coordinación de las Administraciones Públicas respecto a la salud pública. Así mismo, señala que esta contribución incrementa la sostenibilidad que lógicamente se asocia a la mayor productividad de una población saludable. De igual forma, la Ley 33/2011 resalta la importancia de la equidad en la prestación de servicios relacionados con la salud y la intervención solidaria compartida por toda la sociedad³³.

Parte de toda esta normativa se ha derogado o modificado posteriormente ya fuera del siglo XX, por lo que no se hará referencia a dichos cambios en este apartado.

1.2. El sistema sanitario español

Tras la crisis económica, política y social sufrida a finales del siglo XIX se evidenció la necesidad de modificar y regenerar la acción del estado y la vida social en la nación, tomando como referencia para ello a Europa occidental. Hasta entonces, en el país se había procedido a la definición de los recursos técnicos necesarios para poner en marcha los servicios de salud mediante el Código Sanitario de 1822^{12,15}.

En esa época, la precariedad de las condiciones sanitarias se reflejaba en el suministro de agua, alcantarillado urbano y ausencia de estadística sanitaria; esto era evidente en 7 de las principales ciudades. Zaragoza y Sevilla poseían suministro de agua deficiente; Madrid, Valencia y Málaga presentaban mal estado de alcantarillado, mientras que en Barcelona y Murcia presentaba déficit en ambos servicios¹².

Asimismo, la tasa de mortalidad era elevada y ampliamente relacionada a las denominadas enfermedades evitables, es decir, infectocontagiosas. Todo ello evidenció el atraso de la administración sanitaria, así como la importancia de estas cuestiones en España. A este contexto se sumó la ausencia de ciencias básicas como la microbiología, la química y la biología en el currículo de los profesionales dedicados a la sanidad¹².

Esto último fue relevante en diversas áreas europeas para el establecimiento de los sistemas sanitarios. La incorporación de la etiología biológica entre las causas de enfermedades entre el siglo XIX y XX produjo la revaluación de los instrumentos aplicados para la defensa frente a grandes epidemias, redefiniendo la organización sanitaria de países como¹²:

- Inglaterra, en donde se reconoció legalmente la autoridad de los higienistas, así como su capacidad de dirigir a través de sus recomendaciones y estrategias la vida ciudadana.

- Francia, que estableció la Declaración Obligatoria de las enfermedades contagiosas o su sospecha en noviembre de 1892.
- Italia, país que especificó en el Reglamento Sanitario de 1901 que las enfermedades de notificación obligatoria debían clasificarse en aquellas que siempre se comunicaban y otras que lo eran en ciertos contextos (como escuelas o trabajos).

Lo anterior fue la base sobre la cual reposaron los subsiguientes avances en materia de sanidad pública, lo cual terminaría en la consolidación de un sistema de salud dirigido a la atención, prevención y control de las enfermedades que afectaban a la población española.

1.2.1. Organización del sistema de salud español

La Dirección General de Sanidad dentro del Ministerio de la Gobernación fue reinstaurada en 1899. A este organismo se sumaron las competencias sobre el Instituto de vacunación y el Instituto Nacional de Bacteriología e Higiene¹².

En 1904 se decretó la *Instrucción General de Sanidad*, encargada de comunicar la existencia de determinadas enfermedades. Asimismo, este ente definió los componentes de la administración sanitaria de la siguiente forma¹²:

- Línea ejecutiva: ejercida a través de autoridades civiles.
- Línea consultiva: unida a nivel estatal, provincial y local mediante Real Consejo de Sanidad y Juntas de Sanidad obligadas a establecer laboratorios e institutos de vacunación.
- Línea inspectora: compuesta por personal especializado (inspectores) encargados de vigilar la salud pública.

La legislación sanitaria y la estructura de vigilancia de salubridad pública española se basa en la *Instrucción*, texto influenciado por las prácticas Francesas (composición de órganos consultivos) e Italianas (funciones de inspección) que llevaron a la inclusión de la figura del inspector como garantía en los trabajos de vigilancia sanitaria, profilaxis de enfermedades infectocontagiosas, higiene alimenticia, control de vacunas y mantenimiento de la estadística¹².

En 1914 todos estos organismos fueron fusionados en el Instituto Nacional de Higiene (INH). Posteriormente, a éste se le añadió una sección de epidemiología con la finalidad de acudir donde se presente el foco de la enfermedad contagiosa para realizar “diagnóstico rápido individualizado (confirmación de laboratorio), aislamiento de enfermos y contactos y desinfección”¹².

La actividad propagandística y política de los años 1917-1920 permitió la promulgación de una disposición sobre la prevención de enfermedades infecciosas (enero de 1919) donde se establecieron las normas a seguir para la declaración obligatoria de algunas enfermedades (EDO) así como el refuerzo de la intervención de los inspectores de sanidad¹².

En la segunda república, debido a la dispersión de los servicios sanitarios, se buscó su integración a través de la Ley de Coordinación Sanitaria en Julio de 1934. Sin embargo, tras la dictadura franquista la Dirección General de Sanidad volvió a funcionar como órgano superior¹⁵.

La asistencia sanitaria gratuita fue aprobada mediante la Ley General de la Seguridad Social de 1974, donde, además, se establecía la responsabilidad de empresas y trabajadores en cuanto a la contribución de cotizaciones. Hasta este momento, el derecho de los ciudadanos a un seguro sanitario no tenía reconocimiento constitucional, por lo que dependía de la red de beneficencia pública y privada, desacreditando al hospital como institución y atrasando el desarrollo de la sanidad^{15, 26}.

Para el año 1977 se fundó el Ministerio de Sanidad, y en 1978 la Constitución Española hace mención a los derechos sanitarios de los ciudadanos en los artículos 41 (garantía de asistencia y prestaciones sociales ante situaciones de necesidad) y 43 (derecho a la protección de la salud)^{15, 27}.

A su vez, la Constitución dio paso al establecimiento de la Ley General de Sanidad en 1986, cuya aprobación fue fundamental para la mejora de la situación sanitaria española ante las endemias y epidemias producidas por las enfermedades infecciosas. A partir de este momento la sanidad se descentraliza hacia las Comunidades Autónomas, otorgándoles competencias de gestión y haciéndoles responsables de crear sus propios servicios de salud financiados a través de presupuestos generales del estado o de la seguridad social (tributos cedidos, tasas, etc)^{26, 34, 35}.

Lo anterior permitió el fortalecimiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud (SNS). Este, el SNS, se entiende como “el conjunto de los servicios de salud de la administración del estado y de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas”¹⁵.

Posteriormente, en 2006 se aprobó la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios a fin de responder al acceso de los medicamentos cuando y donde lo necesiten los ciudadanos. Más tarde, debido a la crisis económica, se aprobó bajo Real Decreto en 2012 la Ley 16/2012 donde se exponen una serie de medidas de reforma estructural del SNS. Estas incluyen recortes y restricción de gasto, entre otras medidas, pretendiendo garantizar el futuro de la organización y resolución del problema¹⁵.

En el anexo nº4 se muestran las leyes y decretos españoles destinados a regular lo concerniente a la salud pública desde 1997 hasta 2015.

Como fue señalado con anterioridad, el Sistema Sanitario español se encuentra avalado por la Constitución Española y por la Ley General de Salud Pública. De acuerdo con estos instrumentos legales es posible distinguir entre las funciones que competen al Estado y aquellas destinadas a las Comunidades Autónomas (CCAA)¹⁵:

- El Estado debe garantizar la equidad en el acceso a servicios fijando las normativas, condiciones y requisitos mínimos necesarios para alcanzar la igualdad de condiciones; crea la legislación relativa a los productos farmacéuticos y controla los riesgos para la salud procedentes de las importaciones o exportaciones de mercancías o viajeros.
- Las Comunidades Autónomas poseen cada una un servicio de salud orientado a lograr mayor cercanía en la asistencia sanitaria del ciudadano. Se encargan de ejecutar la planificación sanitaria asumiendo servicios, bienes, recursos humanos y créditos presupuestarios.

Tab. nº 7. Competencias sanitarias del Estado y las CCAA en España.

COMPETENCIAS EN MATERIA SANITARIA	Administración del Estado	Bases y coordinación de la Sanidad	Consejo Interterritorial del SNS
		Sanidad Exterior	
		Política del medicamento	
		Gestión del INGESA	
	Comunidades Autónomas	Planificación sanitaria	
		Salud pública	
		Gestión Servicios de Salud	
	Corporaciones locales	Salubridad	
Colaboración en gestión de servicios públicos			

(Tabla de elaboración propia, datos extraídos de San Miguel del Hoyo¹⁵).

El SNS se financia mediante los impuestos estipulados a los ciudadanos en base a su capacidad económica, tal como se representa en el anexo nº 5. Los recursos se organizan en dos niveles asistenciales diferenciados por sus actividades, forma de acceso, centro asistencial y régimen de atención brindado^{15, 27}, expresado en la tab. nº 8.

Siguiendo con lo anterior, entre los servicios que presta el SNS se pueden señalar los siguientes²⁷:

- Salud pública. Conjunto de iniciativas (en materia de vigilancia, información y políticas públicas) que preservan, protegen y promueven la salud de la población.
- Atención primaria. Concentra gran parte de actividades de promoción, educación y prevención de la enfermedad a nivel familiar y comunitario. Asimismo, abarca una serie de actividades específicas dirigidas a los denominados grupos de riesgo (adolescencia, mujer, infancia, pacientes crónicos, personas mayores, paciente terminal y salud mental).
- Atención especializada. Se aplica según el paciente cuando este es derivado por los centros de atención primaria. Incluye: cuidados intensivos, planificación familiar, rehabilitación, nutrición, anestesia, reanimación, entre otros servicios.
- Atención de urgencia. Dirigida a la atención inmediata de pacientes, tanto en el primer como segundo nivel.
- Farmacéutica. Son todos los medicamentos o productos sanitarios aplicados a los pacientes de acuerdo con sus requerimientos: hospitalizado, no hospitalizado, farmacia hospitalaria, etc.
- Transporte sanitario. Movilización de enfermos en situaciones de urgencia o imposibilidad de traslado.
- Cartera de servicios complementarios de las comunidades autónomas. Incorporación de técnicas, tecnologías o procedimientos que no estén presentes en la cartera común de servicios por lo que se requieren recursos adicionales.

El sector privado representa una parte del sistema sanitario, con diferentes niveles de participación en la salud de la población en función de las políticas sanitarias de cada momento. En España para el año 2012 los hospitales privados realizaron 1,3 millones de intervenciones (22,8% del total), representando el 59% de los centros asistenciales (incluyendo aseguradoras, mutuas, transporte sanitario y servicios de prevención)³⁶.

Tab. nº 8. Características de los niveles asistenciales que forman el SNS en España.

	Niveles asistenciales	
	Atención primaria	Atención especializada
Características	Accesibilidad	Complejidad técnica
Actividades	Promoción de la salud y de la prevención de la enfermedad con capacidad de resolución técnica para abordar de forma completa los problemas de salud más frecuentes	Cuenta con los medios diagnósticos y terapéuticos de mayor complejidad y coste cuya eficiencia aumenta si se concentran
Acceso	Espontáneo	Por indicación de los facultativos de Atención Primaria
Dispositivo asistencial	Centros de Salud y Consultorios locales	Centros Especialidades y Hospitales
Régimen de atención	En el Centro y en el domicilio del ciudadano	De manera ambulatoria o mediante ingreso

(Tabla de elaboración propia, datos extraídos de San Miguel del Hoyo¹⁵).

En el periodo comprendido entre 2010 y 2015 las comunidades autónomas donde se observaron mayores niveles de gasto público sanitario por habitante fueron el País Vasco, Navarra y Asturias. Por otro lado, aquellas con los niveles más bajos fueron la Comunidad Valenciana, Andalucía e Islas Baleares¹⁵.

1.2.2. Funcionamiento del sistema sanitario y vigilancia epidemiológica

En cuanto a su administración, el SNS se encuentra regido por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (denominación cambiante pero con competencias conservadoras), órgano encargado de proponer e implantar normas en materia de salud, política farmacéutica y representación de España en el plano internacional. A nivel del territorio nacional, la cohesión entre las diversas CCAA se encuentra regulada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)¹⁵.

El CISNS es un órgano permanente constituido en abril de 1987, que se encarga de coordinar e informar sobre los servicios de salud a la administración del Estado y a los mismos servicios, a fin de mantener unido el SNS. Este ejecuta sus funciones a través de

un pleno (reúne a los responsables de la Sanidad a nivel nacional), comisión delegada (conformado por representantes de las CCAA y del MSCBS, prepara y apoya las actividades del pleno), y un comité consultivo (garantiza la participación social)²⁷.

Tienen acceso al sistema de salud español todos los ciudadanos extranjeros o españoles dentro del territorio y aquellos que forman parte de los estados de la Unión Europea. Cabe destacar que el mismo se da a través de la tarjeta sanitaria individual, documento que identifica a todos los usuarios del SNS^{15,27}.

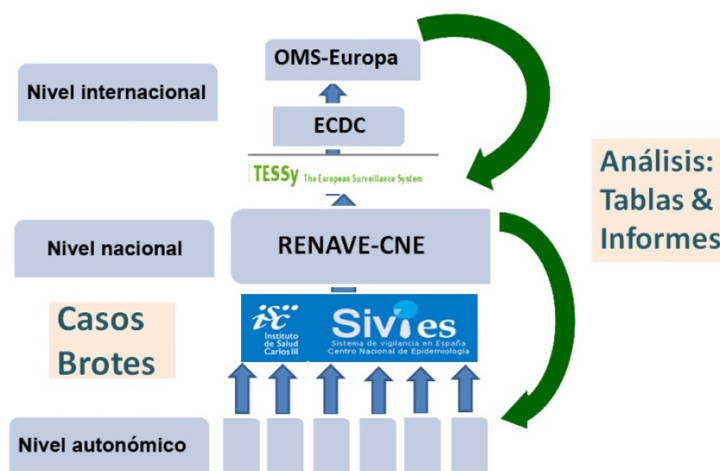
El sistema de salud se enlaza con otros servicios especializados de vigilancia epidemiológica, cuyo objetivo principal es identificar y tratar a tiempo las enfermedades infecciosas más relevantes en la población. Entre las estrategias de vigilancia empleadas con más asiduidad en España se puede señalar el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatorias, y otras instituciones dirigidas hacia el diagnóstico y análisis de las enfermedades³⁷.

En el territorio español la vigilancia epidemiológica se encuentra amparada por un marco legal que abarca instrumentos diseñados desde diversos niveles³⁸:

- Internacional. Decisiones provenientes de la Unión Europea, específicamente del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), y el Reglamento Sanitario Internacional (RSI).
- Nacional. En el territorio español la vigilancia epidemiológica corre a cargo del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) integrada por representantes de cada CCAA.

La información recopilada por la RENAVE se emplea en el diseño de estrategias de prevención de las enfermedades que afectan a la población, usualmente ejecutadas a nivel local y autonómico, aunque eso no descarta la colaboración con organismos centrales (como el Centro Nacional de Microbiología, CNM) e internacionales³⁸.

Fig. nº 3. Flujo de información en la declaración de las distintas enfermedades en España.



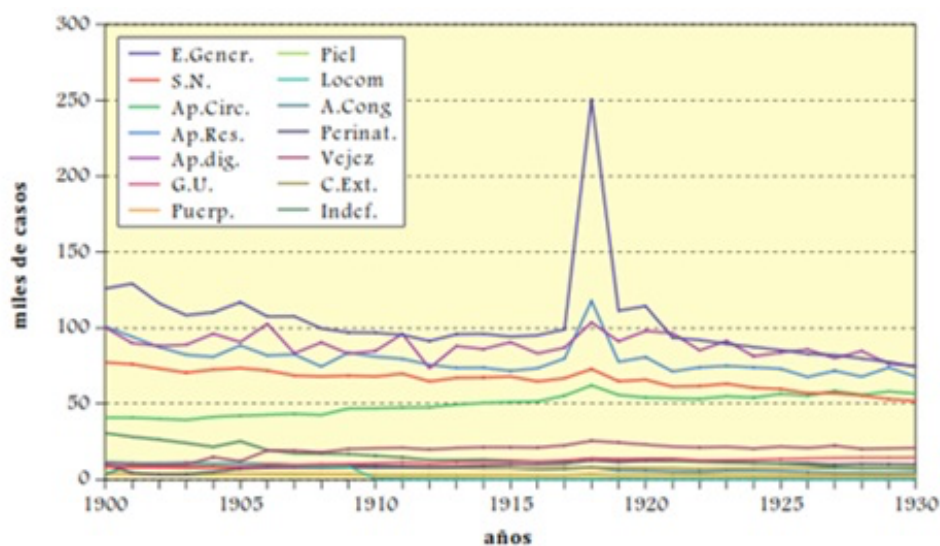
(Fuente: Masa Calles J, López Perea N, Torres de Mier M. Vigilancia epidemiológica en España del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2015 Ago; 89 (4): 365-379).

1.2.3. Principales estrategias empleadas para la prevención y control de enfermedades

A lo largo del siglo XX, debido a las condiciones socio-sanitarias de España (y el continente europeo), ha existido una alta incidencia de enfermedades que atacaban a la población de formas disímiles. Las principales causas de morbilidad durante este periodo pueden dividirse en diversas etapas caracterizadas por la incidencia de múltiples afecciones³⁹.

En primer lugar, desde 1901 a 1937 se registraron 100.000 muertes relacionadas con enfermedades heterogéneas (infecciones, cánceres), 90.000 enfermedades del aparato digestivo, entre 70.000 y 80.000 fallecimientos producidos por enfermedades respiratorias; 60.000-70.000 decesos a causa de afecciones del sistema nervioso y al menos 50.000 muertes debido a enfermedades del aparato circulatorio³⁹.

Fig. nº 4. Tasas de mortalidad en España según enfermedades (1900-1930).

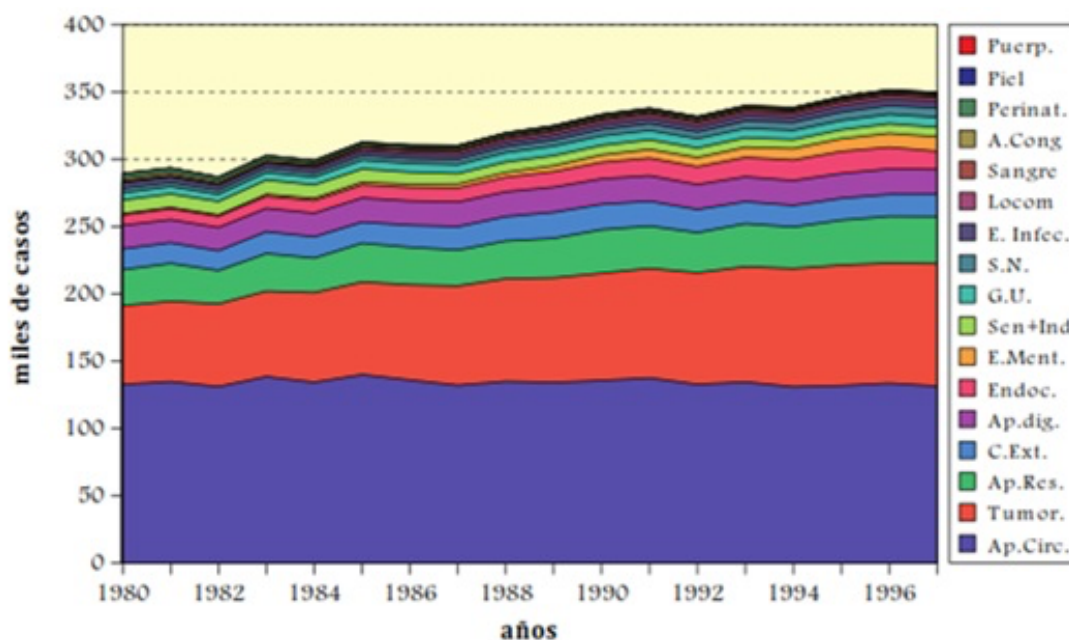


(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

Un segundo periodo se identifica entre 1938 y 1950, en donde prevalecen las enfermedades del sistema circulatorio, del aparato respiratorio, digestivo y nervioso (con 77.000, 67.000, 65.000 y 53.000 muertes respectivamente).

Seguidamente, entre 1951 y 1997 se evidencia la disminución de muertes por enfermedades infecciosas, creciendo en cambio aquellas relacionadas con cáncer³⁹.

Fig. nº 5. Tasas de mortalidad en España según enfermedades (1980-1997).



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

A este panorama contribuyó la priorización de la bacteriología (vacunas, sueroterapia) como método único para alcanzar la profilaxis de las enfermedades evitables durante todo el siglo XX. A partir de 1919 se afianzó una perspectiva cercana a la higiene social basada en la inclusión de elementos de previsión y prevención, definiéndose el seguro social como único órgano capaz de establecer de forma eficaz las enfermedades infecciosas³⁴.

Asimismo, la necesidad de la intervención del Estado en la prevención de estas enfermedades se justificó bajo la figura de *derecho a la salud* que, además, señalaba la responsabilidad del ciudadano de mantener y respetar la salud haciéndolos responsables del control de la higiene pública³⁴.

De esta forma, los distintos proyectos presentados relacionados con la salud pública en España se enfocaron en perfeccionar estrategias tales como³⁴:

- La declaración obligatoria de algunas enfermedades (sobre todo aquellas de carácter infeccioso).
- El aislamiento de los enfermos, portadores y posibles contactos en sus domicilios u hospitales.
- La desinfección del entorno, el uso de vacunas y sueros.

Vacunación

Actualmente, las enfermedades frente a cuyo agente causal existe vacuna poseen una baja incidencia en la población española, que cuenta con un sistema de salud robusto y una vigilancia epidemiológica constante que ayuda a identificar y a tratar los casos causados por diversos agentes biológicos de forma temprana²⁷.

Aun así, en un estudio llevado a cabo por Escribà et al.⁴⁰ se determinó que es necesario realizar un refuerzo constante sobre las EDO en todo el personal sanitario, ya que sobre ellos recae la responsabilidad de declarar de forma certera enfermedades que pueden ser perjudiciales para la población.

El gran beneficio de las vacunas proviene del hecho de que ayudan a disminuir la incidencia de las enfermedades que previenen, las cuales anteriormente eran la primera causa de mortalidad infantil alrededor del mundo³⁹.

En España, las vacunas son consideradas como medicamentos especiales, por lo que poseen su propio marco legal que regula su distribución, tanto a nivel internacional (Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea, Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea) como nacional (Ley 22/2011, Ley Orgánica 3/1986, Ley 41/2002)⁴¹.

Aun así, actualmente la vacunación en todo el territorio tiene carácter voluntario pues es de carácter sistemático, lo que quiere decir que se recomienda un calendario vacunal destinado a la prevención de enfermedades. Sin embargo, el Estado tiene la potestad de obligar a las personas a vacunarse en caso de epidemias a través de una orden judicial. A pesar de lo anterior las tasas de vacunación en el país son elevadas⁴¹.

La información sobre el procedimiento de la vacunación debe ser transmitida por los profesionales sanitarios que intervengan en el proceso de cuidado y asistencia de los pacientes. Hasta los 16 años son los padres o representantes del menor quienes deben autorizar la administración de las vacunas, a partir de dicha edad el adolescente puede decidir si vacunarse o no. En caso de negativas debe quedar una constancia escrita de las razones por la cuales se niega al procedimiento⁴¹.

En cuanto a su prescripción, según la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS, 44/2003), esta actividad le corresponde al personal médico, que debe indicar en su receta la marca comercial de la misma. No obstante, en el caso de campañas masivas y en el de las vacunas pertenecientes al calendario vacunal oficial esta medida se flexibiliza, siendo en realidad los profesionales de enfermería quienes se ocupan de la vacunación durante todo el proceso⁴¹.

Las funciones de los diversos profesionales sanitarios en España en materia de vacunación son presentadas en la siguiente tabla. El esquema de vacunación vigente en el país para el presente año se expone en el Anexo nº 6.

Tab. nº 9. Funciones de los diversos profesionales sanitarios en España en materia de vacunación.

TAREA	QUIÉN	CÓMO	CALENDARIO
Prescripción	Médico	Por denominación comercial	Financiadas / No financiadas
Dispensación	Farmacéutico	La vacuna indicada en la receta, por denominación comercial	Financiadas / No financiadas
Administración clínica	Enfermería	Conforme a las advertencias de la ficha técnica de la vacuna, velando porque se administra la vacuna prescrita, en las condiciones oportunas	Financiadas / No financiadas

Fuente: (Elaboración propia, datos extraídos de Comité Asesor de Vacunas⁴¹).

Fig. nº 6. Historia cronológica del calendario de vacunación en España.

1800. Vacunación frente a la viruela. No obligatoria
1921. Vacunación frente a la viruela. Obligatoria
1944. Vacunación obligatoria frente a la viruela y la difteria
1963. Programa piloto de vacunación antipoliomielítica en León y Lugo
1965. Campaña masiva de vacunación antipoliomielítica y frente a la difteria, tétanos y tosferina
1968. Vacunación en 11 provincias españolas frente al sarampión. Retirada de esta vacuna en 1970
1975. Primer calendario sistemático de vacunación en España
1979. Se propone la suspensión a nivel mundial de la vacunación frente a la viruela; en España se suprime la obligatoriedad en este año y desaparece del calendario en 1981
1981. Se introduce en España la triple vírica a los 15 meses
1989. Se introduce una segunda dosis de triple vírica a los 11 años
1992-1996. Se introduce la vacunación frente a la hepatitis B en adolescentes
1996-2000. Se introduce la vacunación frente a Hib
2000. Se introduce la vacuna antimeningocócica C conjugada
2000-2004. Se introduce la vacunación frente la hepatitis B en recién nacidos y lactantes
2004. Cambio de VPO a VPI
2006. Vacunación frente a la varicela a todos los niños entre los 10 y los 14 años, que no hayan pasado la enfermedad con anterioridad, ni hayan sido previamente vacunados
2007. Introducción de la vacuna frente al VPH en las chicas entre los 11 y los 14 años
2012. Introducción de la Tdpa a los 6 años y otros cambios menores
2013. Mínimos cambios con el de 2007, siendo el más importante la nueva pauta de vacunación frente al meningococo C
2015. Inclusión de VNC en pauta de 3 dosis en el primer año y el adelanto a los 12 años de la vacuna VPH de las niñas
2016. Introducción de la vacuna frente a varicela con 2 dosis: a los 15 meses y a los 3-4 años
2017. Cambio de la pauta de las vacunas hexavalentes a 2+1 e introducción de 1 dosis de polio inactivada a los 6 años, cuando alcance esa edad la cohorte de los que inician esta pauta
2019. Penúltima modificación con la introducción de la vacuna MenACWY a los 12 años con un rescate hasta los 18 años. Además, se añaden al calendario la vacunación prenatal y la de los adultos
2023. Última modificación con la introducción de la vacuna MenB a los 2, 4 y 12 meses, además de la actualización de las dosis de refuerzo de esta vacuna en grupos de riesgo; vacunación antigripal de 6 a 59 meses de edad para la temporada 2023-2024 y vacunación del VPH en varones a los 12 años. En la edad adulta, se introduce la vacuna del herpes zóster en cohortes de 65 a 80 años, progresivamente, y, también, en grupos de riesgo inmunodeprimidos

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b. VNC: neumococo conjugado. VPH: virus del papiloma humano. VPI: polio inyectable inactivada. VPO: polio oral atenuada.

Fuente: Manual de Inmunizaciones en línea de la Asociación Española de Pediatría (disponible en <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7#2>)

1.3. Agentes biológicos

La búsqueda de las causas siempre es una misión importante en el ámbito de la salud debido al gran aporte que comprende a la hora de elaborar intervenciones adecuadas para tratar la enfermedad. Este interés por encontrar las causas de una enfermedad se encuentra a lo largo de la historia humana y se refleja en la legislación de la época correspondiente. Con el pasar de los tiempos han surgido diferentes hipótesis de la génesis de las distintas enfermedades, estas van desde ideas religiosas, mágicas, espiritistas hasta la ciencia convencional¹.

Lo cierto es que dependiendo del origen que crea la humanidad, es decir, de la postura que se tome frente al origen de las enfermedades, se diseñarán e implementarán unas intervenciones u otras. Si lo que se cree y la realidad tienen una relación real estas medidas tendrán éxito¹. Es por esto por lo que, llegado un punto, se hace necesario establecer normas que regulen el funcionamiento y marquen las directrices en materia sanitaria. Así mismo, estas normas deben funcionar de manera coordinada para poder ser realmente efectivas. Es un hecho que los problemas sanitarios han sido preocupación de las entidades públicas desde el inicio de su existencia.

Desde el surgimiento de la teoría microbiana de las enfermedades, la cual se consolidó a partir de las últimas décadas del siglo XIX, se han señalado a los diversos microorganismos como las fuentes de las diversas afecciones que perjudican al ser humano. Estos pueden ser definidos como entidades que tienen la capacidad de reproducirse o transferir su material biológico a otro (incluyendo a los que se encuentran genéticamente modificados o los endoparásitos humanos), y que son capaces de causar algún tipo de infección, cultivos celulares, alergia o toxicidad⁵.

Los agentes biológicos pueden dividirse según su origen entre⁴³:

- Agentes biológicos vivos. En esta categoría se incluyen bacterias, hongos, virus, clamidias, cultivos celulares o endoparásitos humanos.
- Productos derivados de los agentes biológicos vivos. Los mismos causan afecciones de tipo tóxico o alérgico abarcando compuestos como las micotoxinas o las endotoxinas, entre otros.

Sin embargo, esta no es la única clasificación que puede hacerse de estos agentes biológicos. Según su capacidad patogénica se dividen en⁵:

- Agente biológico del grupo 1. Tiene pocas posibilidades de que cause enfermedad a una persona.

- Agente biológico del grupo 2. Puede provocar alguna enfermedad alzándose como un factor de riesgo. No obstante, no suele ser común que se expanda a la sociedad, además de que generalmente se pueden encontrar profilaxis o tratamiento eficaz.
- Agente biológico del grupo 3. Puede provocar una enfermedad grave en el cuerpo humano y ser un serio riesgo; aunque habitualmente hay profilaxis o algún tratamiento eficaz.
- Agente biológico del grupo 4. Es aquel agente patógeno que provoca una enfermedad grave en el cuerpo humano, presentándose como un riesgo serio que debe ser evitado.

Tab. nº 10. Clasificación de los microorganismos infecciosos por grupos de riesgo.

Grupo	Descripción	Características
1	Riesgo individual y poblacional escaso o nulo	Microorganismos que tienen pocas probabilidades de provocar enfermedades en el ser humano o los animales
2	Riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo	Agentes patógenos que pueden provocar enfermedades humanas o animales pero que tienen pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal expuesto laboralmente, la población, el ganado o el medio ambiente. La exposición en el laboratorio puede provocar una infección grave, pero existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces y el riesgo de propagación es limitado
3	Riesgo individual elevado, riesgo poblacional bajo	Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades humanas o animales graves, pero con baja probabilidad de propagación de un individuo a otro. Existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.
4	Riesgo individual y poblacional elevado	Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades graves en el ser humano o los animales y que se transmiten fácilmente de un individuo a otro, directa o indirectamente. Normalmente, no existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.

(Tabla de elaboración propia, datos extraídos de la Organización Mundial de la Salud⁴⁴).

1.4. Enfermedades vs infecciones

Según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), una enfermedad puede definirse como “toda dolencia o afección médica, cualquiera sea su origen o procedencia, que entrañe o pueda entrañar un daño importante para el ser humano”⁴⁵.

Este mismo reglamento define la infección como “la entrada y desarrollo o multiplicación de un agente infeccioso en el cuerpo de una persona o animal que puede constituir un riesgo para la salud pública”⁴⁵.

De acuerdo con lo anterior se puede señalar que la presencia de una infección debido a un agente patógeno no entraña en sí misma la aparición de una enfermedad, ya que mientras que la primera es la colonización de microorganismos dentro de un huésped, la segunda se refiere al daño resultante del primer proceso. En su aparición y desarrollo, diversos autores han señalado la confluencia de diferentes factores, por lo que coinciden en calificar a las mismas como *multifactoriales*⁴.

En este sentido, puede definirse a las enfermedades infecciosas como aquellas causadas por un microorganismo o agente biológico. Pueden ser causadas por microorganismos propios de la flora que habita en ciertos lugares del huésped, lo que se conoce como *infecciones endógenas*; o bien ser causadas por entes *exógenos*³.

Sobre estas últimas se puede señalar que las mismas se presentan en entornos contaminados, por lo que usualmente están ligadas a contextos marcados por la pobreza y/o la baja calidad de los servicios. Debido a esto, presentan rutas frecuentes para su transmisión como la son la oro-fecal, aérea, mordeduras, vía sexual, vectores, o vía parenteral³.

1.5. Cadena epidemiológica

Debido a que el estudio de las infecciones es una de las áreas donde la epidemiología ha presentado una gran evolución, se ha podido identificar una ruta que sigue un agente infeccioso la cual funciona para conceptualizar una cadena que sigue los siguiente eslabones¹¹:

1. Fuente de infección. Toda entidad viva que posee y disemina la infección, comprendiendo bacterias, virus, hongos y también parásitos. Lo más común es que a un humano lo infecte otro humano, aunque también puede darse el caso de infecciones transmitidas por animales. Adicionalmente, se conoce que los microorganismos tienen un hábitat natural dependiendo de las distintas especies. Comúnmente agentes virulentos (agresivos) contra una especie no afectan a otra, aunque ciertamente también existen microorganismos que afectan a varias de ellas, pero es un efecto poco común¹¹.
2. Puerta de salida. Este es el lugar por donde el microorganismo puede salir y contagiar, pudiendo ser una vía permanente como lo son las vías respiratorias (al toser o hablar) o una vía intermitente (vía intestinal, mucosas, mamaria, urinaria, etc.)¹¹.

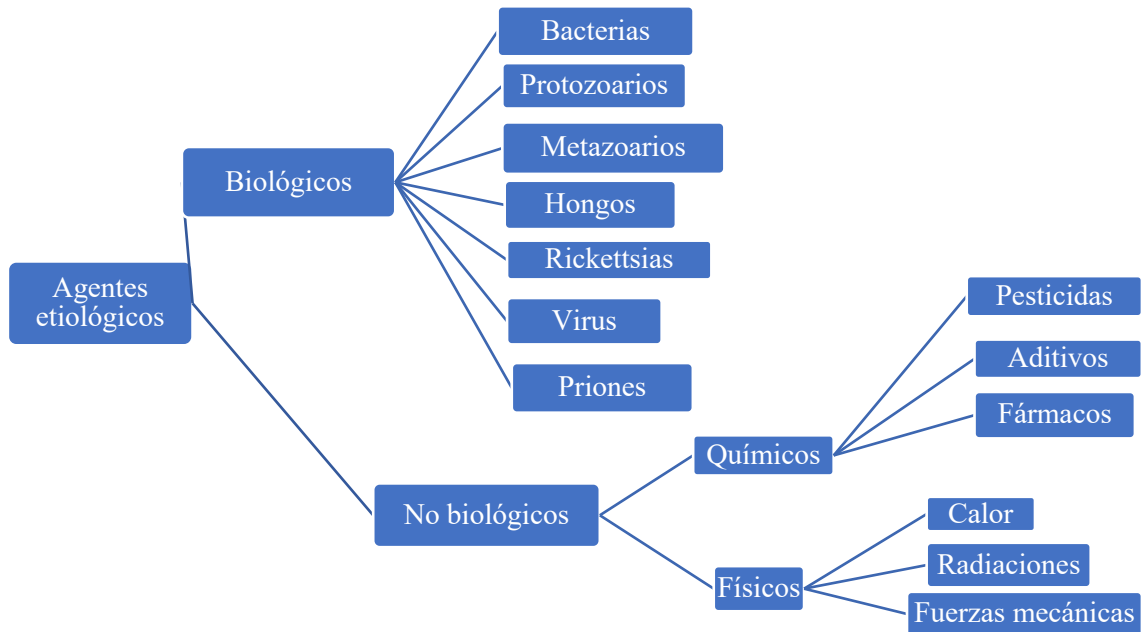
3. Vía de diseminación. Se refiere al método de transporte que utiliza el microorganismo desde el portador de la infección hasta al sujeto susceptible. Se clasifica en dos vías: una directa, pues hay un número disminuido de intermediarios, por lo cual la enfermedad se traspasa de persona a persona, y otra indirecta, lo que indica que el agente infeccioso es más resistente ya que puede vivir tiempo prolongado teniendo la posibilidad de transportarse a través de vehículos inanimados (como el agua, aire, leche, alimentos, polvo, entre otros), animados (como las extremidades de algunos animales) o mediante un vector (en el cual se desarrolla)¹¹.
4. Puerta de entrada. Forma por la cual el microorganismo entra en el huésped susceptible. Existe una clara relación entre la puerta de entrada y la de salida¹¹.
5. Individuo susceptible o huésped. Se puede definir como individuo o grupo de individuos los cuales no poseen inmunidad o algún tipo de resistencia, esto provoca que el agente infeccioso pueda causar una enfermedad¹¹.

Esta cadena ha sido señalada como un esfuerzo por poder establecer un orden y así conseguir una comprensión mejor de las infecciones. Debido a lo anterior, se resalta su utilidad en la explicación de diversas enfermedades, aunque en el caso de aquellas de tipo crónico esto es poco evidente o no se amolda al caso¹¹.

Cuando una persona se pone en contacto con el agente infeccioso existe la posibilidad de que sucedan varios escenarios: o se convierte en un caso clínico (manifiesta la presencia del agente) o subclínico (requiere la comprobación mediante pruebas para identificarlo ya que pasa desapercibido de forma general)¹¹.

Aquí cabe mencionar a los *portadores*, personas que poseen el agente infeccioso y aun así se encuentran sanos debido (en la mayoría de los casos) a una inmunidad particular, por encontrarse la infección en periodo de incubación o porque ya han tenido la enfermedad anteriormente (manteniéndolo dentro del organismo, constituyéndose en un portador convaleciente)¹¹.

Fig. nº 7. Algunos agentes etiológicos de enfermedades humanas.



Fuente: (Elaboración propia, datos extraídos de Organización Panamericana de la Salud¹).

Entender la cadena de epidemiológica es de gran importancia, sobre todo al momento de diseñar estrategias precisas para solventar pandemias, epidemias y brotes, ya que con ella se puede analizar cómo controlar la extensión del microorganismo a través de los estos eslabones y las características de los mismos¹¹.

CAPITULO II.
ESTRATEGIAS ADMINISTRATIVO –SANITARIAS
EN RIESGOS BIOLOGICOS

A continuación, se presentan los principales resultados arrojados tras el análisis exhaustivo de la bibliografía escogida para determinar el impacto de los agentes biológicos y su manejo desde la Administración Sanitaria Española bajo el paraguas de la legislación sanitaria creada al efecto^{32, 42}, debiendo tener en cuenta igualmente la praxis diaria y por ende, las competencias de los profesionales sanitarios, entendiéndose por tal “la aptitud del profesional sanitario para integrar y aplicar los conocimientos, habilidades y actitudes asociadas a las buenas prácticas de su profesión para resolver los problemas que se le plantean de forma efectiva de los conocimientos, capacidades y juicio⁴³.”

Cada sección comienza con el nombre de la enfermedad o agente etiológico, seguido de una descripción breve de las características principales de las infecciones que causan y los datos epidemiológicos, continuando después con las estrategias diseñadas para su control y vigilancia (a nivel mundial y específicamente España) y finaliza con algunas reseñas sobre el panorama actual de la enfermedad.

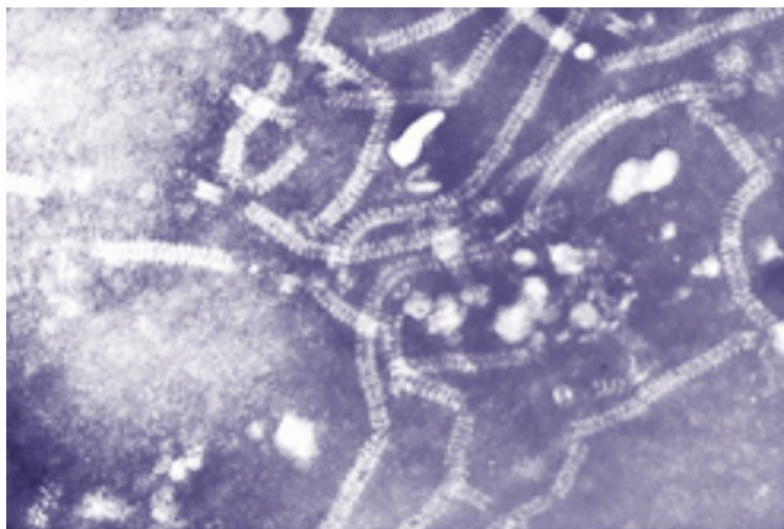
Las enfermedades escogidas para realizar el presente estudio respondieron a la gran importancia que tuvieron para la sanidad de España durante el siglo pasado, y se puede incluso afirmar que ayudaron a asentar ciertas estrategias en el SNS que prevalecen hoy día. Una característica que las une es su elevada contagiosidad y el hecho de que algunas de ellas forman parte tanto del grupo de EDO como del calendario vacunal oficial que propone el país.

2.1. Sarampión

2.1.1. Características de la infección

El sarampión es una enfermedad infectocontagiosa causada por el virus del mismo nombre (VS), el cual forma parte del género *Morbillivirus*, de la familia *Paramixoviridae*. Contiene una molécula de ARN con 15.894 nucleótidos que posee polaridad negativa. Además, tiene una nucleocápside con 21 nm de diámetro constituida por nucleoproteína, y su variabilidad le ha permitido constituir genotipos que se diferencian según las áreas geográficas⁴.

Fig. nº 8. Fotografía electrónica del Virus del Sarampión.



(Fuente: Domínguez García A, Borràd López E [coord.]. El sarampión. 7ª monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2008).

Esto último fue determinado en el estudio llevado a cabo por Fernández-Muñoz et al.⁴⁴ en la región de Madrid. En dicha comunidad se observaron sustituciones sucesivas en el genotipo viral circulante. Además, se estableció la estimación de la velocidad de mutación de sus genes durante una epidemia en un valor de 5×10^{-4} (entre 10 y 20 veces menor que la gripe).

Este virus se enlaza con receptores específicos en las células. En los humanos son dos proteínas ubicadas en la membrana celular que se encuentran ligadas a la respuesta del sistema inmunitario CD46 y CD150. Una vez que se fusiona el virus es liberado en el citoplasma, replicándose por transcripción y replicación⁴.

El sarampión se ha aislado en humanos y algunos simios, aunque no se conocen hasta el momento reservorios animales del virus, lo cual pone sobre la mesa la posibilidad de que pueda ser erradicada la enfermedad si se combinan acciones preventivas de forma correcta⁴.

Su vía de transmisión es la respiratoria mediante gotas que contengan del virus que pueden ser detectados en los exudados, por lo que se considera que tiene una gran eficacia de difusión. El virus ataca principalmente al epitelio respiratorio, las células dendríticas, los monocitos y los linfocitos del huésped susceptible⁴.

El periodo de incubación dura de 8 a 12 días (aunque puede prolongarse hasta 21), pudiendo aparecer casos secundarios en un rango de 14 días. La etapa de transmisibilidad va de 3-5 días antes del exantema y de 3-5 días después de su aparición⁴.

La fase de viremia (su entrada al torrente sanguíneo) dura unos 3 días, provocando exantema maculo-papuloso al invadir las células de la piel, y excretándose en un periodo de 5 a 7 días a través de la orina. Su detección puede llevarse a cabo mediante análisis de sangre, orina y exudado faríngeo, ya que se produce una infección sistémica que puede afectar las vías respiratorias bajas y neumonía⁴.

El virus precipita la aparición de una fuerte respuesta inmune de tipo humoral y celular, que en el huésped inmunocompetente puede generar una inmunidad prolongada (y hasta de por vida) tras el primer contacto. Esto marca la efectividad de la vacunación como principal forma de combatir la enfermedad, ya que, hasta el momento, no se ha conseguido ningún fármaco antiviral efectivo contra el virus⁴.

Además, debido a que se enlaza a receptores de células importantes en la defensa del organismo, produce un efecto de inmunosupresión que puede favorecer la colonización de otros microorganismos causando infecciones oportunistas. A nivel neurológico puede causar Panencefalitis Esclerosante Subaguda (PEES) o Encefalitis por Cuerpos de Inclusión (MIBE)⁴.

Tab. nº 11. Incidencia de las afecciones neurológicas derivadas del sarampión.

	Estado inmunitario huésped	Incidencia	Edad típica de infección por virus de sarampión
Encefalomiелitis aguda desmielinizante	Normal	1:1.000	> 2 años
Panencefalitis esclerosante subaguda	Normal	1:25.000	< 2años
Encefalitis por cuerpos de inclusión	Inmunodeprimido	?	Cualquier edad

Fuente: (Elaboración propia, datos extraídos de Domínguez García y Borràd López [coord.]²).

Estas complicaciones a nivel neurológico fueron expuestas por Borque et al. en un estudio llevado a cabo en 7 pacientes diagnosticados con una encefalitis derivada del sarampión durante una epidemia de la enfermedad en el año 1986. Estos niños (entre 5 y 9 años) presentaron somnolencia y vómitos (síntomas de encefalitis), aparición de exantema y anomalías en EEG. Como antecedente importante se resaltó la ausencia de

vacunación contra el virus en todos los casos, y, a pesar del diagnóstico, evolucionaron de forma favorable y sin repercusiones en su desarrollo⁴⁵.

Como se ha visto, la evolución del sarampión se da en diversas etapas entre las cuales se pueden distinguir⁴:

- Incubación. Va de 5 a 21 días, abarcando la exposición, penetración del virus y el comienzo de las manifestaciones clínicas. Por estas razones se considera una etapa asintomática.
- Prodrómico. Varía entre 4 y 10 días, caracterizándose por fiebre, cefalea, malestar general, somnolencia, y afecciones en las vías respiratorias altas, junto con alteraciones oculares. También puede observarse la presencia de manchas de Koplok, micropápulas de color blanco en la mucosa yugal.
- Exantemático. Los síntomas y signos aumentan en intensidad, con un periodo de erupciones que alcanza hasta los 5 días. Sin embargo, en casos agudos va disminuyendo progresivamente.
- De declinación. Comienza de los 3 a 4 días después del periodo anterior, marcando la disminución de los síntomas.

Según Echevarría et al.⁴⁶, para realizar el diagnóstico de esta enfermedad infecciosa se han estipulado dos aproximaciones: una denominada como *directa* a través de su aislamiento mediante una muestra clínica, y otra *indirecta* determinada por una serología con anticuerpos frente al virus. Sus características son las siguientes⁴⁶:

- Diagnóstico serológico. Para esto se emplea la hemaglutinación o la fijación del complemento que ayudan a detectar anticuerpos. Su objetivo es identificar anticuerpos IgG o IgM específicos.
- Diagnóstico por aislamiento. Toma más tiempo, pues analizan células propensas a infectarse con el virus. La vía más rápida es la Shell-Vial pues permite detectar por fluorescencia las capas inoculadas.
- Diagnóstico por detección de antígenos. Para ello se emplean muestras de orina o exudados faríngeos que se centrifugan y en los cuales se busca localizar el virus mediante inmunofluorescencia.
- Diagnóstico por PCR. Este método permite detectar el ARN vírico, ya que amplía su genoma en una muestra presuntamente infectada.
- Encuestas seroepidemiológicas. Ayudan a valorar el nivel de inmunidad en una población determinada.

Debido a su cercanía con virus que afectan principalmente a la población animal (como la peste bovina) una hipótesis es que este surgió de un salto entre las especies debido al proceso de domesticación de bóvidos⁴.

Esta enfermedad se conoce en diversas sociedades del mundo desde épocas muy antiguas, describiéndose sus estragos en zonas como Egipto, India, China y Europa. Más recientemente, en el siglo XIX, estudiosos como Panum expusieron brotes epidémicos de esta enfermedad desde la segunda mitad del siglo⁴.

2.1.2. Epidemiología

Durante el siglo XX se realizaron grandes avances científicos en el conocimiento de esta enfermedad. Para 1911 Goldberger y Anderson determinaron su origen infeccioso, mientras que en 1954 Enders y Peebles dieron los primeros pasos para consolidar la vacuna (la cual comenzó a circular en 1963)⁴.

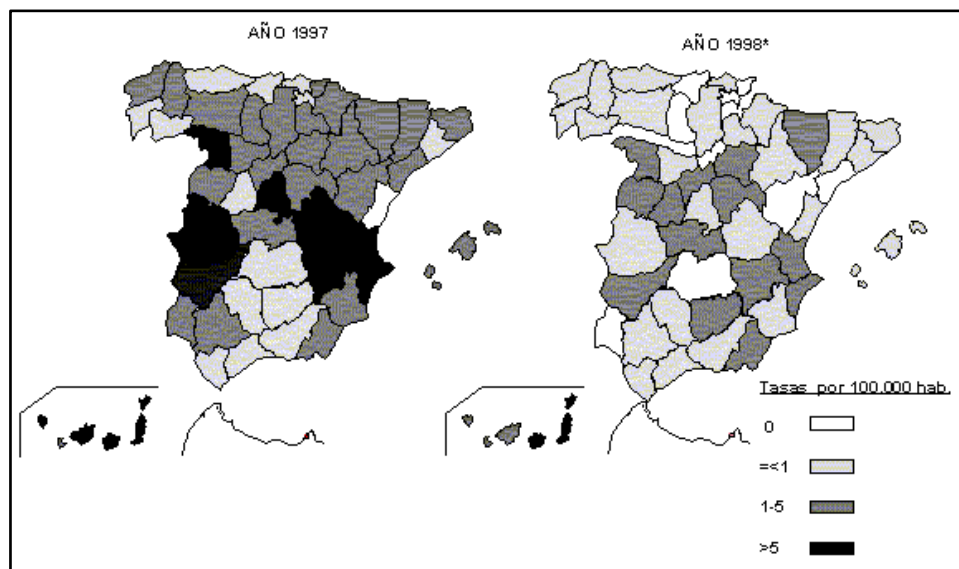
Sus efectos se ven exacerbados por infecciones secundarias y malnutrición, llegando a una letalidad de hasta 10 por mil. Esto disminuyó de forma drástica a nivel mundial a partir de la década del 50 del siglo XX con la llegada de la vacuna (hasta llegar a 1 por mil), ya que se pasaron de los más de 300 mil casos en 1991 a unos 40 mil en el año 2000 (marcando un descenso del 87%). Sin embargo, en ocasiones esto no se evidenció en países de ingresos bajos debido a las condiciones de la población⁴.

El sarampión se considera endémico si prevalece en una misma región por lo menos un año, requiriendo para ello una población de entre 250 y 500 mil personas. Puede llegar a tener una tasa de letalidad de hasta el 25%⁴.

De acuerdo con Pachón⁴⁷, desde 1900 España decretó al sarampión como enfermedad de declaración obligatoria, requiriéndose el envío de informes anuales sobre los casos (incluyendo especificaciones como sexo, edad, estado de vacunación y tipo de caso) desde 1995 con el establecimiento de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

El sarampión se encuentra en todas las provincias españolas. Durante el año 1998 alcanzó un estado óptimo de control, presentando una prevalencia de 1 por 100.000 habitantes⁴⁷.

Fig. n° 9. Prevalencia del sarampión por provincia española entre 1997 y 1998.



Fuente: Pachón del Amo I. Situación del sarampión en España. Estudio epidemiológico [Current situation of measles in Spain. A seroepidemiological study]. Rev Esp Salud Pública. 1999 Sep-Oct; 73(5):609-16. Spanish. PMID: 10650752).

Los individuos menores de 20 años son los más propensos a ser atacados por esta enfermedad, ya que prevalece en un 83% de esta población. No obstante, para 1993 su tasa de mortalidad se encontraba a niveles bajos, mientras que la seroprevalencia (según la encuesta nacional de salud de 1996) se ubicó en más del 90% para todos los grupos de edad que incluyen a los infantes. Lo anterior se mantiene incluso en personas mayores de 20 años, lo cual señala que las campañas de vacunación han sido efectivas en todo el territorio⁴⁷.

2.1.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia⁴⁸

La lucha contra el sarampión en España se inició con el establecimiento de una red de vigilancia epidemiológica que comenzó en 1904¹¹ con la inclusión de este agente patógeno en la lista de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria (EDO), la cual a partir de 1981 (con la introducción de la vacuna trivalente viral) debía reportarse de forma semanal por los facultativos del país²⁸.

El Reglamento para la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinsectación de 1945¹⁸ supone un enorme paso al establecer la obligatoriedad de la declaración de ciertas enfermedades, permitiendo esto implantar medidas para el control de su transmisión, reduciendo significativamente el número de contagios y facilitando a las administraciones sanitarias anticiparse a la evolución de contagios con medidas preventivas. También regula el aislamiento de los enfermos infectocontagiosos, la investigación de los casos y la vacunación. Establece Parques de Desinfección a nivel provincial, la obligatoriedad de desinfectar los locales públicos.

Ya en 1995 se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) como ente central para el manejo de los datos, que desde entonces se encarga de la centralización, organización y comunicación de los datos epidemiológicos del país. Esta Red colabora de forma cercana con organismos internacionales como la OMS, motivándose tres años después, a través de la oficina regional para Europa de la OMS, la consolidación de planes para la eliminación del Sarampión, de lo cual se hablará en la próxima sección ya que en España se creó un plan con esta dirección en el año 2000⁴⁹.

La creación de la vacuna fue un hecho fundamental en la lucha contra el sarampión ya que gracias a ella se redujeron considerablemente las epidemias regulares que sufría la población mundial. Esta situación contribuyó a la reducción de la morbimortalidad infantil en los países desarrollados (ya que incide mayormente sobre la población menor de un año). No obstante, este hecho no ha sido igualmente experimentado por el resto del mundo, ubicándose actualmente esta enfermedad como la segunda causa de muerte inmunoprevenible en la población infantil⁴.

En España, la vacuna contra el sarampión se introdujo en 1965, distribuyéndose a través de farmacias y con grandes campañas que, a pesar de sus beneficios, se encontraron con el rechazo de la población (incluyendo algunos profesionales). Esta situación causó su retirada del mercado cuatro años después, reintroduciéndose en el 75, momento en el que solo se logró una cobertura del 29%⁴⁹.

En 1981 se introdujo la vacuna trivalente vírica, formando parte del esquema que debía cumplirse a los 15 meses de vida. El éxito de la vacunación debió esperar hasta el año 1985, cuando se logró una gran cobertura que ayudó a disminuir los números de casos de sarampión en un 80%, señalando diversos autores que debería mantenerse en, al menos, el 95%. Durante esta misma década se estableció la administración de una segunda dosis a administrar entre los 6-12 años para aumentar la eficacia de la inmunización^{50, 51, 52}.

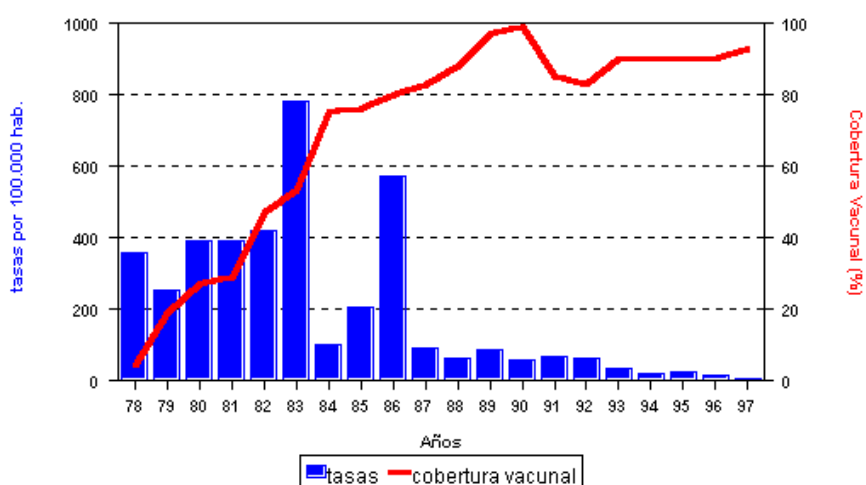
En 1999 este esquema se modificó, señalando los diversos programas de vacunación la administración de dos dosis de la vacuna triple vírica: la primera entre los 12-15 meses de vida y la segunda a los 4-6 años, volviendo a ser nuevamente modificada en el 2012 al reducirse el rango de edad a los 3-4 años^{4, 49}. Se ha demostrado que el

cumplimiento de este esquema disminuye en gran medida la incidencia anual de la enfermedad⁴.

Aun así, a lo largo del siglo XX se detectaron diversos brotes epidémicos, lo cual señala la existencia de una población susceptible que, en cierta forma, obstaculiza el cumplimiento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) estipulado desde la OMS^{50, 51, 52}.

Entre ellos destaca el brote reportado por Godoy Carcía et al.⁵³ en 1990 en la región de Cataluña. En este caso los autores determinaron la prevalencia y los factores asociados con la aparición de la enfermedad, exponiendo la presentación de 490 casos entre 1990 y 1995, siendo los lugares más comunes para adquirir la misma el colegio (con un 46%) y el núcleo familiar (con un 35%) en menores de 10 años. De acuerdo con esta situación los mismos autores proponen el seguimiento de los esquemas de vacunación que contemplan las dobles dosis y un estado de vigilancia permanente para detectar la aparición de casos de sarampión.

Fig. nº 10. Incidencia anual del sarampión y cobertura de la vacuna en España entre 1978 y 1997.



Fuente: de la Torre Misiego JL. Eliminación del sarampión. Cobertura vacunal en España [Eradication of measles. Vaccination coverage in Spain]. Rev Esp SaludPública. 1999 Sep-Oct; 73(5):617-8. Spanish. PMID: 10650753).

Desde la implementación de la vacuna contra el sarampión, diversos estudios han señalado la eficacia de la inmunización en múltiples lugares del territorio. En la investigación de Cilla et al.⁵⁴ llevada a cabo en una muestra de 12 niños de un mes de vida que presentaban síntomas de infección respiratoria, se procedió a la administración

de la vacuna trivalente para determinar si la presencia de estos disminuía su eficacia. Los resultados arrojaron que su efecto inmunológico prevalecía, lo cual ayudó a consolidar la administración de la vacuna aun en infantes que presentaran afecciones respiratorias leves.

Por otro lado, Domínguez et al.⁵⁵ realizó una investigación en una muestra de 1568 escolares pertenecientes a Cataluña en el año 1996. Estos fueron divididos según grupos etarios, practicándose análisis serológicos (tipo ELISA) con el objetivo de determinar el nivel de anticuerpos frente al sarampión, completándose la información con un cuestionario sociodemográfico compaginado con las cartillas de vacunación. De esta forma los investigadores determinaron que la protección contra la enfermedad se encontraba en más del 90% de la muestra, resultado que evidenció el aumento de la protección de la población en comparación con años anteriores.

Adicionalmente, Luna⁵⁶ demostró (en un estudio llevado a cabo en el municipio de Aznalcollar del distrito sanitario Aljarafe, España) que la vacunación es capaz de disminuir la susceptibilidad de los huéspedes en hasta un 91%, protegiendo al 78% de los individuos no vacunados y 98% de los que sí lo están; lo cual resulta en una protección de la población infantil que alcanza el 92%.

De esta forma, Cortina et al.⁵⁷ resaltan que la aplicación de la vacuna contra el sarampión ayuda a reducir el riesgo de que los niños contraigan la infección, ya que según la investigación que realizaron en la población de escolares de Tormaleo, este grupo posee dos veces más probabilidades de adquirirla.

Siguiendo con estos estudios, Amela et al.⁵¹ expusieron que durante un brote de sarampión registrado en Madrid la vacuna mostró una protección de 91% (82% en los no inmunizados), un riesgo de infección disminuido en 98% y la reducción del 97% en los casos esperados dentro de la comunidad. Esta investigación fue llevada a cabo entre infantes asistentes a colegios y guarderías del municipio Fuenlabrada de Madrid, empleándose cuestionarios y la revisión de las cartillas de vacunación.

La vacuna ha mostrado mayor efectividad entre los niños con madres nacidas en el periodo vacunal (después de la segunda mitad del siglo XX). En estos casos, el niño adquiere los anticuerpos a través de la placenta y de la leche materna⁴. Este dato es corroborado por Salleras et al.⁵⁸ en un estudio en el que evaluaron la seroepidemiología del sarampión en Cataluña, determinando que el 96% de las mujeres embarazadas incluidas en el estudio presentaron anticuerpos competentes frente al virus.

No obstante, se ha identificado una tasa de hasta 5% de fallos vacunales, usualmente en individuos que solo reciben una sola dosis de la vacuna⁴. Al respecto, autores como Gil et al.⁵⁹, Suárez et al.⁶⁰, Gil et al.⁶¹, Arnedo et al.⁶², Vitoria et al.⁶³ y Sáenz et al.⁶⁴ apuntan hacia la importancia de las segundas dosis como una forma de reforzar el sistema inmunitario para que responda frente a esta amenaza.

A partir del año 2001 se impuso el Plan de Eliminación del Sarampión en España, el cual tiene como principal objetivo el mantener la cobertura vacunal por encima del 95%⁶⁵. Como fue señalado anteriormente, la Oficina Regional para Europa de la OMS desarrolló en el año 2005 un plan destinado a la eliminación de la rubeola y el sarampión. Sin embargo, esta meta se postpuso para el año 2015 por el surgimiento del VS en diversas regiones del oeste y centro del continente.

A nivel de salud pública la vigilancia epidemiológica del sarampión en España consiste en que cada CCAA notifica los casos en un lapso menor a una semana. Desde las zonas donde se detectan los casos se envían encuestas epidemiológicas al CNE, organismo encargado de llevar a cabo la estadística de los casos y su notificación al RENAVE, al LNR (Laboratorio Nacional de Referencia) y al CCAES. A nivel internacional, estos casos se notifican ante el ECDC y la OMS de manera mensual, construyéndose posteriormente el informe anual para España⁶⁵.

Los brotes se reportarán de manera urgente al CNE, estando el Servicio de Epidemiología encargado de actualizar los casos, enviándose un informe final 3 meses después de su finalización⁶⁵.

Si durante el brote en cuestión aumentan los números de casos de manera preocupante, la coordinación de las acciones correrá a cargo de cada CCAA, las cuales deben estar en contacto con el CCAES y el CNE. Este primer organismo diseñará (en conjunto con cada comunidad) las estrategias a implementar, teniendo en cuenta que se deberá avisar a las entidades internacionales en caso de ser necesario -según lo estipulado por el RSI-. Entre estos se tiene el Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud⁶⁵.

Como ha sido mencionado, a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) se establecen las pautas respectivas para llevar a cabo el proceso de vacunación, a las cuales deben apegarse las distintas CCAA. Aun así, cada una de ellas gestiona los programas y dispendio de las vacunas, las cuales se adquieren a través del Ministerio de Sanidad posterior al análisis epidemiológico respectivo⁶⁵.

2.1.4. Panorama actual

A pesar de que se cuentan con las medidas necesarias para combatir esta enfermedad, durante el siglo XXI no ha logrado ser completamente erradicada. Esto ha llevado a diversos organismos internacionales a instar a los gobiernos del mundo para que adopten las estrategias necesarias para que se elimine de una vez por todas esta amenaza⁴.

Como se ha señalado con anterioridad, entre las medidas primordiales para hacer frente al sarampión se encuentra la vacuna. A nivel mundial se ha logrado con ella reducir hasta el 60% de la tasa de defunciones. Sin embargo, su aplicación no ha sido distribuida de forma uniforme entre las distintas regiones del mundo, por lo que los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) instan a que se sigan los objetivos planteados⁴.

Adicionalmente, se señala que la inversión de hasta un dólar en cumplir con los programas de inmunización puede ayudar a obtener beneficios económicos cuatro veces por encima de lo invertido al reducirse los costes de tratamiento. Por tal razón, a nivel de las administraciones sanitarias el velar por el cumplimiento de las inmunizaciones es de vital importancia⁴.

Para lograr esto se han establecido Actividades Suplementarias de Inmunización (ASI) y el Global Immunization Vision and Strategy (GIVS)⁴. En España, se adoptaron estas medidas para el año 2001, enfocándose en una vigilancia exhaustiva de los casos de sarampión y el seguimiento de las segundas dosis de la vacuna correspondiente (la triple vírica)^{4, 49}. La tab. nº12 muestra la reducción de los casos de sarampión en el continente europeo.

Tab. nº 12. Reducción de los casos de sarampión en el continente europeo.

Subregiones	Nº de casos de Sarampión		Descenso (%)
	1991	2000	
Europa Occidental	237.658	14.871	93,7
Europa Central y del Este	31.585	17.228	45,5
Nuevos estados independientes	43.164	7.234	83,2
Total	312.407	39.333	87,4

Fuente: Elaboración propia, datos extraídos de Domínguez García, Borràd López [coord.]²).

La campaña de eliminación del Sarampión en todas las comunidades autónomas de España se consolidó como un objetivo en común para el año 2000. Así, a la ya señalada estrategia de declaración semanal de los casos de sarampión y el sistema RENAVE, se incluyó el establecimiento de una red de vigilancia conformada por el nivel central –que incluye el Centro Nacional de Epidemiología, el Centro Nacional de Microbiología,

asociadas al Instituto de Salud Carlos III-, y el autonómico –compuesto por los hospitales centinelas y demás instituciones relacionadas-. Estos últimos deben proporcionar a los primeros de forma periódica la información relacionada con la aparición de casos confirmados y por confirmar de este tipo de enfermedades infecciosas^{4, 49}. El mismo debía seguir los siguientes aspectos o criterios resaltados por la OMS^{49, 66}:

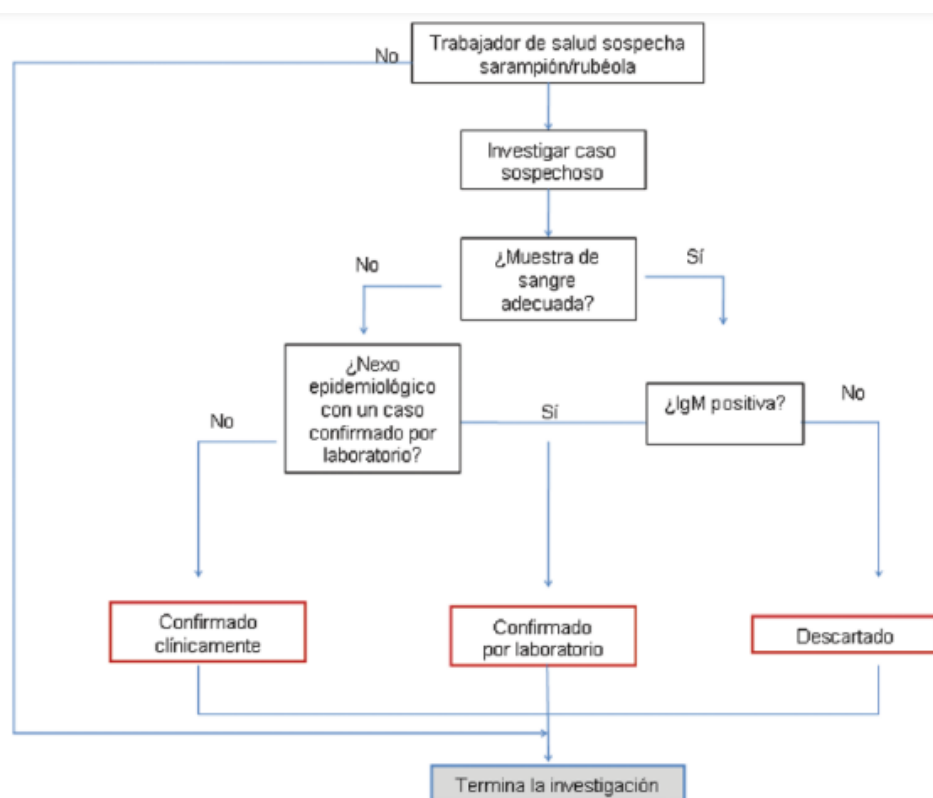
- Notificación de casos sospechosos. Como fue señalado anteriormente, esto es obligatorio desde principios del siglo, abarcándose los *casos sospechosos* (caracterizado por rash cutáneo, fiebre, tos, y/o conjuntivitis) y los *casos confirmados* (aquellos positivos según exámenes de laboratorio). En España, para 1988 se estimó una incidencia de casos sospechosos anuales de 1,02 por cada 100000, teniéndose una disminución del 99% con respecto a años anteriores.
- Laboratorios. Estos deben ubicarse en todo el territorio y estar capacitados para procesar las muestras.
- Cobertura de vacunación. Esta debe ser mayor o igual a 95%, cifra que se alcanzó en España para el año 1996.
- Susceptibilidad por edad. Se refiere a perfiles que son trazados según parámetros establecidos por la OMS.
- Diseño de las estrategias de vacunación. Para ello se debe evaluar el estatus del ritmo de contagio y circulación del virus, con el objetivo de establecer las medidas más eficaces para erradicarlo.

Según la información anterior, y de acuerdo con lo que reportan Amela et al.⁵³, desde el siglo XX España cuenta con las condiciones propicias para señalar una lucha efectiva contra el sarampión en todo su territorio. En este sentido, las acciones llevadas a cabo se han enfocado en seguir una serie de etapas o pasos que pueden señalarse a continuación⁶⁶:

- Definición del compromiso político con las estrategias de eliminación del virus. Para esto se han diseñado diversos planes de trabajo, con presupuestos e indicadores bien delimitados.
- Establecimiento de un sistema de vigilancia epidemiológica. Esto permite la detección de los casos de manera oportuna y eficaz; requiriendo la consolidación de parámetros para identificarlos.
- Refuerzo del rol de los laboratorios en el proceso de vigilancia del sarampión. Esto tiene en consideración la contribución que tienen en la detección y confirmación de los casos, pues su acción se facilita en gran medida la actuación de los profesionales.

- Mantener las coberturas de inmunización por encima del 95%. Esto debe realizarse en todas las comunidades del país, ya que son las únicas vías confiables a través de las cuales se puede detener el progreso de este tipo de enfermedades infecciosas.

Fig. nº 11. Proceso de detección de casos sospechosos de sarampión.



(Fuente: Amela C. Eliminación del sarampión. Planteamiento de síntesis [Eradication of measles. Synthesisoutline]. Rev Esp Salud Pública. 1999 Sep-Oct; 73(5):639-43. Spanish. PMID: 10650757).

En este sentido, Ania Lafuente et al.⁶⁷ señalan la relevancia de seguir el protocolo establecido para las Enfermedades de Declaración Obligatoria, ya que, gracias a él, las autoridades correspondientes pueden actuar de forma oportuna sobre el abordaje de infecciones como la causada por el sarampión.

La aplicación de este tipo de estrategias puede evidenciarse en el caso de Galicia, según lo que reporta Farjas et al⁶⁸. En esta región se planteó un calendario de acciones divididas en etapas:

- La primera de ellas marcada por la disminución de la susceptibilidad de la población ante el sarampión, afianzándose la tasa de cobertura mediante la aplicación de dos dosis entre la población infantil, disminuyéndose así la incidencia de la enfermedad en centros escolares. Adicionalmente se realizaron estudios de seroprevalencia para determinar su efectividad.
- La segunda, se enfoca en mantener los efectos en el tiempo, adoptando estrategias para detener su circulación, cuya incidencia data de 1964. Para ello se creó un sistema de alerta epidemiológica, e investigaciones en los diversos servicios en contacto con la población para identificar fuentes y contactos.

Por otro lado, en Cataluña durante el año 1991- según Salleras et al.⁶⁹- se determinó la eliminación del sarampión mediante la aplicación de dos dosis de la vacuna trivalente vírica, con el fin de alcanzar una inmunidad de hasta el 96% de la población. En esta región se registró una incidencia de 1 caso por 100 mil habitantes en 1997 (que antes se ubicaba en 477), reducción que se debe a las políticas públicas enfocadas en la vacunación.

Por estos resultados, la Dirección General de Salud Pública de la comunidad y la Sociedad Catalana de Pediatría diseñaron un programa dirigido hacia la eliminación del sarampión que se basó en los siguientes objetivos⁶⁹:

- Eliminar el virus para el año 2000.
- Mantener una cobertura de vacunación de 99% y 97% (primera y segunda dosis respectivamente).
- Conseguir la completa notificación de los casos sospechosos.
- Distribuir la vacuna en los diferentes centros asistenciales.
- Vacunar a los migrantes y viajeros.
- Realizar encuestas epidemiológicas en todos los casos.
- Evaluar la disponibilidad de la vacuna y su efectividad en la población.

Los efectos de estas acciones fueron analizados por Godoy et al.⁷⁰ en un periodo comprendido entre 1971 y 1995. Los resultados arrojados determinaron que el programa de vacunación logró una reducción de la incidencia del sarampión en la región de casi 90%, registrándose en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica más de 300 casos para el año 1971 y que disminuyó en el 95 a unos 30. Además, los autores reportan la aparición de diversos brotes (asociados a escuelas y hogares) que se señalan como fallas en los programas de vacunación. Entre estos últimos, Gago et al.⁷¹ apuntan la ruptura de la cadena de frío como un factor fundamental a tener en consideración.

En este sentido, Gutiérrez et al.⁷² resaltan la necesidad de promocionar los programas de vacunación entre la población. Ello se debe a que los recién nacidos quedan desprotegidos frente a esta infección antes del primer año de vida, ya que para entonces se reduce la proporción de anticuerpos recibidos de forma pasiva de la madre. Lo anterior hace imperiosamente necesarias la intervención, continuación y prolongación de dichos programas, herramientas sanitarias fundamentales para disminuir la incidencia del sarampión y otras enfermedades infecciosas.

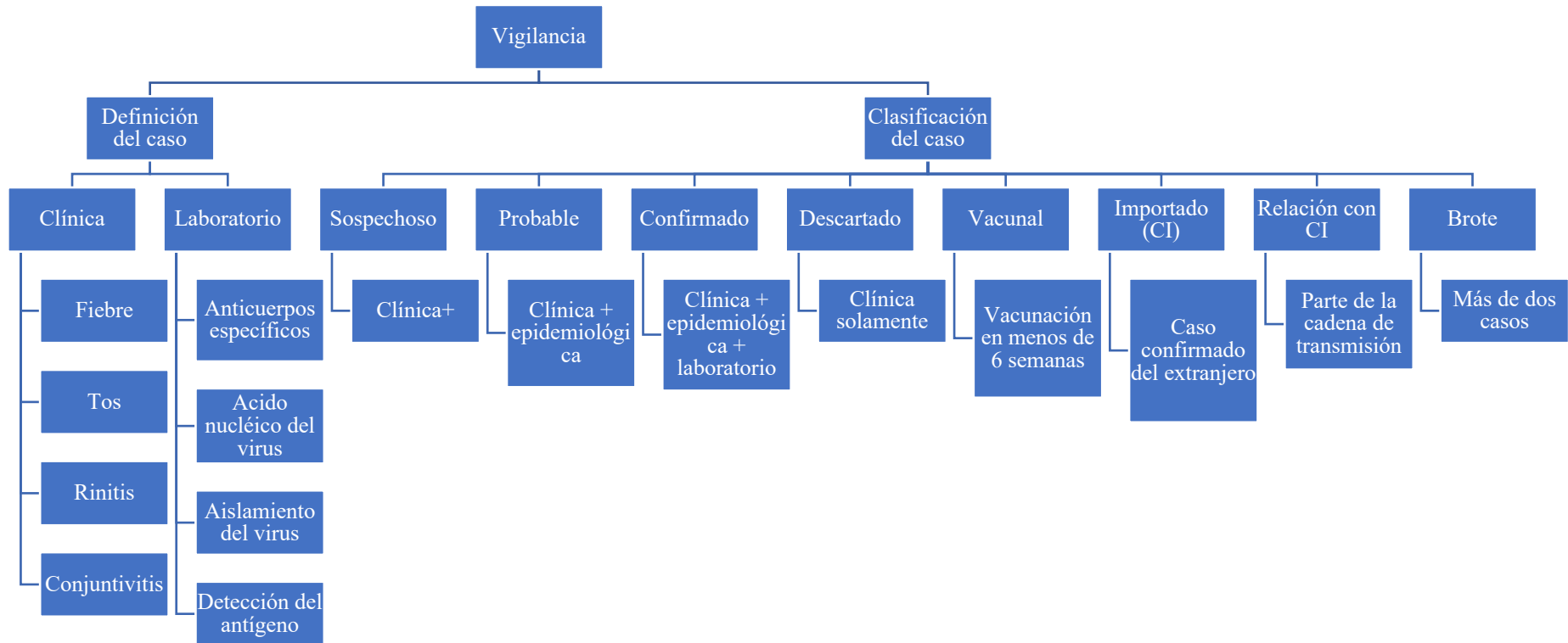
Por otro lado, Gil et al.⁷³ señalan que se deben llevar a cabo la administración de las segundas dosis de la vacuna trivalente viral para así garantizar una mayor cobertura en la población. La anterior afirmación derivó del estudio serológico realizado entre niños de 6-7 años vacunados previamente, con la finalidad de medir los anticuerpos que poseían en sangre. De esta forma, demostraron que entre el 5 y 8% de estos niños se encuentran desprotegidos frente al sarampión a pesar de haber recibido una dosis de la vacuna. Una cifra de riesgo similar a la que reportaron Suárez et al.⁷⁴, ubicando el mismo en 13%.

Adicionalmente, las investigaciones de Castell et al.⁷⁵ y de la Puente et al.⁷⁶ exponen la efectividad de los sistemas de vigilancia epidemiológica, ya que a través de ellos se pueden activar las estrategias necesarias para enfrentar de manera rápida y precisa los diversos brotes de enfermedades infecciosas a tiempo. Lo anterior también es apuntado por Ibáñez et al.⁷⁷, para el área de la comunidad de Madrid, la cual se vio favorecida enormemente desde la implementación de los programas de vacunación y los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Sin embargo, autores como Díez et al.⁷⁸ resaltan que en ciertas áreas (en este caso Valencia) existió para el siglo pasado una brecha poblacional desprotegida, refiriéndose a niños nacidos entre 1978 y 1982. El fallo que reportan estos autores en el proceso de vacunación señala que este no es infalible, y que se requiere mucha vigilancia y control en el cumplimiento de las inmunizaciones, un problema que prevalece hasta la actualidad.

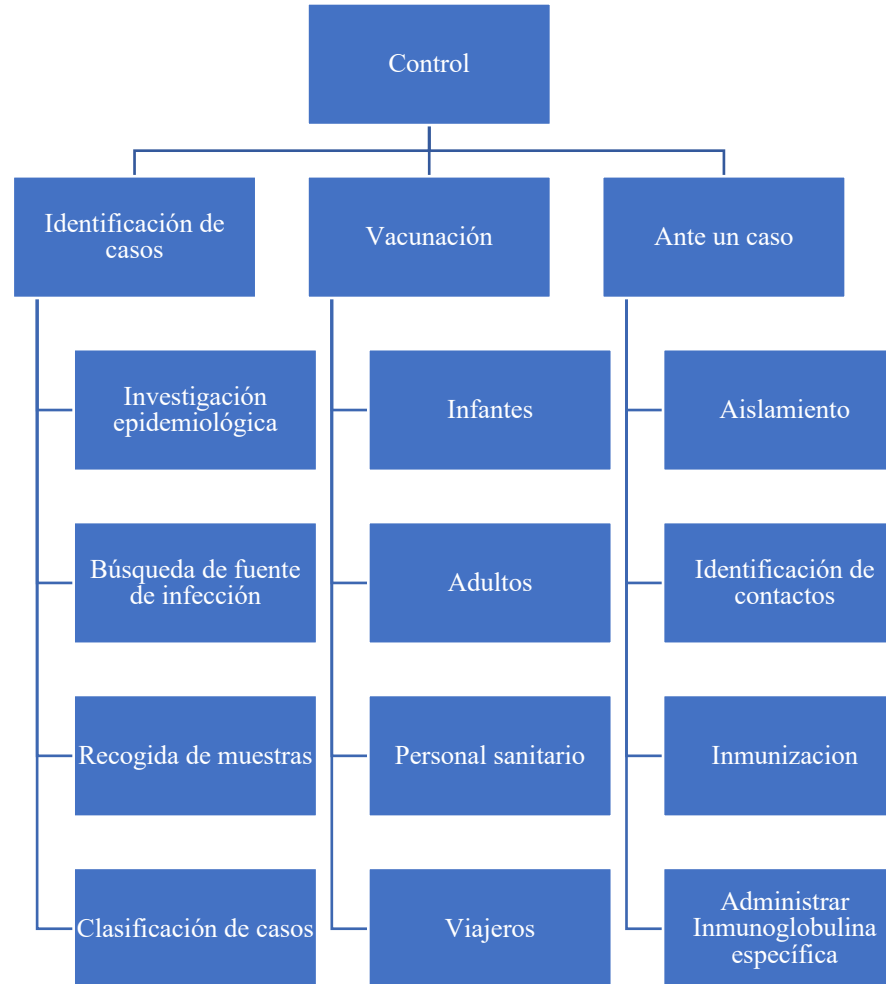
En cuanto al sistema de vigilancia y control del sarampión en España, las figuras [fig. nº12](#) y [fig. nº13](#) expresan el protocolo a tener en consideración para definir y actuar frente a ella.

Fig. nº 12. Sistema de vigilancia del Sarampión en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia del Sarampión⁵⁷).

Fig. nº 13. Sistema de control del Sarampión en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia del Sarampión⁵⁷).

2.2. Influenza

2.2.1. Características de la infección

La influenza es una de las infecciones virales más comunes entre la población humana, ubicándose entre los principales motivos de consulta sanitaria. Debido a su amplia difusión produce un gran impacto en la economía derivado de los gastos de inversión en materia de salud, ya que es una causa de aparición de epidemias que se asocian al aumento de la mortalidad entre la población mayor de 70 años^{79, 80}.

En este sentido, múltiples autores han resaltado la importancia de una eficaz implementación de programas de inmunización para su prevención y control, así como la activación de sistemas de vigilancia y seguimiento de los casos sospechosos y confirmados^{79, 80}.

La influenza o gripe común es causada por un virus de ARN perteneciente a la familia *Orthomyxovirus*. Hasta el momento se conocen tres tipos:

- A, causante de epidemias.
- B, con presencia esporádica en la población.
- C, origen de infecciones asintomáticas.

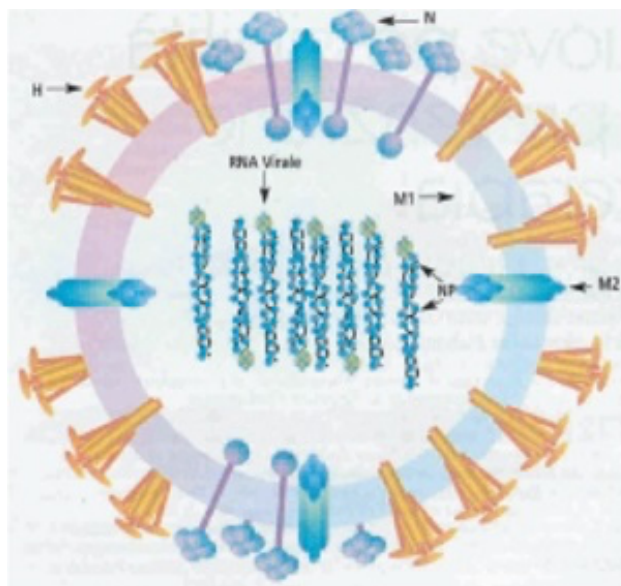
Los influenzavirus A y B poseen ocho segmentos en la cadena lineal de ARN (de carácter simple y polaridad negativa), mientras que su diámetro varía entre 80 a 120 nm^{81, 82, 83, 84}. Además, presentan tres tipos de antígenos:

- S: nucleoproteína, presente en todas las cepas, pero variable entre los tipos, ya que la cadena de aminoácidos del tipo A tiene una homología del 38% con la del tipo B y 14% de homología con el influenzavirus del tipo C^{81, 85, 86}.
- H: hemaglutinina, que puede ser de tres tipos -1, 2, 3-⁸¹.
- N: neuraminidasa⁸¹.

Estos últimos antígenos se encuentran en la superficie del virus y determinan el mecanismo de infección, ya que su estructura produce respuestas inmunitarias disímiles en el organismo, llevando a la producción de anticuerpos específicos (base sobre la cual descansa la producción de las vacunas)⁸¹.

El influenzavirus tipo A posee tres subtipos H y dos subtipos N, caso contrario al tipo B que no posee otras divisiones debido a que sus glicoproteínas se modifican de forma lenta. Lo anterior se refiere a la gran capacidad de mutaciones que sufren los virus de la influenza, los cuales se denominan *drift* si son modificaciones menores (se producen cada 2 o 5 años) o *shift* si son mayores (se producen cada 11 años)⁸¹.

Fig. nº 14. Estructura del virus de la gripe.

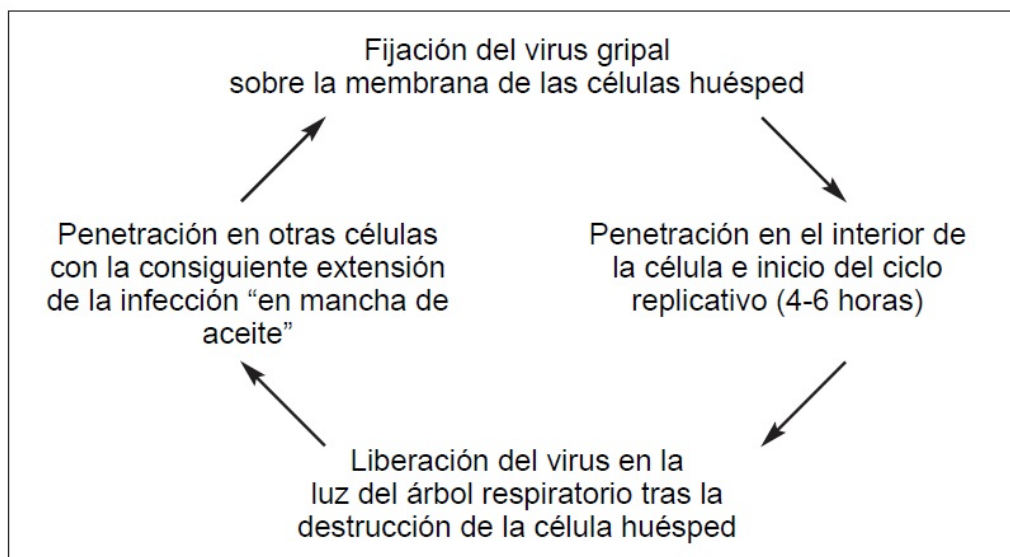


(Fuente: Asociación Española de Pediatría. Gripe. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/gripe.pdf>).

Su reproducción dentro del huésped susceptible se da en las células epiteliales presentes en las vías aéreas superiores y en los macrófagos. Por ello, se disemina mediante aerosoles y secreciones respiratorias, poseyendo un periodo de incubación de hasta 4 días, afectando hasta el 40% de la población y aumentando sus casos en periodos fríos⁸¹.

Diversas investigaciones apuntan a que el virus de la influenza provoca la desestabilización de los ARN mensajeros dentro de la célula, lo cual interrumpe de manera significativa la síntesis de proteínas⁸⁷. El genoma de este virus está mediado por complejos conformados por ribonucleoproteína (RNP) donde se condensa el ARN vírico. Este se asocia a cuatro polipéptidos, la nucleoproteína y otras tres proteínas denotadas con la letra P. Estas últimas se reproducen en las células infectadas y son ARN-dependientes⁸⁸.

Fig. nº 15. Proceso de reproducción del virus de la gripe.



(Fuente: Asociación Española de Pediatría. Gripe. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/gripe.pdf>).

Entre sus manifestaciones clínicas se puede señalar^{81,89}:

- Fiebre mayor a 38 grados.
- Tos.
- Escalofríos.
- Rinorrea.
- Mialgia.
- Cefalea.
- Malestar general.

Su diagnóstico se apoya en el examen físico ejecutado por un facultativo y pruebas de laboratorio. Entre estas últimas destaca el cultivo viral de secreciones nasofaríngeas (en la que resalta la prueba Shell-Vial), la prueba de PCR (reacción en cadena de polimerasa) y la serología. Su tratamiento es sintomático, basado en la reconstitución de líquidos, reposo y alivio de los síntomas más limitantes (la cefalea y la fiebre), evitándose la administración de ácido acetil salicílico y de antibióticos si no hay evidencia de infecciones bacterianas^{81, 90}.

Las oleadas de gripe que afectan a grandes grupos poblacionales son nombradas de acuerdo con su origen geográfico, año de aparición y los subtipos H y N. Durante el siglo XX el mundo fue testigo de grandes epidemias de gripe tales como a Gripe Española de 1918 (A-H₁N₁), la Gripe Asiática de 1957 (A-H₂N₂), la Gripe de Hong Kong de 1968 (A-H₃N₂), entre otras⁸¹.

2.2.2. Epidemiología

Anualmente se presentan epidemias de influenza que reportan de 3 a 5 millones de casos considerados como graves, llevando a entre 250 y 500 mil personas a la muerte. Ello se debe a que cada año afecta a 10 o 15% del total de la población, en todos los grupos etarios⁸⁹.

La gran proliferación de esta enfermedad es destacada en el estudio de Romero et al.⁹¹, en el cual se expuso que en una muestra de 144.608 pacientes asistidos en centros de atención primaria uno de los principales motivos de consulta fue la influenza.

La población susceptible de padecer complicaciones por la influenza son principalmente los niños y ancianos. En los primeros los síntomas se recrudecen, funcionando, además, como vectores comunitarios que contribuyen a la diseminación del virus⁸¹. En los segundos se presentan una serie de complicaciones que si no son tratadas a tiempo pueden causar la muerte –el 80% de las tasas de mortalidad por esta afección se da en individuos mayores de 65 años, lo cual los hace objetivo de la mayoría de los programas de vacunación alrededor del mundo^{92, 93}.

Adicionalmente se pueden identificar como grupos de riesgo a los siguientes⁸¹:

- Infantes con enfermedades cardíacas, pulmonares, trastornos metabólicos, renales, o que presenten inmunosupresión.
- Adultos mayores de 55 años.
- Mujeres embarazadas.
- Trabajadores del ámbito sanitario.

En la lista anterior es importante incluir a los pacientes inmunosuprimidos pertenecientes a todos los grupos etarios. Al respecto, Rabella et al.⁹⁴ realizaron un estudio en el cual determinaron mediante el lavado broncoalveolar (BAL) de una muestra de 785 pacientes los agentes etiológicos responsables de las complicaciones respiratorias que ellos presentaban. En la mayoría de los casos se mostró que los influenzavirus estaban

relacionados con la aparición de cuadros de neumonía viral, asociándose a una tasa elevada de mortalidad. Estos hallazgos fueron también señalados por Ewig et al⁹⁵.

Tab. nº 13. Condiciones subyacentes en pacientes con infección por virus respiratorio convencional.

Condición	Nº de pacientes de los cuales se extrajo el virus
	(Influenzavirus)
Infección por VIH	6
Trasplante de médula ósea	2
Malignidades hematológicas	2
Trasplante cardíaco	0
Poliangitis granulomatosa	0
Sarcoma de Ewing	1
EPOC	0
Terapia prolongada con corticoesteroides	0
Total	11

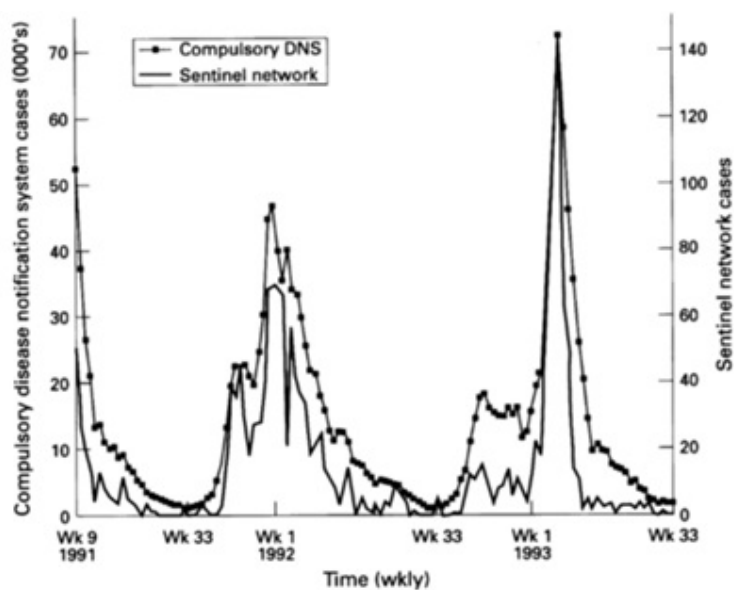
(Elaboración propia, datos extraídos de Rabella et al.⁹⁴)

Según el tipo de virus se pueden generar diversas infecciones. Así, Pérez Breña et al.⁹⁶ determinaron que en el área de Madrid predominan los brotes de virus tipo A, el más común en muchos lugares del mundo. En el caso del virus de la influenza C se determinó que en el territorio español su prevalencia varía entre 59 y 64%⁹⁷.

Durante el siglo pasado estudios como el de Ordobás et al.⁸⁰ señalaron una incidencia de los casos de influenza de hasta 140 mil para el año 1993, uno de los picos más altos registrados en dicha centuria para la comunidad de Madrid.

Sin embargo, estas cifras han aumentado a medida que la concentración poblacional también lo hace en áreas tan concurridas. Lo anterior es expuesto en la fig. nº 16 extraída de Redondo et al.⁸⁹, donde resalta el aumento en el número de casos de influenza que actualmente se aprecia en la misma región.

Fig. nº 16. Casos de influenza detectados en Madrid entre 1991 y 1993.



(Fuente: Ordobás MA, Zorrilla B, Arias P. Influenza in Madrid, Spain, 1991-92: validity of the sentinel network. J Epidemiol Community Health. 1995 Aug;49 Suppl 1(Suppl 1):14-6. doi: 10.1136/jech.49.suppl_1.14. PMID: 7561663; PMCID: PMC1060862).

Tab. nº 14. Casos de influenza en Madrid según datos de las Redes Centinelas, 2011-2016.

Temporada	Tasa de incidencia: casos/100.000 habitantes	Semana del pico de onda epidémica	Proporción de la carga por cepa A	Proporción de la carga por cepa B	Cepa dominante
2011-2012	949,30	16 de enero	92,2%	7,8%	A (H3N2)
2012-2013	957,02	11 de febrero	39,1%	60,9%	B
2013-2014	1.229,40	20 de enero	97,8%	2,2%	A (H3N2) y A (H1N1)
2014-2015	1.734,69	26 de enero	56,5%	43,5%	A (H3N2) y B
2015-2016	1.436,15	29 de febrero	78,3%	21,3%	A (H1n1)

(Elaboración propia, datos extraídos de Redondo Margüello, Jimeno Sanz⁸⁹).

2.2.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Como se ha resaltado anteriormente, las medidas sanitarias más eficaces para hacer frente a este tipo de infección viral son la vigilancia epidemiológica y la vacunación de la población en riesgo. Ya desde finales del siglo pasado, autores como Domínguez et al.⁹⁸, expusieron que el concepto de vigilancia a nivel de la salud pública se estaba modificando para abarcar no solo las expresiones directas de las enfermedades sino a los fenómenos derivados. Por tal razón, es importante el que el sistema sanitario se enfoque en describir patrones, detectar epidemias a tiempo, reconocer casos raros, exponer factores de riesgo y evaluar, ejecutar e implementar programas para la prevención y control de las distintas enfermedades.

Siguiendo con lo anterior, desde finales de la década del 90 del siglo pasado se creó el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE), el cual se encarga de la recopilación de datos provenientes de la atención sanitaria y la declaración de esta enfermedad, actuando en todas las Comunidades Autónomas (CCAA) y estando bajo la dirección del Centro Nacional de Microbiología (CNM) y el Centro Nacional de Epidemiología (CNE)⁹⁹.

Dicho sistema se apoya a su vez en una serie de circuitos entre los cuales se pueden destacar los siguientes⁹⁹:

- Sistema Centinela de Vigilancia de Gripe en España (ScVGE), encargada de la vigilancia en materia epidemiológica, de valorar su difusión según áreas geográficas y del control virológico.
- La vigilancia de los casos graves (hospitalizados) y confirmados de gripe (CGHCG), proveniente de los hospitales designados de donde se determina la gravedad de la epidemia.
- Casos hospitalizados confirmados de gripe (Chosp).
- La notificación de los brotes epidémicos provenientes de diversas instituciones.
- Vigilancia de virus respiratorio sincitial (VRS).
- Tasas de mortalidad asociadas con la enfermedad, lo que incluye las defunciones y mortalidad exacerbada.
- Los datos extraídos de la vigilancia a nivel internacional, como el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) y la Red de Vigilancia Europea de Gripe (EISN, en inglés).

El ScVGE registra los casos atendidos en la comunidad mediante los centros de atención primaria, por lo que comprende 16 redes de vigilancia denominadas como *centinela* (ubicada en las CCAA, menos Galicia, Murcia y Aragón), laboratorios de microbiología y diversos institutos que registran dichos casos. A esto se añade la información proveniente de centros no centinelas (como otros hospitales y laboratorios) y el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria a cargo de los facultativos (y transmitida a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica)⁹⁹.

Con respecto a lo primero, Ordobás et al.⁸⁰ estimaron en un estudio realizado en la comunidad de Madrid, mediante la recopilación de los datos de atención primaria obtenida de centros de este tipo que alcanzaron una población de hasta 30.800 individuos, la prevalencia de la influenza. Semanalmente los médicos enviaron a los investigadores una serie de datos sobre los casos que atendían, determinándose una cobertura de hasta el 95% de los mismos.

Los resultados de este tipo de investigaciones demuestran la eficacia de los sistemas de vigilancia cuando son seguidos y bien implementados por el personal responsable. Esto ayuda a dirigir las políticas públicas hacia el solventar las epidemias localizadas en regiones, evitando así su difusión a otras áreas⁸⁰.

En segundo lugar, la vacunación antigripal se ubica en la primera línea de acción del sistema sanitario español para actuar frente a la infección del influenzavirus. En el territorio español actualmente se dispone de dos tipos de vacunas: la de virus inactivados (VVI), aplicada en el país en sus diversas presentaciones, es decir, de virus enteros, fracciones o subunidades, y la de virus atenuados (VVA)⁸⁹.

Desde que fueron patentadas se han realizado diversos estudios para determinar la existencia e incidencia de efectos adversos. En este sentido, Bautista et al.¹⁰⁰ evaluaron este fenómeno en vacunas antigripales de virus fraccionados estándar (VVF) y la de antígenos de superficie (VAS), encontrando que no existen diferencias significativas entre ambas.

Sobre este mismo aspecto Bernad et al.¹⁰¹ observaron la aparición de reacciones adversas en el 28% de una muestra conformada por 21.391 vacunados en la provincia de Ávila. De estas, 18% se correspondieron a dolor local, 13% a enrojecimiento, 4% a malestar general y 3% a fiebre; exponiendo que las vacunas inactivadas (enteras y fraccionadas) son causantes de más reacciones a nivel local.

Resultados similares obtuvieron Martín Moreno et al.¹⁰² al analizar la aparición de estas reacciones en 105 niños vacunados en Navalcarnero ente 1992 y 1998 con una vacuna antigripal de virus fraccionado. Los resultados arrojaron que el dolor (13%), eritema (8%) e induración (7%) del área de la punción fueron los efectos más comunes; mientras que a nivel sistémico prevaleció la rinorrea (3%), malestar general y fiebre (2% cada uno), síntomas que desaparecieron en un periodo de 48 horas.

Siguiendo con la descripción de las vacunas antigripales es importante señalar que algunas de ellas poseen adyuvantes, compuestos que permiten la prolongación de la respuesta inmunitaria, siendo los más comunes el MF59 y el AS03. Además, su efectividad varía de acuerdo con el tipo de virus circulante, la vacuna, su vía de administración y las características propias del individuo vacunado; por lo que de forma general se puede decir que posee una eficacia promedio del 65%⁸⁹. La mayoría no produce efectos adversos, pero su administración debe ser de cuidado en pacientes con alergia grave al huevo. En el anexo n° 7 se muestran las diversas vacunas antigripales disponibles en España.

La elección de la vacuna a ser empleada en cada temporada se decide en reuniones organizadas por la OMS. Para el hemisferio norte se llevan a cabo durante febrero, basándose la decisión en los tipos y los subtipos virales de influenza que circularon hasta ese periodo en el hemisferio sur⁸⁹.

Este paso es fundamental pues así se asegura el éxito de los programas de vacunación, ya que “cuando existe concordancia, es aproximadamente un 75% efectiva en la prevención de la enfermedad, un 60% en la prevención de hospitalizaciones asociadas a la gripe y un 89% en evitar una evolución grave”⁸⁹.

Establecer como metas comunes en todos los países el control del número de casos de influenza es fundamental para garantizar el bienestar de la salud pública. Lo anterior responde a la gran virulencia que posee su agente etiológico, el cual contribuye a aumentar la demanda y la inversión monetaria en los centros sanitarios. Ello conlleva a grandes consecuencias para las naciones que se recrudece con el aumento en la mortalidad de la población⁸⁹.

Analizando esta situación en el siglo XX se puede decir que los programas de vacunación antigripal en Córdoba, España, entre 1984 y 1988 alcanzaron una cobertura de entre el 63 y 78% de la población considerada de riesgo, aunque su eficacia fue considerada como baja. En esto el Gobierno español invirtió más de 69 mil pesetas, determinándose que la cobertura no se relacionó eficazmente con la tasa de morbilidad¹⁰³.

La eficacia de la cobertura que poseen los programas de vacunación antigripal choca con una serie de obstáculos. Al respecto, Puig-Barberà et al.⁹² señalan entre ellos la necesidad de realizar este procedimiento de manera estacional, las preocupaciones de la población por los efectos adversos y la falta de evidencia en cuanto a los beneficios que la población en riesgo podría obtener de ella.

Sobre esto último los autores citados con anterioridad realizaron un estudio entre 1994 y 1995 para determinar la incidencia de complicaciones respiratorias en la población vacunada y no vacunada contra la influenza, en una población mayor de 65 años. Así, llegaron a la conclusión de que la vacunación antigripal reduce en un 79% las probabilidades de ingresar a un hospital con diagnóstico de neumonía⁹².

Adicionalmente, autores como Deniel et al.¹⁰⁴ determinaron para el siglo pasado una baja prevalencia de población vacunada contra la influenza entre trabajadores de la salud a nivel primario, lo que denota una gran carencia en las medidas preventivas establecidas para enfrentar la infección del virus.

Lo anterior es corroborado por Gastón et al.¹⁰⁵, quienes determinaron que entre 1988 y 1989 solo un 51% refirió estar satisfecha con la ejecución de los programas de inmunización antigripal, coincidiendo con los datos arrojados por estudios previos resaltados por estos autores en donde se señala una prevalencia de entre el 50 y 70% de vacunación en la población española.

Para identificar las razones por las cuales las personas se resistían a la vacunación antigripal Costa et al.¹⁰⁶ realizaron un estudio llevado a cabo entre 108 individuos a los cuales se les aplicó una encuesta para determinar la razón por la cual no participaron en programas de vacunación antigripal.

Los resultados arrojaron que el 54% de la muestra adjudicó el incumplimiento a la falta de deseos por participar en él, mientras que el porcentaje restante apuntó a otros motivos (como estar recluido en un centro hospitalario, o el encontrarse fuera del domicilio)¹⁰⁶.

Para solventar esta situación investigadores como Gené et al.¹⁰⁷ señalan la importancia de ejecutar programas masivos de educación sanitaria. Lo anterior responde a que, en la encuesta que realizaron a 190 personas en Barcelona, se llegó a la conclusión de que la mayoría se resistía a la inmunización por no considerarla un método eficaz contra la enfermedad o por no reconocerse como población de riesgo. Esta es una realidad que puede ser modificada mediante la educación para la salud.

Aunado a lo anterior, Costa et al.¹⁰⁸ resaltan el rol que poseen los profesionales de enfermería para incentivar el aumento de la población inmunizada ante el virus de la influenza y la calidad de los cuidados que ofrecen en la recuperación de los afectados. Así, determinaron que más del 80% de los pacientes intervenidos por personal de enfermería y educados en materia de inmunización manifiestan posteriormente deseos de vacunarse.

Lo anterior también es señalado por Bautista et al.¹⁰⁰, pues refieren la importancia que tiene los profesionales de la salud al momento de educar a la población sobre los beneficios de la vacunación, siendo necesaria su intervención para difundir la información pertinente en cuando a sus ventajas.

2.2.4. Panorama actual

Actualmente se estima que los gastos de inversión que realiza el gobierno español para el control de esta enfermedad de ubica en unos 250 millones de euros de forma anual⁸⁹.

A pesar de su ya señalada importancia, la realidad expone datos desalentadores con respecto a la cobertura de los programas de vacunación. En este sentido Redondo et al.⁸⁹ señalan que en la comunidad de Madrid solo el 57% de la población mayor de 65 años participó en él durante el periodo 2016-2017; y solo entre el 15 y 25% del personal sanitario cumple con los esquemas de vacunación antigripal sugeridos por la OMS.

Por otro lado, las redes centinela que conforman el SVGE buscan cubrir a más del 1% de la población española. En este sentido, la Tab. nº 15 expresa la cantidad de facultativos asignados a esta importante tarea de vigilancia epidemiológica en el territorio español⁸⁹.

A continuación, se señalarán las características de una de las pandemias de influenza más devastadoras que ha afectado a los seres humanos en su historia, la denominada *Gripe española*.

Tab. nº15. Redes que integran el SCVGE entre 2019 y 2019.

Red centinela	Año de comienzo	Médicos centinela de AP	Pediatras centinela	Población cubierta	Cobertura (%)
Andalucía	1994	87	32	165.998	1,97
Asturias	2003	32	16	56.551	5,46
Baleares	2000	27	7	54.150	4,77
Canarias	2001	20	12	42.400	1,98
Cantabria	2003	11	5	21.459	3,69
Castilla La Mancha	2004	48	10	73.756	3,56
Castilla y León	1996	38	15	52.043	2,14
Cataluña	2005	34	21	70.137	0,96

Comunitat Valenciana	1996	41	33	87.552	1,79
Extremadura	2003	27	3	25.268	2,33
Madrid	1991	106	28	196.254	3,07
Navarra	2003	20	6	32.945	5,18
País vasco	1998	37	11	61.975	2,90
La Rioja	2004	20	4	27.602	8,94
Ceuta	2005	3	3	7.774	8,92
Melilla	2009	9	4	20.248	21,13
Total		560	210	996.112	2,44

(Elaboración propia, datos extraídos de Instituto de Salud Carlos III⁹⁹).

2.3. Gripe Española

2.3.1. Características de la infección

La pandemia que se conoce como *gripe española* afectó a todas las regiones del mundo desde 1918 hasta 1920. Recibió dicho nombre debido a que España fue el único país que no censuró las noticias sobre la aparición de esta enfermedad, debido a que no se encontraba involucrada en los conflictos bélicos que azotaban al mundo^{109,110,111}.

Esta pandemia fue causada por un influenzavirus tipo A y subtipo H1N1 que afectó principalmente a adultos entre los 20 y 40 años. Su letalidad se incrementó (de 6% a 8%) con una mutación que al parecer sufrió el virus en 1918, causando a partir de entonces una *tormenta de citoquinas* que causan una respuesta inmunitaria exagerada en el organismo^{109, 112, 113, 114}.

La enfermedad cursaba con las siguientes manifestaciones clínicas^{109, 110}:

- Fiebre elevada.
- Dolor de oídos.
- Mialgia.
- Diarrea.
- Vómitos.

Entre las complicaciones más graves asociadas con esta influenza se encuentra la neumonía bacteriana (producto de la ausencia de antibióticos eficaces para tratarla), hemorragia, y edema pulmonar^{109, 110}.

El origen de la pandemia no se ha determinado con exactitud y, en la época, el establecimiento del agente causal fue todo un reto para las diversas comunidades científicas¹¹⁵. Diversas investigaciones apuntan a distintos puntos del mundo^{109,113}:

- Francia, 1916.
- China, 1917.
- Estados Unidos, 1918.

Los tratamientos aplicados eran inefectivos (pero acordes a los avances científicos de la época) y consistían en sangrías, purgantes, sustancias como el arsénico y hasta aspirina¹¹³.

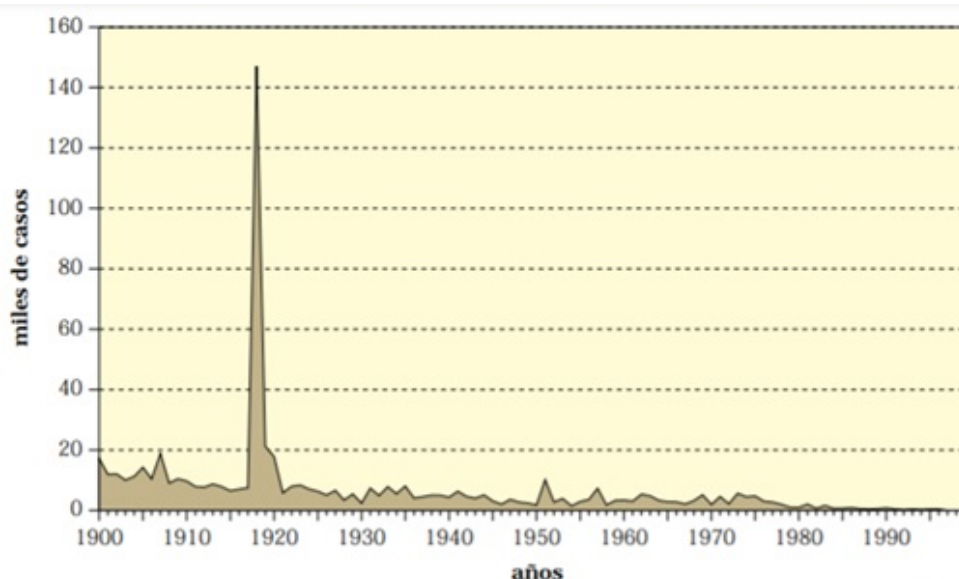
2.3.2. Epidemiología

Su proliferación se exacerbó debido al contexto convulso que se vivía en muchos lugares del mundo, marcado por los enfrentamientos armados y la aglomeración de personas. Esto se acrecentó por la ausencia de protocolos sanitarios, ya que los pacientes eran hacinados en espacios cerrados y con poca ventilación^{109, 110, 116}.

Esta pandemia causó la muerte de más de 40 millones de individuos, ya que la tasa de mortalidad se ubicó entre 10-20% por lo cual se estima que hasta el 6% de la población mundial falleció debido a esta enfermedad^{109, 112, 113}.

En España se calculan más de 8 millones de infectados y alrededor de 300 mil muertes (más del 1% de la población en aquella época), aunque se estima que estas cifras pueden ser mucho mayores^{109,112}. En la Fig. n° 17 se denotan las muertes a causa del virus de la influenza en España desde 1900 hasta 1999, observándose el gran pico de fallecimiento en 1918-20 a causa de esta pandemia.

Fig. n° 17. Mortalidad en España a causa de influenza entre 1900 y 1999.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.3.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

A nivel internacional, esta pandemia incitó a la creación de organismos dirigidos hacia la vigilancia de las enfermedades infecciosas en el mundo. De esta forma, se creó la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 1902 y 5 años después se fundó la Oficina Internacional de Higiene Pública, la cual cesó sus funciones en 1946 para dar paso al establecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹³.

Según Porras³⁴, a partir de esta pandemia se produjeron en España una serie de movimientos desde las esferas intelectuales para establecer un sistema de salud que comprendiera no solo el tratamiento directo de las enfermedades sino también aspectos relacionados con el entorno. En este sentido, la pandemia demostró las debilidades del sistema de salud y la necesidad de fortalecerlo.

El antecedente más temprano de esas medidas se ubica en 1914 cuando se presentó un proyecto para consolidar la Ley de Epidemias. Posteriormente, en 1919 se promulgó el Real Decreto con respecto a la prevención de enfermedades contagiosas y la Ley sobre profilaxis pública de enfermedades infecciosas (presentado nuevamente 2 años después)³⁴.

Por otro lado, desde las instancias de sanidad se realizaron diversas recomendaciones para evitar el contagio y propagación de la influenza, tales como¹¹⁷:

- Evitar lugares cerrados.
- No asistir a reuniones grandes.
- Aislar a los enfermos.
- Desinfectar las ropas.
- Proveer a los enfermos de alimentación adecuada.
- Ventilar las habitaciones.
- Cuarentenas preventivas.

Durante la pandemia los medios de comunicación españoles tuvieron un importante y marcado papel en la difusión de información pertinente para combatir la enfermedad¹¹⁷.

2.4. Fiebre amarilla

2.4.1. Características de la infección

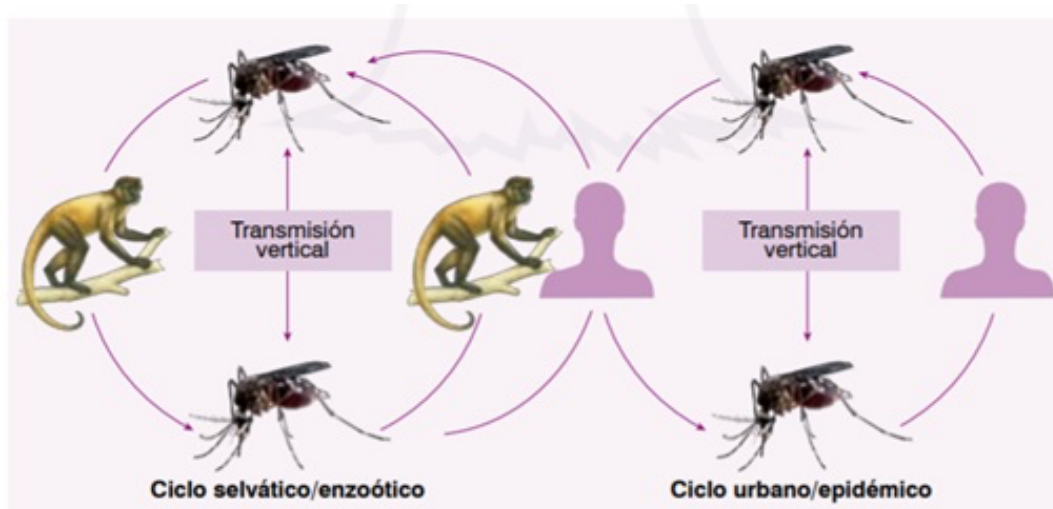
La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa causada por un virus de la familia *Flaviridae*. Este es transmitido a través de un vector: mosquitos de *Aedes aegypti* (presente en áreas domésticas), *Haemagogus* o *Sabethes* (estos últimos causantes de la enfermedad en regiones selváticas)^{118, 119}.

El virus está compuesto por una cadena simple de ARN que presenta 5 genotipos diferentes a nivel mundial (3 en África y 2 en Sudamérica)¹¹⁸. Por esta razón su transmisión puede ser diferenciarse entre los siguientes tipos^{118, 120}:

- Selvática. Dada entre monos que contaminan a los mosquitos, que a su vez pueden generar picaduras en seres humanos y contagiar la enfermedad.
- Urbana. Personas infectadas viajan a áreas pobladas en donde los mosquitos se contaminan y van difundiendo la enfermedad entre los huéspedes susceptibles.
- Intermedia. Se puede evidenciar en el continente africano, en donde mosquitos semidomésticos infectan a seres humanos y monos por igual.

Esta enfermedad pertenece al grupo de fiebres hemorrágicas virales, produciendo cuadros que van desde la infección asintomática hasta el daño hepático y shock. Su mortalidad se ubica en 20%, afectando en mayor medida a niños y adultos mayores, aunque puede no provocar ningún síntoma en hasta el 50% de los casos^{118, 119}.

Fig. nº 18. Ciclos de vida de la fiebre amarilla.



(Fuente: Ministerio de la Protección Social, Programa de Apoyo a la Reforma de Salud, Universidad Nacional de Colombia, Instituto de Investigaciones Públicas. Guía de atención de la fiebre amarilla. Medicina & Laboratorio. 2011; 5-6 (17): 247-264. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl115-6c.pdf>).

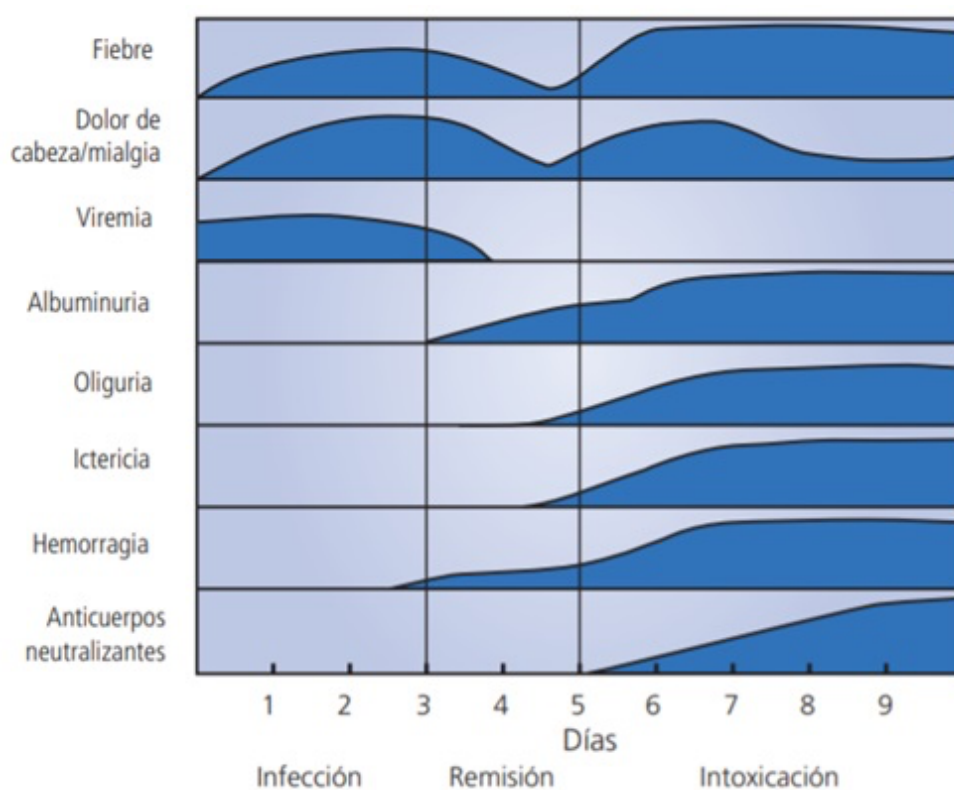
Posee un periodo de incubación de entre 3-6 días, con unas manifestaciones clínicas que se pueden dividir de la siguiente manera^{118, 120}:

- Periodo de infección. Con una duración de 3-4 días, el individuo presenta malestar general, cefalea, dolores osteomusculares, fiebre, mareos, hiperemia, bradicardia, leucopenia y albuminuria.
- Periodo de remisión. Los síntomas iniciales desaparecen por un lapso de hasta 24 horas.
- Periodo de intoxicación. Este se presenta entre el 15 y el 25% de los casos, reincidiendo los síntomas con mayor severidad acompañado por ictericia, fallo renal, diátesis hemorrágica vascular, insuficiencia hepática y sangrado. Esto lleva a los pacientes al coma, muriendo entre los 7 y 10 días de iniciada la enfermedad.

El diagnóstico se realiza mediante el examen físico y análisis de laboratorio. Si se realiza a evaluación en los primeros 5 días se pueden llevar a cabo pruebas de PCR, a partir del 6º día se pueden identificar anticuerpos tipo IgG. También puede determinarse su presencia mediante uroanálisis, pruebas de coagulación, hemocultivo y perfil hepático^{118, 119}.

Su tratamiento es sintomático, pudiendo tratarse la hemorragia con la administración de vitamina K, debiendo someter a los individuos sospechosos y confirmados a cuarentena¹¹⁹.

Fig. nº 19. Manifestaciones clínicas de la fiebre amarilla y su duración.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Control de la fiebre amarilla. Guía práctica. Washington, DC.: OPS; 2005).

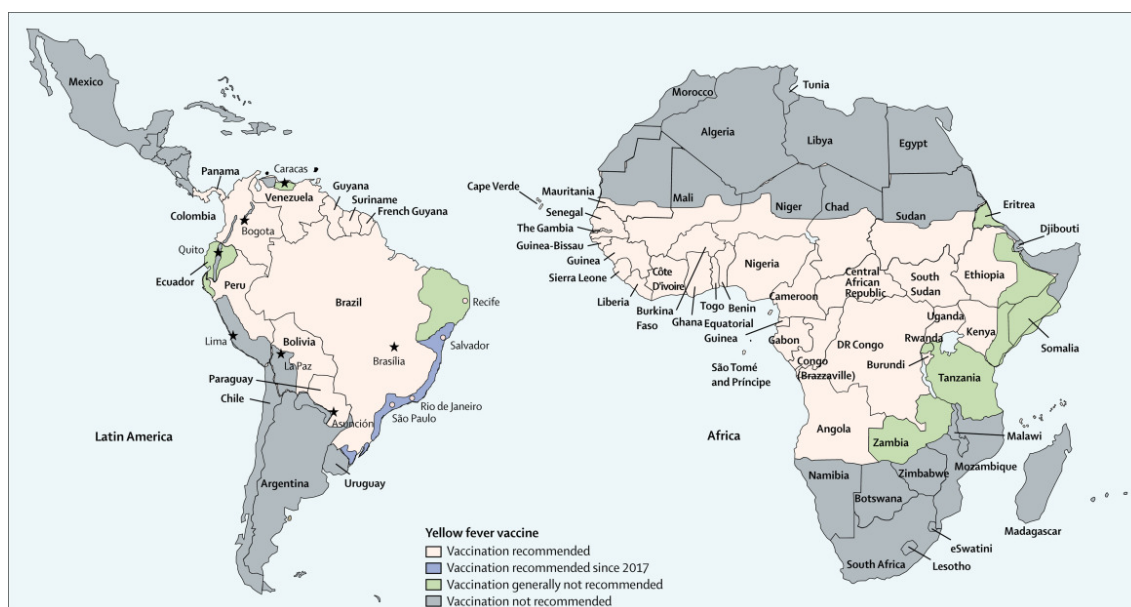
2.4.2. Epidemiología

El virus causante de la fiebre amarilla es endémico de las regiones tropicales en América (su porción central y la parte sur) y África¹¹⁸. Según su incidencia estas áreas pueden distinguirse entre¹¹⁹:

- Zonas endémicas, en donde se recomienda la vacunación.
- Zonas de transición, en las cuales se recomienda la vacunación.

- Zonas de bajo potencial de exposición, con vacunación recomendada si se trata de estadias largas.
- Zonas sin riesgo, donde no es necesaria la vacunación.

Fig. nº 20. Zonas endémicas de la fiebre amarilla.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020).

En el año 2011 se reportaron 2.597 casos de esta enfermedad a nivel mundial, aunque se estima que las cifras son mayores pues el sistema de vigilancia, control y diagnóstico de esta es ineficiente y de difícil detección. Debido a lo anterior se establece que anualmente se producen unos 200 mil casos (incluyendo los asintomáticos) que llevan a 30 mil personas a la muerte^{118, 121}.

2.4.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

La vacunación es la estrategia principal para prevenir la enfermedad. En este caso, fue creada en 1936 por Max Theiler llevando a la inoculación de más de 600 millones de personas en el mundo. Confiere inmunidad en un periodo de 10 días al 90% de los individuos vacunados, aumentándose a 99% a los 30^{118, 121}.

Debido a que la vacuna (llamada 17D) es de virus vivos atenuados no puede aplicarse en los siguientes casos^{118, 119}:

- Menores de 9 meses de vida, debido al riesgo de encefalitis.
- Presencia de enfermedades del timo.
- Mujeres embarazadas y madres lactantes.
- Personas inmunodeprimidas.
- Presencia de un cuadro febril agudo.
- Alergia al huevo.
- Individuos mayores de 60 años.

Para luchar contra esta enfermedad los niveles de cobertura de la vacuna deben mantenerse por encima del 80%, procurando la eliminación de sus vectores a través de la fumigación de áreas de riesgo (sobre todo aquellas ubicadas en zonas urbanas)¹¹⁹.

La vacuna frente la fiebre amarilla es un requisito indispensable para viajar a países donde la enfermedad es endémica, y también necesaria para que aquellas personas que viven en estos lugares puedan salir de sus regiones¹¹⁸. Esta es la principal medida preventiva que muchas naciones del mundo han establecido para evitar que se presenten casos de la enfermedad en sus territorios.

La vacuna produce pocos efectos adversos a nivel local (como dolor e inflamación) siendo posible la aparición de cuadros de encefalitis en las poblaciones de riesgo (menores de 6 meses y mayores de 60 años)¹¹⁸.

2.4.4. Panorama actual

A pesar de que anteriormente se recomendaba el refuerzo de la vacuna cada 10 años, la OMS suspendió tal requisito. No obstante, el mismo es mantenido en diversas regiones del planeta^{119, 121}.

En España esta vacuna no se comercializa, sino que se suministra a los Centro de Vacunación Internacional mediante el Servicio de Suministros de Medicamentos Extranjeros a cargo de la Agencia Española de Medicamento^{120, 122}.

En el territorio español las acciones preventivas frente a la fiebre amarilla se enfocan en detectar los casos sospechosos a tiempo, ya que la región no se considera

reservorio endémico de la misma. Según el protocolo establecido por el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), se considera como *caso sospechoso* un paciente con cuadro de fiebre aguda acompañado de ictericia y/o hemorragia de presentación generalizada. Esto se acompaña con al menos uno de los siguientes criterios obtenidos de algún laboratorio perteneciente al Centro Nacional de Microbiología (CNM, dependiente del Instituto de Salud Carlos III)¹²³:

- Aislamiento del virus.
- Detección de antígeno viral.
- Aumento de anticuerpos antiamarílicos cuatro veces por encima de los valores normales.
- Presencia de necrosis en hepatocitos.

Los *casos probables* son aquellos que cumplan con lo anterior más una relación o vínculo epidemiológico (por ejemplo, viaje reciente a una región donde la enfermedad es endémica). Por último, los *casos confirmados* son aquellos en donde una persona no vacunada cumple con todo lo anteriormente descrito¹²³.

Al detectarse un caso en alguna Comunidad Autónoma, esta lo refiere tanto al CNE como al CCAES, valorándose las medidas a tomar y la necesidad de comunicarlo a las organizaciones internacionales correspondientes de acuerdo con lo establecido en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI)¹²³.

Además, como fue señalado con anterioridad, para prevenir el contagio las personas que viajan hacia lugares donde la enfermedad es endémica deben vacunarse. En este sentido, Montañés et al.¹²⁴ realizaron un estudio en el que buscaron evaluar la calidad de la información proveída por las embajadas y consulados de estos países referentes a la vacunación.

Para ello realizaron una encuesta telefónica a 32 consulados y embajadas del continente americano, África y Asia; obteniendo como resultado que solo el 53% de la muestra recomendó la vacunación. Por tal motivo los autores instan a las personas que deseen viajar a que busquen asesoría en instituciones sanitarias para prevenir cualquier brote de enfermedad¹²⁴.

Adicionalmente, según lo que reportan Gil et al.¹²⁵, es posible que esta vacuna se aplique conjuntamente con la de la hepatitis A; sin que ello signifique que se disminuya la efectividad de ninguno de los dos compuestos.

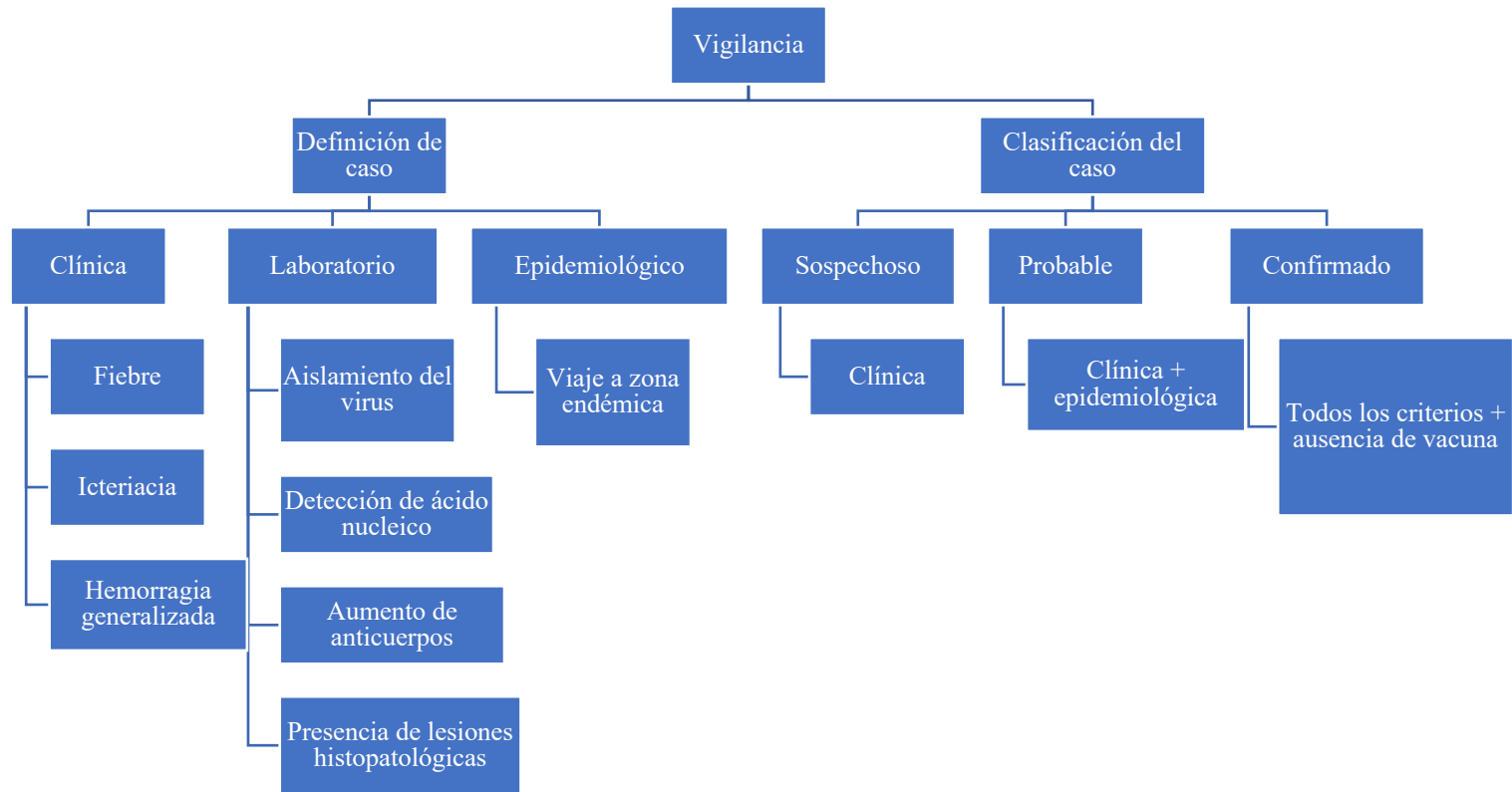
A nivel de salud pública se puede decir que cada CCAA está encargada de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad. Si se identifica algún caso, esto debe

comunicarse tanto al CCAES, con cuya colaboración se cuenta para el diseño de estrategias preventivas y notificación a la UE y OMS, como al CNE¹²³.

Se envía una encuesta epidemiológica al CNE con cada caso, debiendo actualizarse su estatus a medida que evoluciona y señalándose datos epidemiológicos (como el lugar de viaje y antecedentes de vacunación)¹²³.

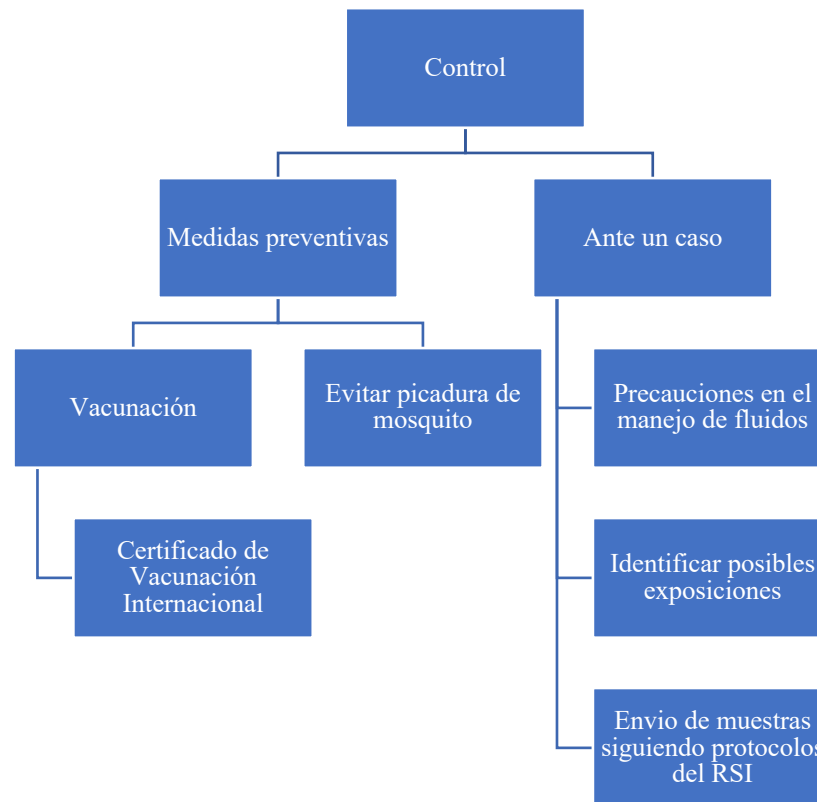
El proceso de identificación de los casos, su clasificación y las medidas empleadas por el sistema de salud público español para enfrentarse a ellas se ilustran en las Fig. nº 21 y Fig. nº 22 presentadas a continuación.

Fig. nº 21. Protocolo de vigilancia de la fiebre amarilla en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la fiebre amarilla¹²³).

Fig. nº 22. Protocolo de control de la fiebre amarilla en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la fiebre amarilla¹²³).

2.5. Salmonelosis

2.5.1. Características de la infección

La salmonelosis es una enfermedad causada por los bacilos gramnegativos del género *Salmonella*, familia *Enterobacteriaceae*, que posee dos especies: *entérica* y *bongori*. Estos son organismos anaeróbicos facultativos, móviles, que no producen esporas y que generan en los seres humanos una gran variedad de afecciones, sobre todo gastrointestinales^{126, 127}.

Fig. nº 23. Representación de *Salmonella enteritidis*.



(Fuente: Fundación vasca para la seguridad agroalimentaria. Salmonella. 2013. Disponible en: http://www.elika.net/datos/pdfs_agrupados/Documento82/1.Salmonella.pdf).

Con respecto a esto último, resalta el papel de la especie *Salmonella entérica* la cual está conformada a su vez por 6 subespecies y dos serovariedades llamadas *Typhimurium* (en donde se incluye la *paratyphi*) y *Enteritidis* (donde se ubica la *S. typhi*). Estas tienen como reservorio natural animales domésticos (aunque también algunos salvajes)¹²⁶.

Estas bacterias suelen atacar el sistema gastrointestinal, por lo que la materia fecal es el vehículo mediante el cual se transmite la infección (transmisión oro-fecal). Por esta razón son la principal causa de gastroenteritis en los seres humanos, pudiéndose presentar formas más graves como la *fiebre tifoidea*, de la cual se hablará más adelante^{126,128,129}.

Las salmonellas no-typhi pueden causar hasta un 1.8% de infecciones extraintestinales en la infancia o vejez, causando un cuadro de bacteriemia que complica

el estado de salud de los afectados. Estas complicaciones se exacerban en pacientes inmunodeprimidos, quienes además corren el riesgo de contraer infecciones del tracto urinario^{130, 131}.

La salmonelosis está relacionada con hábitos de higiene poco efectivos, ingesta de alimentos contaminados (huevos, carnes, leche), o puede darse en personas con deficiencias relacionadas con el ácido gástrico (infantes, adultos mayores, individuos en tratamiento con antiácidos, protectores gástricos o antihistamínicos)^{126,128}.

Tras el contacto se produce un periodo de incubación de 6 a 72 horas, con una transmisibilidad que varía de días hasta semanas¹³².

La mortalidad de la salmonelosis se ubica por debajo de 1%. Los síntomas empiezan entre 6 y 72 horas después del inicio de la infección y pueden durar hasta 7 días. Las manifestaciones clínicas incluyen^{126,128}:

- Náuseas.
- Cefalea.
- Vómitos.
- Fiebre.
- Dolor abdominal.
- Diarrea acuosa.

Si no es tratada de forma adecuada la persona puede perder gran cantidad de líquidos, muriendo deshidratada. También puede presentarse septicemia (al llegar al torrente sanguíneo), abscesos y artritis reactiva. Al menos el 1% de los afectados se convierte en portador del microorganismo, pudiendo esto prolongarse hasta un año^{126,128}.

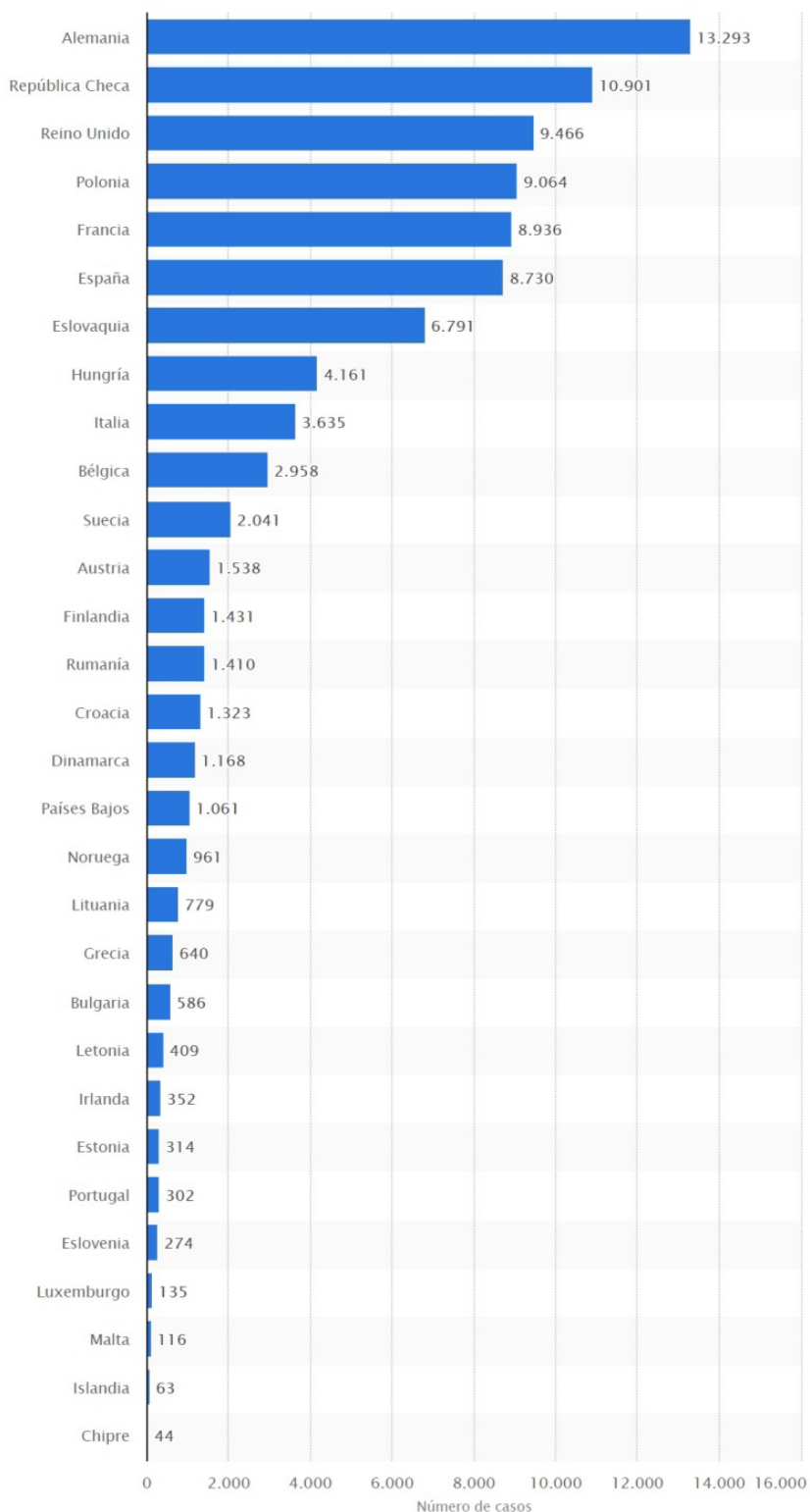
Para su diagnóstico es necesario que se realice una prueba de heces, sangre o pus con el objetivo de identificar la presencia de la bacteria. El tratamiento se basa en la reposición de líquidos, en caso de bacteriemia se pueden administrar antibióticos tales como Ceftriaxona o Ciprofloxacino; y para tratar la gastroenteritis se recomienda el empleo de fluoroquinolonas o cotrimoxazol^{128,133,134}.

2.5.2. Epidemiología

Las especies de *Salmonella* se encuentran ampliamente distribuidas en el planeta ya que existen múltiples reservorios animales. De manera frecuente los brotes se expresan en centros en donde las personas tienen contactos muy cercanos, a saber: guarderías, hospitales, restaurantes, entre otros^{127,128}.

En Europa la *Salmonella hadar* se convirtió a finales del siglo XX en uno de los serotipos más frecuentes según lo expuesto por Valdezate et al¹³⁵. Sin embargo, para 1996 según lo reportado por Ramos et al.¹³⁶ en España la *Salmonella typhimurium*, *S. dublin* y *S. choleraesuis* fueron las cepas más frecuentemente detectadas en casos de gastroenteritis.

Fig. nº 24. Número de casos de salmonelosis por país europeo en el año 2018.



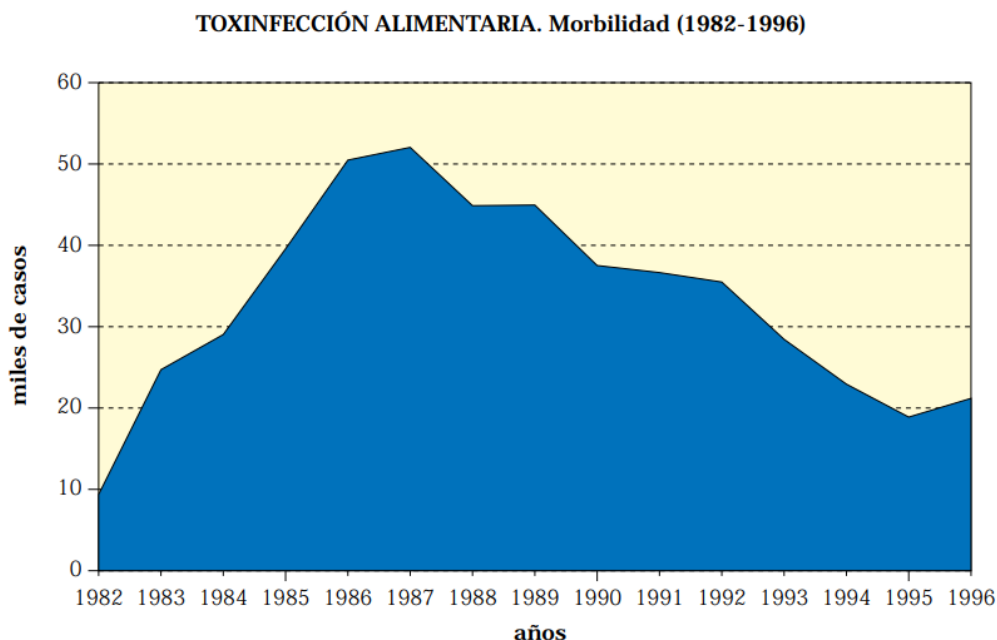
(Fuente: <https://es.statista.com/estadisticas/627400/numero-de-casos-de-salmonelosis-en-europa-por-pais/>)

En España la salmonelosis forma parte de las enfermedades denominadas como *toxi-infección alimentaria*, siendo declarada EDO en 1982. El número de casos por estos agentes etiológicos aumentó de manera preocupante hasta el año 1987, a partir del cual hubo un descenso en los casos debido al establecimiento de controles sanitarios en la producción de alimentos. Para 1990 se identificaron 758 brotes de salmonelosis, lo cual arrojó una cifra de más de 10 mil casos^{39,127}.

Según Bellver et al.¹³⁷, en un estudio realizado en el Hospital Provincial de Pontevedra entre 1994 y 1997 se identificaron 459 de salmonelosis, prevaleciendo entre la población infantil. Por otro lado, Ramos et al.¹³¹ valoraron la prevalencia de esta enfermedad para la Comunidad de Madrid entre 1980 y 1994 en 1.463 pacientes, mayormente presentando infección intestinal (88%).

Según Echeita et al.¹³⁸ entre 1993 y 1996 las cepas de *Salmonella* más comunes en España fueron los serotipos *enteritidis* y *typhimurium*. Lo anterior fue corroborado por Landers et al.¹³⁹, quienes además señalaron que la mayoría de estos microorganismos se encontraban en huevos contaminados.

Fig. n° 25. Tasa de mortalidad a causa de toxiinfecciones alimentarias (incluida la salmonelosis) en España entre 1982 y 1996.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.5.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Debido a la gran cantidad de serotipos disponibles de *Salmonella*, González Hevia et al.¹⁴⁰ recomiendan la consolidación de los procesos de tipificación de estas bacterias con el objetivo de facilitar su identificación. Este proceso ayuda a ubicar las cepas multirresistentes que se han vuelto más frecuentes debido al uso de antibióticos^{141,142,143,144}

Siguiendo con lo anterior, una investigación llevada a cabo por Ramos et al.¹⁴⁵ determinó que la resistencia de *S. enteritidis* aumentó de 4% en 1988 a 22% hasta 1994, mientras que en el caso de *S. typhi*, esta pasó de 25% a 84%. Esto señala una situación donde se hace necesaria la aplicación de medidas de prevención efectivas para evitar la administración de antibioticoterapia.

Así, Pac Sa et al.¹⁴⁶ recomiendan la educación sanitaria como estrategia primordial para disminuir la incidencia de la salmonelosis, ya que esta se encuentra asociada a las condiciones del entorno. Además, debido a que muchos tipos de *Salmonella* se encuentran relacionados a alimentos de origen animal, el Estado debe procurar la vigilancia exhaustiva sobre este tema.

Sobre lo anterior Dorronsoro et al.¹⁴⁷, tras estudiar un brote de salmonelosis en Navarra producto del uso de mayonesa casera, llegaron a la conclusión de que es necesaria la intervención estatal en temas de alimentación, pues solo así se puede establecer un control eficaz sobre los procesos productivos.

Dichas medidas deben tener un carácter constante pues, a pesar de su aplicación, los brotes de esta enfermedad ocurren con variada frecuencia. Esta situación responde a múltiples factores como la intensiva cría de porcinos y productos avícolas que ha avivado la mutación de la *Salmonella*¹⁴⁸.

Otro factor sería el representado por la ampliación de las relaciones comerciales que se han expandido a todo el mundo y un acelerado proceso de industrialización que muchas veces deja de lado los controles alimentarios en función del aumento de los productos¹⁴⁸.

Así, durante el siglo XX la prevalencia de este microorganismo como agente causal de cuadros diarreicos pasó, según Luján et al.¹⁴⁹, de 27% en el año 1982 a alcanzar en 1987 el 63%. Posteriormente, el estudio ejecutado por Usera et al.¹⁵⁰ determinó una disminución (entre 1988 y 1992) de la presencia del serotipo *S. enteritidis* en España gracias a la aplicación de estrategias sociosanitarias, la toma de acciones legales (como establecimiento de leyes y sanciones en cuanto a la distribución de alimentos) y la educación sanitaria de la población.

Esto demuestra la efectividad de las estrategias de prevención cuando son aplicadas de forma correcta, lo cual es también apuntado por Bellver et al.¹⁵¹; debiéndose hacer énfasis en los controles de calidad de los alimentos pues estas bacterias pueden fácilmente reproducirse si no son detectadas a tiempo¹⁵².

En cuanto al manejo de esta enfermedad por medio del sistema de salud pública español se puede decir que las comunidades autónomas son las responsables de notificar los casos ante el CNE (mediante el RENAVE) usando para ello una encuesta epidemiológica enviada mensualmente. Si se identifica un brote, se remite al CNE el resultado final del mismo antes de los tres meses de su finalización¹³². Si este último posee una amplitud que amenaza a grandes grupos poblacionales se debe comunicar al CCAES, al CNE, al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea y también la OMS¹³².

2.5.4. Panorama actual

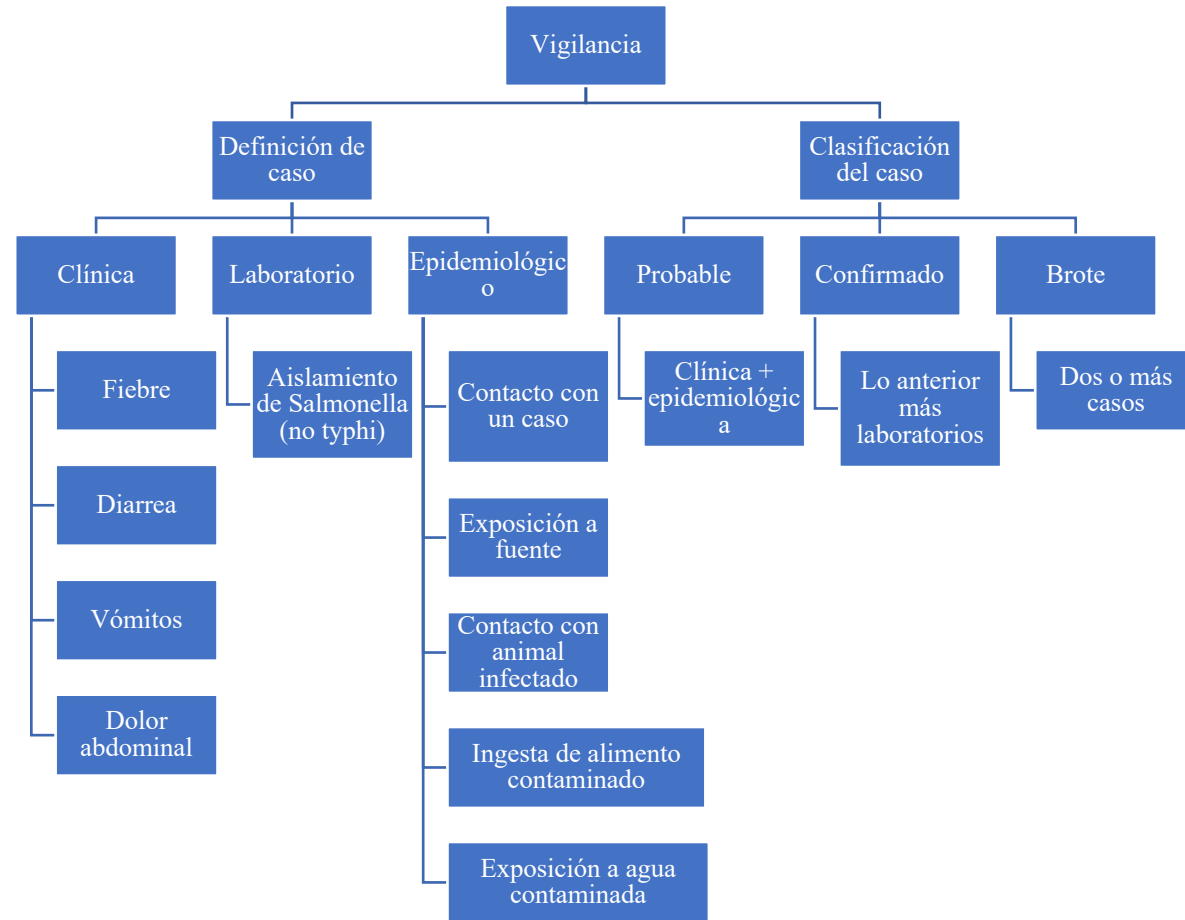
En España, este tipo de enfermedades transmitidas a través de alimentos son de declaración obligatoria, yendo en consonancia con lo establecido por la OMS en el Programa de Vigilancia y Control de Infecciones e Intoxicaciones Alimentarias en Europa¹²⁷.

Entre las medidas estipuladas para disminuir el riesgo de contagio de esta enfermedad se pueden nombrar las siguientes^{126, 127, 128}:

- Mantener la higiene personal y del entorno de trabajo.
- Comprar alimentos seguros (pasteurizados, lavados, de procedencia reconocida).
- Evitar la contaminación cruzada separando las carnes de ave, res y cerdo al almacenarlas.
- Cocinar los alimentos de forma adecuada.
- Mantener las comidas a una temperatura que no permita la proliferación de bacterias.
- Ofrecer capacitación al personal que maneja alimentos.

Actualmente el control de la salmonelosis en todo el territorio español se lleva a cabo no solo mediante las medidas preventivas descritas con anterioridad sino a través del seguimiento de protocolos de control y vigilancia propuestos por el RENAVE y presentados a continuación en las [Fig. nº 26](#) y [Fig. nº 27](#).

Fig. nº 26. Protocolo de vigilancia de la salmonelosis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la salmonelosis¹³²).

Fig. nº 27. Protocolo de control de la salmonelosis en España.



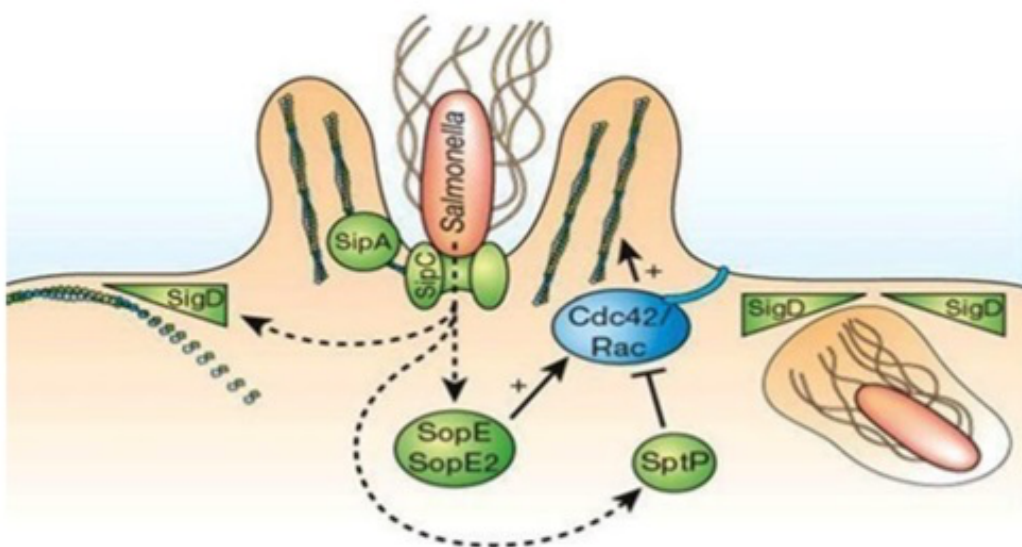
(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la salmonelosis¹³²).

2.6. Fiebre tifoidea

2.6.1. Características de la infección

La fiebre tifoidea es causada por la bacteria *Salmonella typhi*, la cual no posee reservorio animal, sino que es transmitida por los humanos infectados. Afecta en gran medida a los niños y a los adultos jóvenes^{153, 154}. Posee plásmidos de virulencia que inician la enfermedad a nivel sistémico, poseyendo un tamaño que varía entre 50 y 90 kb¹⁵⁵.

Fig. nº 28. Mecanismo de entrada de la *Salmonella* en una célula humana.



(Fuente: Marín Rodríguez E. Fiebre tifoidea y factores de virulencia de *Salmonella entérica* serotipo Typhi. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Farmacia; 2018).

Suele proliferar en lugares con poca higiene y baja calidad del agua potable (o su inexistente suministro), por lo cual se considera endémica en países en vías de desarrollo¹⁵⁴.

Sus vías de transmisión pueden ser¹⁵³:

- Directa: vía fecal-oral, desde el enfermo/portador hasta las personas con las que entra en contacto.

- Indirecta: agua o alimentos contaminados por material fecal infectado con la bacteria.

La puerta de entrada de esta es la vía digestiva, a través de la cual llega al intestino delgado y de allí pasa al torrente sanguíneo. El inicio de la infección se origina con la ingesta de alimentos o agua contaminada, variando su periodo de incubación entre 3 y 60 días (promedio de 8-14 días). El periodo de transmisibilidad persiste mientras haya bacterias en las heces (lo cual ocurre hasta el final de la enfermedad), pudiendo convertirse el 2-5% de los afectados en portadores crónicos de la enfermedad^{153,154,156}.

Entre sus manifestaciones clínicas se pueden señalar¹²¹:

- Fiebre persistente.
- Malestar general.
- Dolor abdominal.
- Cefalea.
- Anorexia.
- Exantema.
- Tos.
- Diarrea o constipación.
- Delirio o confusión (en casos tratados de forma indebida).

La enfermedad puede transcurrir sin tratamiento por 4 u 8 semanas, pero al ser administrados antibióticos el paciente puede mejorar a los 3-8 días. Su tratamiento consiste en antibioticoterapia utilizando cefalosporinas de tercera generación (como la ceftriaxona) o macrólidos (como la azitromicina)^{121,156}.

Actualmente el principal problema frente a la fiebre tifoidea es la multiresistencia que las distintas cepas han desarrollado frente a los distintos antibióticos disponibles^{153,157}.

Lo anterior fue expuesto en el estudio llevado a cabo por Yagüe et al.¹⁵⁸, en el cual se aislaron dos casos de fiebre tifoidea resistentes a múltiples antibióticos y de carácter autóctono. Lo anterior también fue reportado por Cruchaga et al.¹⁵⁹ al analizar el nivel de resistencia de las diversas cepas de *Salmonella* presentes en el territorio español; y avalado por Muñoz et al¹⁶⁰.

Pocas veces los casos se complican, pero cuando esto pasa se presenta perforación intestinal y hemorragia digestiva, las cuales se deben tratar de forma urgente mediante intervención quirúrgica¹⁵³. También se han señalado casos de pseudotumores, estados confusionales y encefalopatías¹⁶¹.

Su diagnóstico se apoya en el hemocultivo del paciente afectado, el empleo de cuerdas duodenales, examen de las secreciones extraídas de las maculas en la piel, el cultivo de las heces (preciso solo en el 45% o 65% de los casos), o PCR^{121,162}.

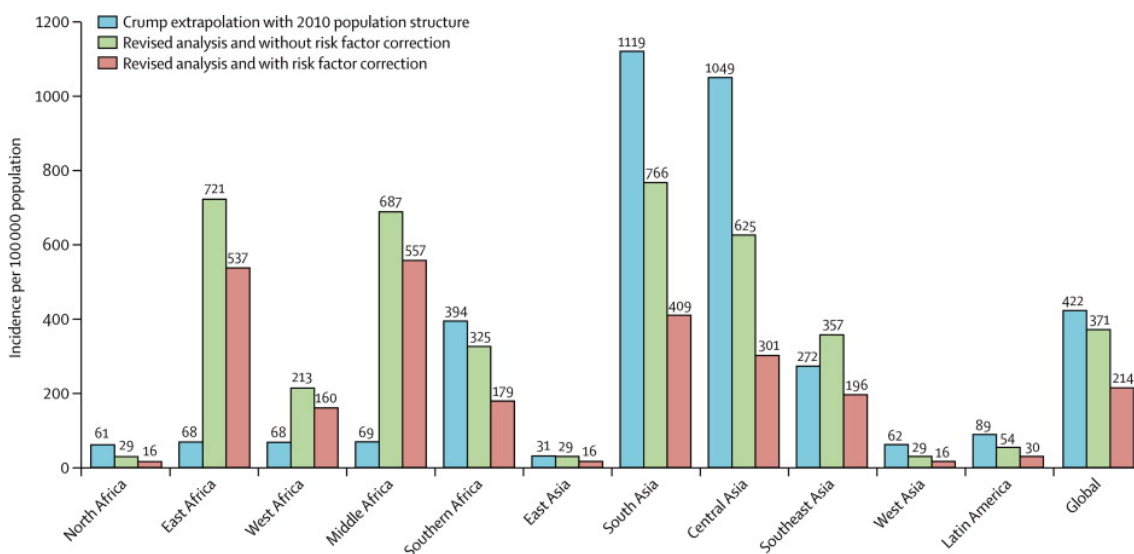
Este último método fue señalado por Garaizar et al.¹⁶³ como efectivo para la detección de la *Salmonella* y la cepa causante de cuadro entérico; aunque Guerra et al.¹⁶⁴ también resaltan como eficaz el uso de la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE). Sin embargo, el método de referencia es el cultivo extraído de la médula ósea (positivo en 85% y 95% de los casos)¹²¹.

2.6.2. Epidemiología

Hasta el momento del aislamiento de su agente etiológico en 1880, la fiebre tifoidea poseía una tasa de mortalidad ubicada entre 10-20%. La misma se vio reducida debido a las transformaciones en materia de higiene pública, la producción de antibióticos y la creación de su respectiva vacuna, de la cual se hablará en la próxima sección¹⁵⁴.

En el año 2004 se registraron unos 21 millones de casos confirmados y entre 216-600 mil muertes de niños en edad escolar, principalmente provenientes del continente asiático. Para el año 2018 a nivel mundial se presentaron 12 millones de casos, con 125 mil muertes en zonas como Asia y África, ubicándose la tasa de mortalidad en 1%^{153, 154}.

Fig. nº 29. Incidencia mundial de la fiebre tifoidea por regiones del mundo.

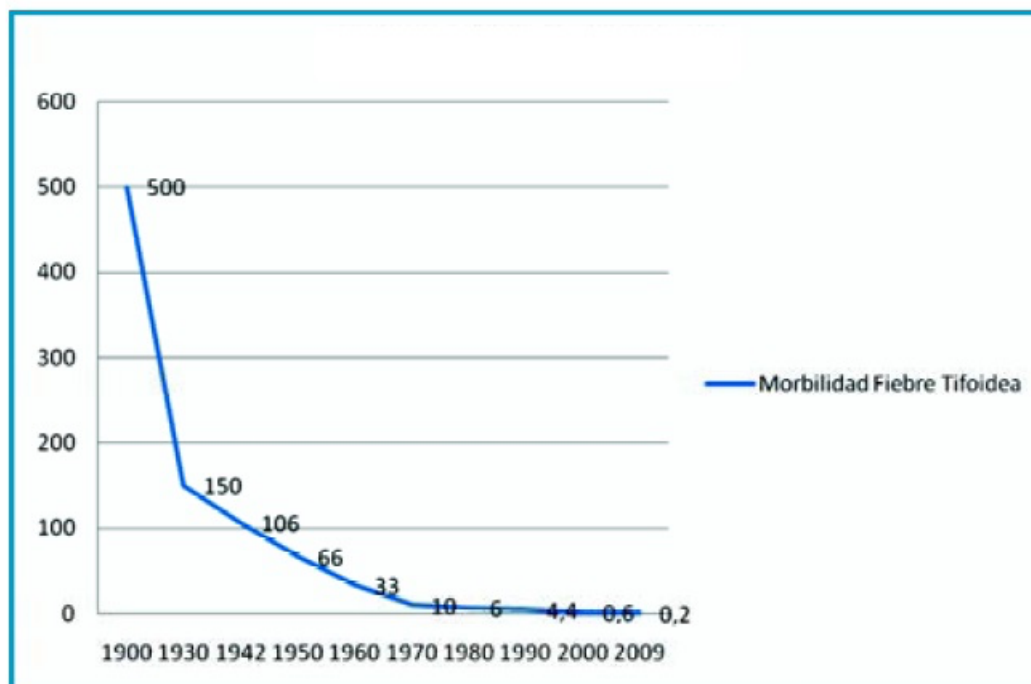


(Fuente: Mogasale V, Maskery B, Ochiai RL, Lee JS, Mogasale VV, Ramani E, Kim YE, Park JK, Wierzb TF. Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: a systematic, literature-based update with risk-factor adjustment. *Lancet Glob Health*. 2014 Oct;2(10): e570-80. doi: 10.1016/S2214-109X (14)70301-8. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2014 Dec;2(12): e696)

En España la fiebre tifoidea presenta una incidencia de 0,12-0,14 casos por cada 100 mil habitantes¹⁵³. En la investigación llevada a cabo por Ruiz et al.¹⁶⁵ en un hospital español durante 9 años se determinó el aislamiento de *salmonella entérica* en 1.543 pacientes, entre los cuales 25, es decir, el 1,6% correspondieron al serotipo *Typhi* causante de la fiebre tifoidea.

Lo anterior corrobora el que esta enfermedad prolifera en la región española, lo cual es avalado por el estudio de Pérez-Trallero et al.¹⁶⁶, quienes determinaron que para el caso de Guipúzcoa la tasa de incidencia en 1992 se ubicó en 2-3 casos por cada 100 mil habitantes.

Fig. nº 30. Morbilidad por fiebre tifoidea en España desde 1900 hasta 2009.



(Fuente: Tur Sánchez JA, Castillejo Pérez D. Brote de fiebre tifoidea en la Campaña de Melilla (1909). *Trápana* 2013; 8: 98-109).

Sin embargo, la investigación desarrollada por Polo et al.¹⁶⁷, en 2.440 muestras provenientes de 8 playas, 14 embalses y 223 playas españolas ubicadas en la región noreste determinaron la presencia de bacterias pertenecientes a la familia de la *Salmonella* que pueden significar la aparición de diversas enfermedades entre los bañistas.

Los resultados del citado estudio arrojaron que en el agua de río la bacteria se encuentra presente en el 58% de los casos, mientras que en el agua de mar se identificó un porcentaje de 5%. La continuación de este tipo de trabajos científicos es de vital importancia para mantener las tasas de la enfermedad a niveles no perjudiciales para la población general¹⁶⁷. Esta discusión es mostrada en la Tab. nº 16.

Por otro lado, Borrego et al.¹⁶⁸ expusieron en un estudio realizado mediante el análisis de diversas muestras de productos posiblemente contaminados (entre alimentos y aguas) que la presencia del serotipo *typhi* fue de un 20% en todas las muestras, con una alta resistencia a los agentes antimicrobianos, tal como fue señalado con anterioridad.

Tab. nº 16. Concentraciones de Salmonella en muestras de agua de diverso origen en la región española.

Origen (muestra probada)	Salmonella (-)		Salmonella (+)	
	Media geométrica	IC	Media geométrica	IC
Agua de mar (2.237)	32	29-35	843 ^a	478-1.487
	17	16-19	472 ^a	258-865
	19	18-21	127 ^a	85-189
Reservas de agua fresca (128)	137 ^b	92-202	726 ^a	208-2.533
	66 ^b	44-100	369 ^a	91-1.496
	15	11-22	83 ^a	30-228
Agua de río (75)	34.277 ^c	8.362-140.411	254.097 ^{a, c}	103.610-623.735
	12.853 ^c	3.391-48.641	73.621 ^{a, c}	23.578-229.562
	412 ^c	127-1.343	5.070 ^{a, c}	2.194-11.695

(Elaboración propia, datos extraídos de Polo et al.¹⁶⁷. IC: intervalo de confianza (95%); a Estadísticamente significativo en comparación con muestras de Salmonella (-); b estadísticamente significativo en comparación con agua de mar; c estadísticamente significativo en comparación con agua de mar y reservas de agua fresca).

2.6.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

La principal medida empleada para detener el avance de la fiebre tifoidea en Europa y el mundo a finales del siglo XIX y principios del siglo XX fue el saneamiento del agua. Esta comenzó a tratarse a través de la filtración con arena y/o la cloración con el fin de romper con la cadena de transmisión de muchas enfermedades. Desde entonces la incidencia de la fiebre tifoidea ha disminuido hasta convertirse en una afección esporádica, muchas veces importada de otros lugares del mundo^{121,169, 170}.

Las medidas higiénicas son de gran importancia para prevenir esta enfermedad. Tal hecho lo señalan Usera et al.¹⁷¹ al analizar un brote de fiebre tifoidea en Madrid para

el año 1991. El estudio determinó que las medidas higiénicas de los manipuladores de alimentos y algunos usuarios eran insuficientes, por lo cual tras el tratamiento se sugirió el mantenimiento de estas con el fin de evitar recaídas.

El rol importante que juegan los manipuladores de alimentos en la transmisión de esta enfermedad también es resaltado por Navarro et al.¹⁷² y Xercavins et al.¹⁷³, quienes estudiaron brotes resultantes de pobres técnicas de esta índole o con sujetos que eran portadores crónicos de la *S. typhi*.

Al mismo tiempo, diversos autores señalan que en algunas zonas de España la cloración del agua y el alcantarillado deben vigilarse de cerca para evitar la aparición de casos de esta enfermedad^{174, 175, 176}.

Como en otros casos revisados anteriormente, esta enfermedad es prevenible mediante la vacunación. Las primeras vacunas frente a la fiebre tifoidea (de 1890 y 1952) emplearon células enteras del virus, alcanzando una tasa de inmunización del 65%. No obstante, ambas producían muchos efectos adversos que detuvieron su difusión a nivel mundial, buscándose maneras alternativas de producir inmunidad sin causar los daños que pretendían evitarse¹⁵³.

Actualmente, existen dos vacunas: una oral, con eficacia de hasta el 85% después de la administración de tres dosis, con persistencia de anticuerpos hasta los 4 años, y otra parenteral, alcanzando una protección de hasta el 95% de los vacunados, y prolongándose los anticuerpos hasta 3 años, que se administran en mayores de 5 y 2 años respectivamente. Lo anterior supone un gran impedimento ante los esfuerzos por proteger a la población vulnerable¹⁵³.

La vacunación frente a este agente etiológico no se incluye dentro del esquema de inmunización español, sin embargo, está indicada en los siguientes casos¹⁵³:

- Viajes a zonas endémicas: India, Latinoamérica, Asia y África.
- Escolares residentes en zonas endémicas.
- Técnicos de laboratorio.
- Personas en contacto frecuente con portadores crónicos.

En España se comercializan dos tipos de vacunas para la fiebre tifoidea, una parenteral y una oral. Sus características se muestran en la tabla nº 17 presentada a continuación.

Solo se han registrado reacciones adversas en el 10% de los vacunados, los cuales presentan dolor o tumefacción en la zona de la punción, o náuseas, fiebre y vómitos en la

administración oral. La vacuna no debe administrarse si el paciente presenta fiebre o alergia a alguno de los componentes¹⁵³.

En cuanto al papel del sistema de salud pública de España, los casos probables y los confirmados de fiebre tifoidea deben ser notificados por las CCAA al CNE mediante el RENAVE a través de una encuesta epidemiológica enviada con carácter semanal. En caso de presentarse un brote está a cargo del servicio de Vigilancia de cada comunidad el envío en menos de tres meses del informe final de los casos¹⁵⁶.

Si la extensión del brote alcanza áreas geográficas más amplias se informará la situación ante el CCAES y el Centro Nacional de Epidemiología. La primera entidad colaborará con las CCAA en el diseño de estrategias preventivas, sopesándose al mismo tiempo la notificación ante la OMS y el Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea acorde a lo estipulado en el Reglamento Sanitario Internacional¹⁵⁶.

Tab. nº 17. Tipos de vacunas contra la fiebre tifoidea disponibles en España.

Tipo de vacuna Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación	Edad
Viva oral atenuada Vivotif (Paxvax)	<i>S. typhi</i> viva de la cepa atenuada Ty21a: 2x10 ⁹ UFC <i>S. typhi</i> inactivada de la cepa atenuada Ty21a: 5 - 50 x 10 ⁹ UFC Excipientes: sacarosa, ácido ascórbico, caseína hidrolizada, estearato de magnesio y lactosa La cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo y rojo	3 cápsulas con cubierta entérica	≥5 años
Parenteral inactivada Typhim Vi (Sanofi-Pasteur)	Polisacárido capsular Vi purificado de <i>Salmonella typhi</i> (cepa Ty2) 25 µg Excipientes: fenol, trazas de caseína y formaldehído, solución tampón isotónica, c.s.p. 0,5 ml	Jeringa precargada (0,5 ml)	≥2 años

(Elaboración propia, datos extraídos del Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP)¹⁵³).

2.6.4. Panorama actual

Al igual que en el resto de las enfermedades infecciosas en España lo concerniente a la vigilancia epidemiológica de la fiebre tifoidea corre a cargo del Ministerio de Sanidad, el ISCIII, y las Comunidades Autónomas. Si se presenta un caso este debe ser comunicado al Centro Nacional de Epidemiología mediante la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica; y en caso de tratarse de un brote epidémico a nivel local y central se diseñarán las estrategias propicias para afrontar la situación¹⁵⁶.

Las estrategias a nivel clínico se centran en detectar y tratar a tiempo los casos, teniendo en cuenta que una persona puede presentar criterio clínico para la enfermedad si presenta dos de las siguientes manifestaciones clínicas¹⁵⁶:

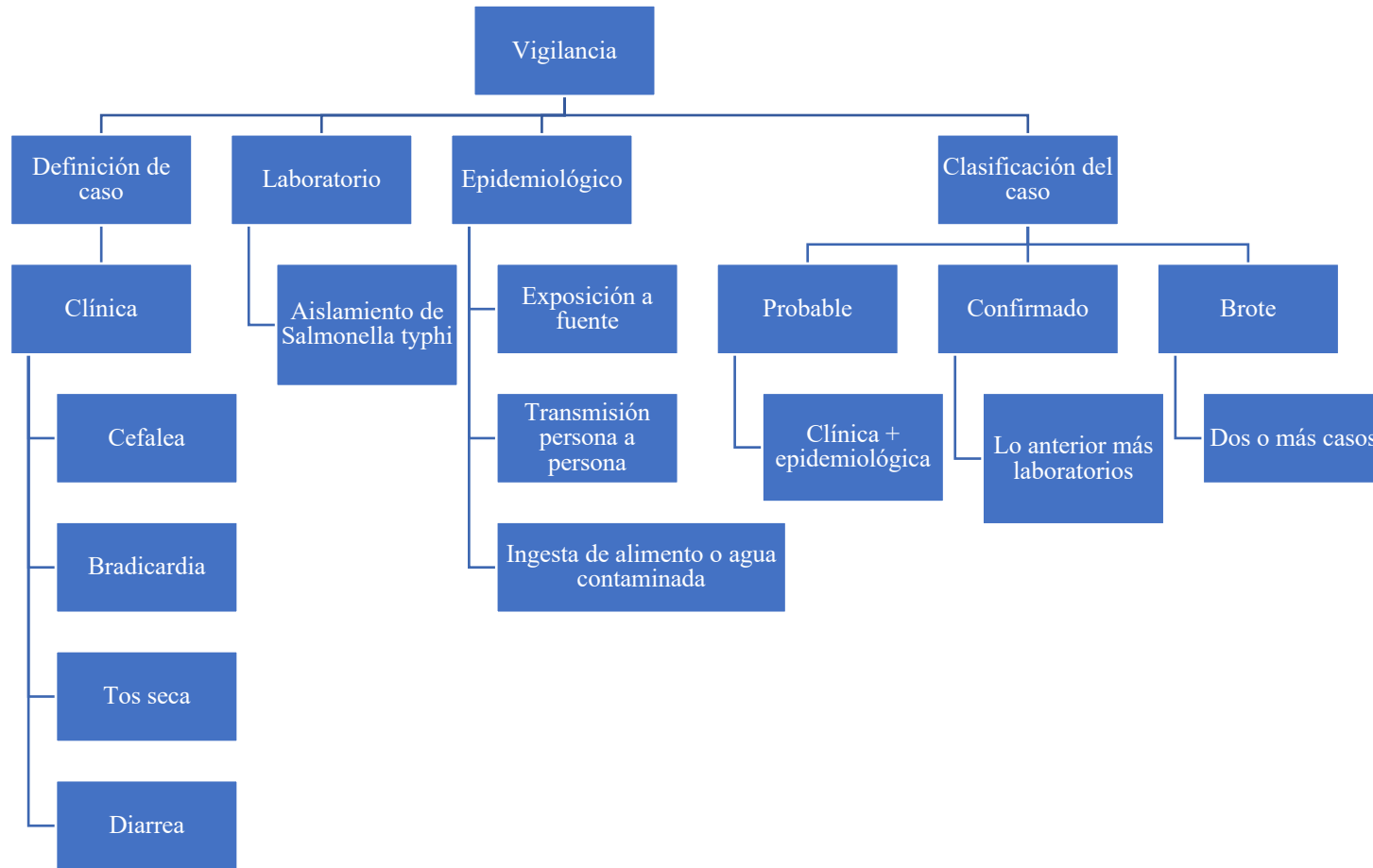
- Bradicardia.
- Tos
- Cefalea.
- Diarrea/estreñimiento.
- Malestar general.
- Dolor abdominal.

Un *caso probable* de esta enfermedad será aquel paciente que presente alguna de las manifestaciones anteriores más una relación epidemiológica. Es decir, si se expuso a un lugar en donde prevalece la enfermedad, si ha ingerido algún alimento o bebida contaminada o si ha estado en contacto con alguna persona diagnosticada con la enfermedad. Si el paciente cumple con lo anteriormente citado y adicionalmente hay aislamiento positivo de la bacteria mediante laboratorio, entonces se habla de un *caso confirmado*¹⁵⁶.

A nivel comunitario las estrategias del sistema sanitario se enfocan en garantizar el acceso a agua potable y a alimentos libres de patógenos. Así mismo, se procurará la educación de la población en cuanto a la importancia del lavado de manos y la correcta manipulación de los alimentos¹⁵⁶.

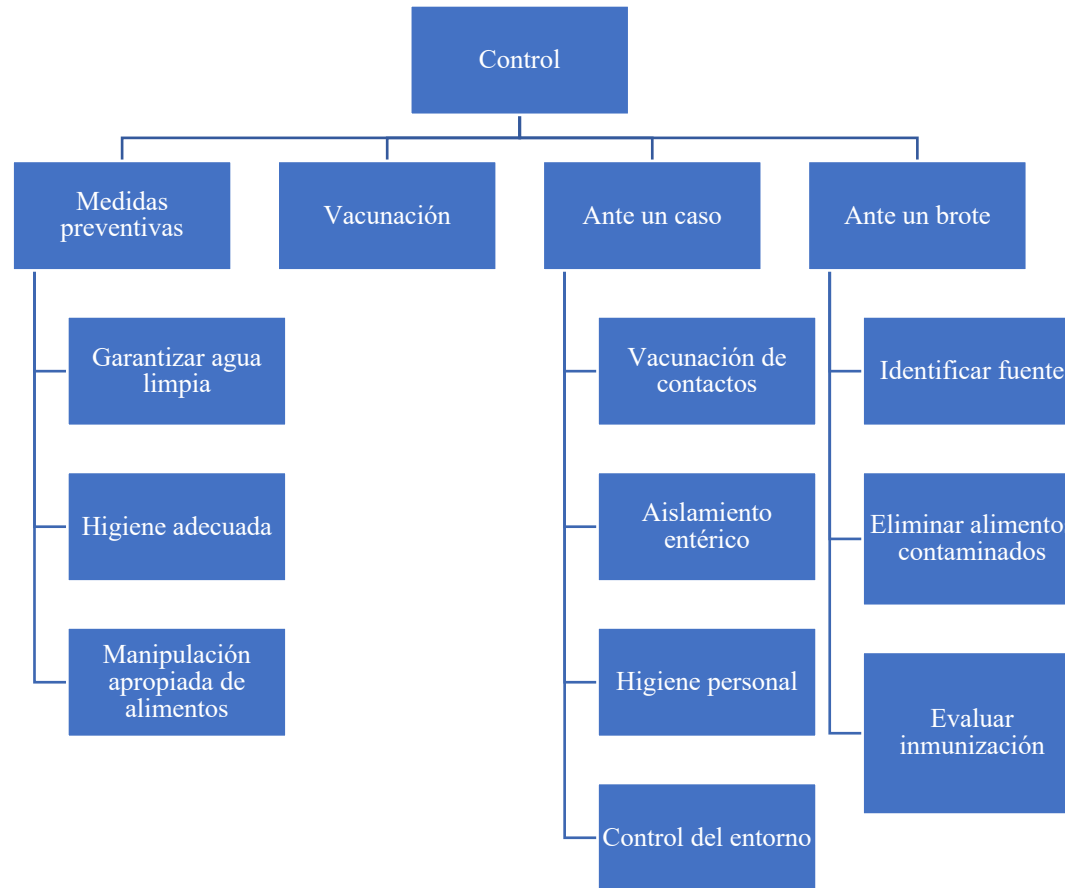
Los protocolos de vigilancia y control que son aplicados actualmente en el territorio español se exponen en las Fig. nº 31 y Fig. nº 32 presentadas a continuación.

Fig. nº 31. Protocolo de vigilancia de la fiebre tifoidea en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la fiebre tifoidea¹⁵⁶).

Fig. nº 32. Protocolo de control de la fiebre tifoidea en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la fiebre tifoidea¹⁵⁶).

2.7. Cólera

2.7.1. Características de la infección

La enfermedad del cólera es causada por el bacilo anaeróbico facultativo gramnegativo perteneciente a la familia *Vibrionaceae*, género *Vibrio cholerae*. Posee dos serogrupos virulentos que causan enfermedad en los seres humanos, el O: 1 y el O: 139^{120,177}.

Su vía de transmisión es fecal-oral por consumo de agua y alimentos contaminados por el bacilo. Las heces pueden contener el microorganismo patógeno hasta después de 50 días de iniciarse la infección ^{120, 154, 177}.

Fig. nº 33. Fotografía microscópica electrónica del *Vibrio cholerae*.



(Fuente: Fernández S, Alonso G. Cólera y *Vibrio cholerae*. INHRR [Internet]. 2009. Dic; 40 (2): 50-69).

El cólera tiene un periodo de incubación que va desde horas y puede llegar a los 5 días, con manifestaciones clínicas que se expresan a partir de 2-3 días e incluyen^{120, 177}:

- Diarrea acuosa.
- Vómitos.

- Pérdida de líquidos que lleva a sed, oliguria, acidosis, calambres.

Aunque la mayoría de los casos se resuelven entre 2 y 7 días, si el cuadro de vómitos y diarrea es muy grave se puede producir la muerte. El bacilo se excreta mientras dura el cuadro de diarrea, sin embargo, en algunos casos esto puede prolongarse por meses^{154, 177}.

La enfermedad se diagnostica mediante examen de heces identificando la forma en la que el agente se mueve, además de existir la posibilidad de ejecutar pruebas de PCR, serológicas o de genética^{120, 177}.

El tratamiento se basa en la reposición del equilibrio hidroelectrolítico y el uso de antibióticos para limitar la difusión de la enfermedad. Entre estos últimos se puede nombrar la doxiciclina o ciprofloxacino^{120, 154, 177}.

2.7.2. Epidemiología

Esta enfermedad es endémica de regiones como África, Asia; en América y Medio Oriente se considera epidémica, mientras que en Europa se denotan casos esporádicos. Sin embargo, puede presentarse en todos los lugares del mundo ya que está ligada al nivel de higiene y las condiciones del entorno^{120, 177, 178}.

El primer brote de cólera se generó en el siglo XIX debido al transporte de agua contaminada desde India a Europa, propagándose la enfermedad a muchos lugares del mundo³⁹.

Si no es tratada a tiempo y de forma efectiva puede tener una mortalidad de hasta el 50%, de lo contrario su tasa alcanza el 1%. Aun así, solo el 20% de los casos de cólera son graves, y antes de la rehidratación oral causaba la muerte del 50% de las personas afectadas. Actualmente, con el establecimiento de esta intervención solo el 3% fallece por esta enfermedad a nivel mundial^{154, 177}.

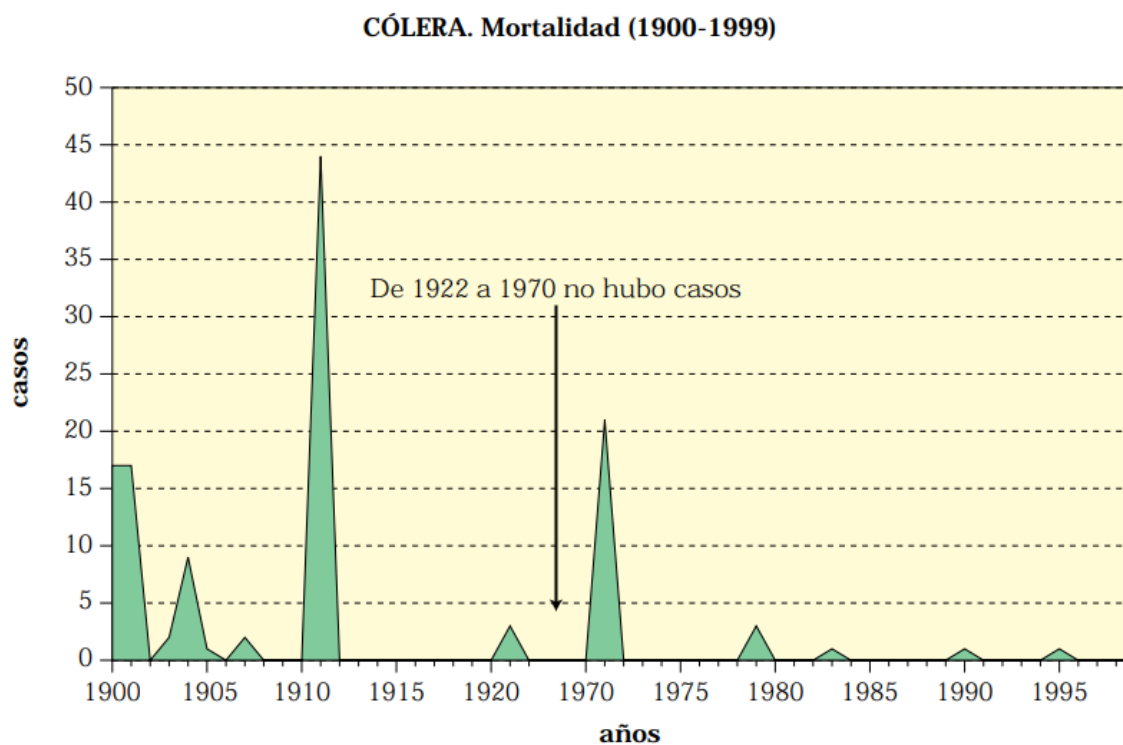
Desde 1995 se registran unos 100 o 300 mil casos, casi todos ubicados en el continente africano. Sin embargo, se ha estimado que este número es mucho mayor ya que los sistemas sanitarios presentan múltiples deficiencias que impiden la correcta declaración del cólera¹⁵⁴.

A pesar de este, el Reglamento Sanitario Internacional indica la necesidad de notificar los casos de cólera a la OMS. Así, en el año 2017 se identificaron casi 230 mil individuos infectados por este bacilo, el cual causó unas 5 mil muertes¹⁷⁸.

En España, durante el siglo XIX el cólera causó unos 700 mil muertos por lo cual se clasificó como una enfermedad que requiere cuarentena desde 1866 (esto se corroboró a nivel internacional en 1892 con la Convención de Venecia)³⁹.

Durante el siglo XX en el territorio español se produjeron diversos brotes: el de Vendrell (1911), el de Cuenca del Jalón (1971), con 44 y 21 fallecidos, respectivamente, el que afectó a Barcelona, Murcia, Valencia y Barcelona (1971), otro que impactó en Galicia (1975) o un último en Barcelona y Málaga (1979). En estos últimos casos los individuos infectados no fueron más de 300^{39,178,179}.

Fig. nº 34. Mortalidad del cólera en España desde 1900 hasta 1999.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.7.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

El bacilo puede eliminarse mediante la implementación de estrategias de saneamiento y desinfección. En este sentido, se ha detectado que el hipoclorito de sodio al 0.05%, el ácido carbólico y el calor son medidas que ayudan a destruir el patógeno. A estas estrategias puede añadirse la vigilancia constante de los casos y sus contactos, la profilaxis mediante administración de antibióticos y el incentivar a los viajeros a que sigan medidas higiénicas^{120,177}.

En muchas ocasiones la incidencia del cólera en el territorio español se ha relacionado con la cercanía del país al continente africano, desde donde el bacilo se transporta mediante migraciones. Por tal razón el control y vigilancia de los viajeros es una estrategia de suma importancia para evitar el surgimiento de brotes, pues desde el siglo XX la enfermedad no se propaga de forma endémica sino importada^{177,180}.

Así, la vigilancia epidemiológica del cólera se lleva a cabo en cada comunidad autónoma. Esta debe notificar al CNE la aparición de casos a través del RENAVE, realizando dicho procedimiento de forma urgente si el mismo hace aparición sin enlace epidemiológico (como viaje reciente a una zona endémica). Lo anterior debe hacerse ante el CCAES y el CNE, diseñándose las estrategias propicias para evitar su difusión y poniendo la alerta frente a la Unión Europea y la OMS de ser necesario¹⁷⁹.

Por otro lado, la vacuna contra el cólera (inyectable) se produjo en 1884 empleando bacterias enteras inactivadas que poco a poco se fue rediseñando hasta que el 1959 se patentó una que cumplía con diversos estándares internacionales. Como ejemplo de su aplicación, en julio de 1970 se presentó en la rivera del Jalón un brote de cólera que fue controlada a través de la vacunación de más de 600 mil individuos en la comunidad de Aragón, además de la disposición de medidas para la cloración del agua¹⁸¹.

Posteriormente, en el año 1997 se patentó en Argentina una nueva vacuna anticolérica llamada WC/rBS (combinación de células enteras más fragmentos de la subunidad b) la cual presenta múltiples obstáculos en su administración: se aplica en dos dosis separadas por una semana, la inmunidad frente a la enfermedad tarda en aparecer, y solo protege contra el serogrupo 1^{154,177}.

Además, la eficacia de las vacunas es corta: en adultos provoca inmunidad durante al menos 2 años con un nivel de protección de entre el 80% y 85%, mientras que en infantes a los 3 años de aplicada posee una cobertura de 63%^{120,154,177}.

2.7.4. Panorama actual

A pesar de estas carencias y obstáculos que presenta la vacunación con esta sustancia la misma es recomendada en viajeros internacionales y campañas masivas para la prevención de la enfermedad. No obstante, la primera línea de acción encomendada es el mejoramiento de las condiciones sanitarias, incitándose a la producción de nuevas vacunas^{154,179}.

En España la vacuna contra el cólera (Dukoral) no se encuentra disponible para la venta, pues solo se adquiere a través del Servicio de Suministros de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española del Medicamento. En dicho centro se encuentra disponible en su presentación oral¹²⁰. La pauta de vacunación para esta enfermedad en España es resaltada en la tab. nº 18 presentada a continuación.

Puede causar efectos adversos tales como¹³⁴:

- Dolor abdominal.
- Nauseas.
- Vómitos.
- Diarreas.

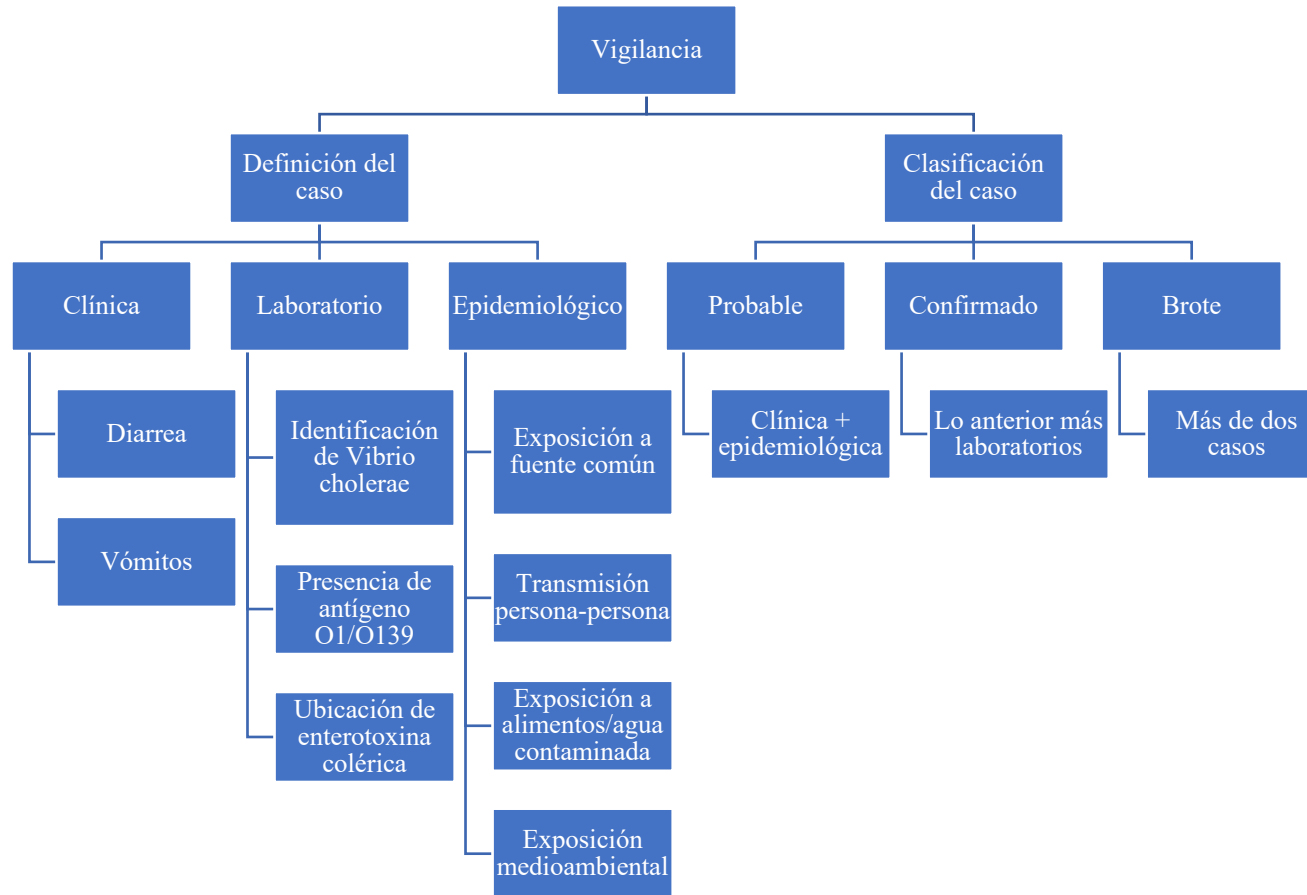
Según el RENAVE y otras instituciones sanitarias en España, la vigilancia y control de los casos y contactos sospechosos de cólera deben tratarse como se muestra en las fig. nº 35 y fig. nº 36.

Tab. nº 18. Esquema de administración de la vacuna anticolérica en España (Dukoral).

Edad de administración (vía)	N.º de dosis (intervalo)	Dosis de refuerzo
2 a 6 años (oral)	3 dosis (con intervalos de 1 semana) mezclando el contenido del vial con el sobre del granulado (disuelto en 150 ml de agua fría y eliminando 75 ml para dejar la mitad del bicarbonato). Disolver, mezclar y beber Dosis 75 ml	Cada 6 meses Una dosis, con mezcla de suspensión del vial y el granulado (disuelto en 150 ml de agua fría y eliminando 75 ml para dejar la mitad del bicarbonato, antes de añadir el vial)
Mayores de 6 años y adultos (oral)	2 dosis (con intervalo de 1 semana) mezclando el contenido del vial con el sobre del granulado (disuelto en 150 ml de agua fría). Disolver, mezclar y beber Dosis 150 ml	Cada 2 años Una dosis, con mezcla de suspensión del vial y el granulado (disuelto en 150 ml)

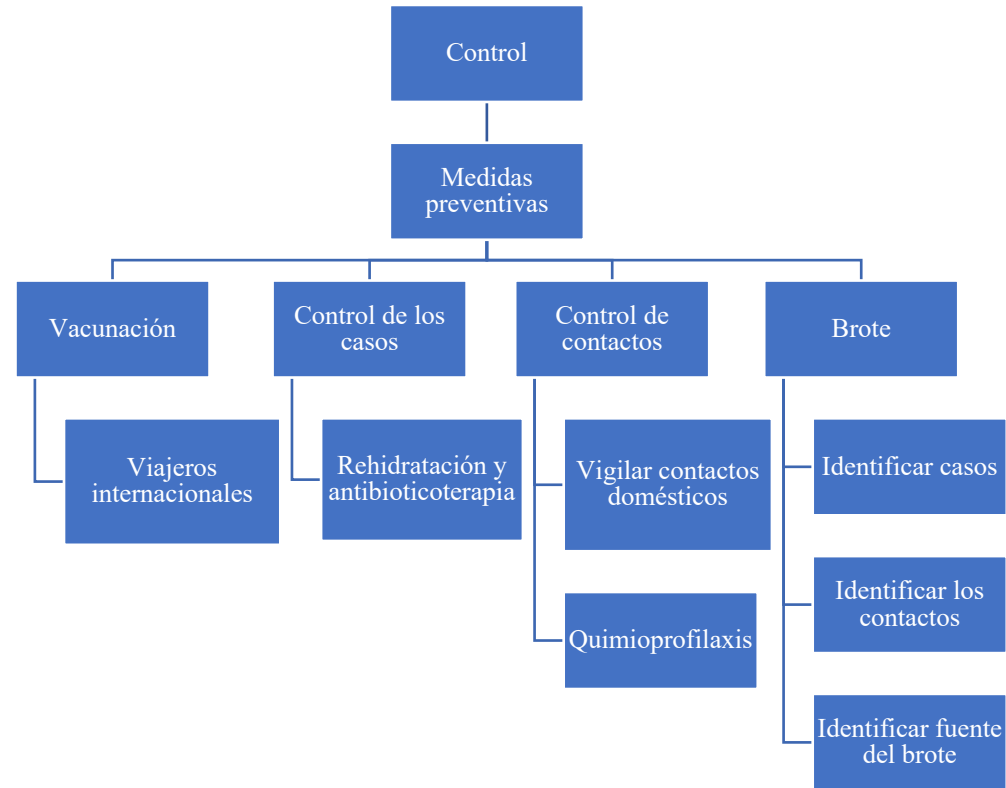
(Elaboración propia, datos extraídos del Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP)¹⁷⁸).

Fig. nº 35. Protocolo de vigilancia del cólera en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia del cólera¹⁷⁹).

Fig. nº 36. Protocolo de control del cólera en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia del cólera¹⁷⁹).

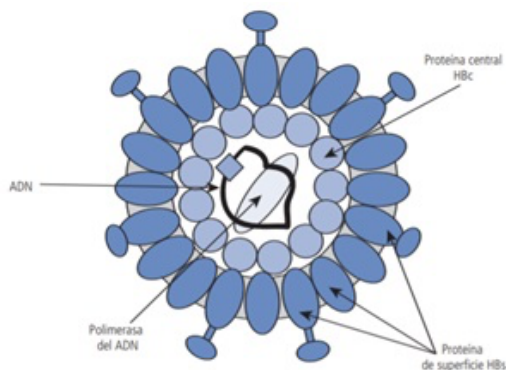
2.8. Hepatitis

2.8.1. Características de la infección

Las primeras epidemias de hepatitis se identificaron en el siglo XVIII recibiendo el nombre de ictericias catarrales. La hepatitis B (o sérica) fue identificada en 1937 en relación con la vacuna de la fiebre amarilla, determinándose la existencia de un microorganismo en la sangre humana que se contagiaba mediante inyecciones. Posteriormente, en 1963, se identificó el antígeno de la superficie del virus al que se llamó *Australia*³⁹.

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, conteniendo ADN e identificándose en él diversos antígenos: de superficie (HBs), central (HBc) y e (HBe). Este virus es hasta 100 veces más virulento que el VIH, siendo capaz de sobrevivir en distintas superficies durante semanas^{154,182,183}.

Fig. nº 37. Virus de la hepatitis B.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B. Guía Práctica. Washington, DC: OPS; 2006).

Como se mencionó anteriormente, la hepatitis B se contagia mediante el contacto con sangre u otros fluidos corporales provenientes de una persona infectada. Por ello puede decirse que entre sus vías de transmisión se encuentra: contactos sexuales, contactos con algunos fluidos de personas contagiadas, transmisión vertical (con probabilidades de contagio que van de 10% a 90%), consumo de drogas parenterales y exposición en centros sanitarios^{154,182}.

Posee un periodo de incubación que varía entre las 6 semanas y los 6 meses, con una etapa de transmisibilidad de 1-2 meses en el periodo de latencia, al atravesar la fase aguda de la enfermedad y si se desarrolla cronicidad¹⁸².

La enfermedad causa un cuadro clínico que puede durar hasta 3 meses y que está caracterizado por¹⁵⁴:

- Ictericia.
- Anorexia.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Fiebre.
- Mialgia.
- Fatiga.

Estos signos y síntomas pueden dividirse en una serie de etapas que se señalan a continuación¹⁸²:

- Preictérica. 10 días antes de la aparición de la ictericia el individuo puede experimentar náuseas, vómitos, malestar general, fiebre, mialgia y orina oscura.
- Periodo icterico. Varía entre 1-3 semanas; viene acompañada de hepatomegalia y dolor abdominal.
- Convalecencia. Marcado por la desaparición de los signos y síntomas, aunque la fatiga y el malestar pueden durar varios meses.

Si la infección se convierte en crónica es capaz de causar cáncer de hígado, cirrosis o incluso la muerte del individuo. Debido a lo anterior es necesario que se realice un diagnóstico certero de esta enfermedad mediante marcadores para hepatitis B, entre los que se pueden señalar: antígeno HBs, Anti-HB, Anti HBc de tipo IgM, Antígeno HBe^{154,182}. La prueba de PCR es un método eficaz para detectar infecciones subclínicas por el VHB^{184,185}.

El tratamiento de la hepatitis B se basa en el soporte sintomático y aunque no se necesita aislar al individuo, es importante desinfectar o desechar cualquier instrumento que haya estado en contacto con sus fluidos corporales¹⁸². Los cuadros crónicos causados por la hepatitis B pueden ser tratados con un antiviral (la Ribavirina) y un inmunomodulador (AM3) (Villarrubia), aunque diversos autores han señalado los beneficios de la terapia con interferón alfa^{186,187}.

Por otro lado, la hepatitis A (o epidémica) fue descrita en 1973 y es provocada por el virus del mismo nombre (VHA) un ARN sin envoltura que forma parte de la familia *Picornaviridae* en donde se incluyen los hepatovirus. Su vía de transmisión es fecal-oral, no presenta cronicidad y sus afectados se recuperan favorablemente después de unas semanas^{39, 120,154,188}.

Su reservorio son animales (primates) y humanos, con un periodo de incubación que entre 21 y 30 días. Su diagnóstico se realiza a través de pruebas inmunológicas, poseyendo un tratamiento sintomático^{120,188}.

A pesar de que el virus se replica en los hepatocitos no causa daño en estas células, las cuales se ven afectadas por la actividad inmunitaria. El VHA se libera en la bilis y es posible identificarla en las heces (su principal vehículo de transmisión). Tiene un periodo de transmisibilidad de hasta 10 semanas y puede sobrevivir en el entorno durante varios días (incluso meses)¹⁸⁸.

Entre las manifestaciones clínicas del VHA se pueden señalar^{154,188}:

- Ictericia.
- Oscurecimiento de la orina.
- Fiebre.
- Anorexia.
- Dolor abdominal.

La aparición de complicaciones se relaciona con la edad del paciente, lo cual también aumenta las probabilidades de muerte que alcanza 1,5% en adultos mayores de 60 años¹⁵⁴. Varona et al.¹⁸⁹ reportaron un caso de neuropatía y fallo renal a causa de una infección con el VHA.

Años después de identificarse estos tipos de hepatitis, fue corroborada la existencia de hepatitis C (con características, manifestaciones clínicas, tratamiento y diagnóstico similares a la B), D y E³⁹.

La hepatitis E es causada por un virus ARN monocatenario de la familia *Caliciviridae* (VHE). Su reservorio se encuentra en humanos, primates y roedores; siendo transmitida por vía fecal-oral, por agua e ingesta de alimentos contaminados. Posee un periodo de incubación de 30 a 40 días con unas manifestaciones clínicas similares a las de la hepatitis A, siendo mortal durante el embarazo (hasta un 24%)¹²⁰.

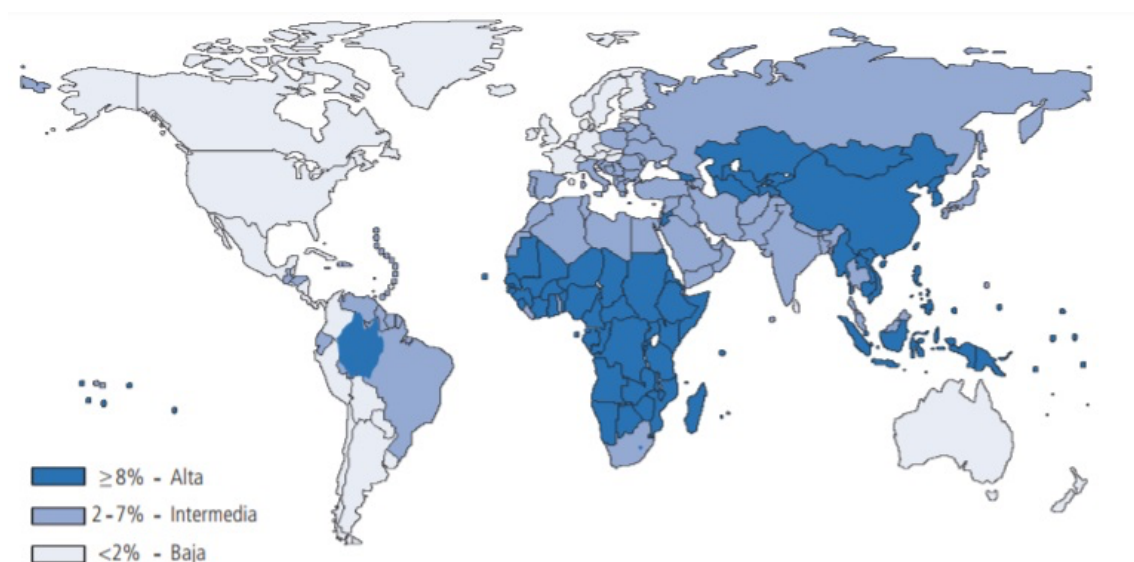
Su tratamiento es sintomático, el diagnóstico se realiza mediante el examen de las heces o de carácter inmunológico. Entre sus precauciones se encuentra el vigilar la ingesta de alimentos, lavado de manos y mantener medidas de higiene^{120,188}.

2.8.2. Epidemiología

La hepatitis B se encuentra presente en todos los lugares del planeta. Al menos 45% de la población mundial habita en áreas endémicas (transmitida usualmente por vía perinatal), por lo menos 43% lo hace en áreas de carácter intermedio (donde prevalece el contagio horizontal) y el restante 12% vive en zonas donde su prevalencia es baja (en el que aumenta el número de personas con múltiples parejas sexuales y que administran drogas por vía parenteral)^{182,183}.

Se estima que alrededor de 350 millones de personas están infectadas con el VHB de forma crónica. En el caso de los infantes, el 90% de ellos desarrolla cronicidad antes del primer año, riesgo que se va reduciendo con la edad. En adultos estas probabilidades se reducen al 5%. Para el año 2002 el número de muertes por VHB se valoró en 600 mil^{154,183}.

Fig. nº 38. Prevalencia mundial de la hepatitis B para 1997.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B. Guía Práctica. Washington, DC: OPS; 2006).

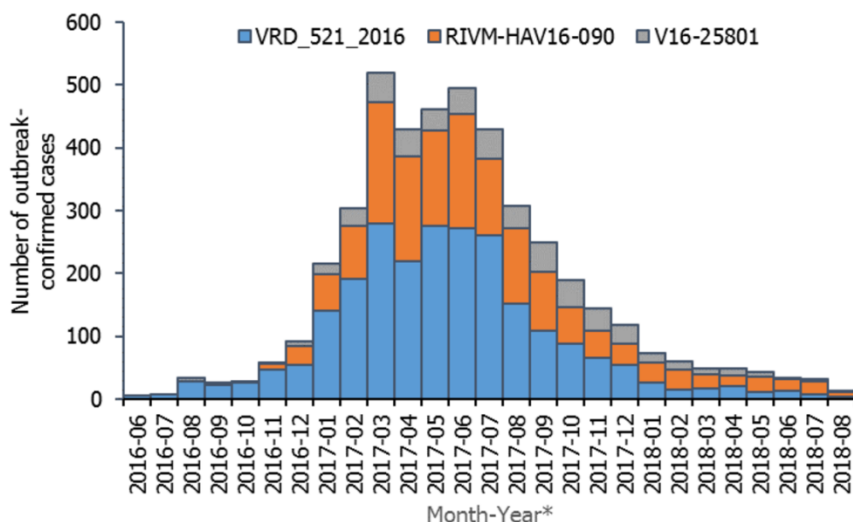
En España al menos 1% de la población es portadora del VHB, comunicándose alrededor de 700 casos anuales en todo el territorio. Los adolescentes y adultos jóvenes

son los grupos más afectados, teniendo una baja incidencia en infantes debido a la estricta vigilancia que se ejecuta sobre las mujeres embarazadas¹⁸³.

En cuanto a la hepatitis A, su incidencia aumenta en países de bajos y medios recursos debido a las pobres condiciones higiénicas, por lo cual un 80% sufre esta infección antes de alcanzar la adolescencia. En cambio, en países industrializados la aparición de brotes es más evidente y fácil de controlar ya que no afecta a un gran número de la población^{120, 154, 188}.

El VHA posee una mortalidad de entre 2% y 4% en pacientes mayores de 40 años. En el continente europeo su incidencia se ubicó para el año 2003 en 38,05 por cada 100 mil habitantes¹²⁰.

Fig. nº 39. Brotes de hepatitis A en Europa.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis A. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>).

En España la prevalencia de la hepatitis A es baja, atacando principalmente a adolescentes y a adultos; o a grupos específicos debido a la ingesta de alimentos contaminados. En un estudio llevado a cabo por Rodríguez-Iglesias et al.¹⁹⁰ en infantes entre 1-14 años se determinó que la seroprevalencia de los anticuerpos anti-VHA tuvo un promedio de 13%, aumentando de forma proporcional con la edad. Se resalta la importancia de elevar y mantener estas cifras para garantizar la inmunidad de la población contra esta enfermedad.

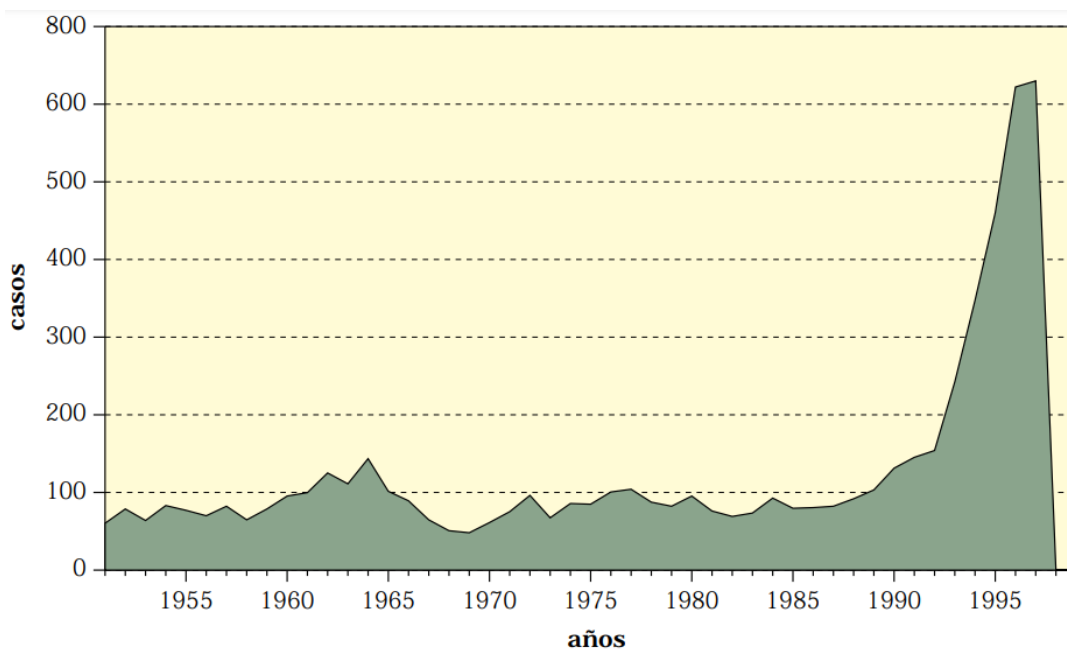
Así mismo, Salleras et al.¹⁹¹ determinaron que la prevalencia de anti-VHA en Catalunya para 1992 era del 36%, con proporciones que fueron aumentando

proporcionalmente con la edad, en estrecha relación con las condiciones socioeconómicas. Este patrón también es señalado por Morales et al.¹⁹², Lasheras Lozano et al.¹⁹³, Cilla et al.¹⁹⁴. Actualmente, para el año 2017 se declararon unos 4.500 casos¹⁸⁸.

En cuanto al VHE, este se encuentra en África, Asia y América del norte¹²⁰.

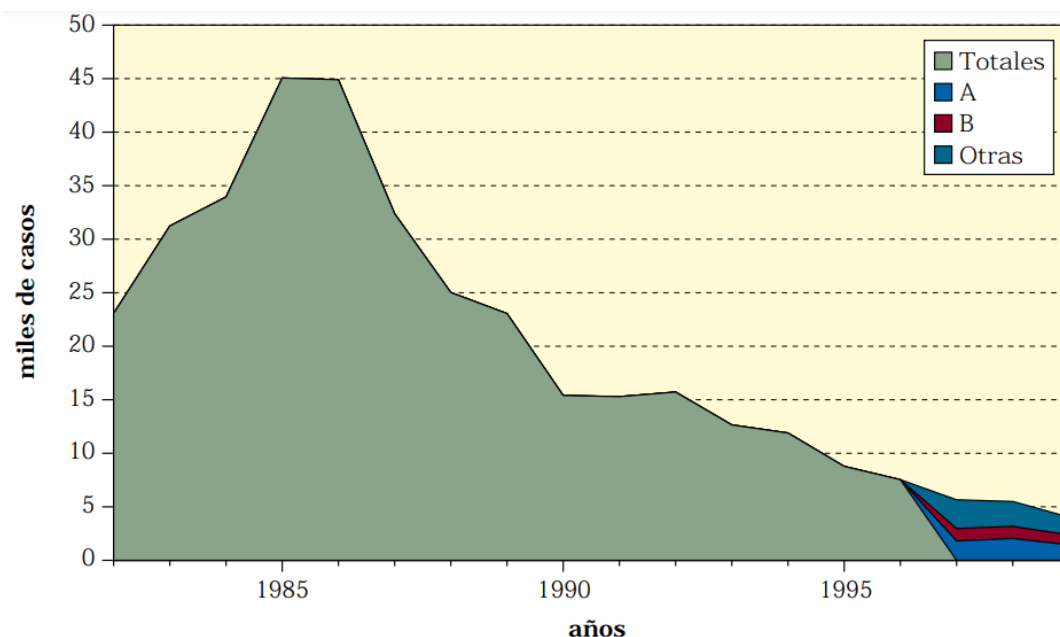
En España, el número de muertes por hepatitis se mantuvo en 100 casos hasta llegar al año 1990 en donde aumentó debido al uso de drogas inyectables (lo que elevó los casos de hepatitis B). Esta situación se resolvió con la implementación de la vacuna³⁹.

Fig. nº 40. Mortalidad en España a causa de la hepatitis desde 1951 a 1995



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

Fig. nº 41. Morbilidad en España a causa de la hepatitis desde 1985 a 1999



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.8.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Entre las medidas implementadas para luchar contra esta enfermedad se puede señalar la estricta vigilancia epidemiológica y la implementación de la vacuna. En España se introdujo una vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B en el año 1997, incluyéndose al VHB y al VHA en el sistema de notificación del RENAVE^{183,195}.

La vacuna contra la hepatitis B (de virus inactivado) se desarrolló en 1982, considerándose la primera vacuna contra el cáncer (ya que al prevenir la enfermedad reduce las chances de desarrollar CA de hígado). La misma provee de inmunidad al 95% de quienes la reciben, por ello en 1992 la OMS incitó a los países del mundo a incluir esta vacuna dentro de los esquemas de inmunización sistemática^{154,183}.

Lo anterior fue aplicado con asiduidad en países con altas tasas de esta enfermedad (como aquellos en vías de desarrollo), estableciéndose un límite de 24 horas en los RN. También se extendió su administración a personal sanitario, pacientes sometidos a diálisis, recluso, usuarios de drogas inyectables, trabajadores sexuales, y cualquier otro grupo que se considere de riesgo¹⁵⁴.

Sin embargo, la implementación de esta estrategia preventiva se vio enfrentada con múltiples obstáculos, retardándose el proceso de inmunización. Ello fue solventado a través de financiación e investigaciones, creándose en el año 2000 la Alianza GAVI, que

permitió que en el 2007 muchos países incluyeran la vacuna en sus programas. La efectividad de esta medida se demostró en China, país que para el 2006 experimentó una disminución del 90% en la tasa de infección crónica debida al VHB en niños menores de 5 años¹⁵⁴.

En España su introducción se hizo entre los años 1991 y 1996 como parte de un programa de inmunización sistemática para adolescentes (según las CCAA). Actualmente, se aplica antes del primer año de vida específicamente a los 2, 4 y 11 meses¹⁸³.

Sin embargo, durante el siglo XX el éxito de las campañas de vacunación fue bastante bajo. Lo anterior es demostrado por Arribas et al.¹⁹⁶ para el caso de la provincia de Zaragoza entre 1982 y 1989, en donde la mayoría de las campañas estuvo dirigida a personal de salud dejando de lado a personas con alto riesgo de contraer hepatitis B (como los usuarios de drogas inyectables).

A pesar de que la prevalencia del VHB y del VHC se considera baja, en los profesionales de la salud es de suma importancia que se realicen los despistajes de estas enfermedades y su respectiva vacunación para reducir el riesgo de que se produzcan infecciones cruzadas^{197,198}.

Lo anterior fue analizado por Alerany et al.¹⁹⁹, quienes buscaron determinar los niveles de aceptación de un programa de vacunación anti VHB en profesionales de atención primaria. Solo un 43% del total de este personal decidió participar en el estudio, obteniéndose en su mayoría resultados favorables en cuanto a la protección frente a la enfermedad. Adicionalmente, la investigación de Cimas et al.²⁰⁰ determinó que al menos el 36% de los profesionales sanitarios se negaban a participar en campañas de vacunación por desinterés.

Por otro lado, Sánchez Suárez et al.²⁰¹ destacan que a pesar de la situación descrita con anterioridad el papel de los profesionales de la salud es importante para incentivar la vacunación en poblaciones de riesgo. Esto se aplica sobre todo en aquellos que trabajan en centros de atención primaria ya que son los primeros en realizar el diagnóstico e identificación de posibles casos que puedan difundir la infección a la comunidad.

La reticencia ante la vacunación no es exclusiva de estos grupos, sino que también se evidencia en la población adolescente e infantil. Debido a esto Bühlmann²⁰² resalta la importancia que tiene la instrucción y educación sanitaria para garantizar el éxito de las vacunas anti VHB, ya que es solo ofreciendo información pertinente que los grupos en riesgo pueden aceptar la misma.

En el territorio español esta vacuna se encuentra disponible de forma monocomponente o combinada: en compuestos hexavalentes o en bivalentes (con la hepatitis A). Esta produce una inmunidad del 95% en infantes y del 90% en adultos, después de al menos 3 dosis¹⁸³.

La efectividad de la vacuna contra el VHB fue demostrada por Gil Miguel et al.²⁰³ al evaluar una muestra de 1.183 escolares provenientes de Madrid. La investigación determinó que tras completarse el esquema vacunal se alcanzaron tasas de protección de hasta 99%.

Lo anterior fue valorado por Torrea et al.²⁰⁴ en recién nacidos y adolescentes. Para el primer grupo los investigadores determinaron que al menos 81% se vuelve inmune frente al VHB, mientras que en el segundo grupo entran a esta categoría al menos un 61%.

De acuerdo con los resultados resaltados anteriormente desde el siglo pasado se recomienda la vacunación anti-VHB en adolescentes y niños, como una medida eficaz para su prevención que además posee una relación favorable costo-beneficio^{203, 205}.

Sus reacciones adversas son mayormente locales, aunque a nivel sistémico puede causar fiebre y mialgia. Está contraindicada en pacientes alérgicos a las levaduras¹⁸³.

La vacuna de la hepatitis A (de virus inactivado) se autorizó en 1996. Desde entonces su incidencia ha caído enormemente en distintos lugares del mundo, incluyendo España. Genera inmunidad de entre el 94% y 100% un mes después de administrada la primera dosis^{120,154,188}.

La OMS recomienda que no se implementen campañas de inmunización masiva en poblaciones donde el VHA es endémico, ya que supondría un gasto poco beneficioso para los gobiernos. Esto se debe a que gran parte de los individuos en estos lugares desarrolla inmunidad de forma natural (y hasta casi inadvertida) pues padecen la infección a muy temprana edad¹⁵⁴.

En España se recomienda la vacunación contra el VHA en viajeros que visitan alguno de los países donde la enfermedad es endémica. A ello debe añadirse medidas preventivas como el lavado de manos y la vigilancia con respecto a los alimentos ingeridos¹²⁰.

La vacuna contra el VHA está indicada en personas que planean viajar a lugares endémicos para la enfermedad, niños inmigrantes, pacientes con enfermedades crónicas del hígado, candidatos a trasplante de hepático, pacientes que reciben hemoderivados, y al personal sanitario¹⁸⁸.

En cuanto a la vacuna contra el VHA se ha señalado la importancia de este método para disminuir la circulación e incidencia de la enfermedad en la población española, sobre todo en adolescentes y adultos²⁰⁶

Aun así, investigaciones como la de Amela et al.²⁰⁷ señalan que la incidencia de la hepatitis A ha disminuido enormemente gracias a la mejora de las condiciones sanitarias en todo el país. Sin embargo, a menor exposición natural al virus existe mayor población susceptible a ella, por lo que la vacunación se alza como estrategia propicia

para proteger a los grupos que poseen mayor riesgo de enfermarse si se trasladan a una zona endémica. Esto es también reseñado por Buti et al.²⁰⁸, Rivera et al.²⁰⁹, Bruguera et al.²¹⁰, Dal-Ré et al.²¹¹.

Con respecto a lo anterior, Pañella et al.²¹² también concuerdan con que la mejora sanitaria se relaciona con un aumento en la susceptibilidad de la población, lo cual observaron durante un brote de hepatitis A en una guardería. Los autores determinaron que en esa ocasión el grupo entre 15-29 años tenían 3,5 más probabilidades de desarrollar la infección.

Este fenómeno de la susceptibilidad también afecta al personal sanitario. En una investigación llevada a cabo por De Juanes et al.²¹³ en una muestra de 114 profesionales de la salud se determinó que la mayoría poseía un índice bajo de anticuerpos contra el VHA. Dicha situación pone a estas personas en riesgo de contraer la enfermedad, sobre todo porque sus tareas los llevan a estar en contacto cercano con individuos enfermos. Este tipo de estudios pueden ser útiles para el diseño de programas de vacunación, ya que se identifican a grupos susceptibles.

En España, esta vacuna se incluye en los programas de carácter universal de Cataluña, Melilla y Ceuta. Estos últimos iniciaron en el 2000 proponiendo un esquema de dos dosis (a los 15 meses y a los 2 años), mientras que en la primera se instauró en 1998 en adolescentes, combinándola con la vacuna de la hepatitis B en dos dosis (15 meses y 6 años)¹⁸⁸.

Contra el VHC no se han desarrollado vacunas, por lo que las medidas preventivas son esenciales para disminuir su incidencia. Múltiples investigaciones han resaltado como posible tratamiento para la hepatitis C la administración de interferón alfa recombinante²¹⁴. No obstante, autores como Viladomiu et al.²¹⁵, refutan estos efectos beneficiosos, diciendo que es necesario proceder a la realización de más estudios. Al respecto, Quiroga et al.²¹⁶, apuntan a que su efectividad puede estar relacionada con los niveles de IgM, mientras que Soriano et al exponen que el tratamiento con interferón parece funcionar de forma adecuada en usuarios de drogas parenterales que presentan coinfecciones con varios tipos de hepatitis.

En cuando al rol que posee el sistema sanitario español en la aparición de casos de hepatitis, cada comunidad autónoma está encargada de la vigilancia epidemiológica de los casos de hepatitis. Ello se lleva a cabo mediante una encuesta epidemiológica enviada semanalmente al CNE por medio del RENAVE; consolidándose estadísticas anuales a partir de la información suministrada^{217, 218}.

En caso de producirse un brote por cualquiera de los virus de la hepatitis, esto debe comunicarse al CNE en un lapso menos a tres meses, notificándose al CCAES en caso de que el número de casos sea elevado. Estas organizaciones valorarán la alerta ante la OMS y la UE en caso de ser necesaria, según lo acordado en el RSI^{217, 218}.

En el caso de la Hepatitis C, se lleva a cabo una vigilancia cercana de los nuevos casos. Así, cada CCAA estudiará de cerca una población afectada, yendo de la mano con la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica, definiéndose las distintas variables a estudiar. La notificación mediante el RENAVE se hace de forma anual, anexando las características demográficas de los afectados^{217, 218}.

2.8.4. Panorama actual

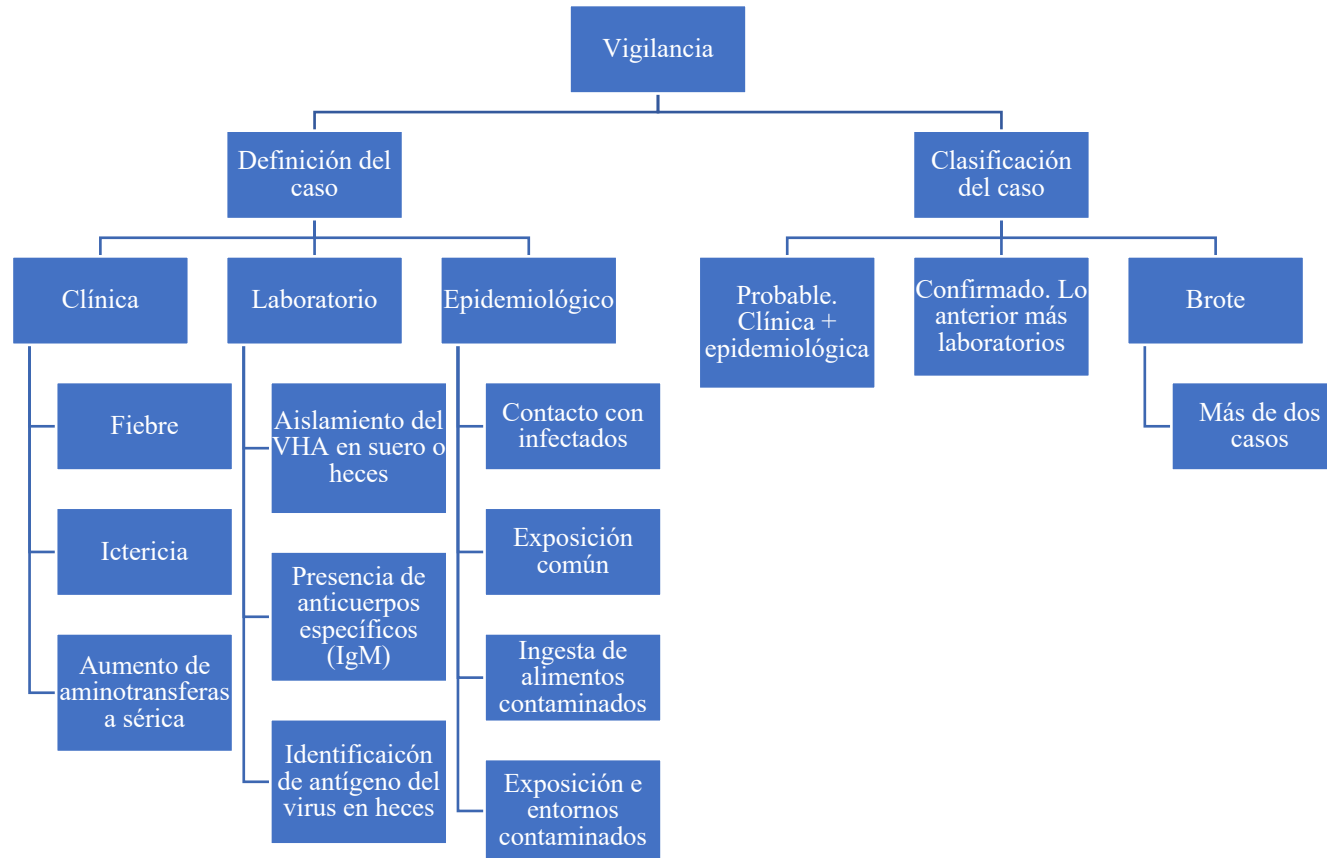
La eliminación de todos los tipos de hepatitis se planteó en la Asamblea Mundial de la Salud celebrada en 2016. Por ello se fijó como meta para el 2030 la reducción del 90% de las infecciones por hepatitis, y el 65% sus tasas de mortalidad¹⁸⁸.

Según la OPS la vacuna contra el VHB es la principal herramienta para luchar contra el cáncer de hígado, por lo cual sugiere lo siguiente¹⁸²:

- Vacunar a todos los infantes menores de 1 año, ya que son el grupo en mayor riesgo de sufrir complicaciones.
- Prevenir la transmisión perinatal cumpliendo las dosis de vacuna correspondientes. Sin embargo, la administración de esta debe tener en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la región del mundo donde se ubique.
- Vacunar a otros grupos de riesgos, como adolescentes, personal de salud y personas que hayan mantenido relaciones sexuales con un infectado.
- Controlar brotes epidémicos.

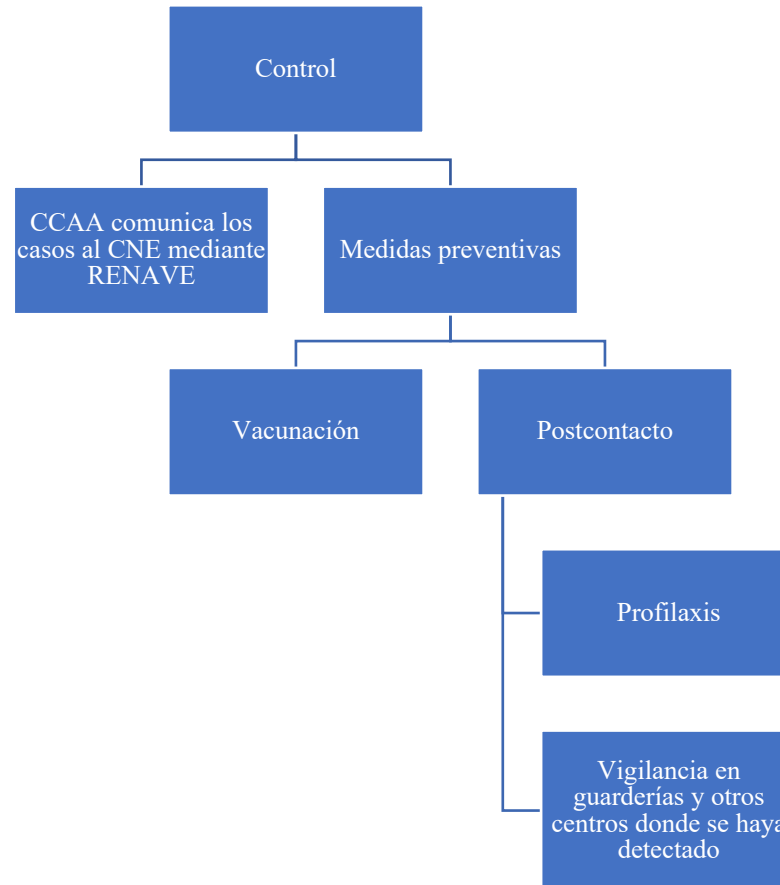
En España, se siguen una serie de protocolos para el control y vigilancia de los diversos tipos de hepatitis. Los mismos son presentados a continuación en las fig. nº 42, fig. nº 43, fig. nº44, fig. nº 45fig. nº 46 y fig. nº 47.

Fig. nº 42. Sistema de vigilancia de la hepatitis A en España.



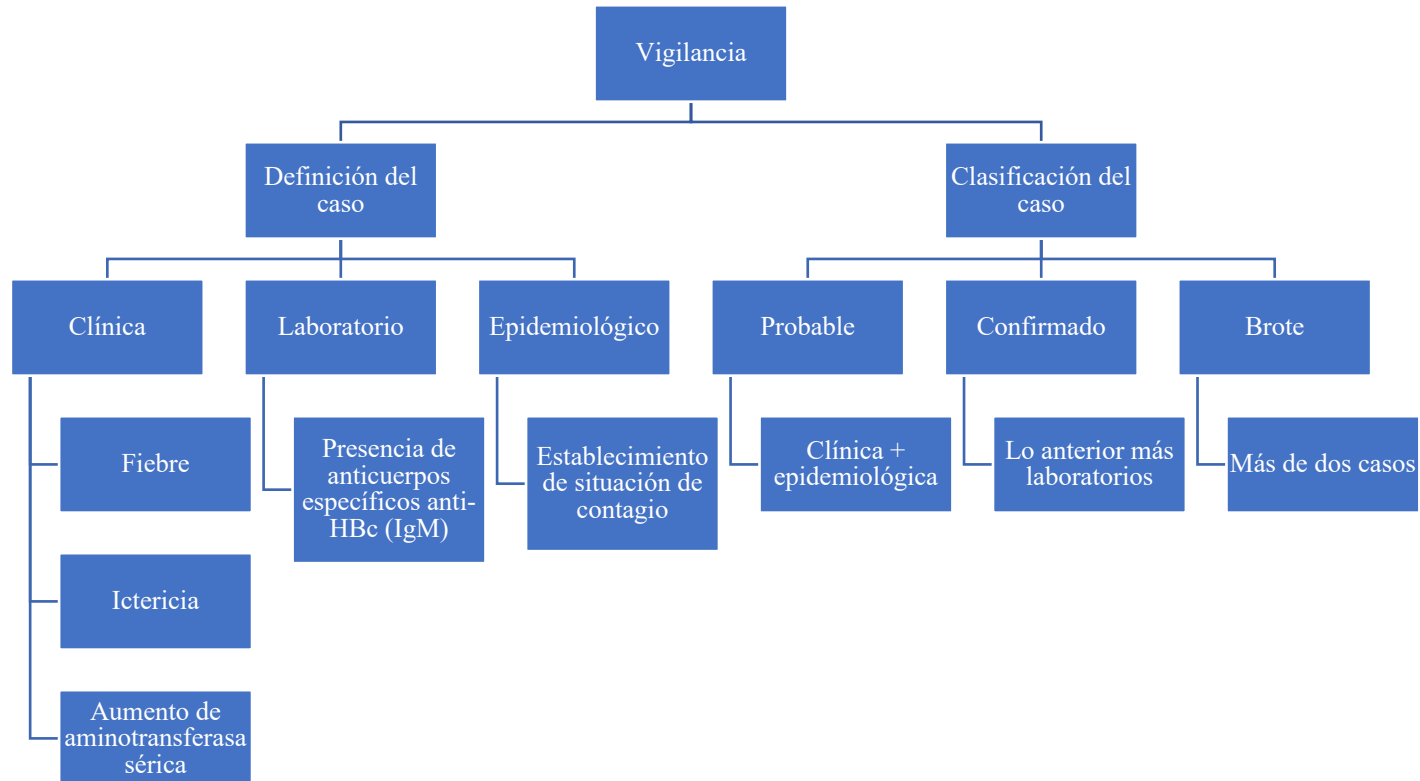
(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Hepatitis A²¹⁸).

Fig. nº 43. Sistema de control de la hepatitis A en España.



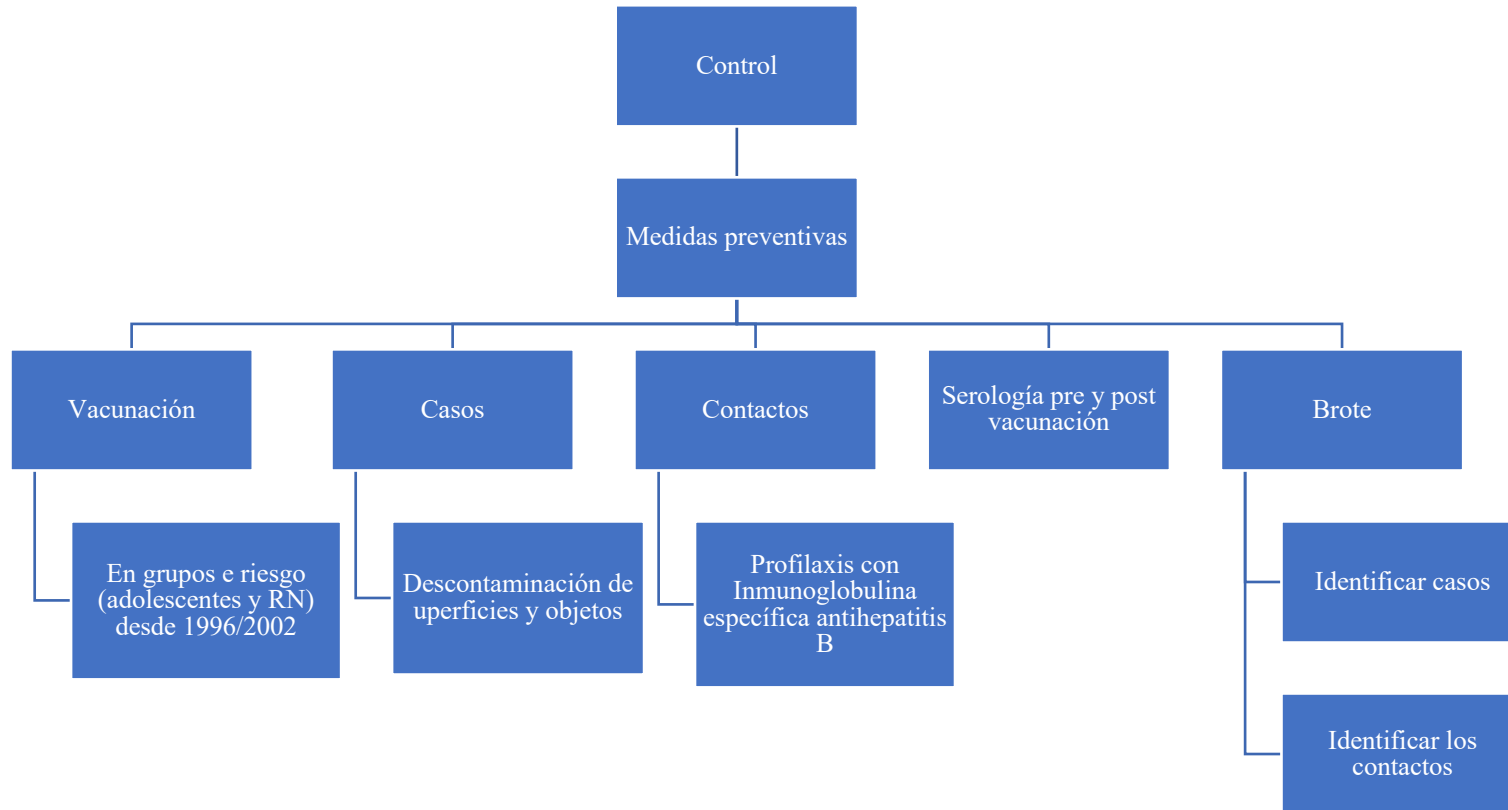
(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Hepatitis A²¹⁸).

Fig. nº 44. Sistema de vigilancia de la hepatitis B en España.



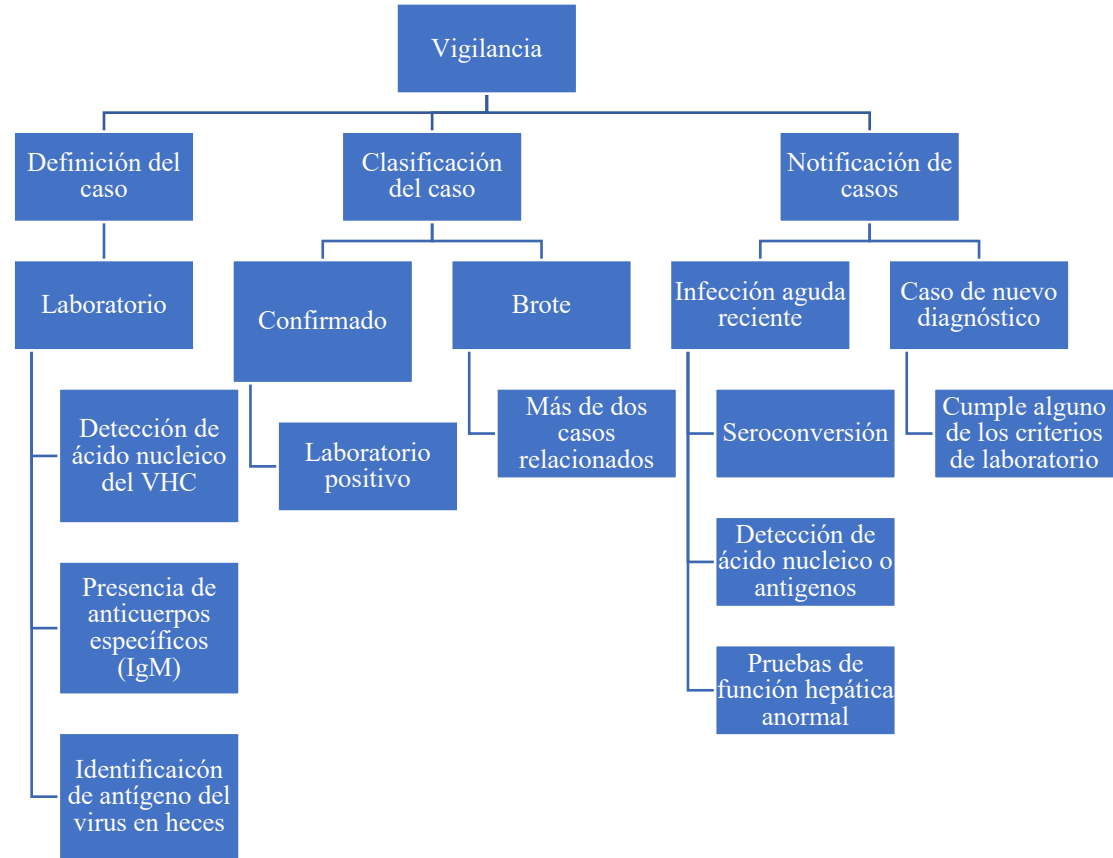
(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Hepatitis B²¹⁷).

Fig. nº 45. Sistema de control de la hepatitis B en España.



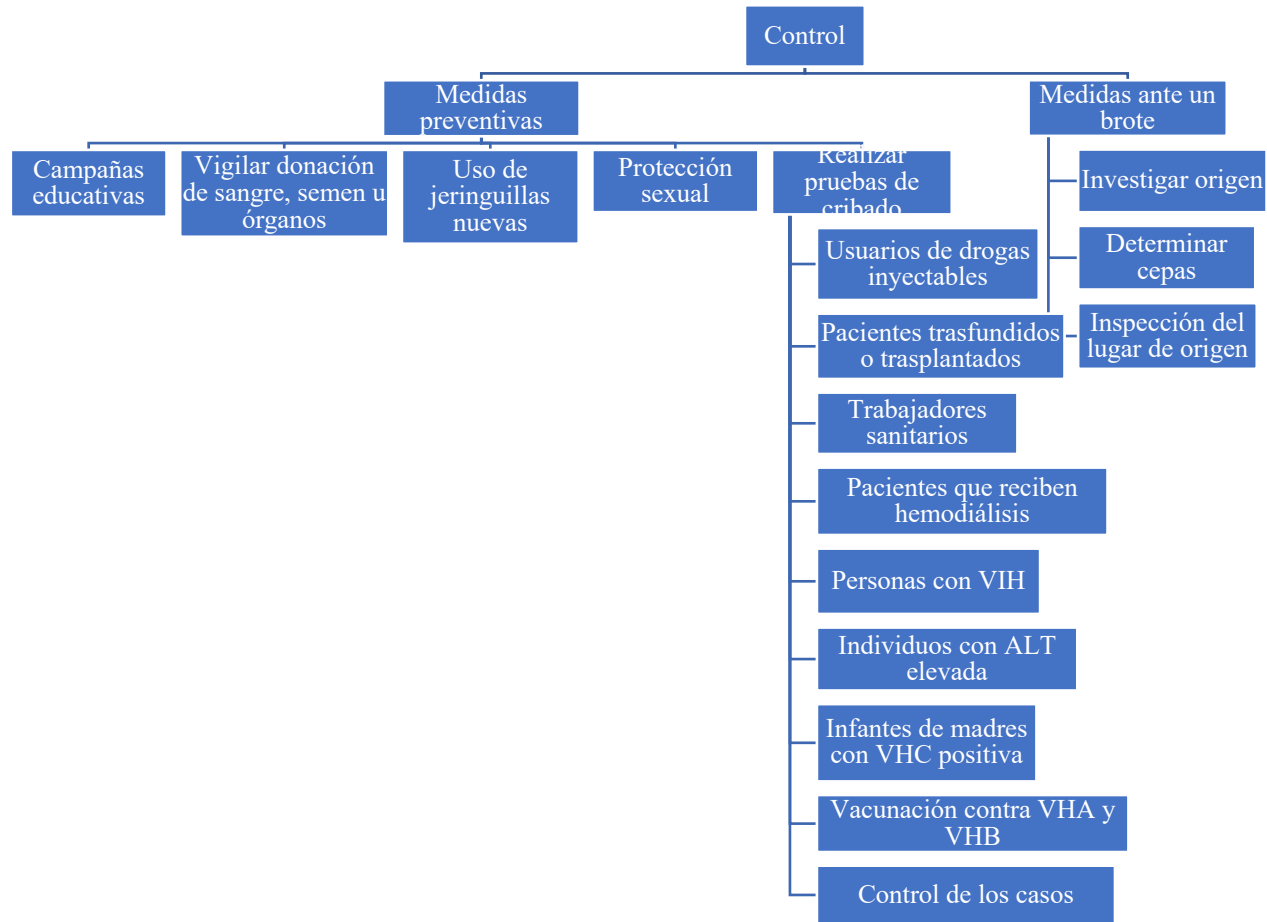
(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Hepatitis B²¹⁷).

Fig. nº 46. Sistema de vigilancia de la hepatitis C en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Hepatitis C²¹⁸).

Fig. nº 47. Sistema de control de la hepatitis C en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Hepatitis C²¹⁸).

2.9. Difteria

2.9.1. Características de la infección

La difteria es una enfermedad que afecta a las vías aéreas superiores causada por distintas cepas de toxinas provenientes del bacilo grampositivo *Corynebacterium diphtheriae*. Para que produzcan la enfermedad deben poseer un virus corinebacteriófago que posea el gen *tox*, de lo contrario no causan sino síntomas leves^{81,154,182, 219}.

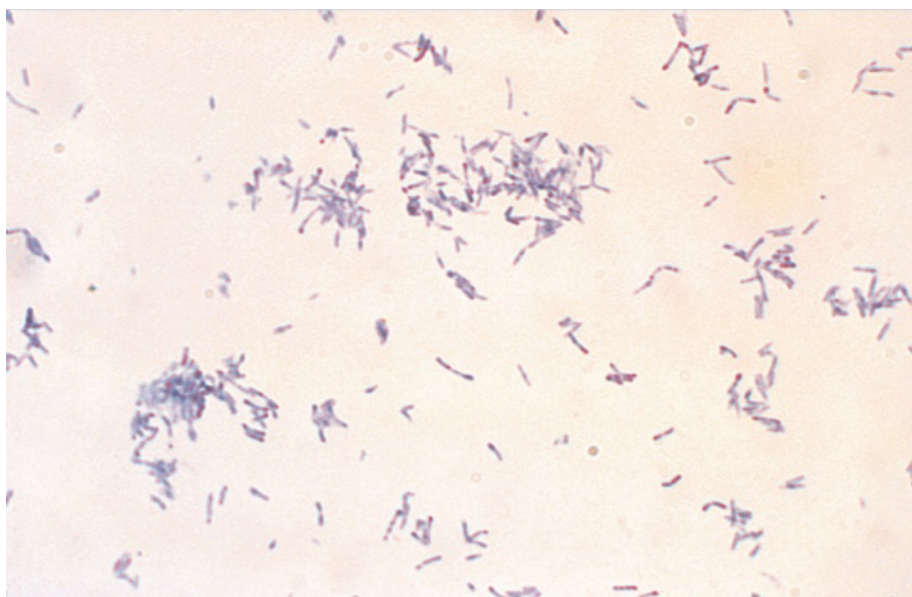
Muchos autores señalan que el reservorio natural de este microorganismo es el ser humano, aunque otros apuntan algunos animales. Su transmisión es de persona a persona mediante secreciones respiratorias de individuos infectados, muy rara vez se produce a través de fómites^{182, 219}.

Su periodo de incubación es de entre 1 a 10 días. Es necesario el inicio inmediato de antibioticoterapia ya que esto reduce el periodo de contagiosidad a 2-4 días (de lo contrario puede prolongarse hasta 4 semanas, lo que aumenta las probabilidades de afectar a grupos más grandes), pudiendo atacar de forma oportunista a pacientes inmunodeprimidos. Aquellos que son considerados como portadores crónicos del bacilo pueden excretarlos hasta 6 meses^{219, 220}.

Entre los síntomas de la enfermedad pueden señalarse²¹⁹:

- Anorexia.
- Malestar general.
- Fiebre.
- Dolor a nivel de la faringe.

Fig. nº 48. Microfotografía del agente etiológico de la difteria.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B: guía práctica. Washington, D.C.: OPS; 2006).

De acuerdo con el sitio de la infección la difteria puede clasificarse en¹⁸²:

- Nasal. Se evidencia una secreción de carácter mucopurulento, membrana blanca en el tabique; acompañado de un cuadro sintomático y poco frecuente.
- Faríngea y amigdalina. Se considera como la presentación clásica de la enfermedad, la cual comienza con una faringe de carácter congestiva que evoluciona hasta la aparición de una pseudomembrana blanco-grisácea. Esto viene acompañado de inflamación y edema que aumentan el tamaño del cuello. Los síntomas desaparecen con la administración de tratamiento y posterior caída de la membrana.
- Laríngea. Puede presentarse con la modalidad anterior o de forma aislada, afectando principalmente a infantes menores de 4 años. En ellos produce ronquera, tos seca y estridor que puede desarrollarse hasta llegar a una obstrucción de las vías aéreas y posteriormente la muerte.
- Cutánea. Es una infección leve causada por cepas no productoras de toxinas de este bacilo.

Fig. nº 49. Fotografía de membranas diftéricas.



(Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemphilus influenzae* tipo b y la hepatitis B: guía práctica. Washington, D.C.: OPS; 2006).

Luego de 1-2 días suelen aparecer membranas de color blanco-grisáceas adheridas a la faringe y/o amígdalas, pudiendo extenderse a la úvula, y de allí a la tráquea. Su presencia puede provocar la muerte del individuo por asfixia^{81,154, 219}.

Una vez infectado con el microorganismo este comienza a secretar una toxina que inflama las vías aéreas y que puede diseminarse por el organismo mediante el sistema sanguíneo o linfático¹⁵⁴.

Estas toxinas atacan principalmente a órganos como el corazón o el riñón, causando cuadros graves que pueden llevar a la muerte a los individuos que padecen esta enfermedad. Por esta razón, la tasa de letalidad de la difteria se ubica entre el 5% y 10% (20% en menores de 5 años). Esto se relaciona con las complicaciones derivadas de la enfermedad, las cuales pueden ser^{154, 219}:

- Miocarditis.
- Parálisis del velo del paladar.
- Polineuritis periférica.
- Necrosis tubular.

El diagnóstico de la difteria se basa en la identificación del microorganismo a través de su aislamiento, cultivo y pruebas de laboratorio como el PCR. Por otro lado, su tratamiento se centra en el aislamiento de los individuos afectados, el uso de antitoxina diftérica equina y antibióticos (penicilina G o procaína; aunque también puede emplearse eritromicina)^{81, 219}.

Al terminarse el tratamiento se debe verificar la ausencia de los microorganismos con cultivos cuyas muestras se tomen de forma separadas (por al menos 24 horas). Las personas que hayan tenido contacto con el paciente deben ser tratados con medidas profilácticas, ejecutándose en todos los casos el esquema de vacunación ya que sufrir la enfermedad no provee inmunidad sobre ella²¹⁹.

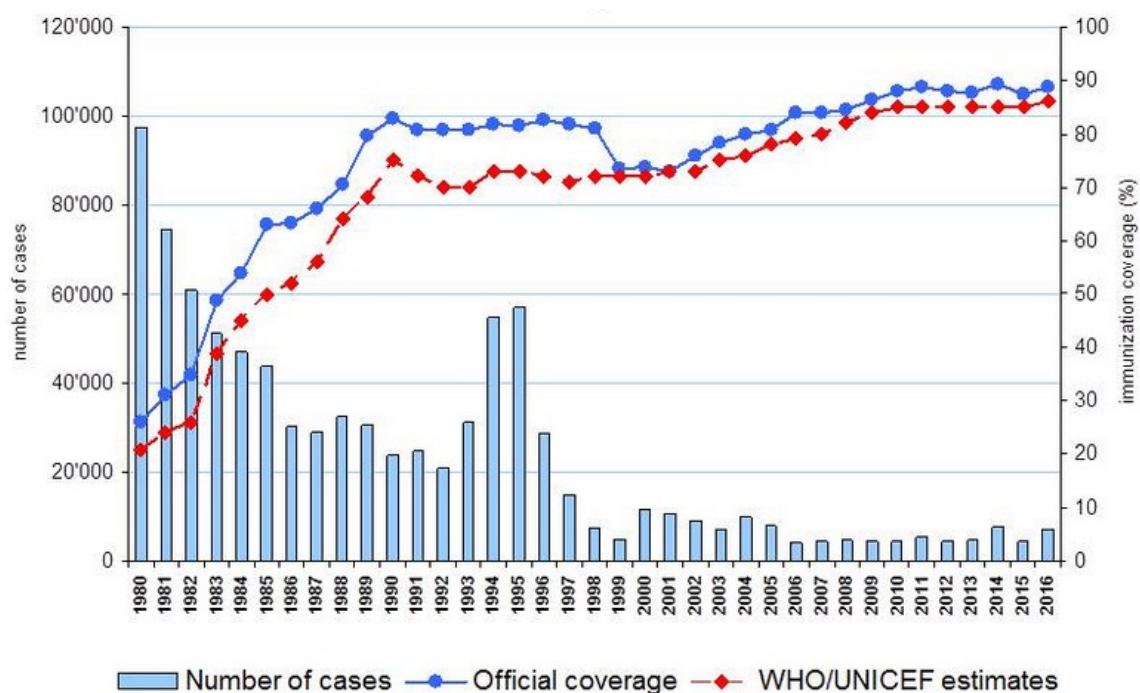
2.9.2. Epidemiología

La difteria es endémica en países como Haití, India, Indonesia, Madagascar, Nigeria, Pakistán y República Dominicana¹¹⁷. A principios del siglo XX esta enfermedad causó diversos brotes en múltiples regiones del mundo, provocando más de 1 millón de casos y alrededor de 50 mil muertes en el continente europeo^{154, 219}.

Con el inicio del Programa Ampliado de Inmunización consolidado por la OMS en 1974 la incidencia de la difteria disminuyó en un 90% a nivel mundial (pasando de 97 mil casos hasta 4 mil) en el periodo comprendido entre el año 1980 y 2000^{154, 219}.

Antes de la vacunación causó la muerte de más de la mitad de los infantes que eran afectados por ella. Lo anterior responde a que esta enfermedad posee gran incidencia entre los niños con edades por debajo de 5 años, aunque actualmente se presentan en menores no vacunados (sobre todo en los periodos de frío, pudiendo incluso infectar a adultos en lugares donde es endémica)^{182, 219}.

Fig. n° 50. Cobertura mundial alcanzada por la vacuna DTP desde 1980 hasta el 2016.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Difteria. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-21>)

La epidemia de difteria más reciente ocurrió durante la década del 90 en la antigua Unión Soviética, por lo cual muchos países del mundo han adoptado políticas estrictas en cuanto a su control mediante las vacunas^{154, 219}.

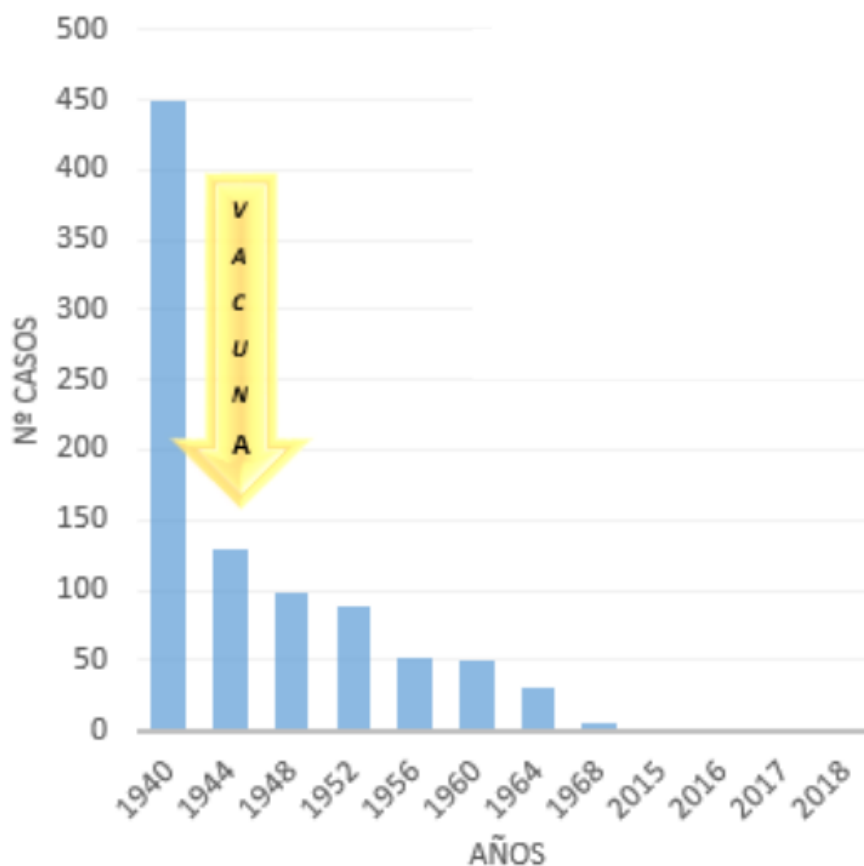
En dicha ocasión, debido a la gran crisis social y política que se vivía por el derrumbe de la URSS, aumentaron los casos de difteria ubicándose en 157.000, causando unas 5.000 muertes en el periodo comprendido entre 1990 y 1998. Para el año 2005 la difteria provocó unas 4000 muertes en niños menores de 5 años^{154, 219}.

Durante el siglo XXI se han producido diversos brotes de difteria, sobre todo en países endémicos o susceptibles de sufrirla por los bajos controles sanitarios y fallos en los esquemas de vacunación. De esta forma, entre 2011 y 2015 en India se produjeron más de 18 mil casos de esta enfermedad, mientras que al año siguiente se declararon más de 7 mil casos en todo el mundo²¹⁹.

En el territorio español para 1941 la incidencia de la difteria se ubicaba en 1000 casos por cada 100.000 habitantes. Estas cifras cayeron en 1945 gracias a la vacunación, estableciéndose para entonces en 0,1 casos por cada 100.000 habitantes. Aun así, después

de casi 30 años sin ningún caso de difteria en el 2015 un niño no vacunado murió por causa de esta enfermedad²¹⁹.

Fig. nº 51. Casos de difteria en el territorio español desde 1940 hasta el 2018.



(Fuente: Álvarez A. Vacunas de la varicela y la difteria: pasado y presente. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2018).

2.9.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

La forma más efectiva de luchar contra la difteria es a través de la vacunación. No obstante, esta debe mantenerse por encima del 90% de cobertura pues de lo contrario se abre una brecha que puede favorecer la aparición de brotes de la enfermedad²¹⁹.

La primera vacuna contra la difteria se estableció en 1907 con una solución toxina-antitoxina (TAT) que 3 años después se incluyó en campañas de inmunización de Europa y USA. Lo anterior ayudó a disminuir la mortalidad de la enfermedad hasta un 15%¹⁵⁴.

Ya en el año 1923 se determinó que esta sustancia podía ser tratada a través de medios físicos y químicos para reducir su toxicidad, estableciéndose el componente que forma la vacuna actual¹⁵⁴.

Posteriormente en 1974 se incluyó la anatoxina diftérica combinada con otros componentes para formar la vacuna DTP (difteria, tétanos y tos ferina). Ello ayudó a la disminución de su prevalencia a partir de la Segunda Guerra Mundial en muchos lugares del mundo, cubriendo en 1980 al 20% de los lactantes, y en 2007 al 81%^{154, 219}.

Para asegurar inmunidad frente a la enfermedad se deben alcanzar concentraciones séricas de anticuerpos por encima de 0,01 UI/ml, demostrándose su disminución paulatina dentro de los siguientes 10 años²¹⁹.

Con el objetivo de asegurar la inmunidad la vacuna debe administrarse en 3 dosis, en niños debe realizarse antes del primer año de vida (la primera antes de los dos meses, la segunda hasta los 4 meses y la tercera hasta los 11 meses). Luego de esto puede aplicarse hasta 3 refuerzos (a los 6 años, hasta los 12 años y entre los 60-65 años)²¹⁹.

Sin embargo, debe evaluarse que el procedimiento se ejecute de forma adecuada. En este sentido, Díez Domingo et al.²²¹ determinaron en su investigación que los centros de vacunación que revisaron usualmente aplicaban técnicas para administrar la DPT diferentes a las recomendadas por los expertos. Esto, puede incidir de forma negativa en la efectividad de la vacunación.

Por otro lado, estudios como los llevados a cabo por Dal-Ré et al.²²² determinaron que la vacuna DTP reduce su eficacia al interactuar con otras sustancias como la Inmunoglobulina Anti-Tetánica.

Así mismo, la evaluación de los perfiles serológicos de la población debe realizarse de forma constante para determinar el riesgo y la susceptibilidad frente a enfermedades como la difteria²²³. Por ello, Ortega et al.²²⁴, recomiendan la administración de la vacuna contra esta enfermedad cada 10 años, sobre todo en personal sanitario.

En España, la vacuna contra la difteria no posee una presentación monocomponente, ya que siempre se encuentra combinada con otros compuestos. González López et al.²²⁵ y Arístegui et al.²²⁶ demostraron que la eficacia de la vacuna tetravalente era alta, por lo que recomendaron su inclusión en los calendarios vacunales. Algunos de estas vacunas comercializadas en el territorio se muestran en el anexo nº 8 y anexo nº 9.

Así mismo, existen dos presentaciones de esta vacuna²¹⁹:

- La primera, posee carga antigénica estándar. La misma puede administrarse hasta los 6 años, contiene entre 10 y 25 Lf (unidades de floculación, que expresa la

concentración) y se denota con la letra “D”. Ejemplo con las vacunas penta o hexavalente.

- La segunda, posee una carga antigénica reducida. Pueden ser administradas a partir de los 4 años, poseen al menos 2 Lf y se denotan con la letra “d”. Ejemplos son la Td y Tdpa.

Entre las reacciones adversas más comunes de la vacuna se encuentran el dolor local, eritema, algunas veces causa fiebre, cefalea, malestar general y mialgia. Esta vacuna puede generar una reacción alérgica tipo III (llamada Arthus o Gell y Coombs) por lo cual debe suspenderse su administración durante 10 años en pacientes que la presenten²¹⁹.

Debido a que no se han detectado casos de difteria en España desde 1986 el sistema de vigilancia epidemiológica en el país puede no estar preparado para la detección temprana de los casos, por lo cual se insta a las CCAA a hacer hincapié en la revisión exhaustiva de viajeros y migrantes (ya que pueden darse casos importados de zonas endémicas)²²⁷. Si esto llega a ocurrir la notificación es de carácter urgente en todos los tipos de casos (confirmado, sospechoso y probable) ante el CNE y el CCAES, organismo que deberá comunicar la presencia de la enfermedad ante la OMS y la EWRS²²⁷.

2.9.4. Panorama actual

Actualmente la OPS establece 5 líneas de acción fundamentales para luchar contra la difteria, a saber¹⁸²:

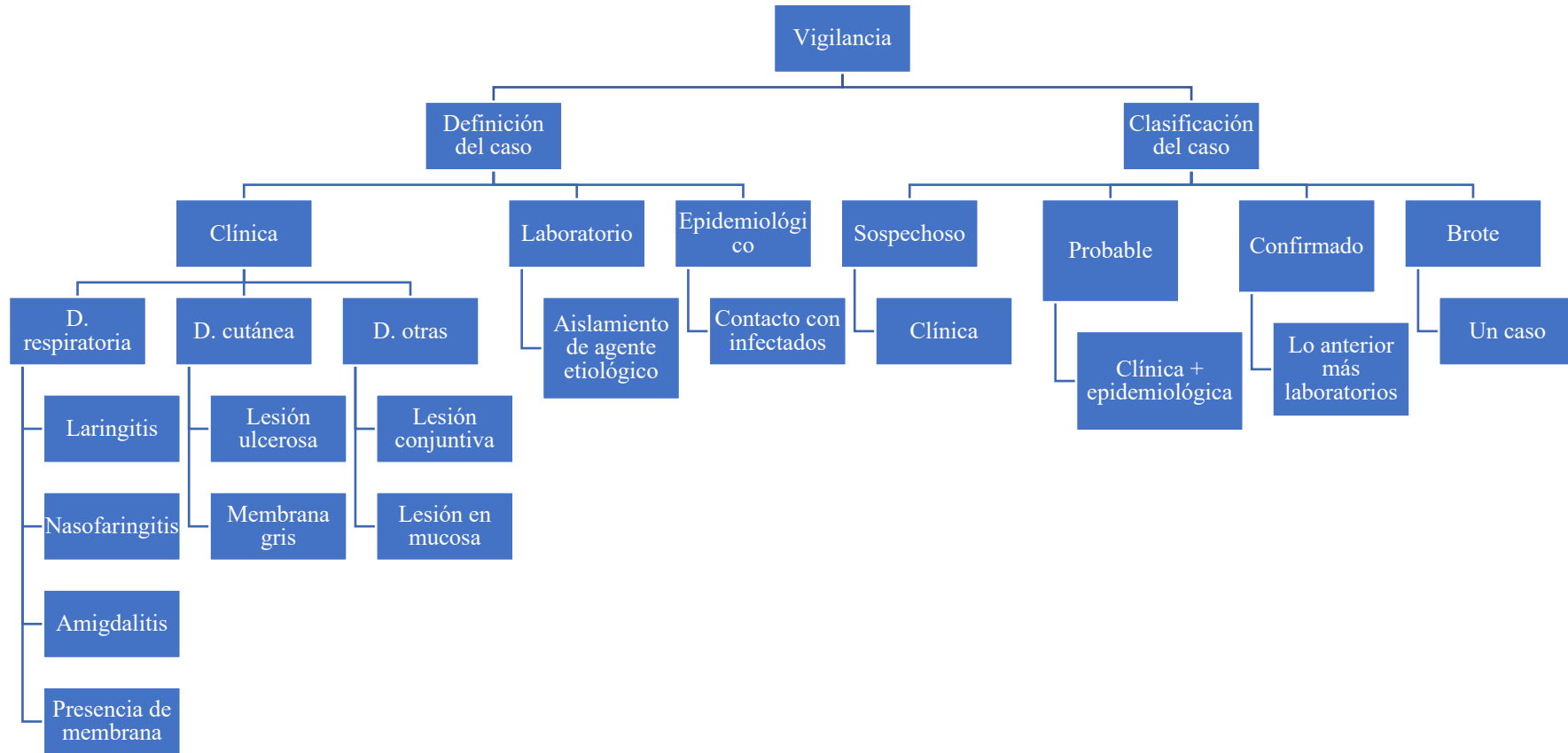
- Procurar una vigilancia epidemiológica adecuada.
- Mantener los niveles de cobertura de la vacuna.
- Reconocer de forma temprano los casos y tratarlos a tiempo.
- Manejar de manera oportuna los posibles contactos que hayan tenido las personas infectadas.
- Controlar efectivamente los distintos brotes epidémicos.

En España, a partir de 2016 la Tdpa se aplica en las mujeres embarazadas (entre las 27 y 32 semanas de gestación), recomendándose a los viajeros internacionales que se

vacunen contra esta enfermedad en caso de planear visitar alguno de los países donde es endémica²¹⁹.

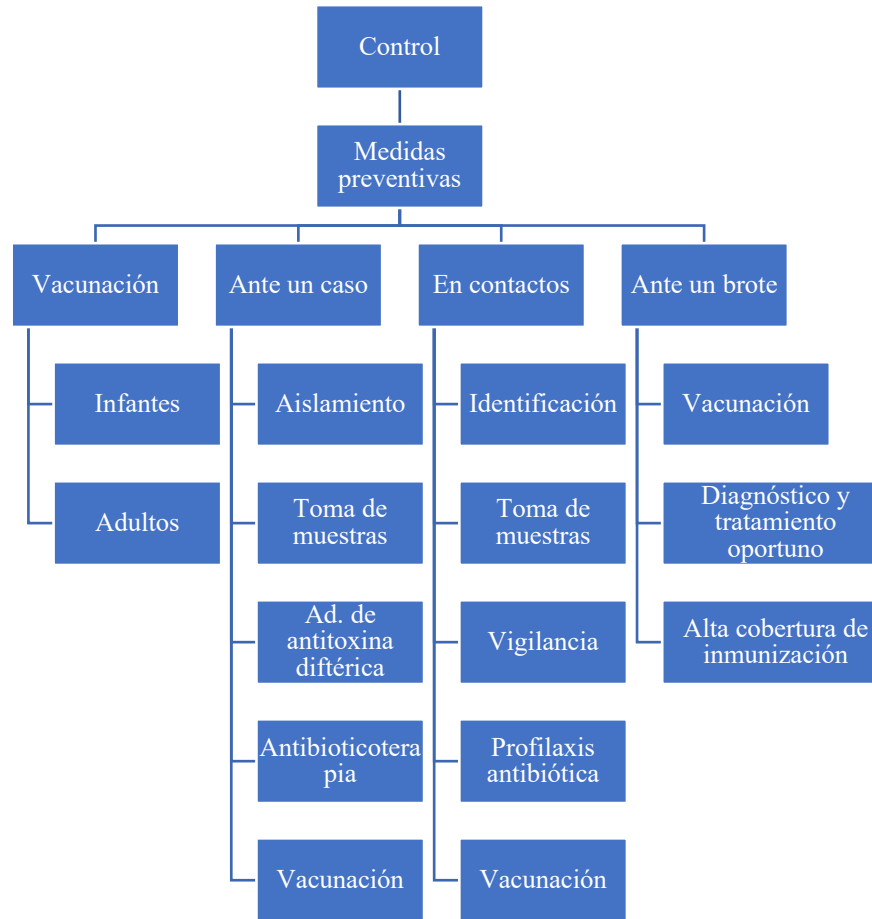
Actualmente la vigilancia epidemiológica de la difteria se guía mediante protocolos de control y prevención expuestos a continuación en las figuras Fig. nº 52 y Fig. nº 53.

Fig. nº 52. Sistema de vigilancia de la difteria en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de difteria²²⁷).

Fig. nº 53. Sistema de control de la difteria en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de difteria²²⁷).

2.10. Tuberculosis

2.10.1. Características de la infección

La tuberculosis (TB o tisis) es una enfermedad infectocontagiosa generada por micobacterias. Entre estas, el agente etiológico más frecuente es el bacilo aerobio ácido-alcohol resistente llamado *Mycobacterium tuberculosis*, el cual fue identificado por Koch en el año 1882, por eso llamado también bacilo de Koch. Junto al anterior pueden mencionarse otras especies de menor relevancia con el que posee el 95% de homología en el ADN (*M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. microti*)^{228, 229}.

Su reservorio natural son los individuos infectados, y ocasionalmente el ganado, los cerdos y otros mamíferos. Esta enfermedad puede afectar a cualquier órgano del cuerpo humano, pero prevalece su afectación a nivel pulmonar con un 70% de los casos^{228, 229}. La TB puede afectar sistemas como el neurológico (en el que causa meningitis tuberculosa) o los ganglios linfáticos (que puede derivar en tuberculosis ileocecal)^{230, 231}.

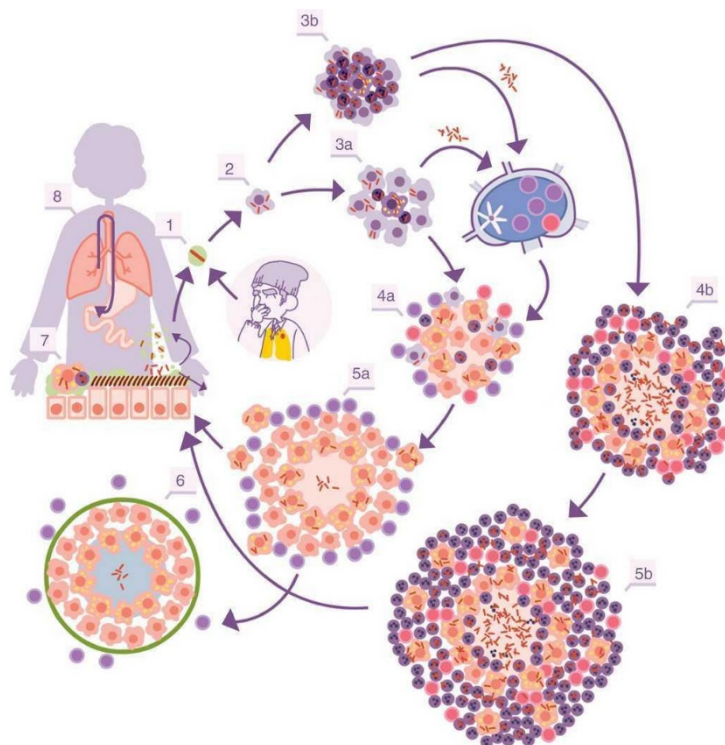
La enfermedad se origina cuando una persona entra en contacto con gotas o aerosoles contaminados, los cuales son expulsados del sistema respiratorio de un enfermo con TB pulmonar. Esta puede infectar a otros individuos mientras se mantengan bacilos viables en las secreciones, aumentando si existe convivencia cercana. Por esta razón, los niños son susceptibles a la tuberculosis pues dependen en gran medida de sus congéneres adultos²²⁸.

Al entrar a los pulmones el bacilo se aloja en los macrófagos que forman granulomas con otras células inmunes, lo que le permite permanecer en estado de latencia dentro del organismo y que la enfermedad se desarrolle posteriormente cuando el sistema inmunológico se encuentra debilitado¹²¹.

El periodo de incubación varía entre 2 hasta las 10 semanas. Una persona puede infectarse meses o incluso años antes de desarrollar la enfermedad, siendo más frecuente en niños e inmunodeprimidos. En cuanto a los primeros, poseen el 90% de probabilidades de presentar TB después del año de la infección, variando estas cifras según la edad²²⁸:

- Menores de un año: 50%
- 1-2 años: 25%
- Mayores de 5 años: 10%

Fig. nº 54. Proceso de contagio de la tuberculosis.



(Fuente: Cardona PR. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacterias. *Enferm InfeccMicrobiol Clin*. 2018; 36: 38-46).

Adicionalmente, la población infantil tiene un riesgo elevado de sufrir complicaciones derivadas de la TB (formas diseminadas graves), lo cual sucede en muchas ocasiones debido a las dificultades por realizar un diagnóstico certero de forma precoz^{228,229}.

La TB está íntimamente relacionada con la infección por VIH/SIDA, debido a que esta disminuye la capacidad de defensa del organismo^{232,233,234,235,236,237,238}. Otros factores de riesgo son el tabaquismo y el uso de drogas parenterales^{239,240}.

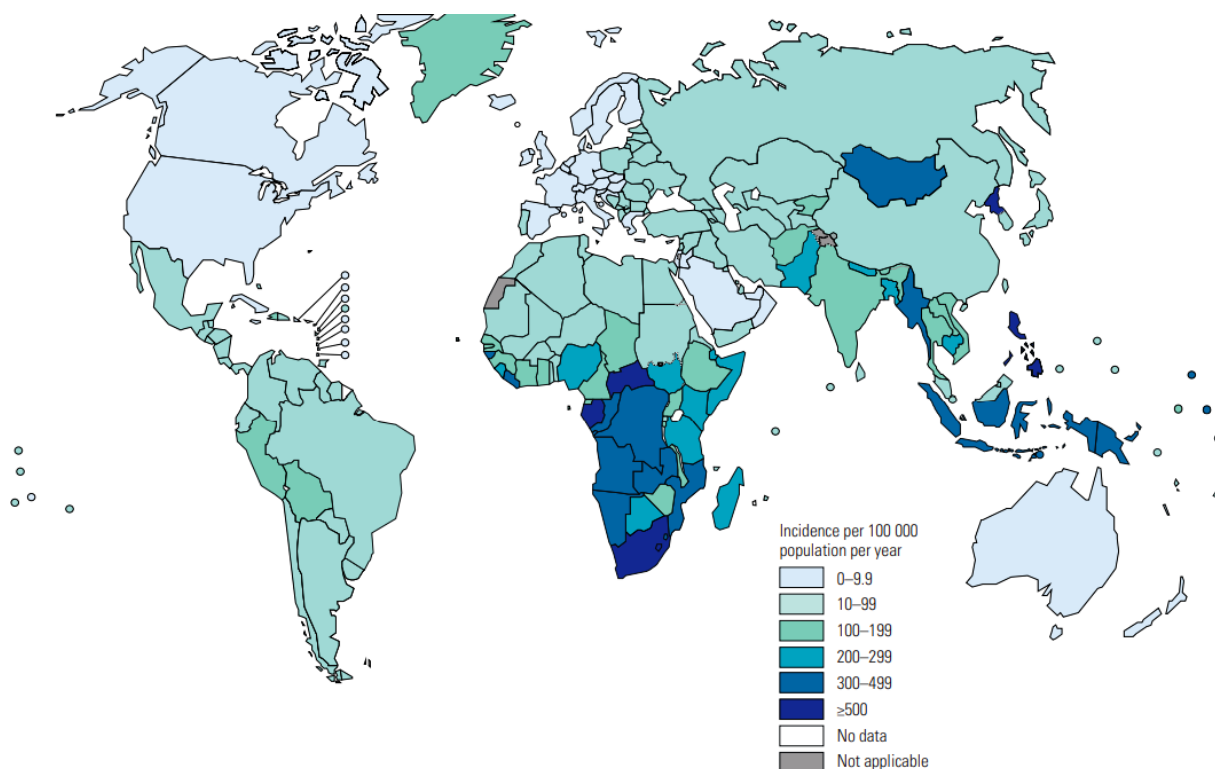
El tratamiento de la TB se realiza mediante una antibioticoterapia combinada que, por un lado, evita la multirresistencia, y por otro elimina las distintas cepas de bacilos que suelen coexistir en un mismo huésped. Sin embargo, con respecto a lo primero diversos autores han resaltado que este es ya un fenómeno ampliamente difundido en el mundo²³⁴. Aunque otros realizados en España para el siglo XX exponen que en dicho territorio no se han alcanzado tales niveles —a menos que el paciente haya sido tratado anteriormente^{241,242,243,244}.

2.10.2. Epidemiología

La tuberculosis se ubica entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo, por lo cual distintas organizaciones internacionales (como la OMS y la ONU) han planteado la reducción de su incidencia en por lo menos el 80%-comparado con los datos obtenidos en el año 2015-. Ello responde a que ha causado más de 1,4 millones de muertes en países de bajos ingresos²²⁸.

Para el año 2009 la mayoría de los casos de tuberculosis se concentraron en el sudeste asiático (44%), seguido por África (25%) y por el Occidente Pacífico (18%). Una incidencia menor se identificó en el Mediterráneo (8,2%), América (2,9%) y el continente europeo (2,5%)²²⁸.

Fig. nº 55. Incidencia global de tuberculosis para el año 2019.



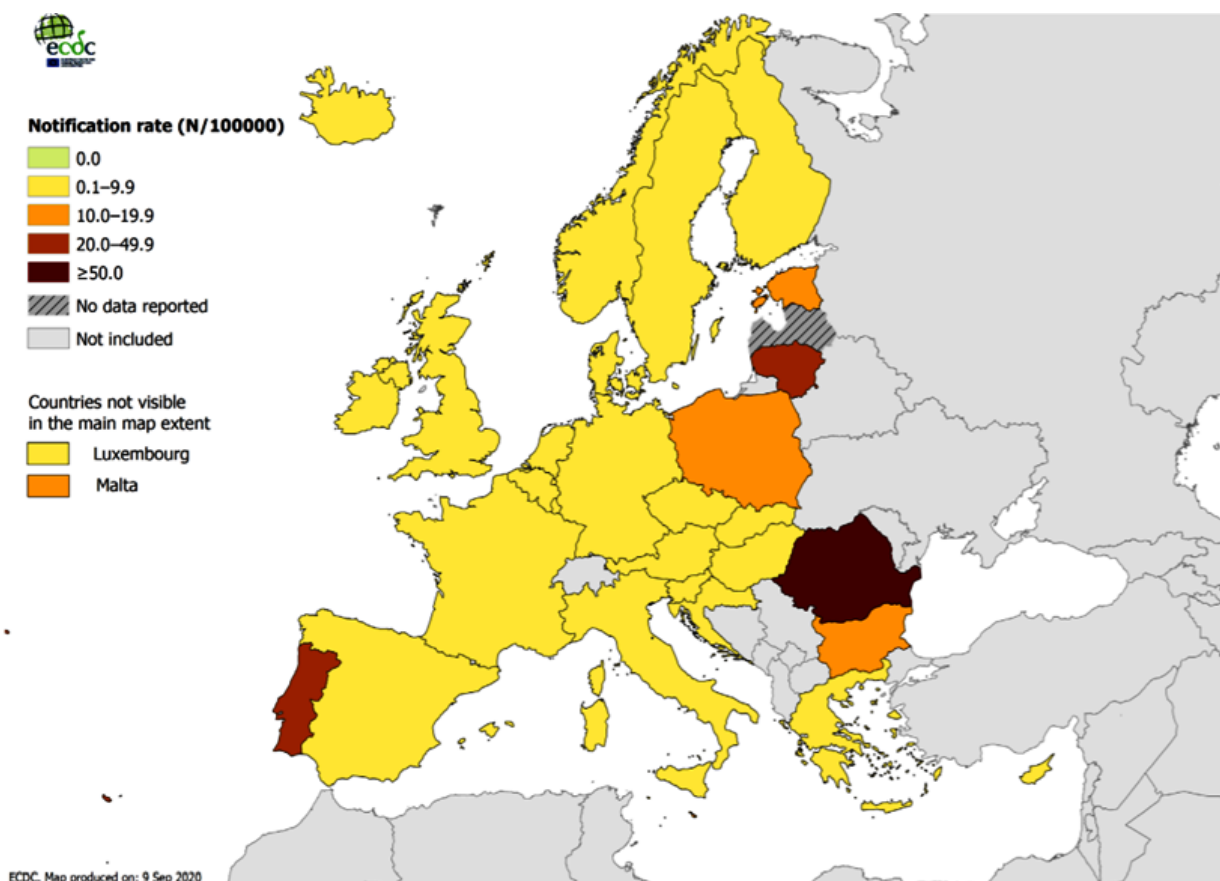
(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tuberculosis. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>)

A nivel mundial en los últimos años se presentan unos 9,6 millones de casos de tuberculosis, resultando 1,5 millones de fallecimientos. Desde el 2000 la incidencia de la TB ha disminuido 1,5%, bajando la mortalidad en un 47% desde el año 1990¹²¹.

Al menos el 23% (1700 millones) de la población a nivel mundial se encuentra infectada por tuberculosis de forma latente (lo cual se denomina ITBL). De esas, el 10% desarrollará la enfermedad de manera activa²²⁸.

En el continente europeo se identificaron unos 52 mil casos de TB para el año 2018, señalando un descenso anual de su incidencia en 4,3% a partir del 2007. La población más afectada, nuevamente, fue la infantil (niños de 0 hasta los 4 años) en países como España, Eslovaquia, Portugal y Rumania²²⁸.

Fig. nº 56. Incidencia de la tuberculosis en Europa, 2018.



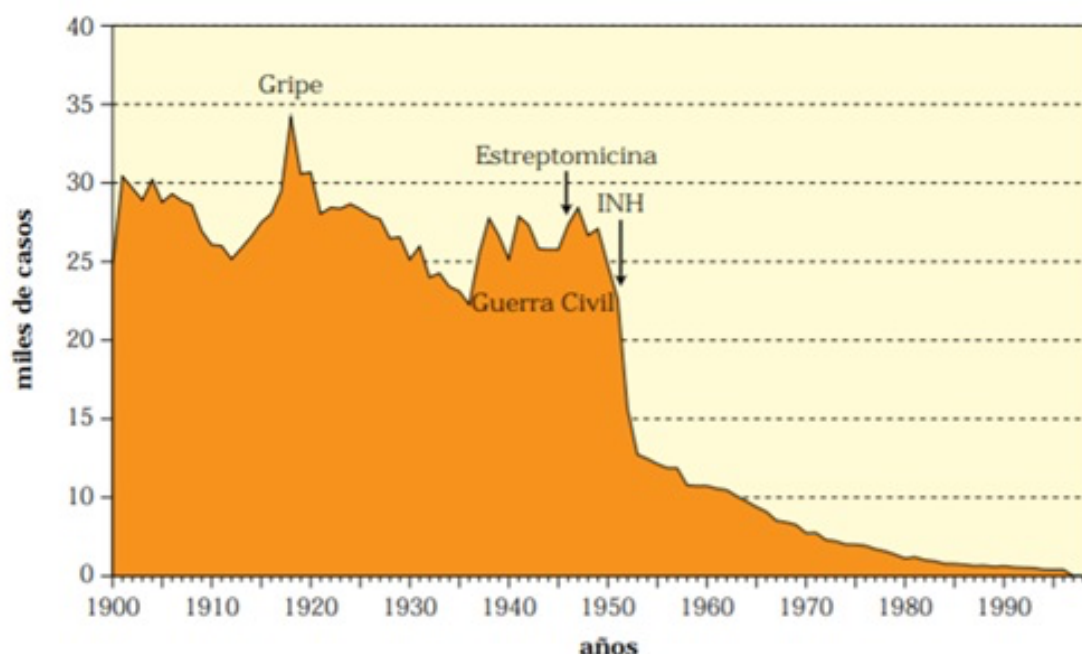
(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tuberculosis. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>)

La tuberculosis fue un gran obstáculo a nivel sanitario para España durante el siglo XX, causando más de 30 mil muertes anuales entre personas de 15 a 34 años. No obstante,

a partir de la década del 50 gracias a la distribución de estreptomycin se redujo en gran medida su incidencia sobre la población³⁹. De esta forma, según Alcaide Megías et al.²⁴⁵, en Cataluña para el periodo comprendido entre 1982 y 1989 la tasa de infección anual de la tuberculosis se redujo 11% cada año.

Para el 2019 España tuvo una incidencia de 4.300 casos de TB: 7% en infantes de 0-4 años, 2% de 5-14 años, 5% de 15-20 años. De estos casos 72,2% afectaron los pulmones y 5,45% fueron de carácter multirresistente. La tasa de mortalidad de la enfermedad se ubicó en 7%, mientras que la cobertura de tratamiento se estimó en 94%²²⁸.

Fig. nº 57. Tasas de mortalidad por TB pulmonar en España desde 1900 hasta 1999.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000)

Un año antes (2018) las comunidades autónomas que más reportaron casos de tuberculosis en España fueron las siguientes²²⁸:

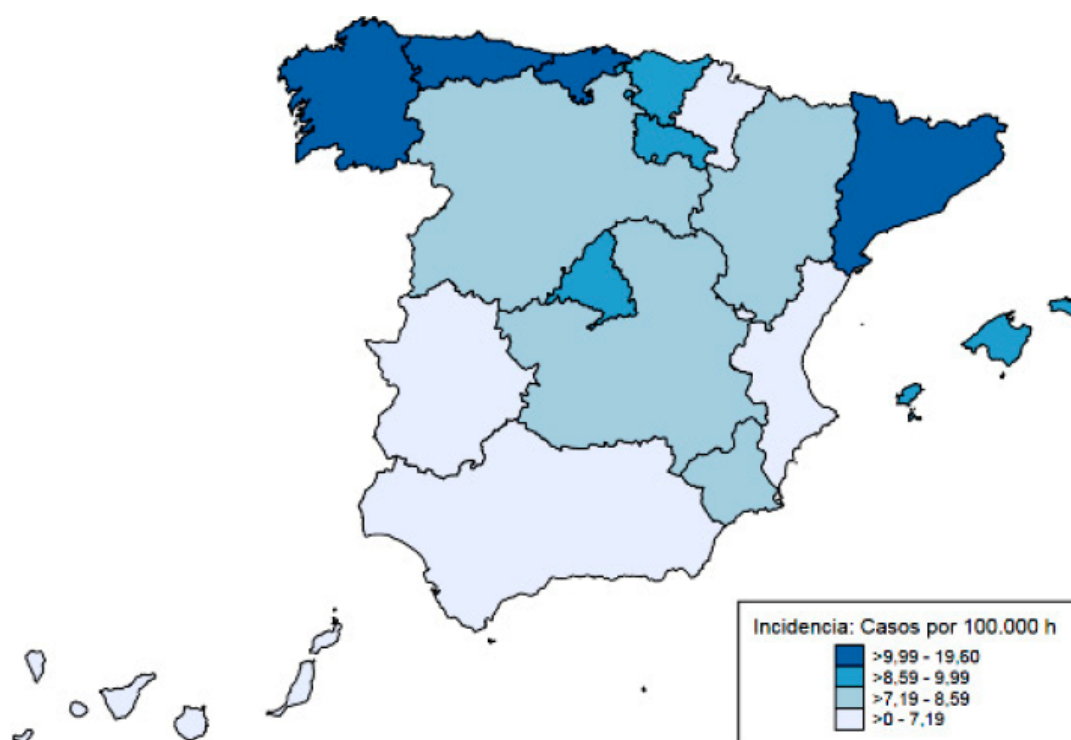
- Galicia: 19,6 por 100.000 habitantes.
- Cantabria: 13,08 por 100.000 habitantes.
- Cataluña: 12,56 por 100.000 habitantes.

Aun así, Vidal López et al.²⁴⁶ en un estudio realizado en el Hospital Universitario La Paz (Madrid) durante el periodo comprendido entre 1980 y 1990, identificaron un total de 149 casos de tuberculosis pulmonar. Más de la mitad de la muestra tenía menos de 6 años, solo 18% presentó síntomas respiratorios, señalándose en dicho periodo de tiempo la incidencia de la TB era alta en esta población susceptible.

En áreas como Santiago de Compostela, entre 1989 y 1991, Salgueiro et al.²⁴⁷ expresan que la TB tiene una incidencia que puede clasificarse como alta-media. Durante el periodo de tiempo señalado, la infección tuvo una mortalidad de 1,79 por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a hombres (64%) y a personas entre 20-35 años.

Por otro lado, De Pablo et al.²⁴⁸ determinaron que en la provincia de Lugo (Galicia) la incidencia entre 1994 y 1995 fue de 56,6 casos por cada 100 mil habitantes y 51,2 respectivamente. Esto corrobora el hecho de que para el siglo XX la TB era una enfermedad ampliamente presente en el territorio.

Fig. nº 58. Tasa de incidencia de tuberculosis en las CCAA de España para el 2018.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tuberculosis. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>)

2.10.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Entre las medidas empleadas para luchar contra esta infección se puede contar la detección temprana de los casos y la vacunación. La tuberculosis es enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1751, por lo que el sistema de salud se ha organizado para su denuncia temprana. Sobre esto se hablará más adelante^{39,249}.

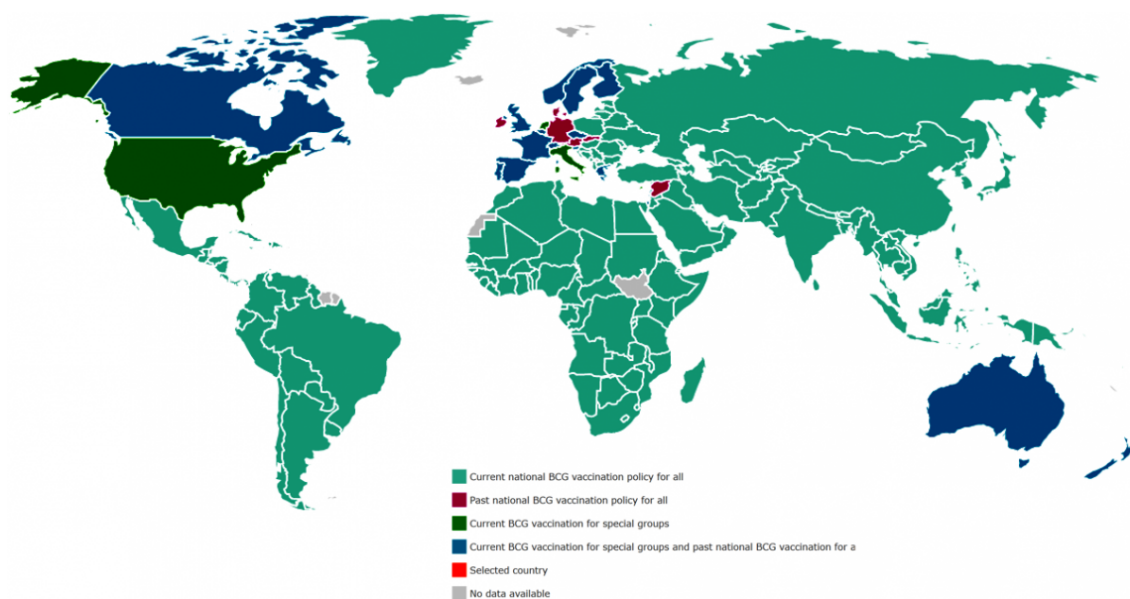
En cuanto a la vacunación, la sustancia más usada es la BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) puesta en circulación a partir de 1921, la cual contiene el bacilo *Mycobacterium bovis* de forma viva atenuada^{154,228}.

La respuesta inmune de la vacuna se produce entre las 8 y 14 semanas (evidenciada mediante la prueba de tuberculina positiva), y protege principalmente frente a la TB extrapulmonar –provee un 50% de protección contra todas sus formas-. A medida que el individuo va envejeciendo se va perdiendo la inmunidad²²⁸.

La administración de la vacuna disminuye en gran medida la incidencia de infecciones respiratorias ya que la misma parece tener beneficios sobre la respuesta inespecífica frente a otros patógenos²²⁸.

La vacuna se administra en 153 países del mundo, mientras que en 25 se establece solo para los grupos en mayor riesgo. La cobertura se mantiene en la mayoría de los países en el 80%²²⁸.

Fig. nº 59. Política de administración de la vacuna BCG en el mundo.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tuberculosis. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>)

La vacuna BCG está contraindicada en los siguientes casos²²⁸:

- Pacientes inmunodeprimidos.
- RN pretérmino.
- Alergia a los componentes.
- Pacientes con quemaduras.
- Pacientes desnutridos.
- Pacientes sometidos a antibioticoterapia.

Las reacciones adversas usualmente se relacionan con una mala técnica, pueden incluir: absceso, dolor, eritema, linfadenopatía, ulceración, pápula, queloide. El riesgo de una infección diseminada solo se presenta en pacientes inmunodeprimidos²²⁸.

En España, a partir del año 1991 la BCG no forma parte del esquema de inmunización y se reserva solo a las poblaciones susceptibles. Ello se debe a que el país cuenta con un sistema de notificación y tratamiento de enfermedades que funciona eficazmente. La vacuna se aplica en los siguientes casos²²⁸:

- RN en zonas de riesgo.
- Niños expuestos a pacientes bacilíferos.
- Niños cuyos padres o cuidadores planean salir del país.

En cuanto a las medidas sanitarias, Rodrigo et al.²⁵⁰ señalan la utilidad de realizar pruebas de tuberculina en la población infantil para determinar casos asintomáticos y posibles reservorios de la infección que puedan representar un riesgo para la comunidad. Además, estas medidas ayudan a determinar el estatus de protección inmunológica de la población, evaluándose así la efectividad de las campañas de vacunación.

Para Morales et al.²⁵¹ es posible controlar y hasta eliminar la tuberculosis si se desarrollan estrategias de prevención efectivas, tratamientos eficaces que se cumplan al pie de la letra y se administren profilaxis adecuadas según el momento de la infección. A raíz de esto se instauró con posterioridad el llamado “tratamiento directamente observado” en el que el paciente toma la medicación vigilado por el sistema sanitario.

Hasta la tercera década del siglo XIX en España la lucha contra la tuberculosis en el país había seguido la misma línea desde finales del siglo decimonónico. En 1936 se aprobó una ley llamada *Patronato Nacional Antituberculoso* que se puso en vigencia dos años después. A través de ella el Gobierno impulsó la construcción de centros de salud

destinados a la población afectada por TB, proponiendo además la consolidación de un seguro para este grupo^{252,253,254}.

Esto marcó un hito importante para la salud pública, ya que se mostró una urgencia por incidir de forma directa sobre la prevalencia de la enfermedad. Para 1958 se incluyeron en ella a las enfermedades torácicas, pasando en 1972 a formar parte de la Administración Institucional de la Sanidad Nacional (AISNA)^{252,253,254}.

Durante este mismo periodo se estableció el Seguro Obligatorio de Enfermedad (SOE) en el año 1944. Este poseía carácter obligatorio y estaba dirigido hacia los trabajadores y sus familiares, estando a cargo la distribución y cumplimiento de sus funciones del Instituto Nacional de Previsión^{252,253,254}.

Por otro lado, desde la Dirección General de Sanidad se llevaron a cabo diversas campañas de vacunación que, sin embargo, no se enlazaban de forma directa con la administración pública. Esto se debió a razones y posturas políticas e ideológicas, más que a la falta de un objetivo común (la disminución de los casos de TB)^{252, 253, 254}.

Sin embargo, estas medidas, aunadas a las campañas de vacunación ejecutadas en el territorio se mostraron como poco eficientes a finales de la centuria. Al respecto García Ordóñez et al.²⁵⁵ señalan que en el área de Asturias entre 1991 y 1992 la incidencia de TB se ubicó en 74 casos por cada 100 mil habitantes, denunciándose un proceso de seguimiento de los contactos bastante deficiente.

La ausencia de un programa común para atacar la tuberculosis en España en el siglo XX también fue denotada por Caminero Luna²⁵⁶ en 1994. Para entonces era conocido que los casos de TB no eran comunicados en su totalidad a los organismos competentes, incrementándose para la misma época el número de casos de VIH/SIDA y los índices de uso de drogas parenterales. Todos estos factores pusieron a España en una situación de vulnerabilidad ante la tuberculosis, ya que todos ellos predisponen la aparición de la enfermedad. Lo anterior fue también apuntado por García Rodríguez et al.²⁵⁷, Caminero et al²⁵⁸.

Esta situación de ausencia de un programa central para la denuncia y tratamiento de la tuberculosis se mantuvo incluso en 1995, según lo reportado por el *Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain*²⁵⁹. De acuerdo con este grupo cada CCAA estaba encargada del diseño y ejecución de todas las actividades relacionadas con el manejo, prevención y abordaje de esta enfermedad.

La efectividad de lo anterior fue evaluada por Rodrigo et al.²⁶⁰, en una investigación donde se enviaron cuestionarios a 17 CCAA, determinándose que el 82% tenía para 1996 algún programa antituberculoso que funcionaban con considerables obstáculos. Entre estos se identificaron los siguientes:

- Desconocimiento de las tasas de adherencia a los tratamientos.
- Ausencia de tratamientos supervisados.
- Retrasos en los diagnósticos.
- Fallos en la identificación de contactos.

Por otro lado, Prieto Lozano et al.²⁶¹ señalan el importante rol que juegan los profesionales sanitarios que en los centros de atención primaria, ya que de ellos depende la pronta y oportuna identificación de los casos de tuberculosis, así como el seguimiento de los contactos.²⁶²

A pesar de la situación descrita, el fallo en la prevención de la tuberculosis no es solamente de parte del gobierno, sino que también incluye la misma disposición de los pacientes. Al respecto, García Rodríguez et al.²⁶³ señalan en una investigación realizada en Ferrol desde 1991 hasta 1995, que al menos el 38% de estos pacientes no participaron en programas de prevención al no cumplir el tratamiento prescrito, no llevar a cabo la profilaxis, no recibirla, o no ser vigilados por alguna autoridad sanitaria. A la larga, este fenómeno no solo supone un riesgo de aparición de brotes en el territorio sino también una pérdida de inversión del Estado²⁶⁴.

En cuanto a la coordinación de las acciones de salud pública para prevenir y tratar la TB, las CCAA se encargan de la notificación de los casos (confirmados, probables y sospechosos) al CNE mediante una encuesta epidemiológica enviada semanalmente y otra de forma anual que debe remitirse tres meses antes de finalizar el año. En esto debe anexarse la información relacionada con los tratamientos completos y sus resultados, ya que de esta forma se lleva a cabo la evaluación de los programas destinados al control de la TB²²⁹.

Si se detecta un brote el informe final del mismo debe enviarse dentro de tres meses al CNE, y en caso de diagnosticarse un caso multirresistente que debe trasladarse entre diversas áreas se notifica al CCAES y el CNE. Estos evaluarán la activación de la alerta ante organismos internacionales siguiendo el Reglamento Sanitario Internacional (OMS y EWRS)²²⁹.

2.10.4. Panorama actual

Como fue señalado con anterioridad, desde diversos organismos internacionales se incita a la eliminación de la tuberculosis. Ello responde no solo a las elevadas cifras de muertes que causa a nivel mundial sino también a que al menos 50 millones de individuos se encuentran infectados por *M. tuberculosis* de carácter multirresistente. Esto revela una

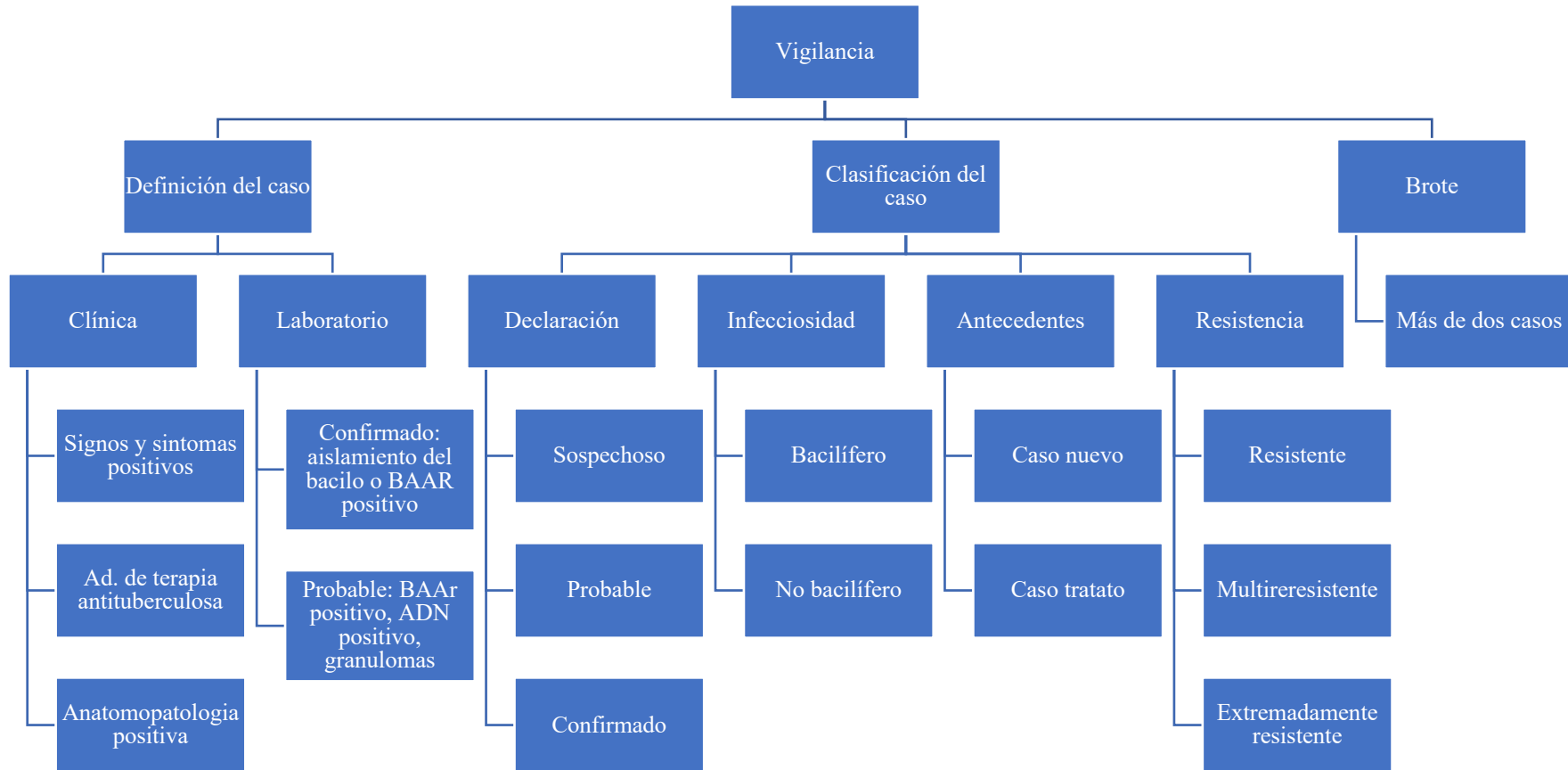
fuente constante de la enfermedad que puede incrementar en gran medida los casos mundiales²²⁸.

La situación anterior es preocupante ya que actualmente se cuentan con antibióticos que poco a poco están perdiendo su eficacia y con vacunas que no podrán proteger a la población y cortar la cadena de contagio. Por ello la OMS planteó la eliminación de la TB para el año 2035, estableciendo una disminución de su incidencia en un 90% y su mortalidad en 95%²²⁸.

No obstante, estos objetivos se han visto obstaculizados debido a la actual pandemia de COVID-19 que ha reducido la tasa de diagnósticos eficaces en un 30%, lo cual puede aumentar el número de casos²²⁸.

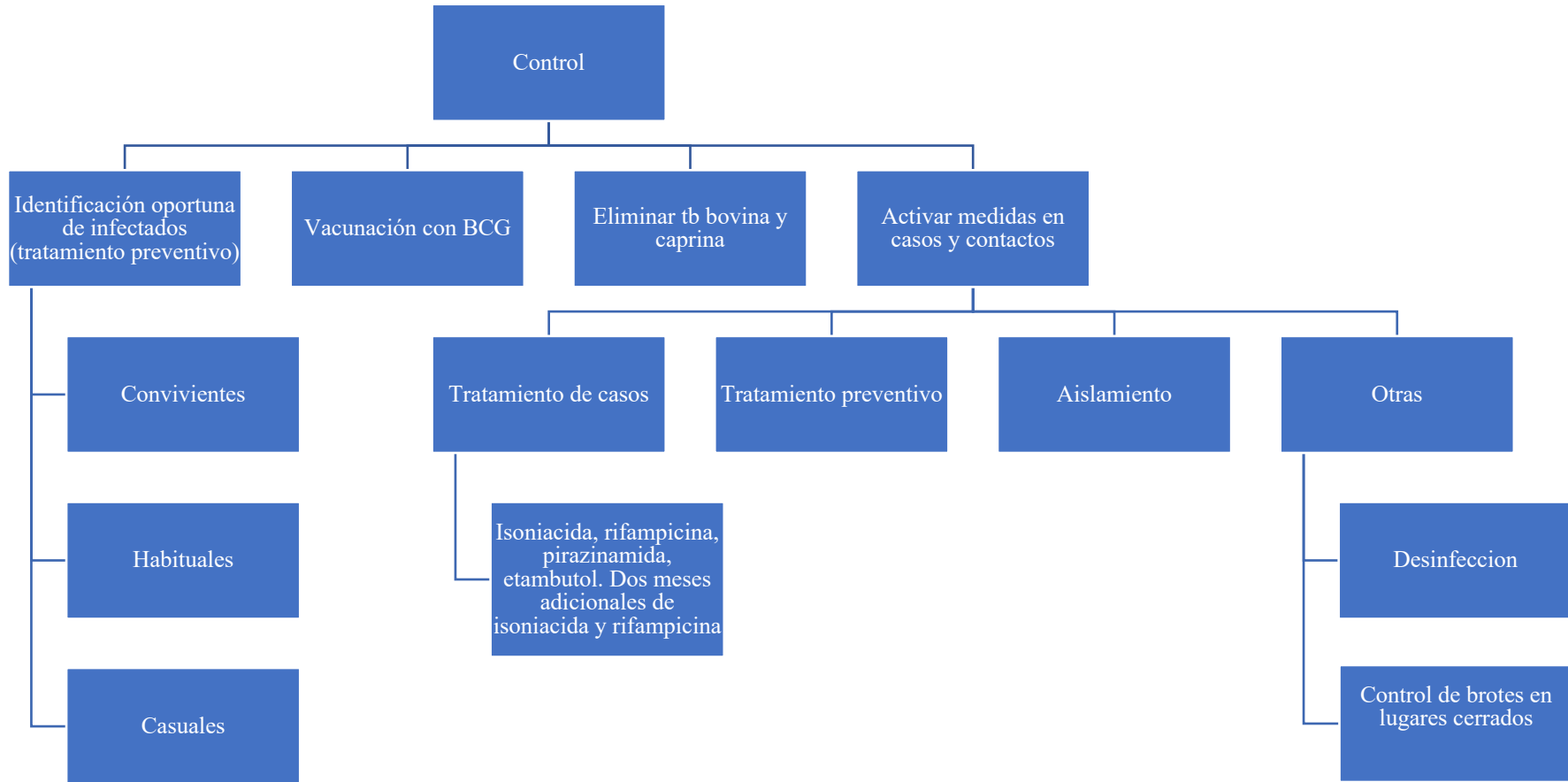
En el año 2007 desde la dirección General de Salud Pública perteneciente al Ministerio de Sanidad de España se diseñó un protocolo de actuación frente a esta enfermedad en el que se destacan diversos niveles de actuación que comprende la vigilancia y medidas de prevención y actuación. Estas son expresadas en las fig. nº60 y fig. nº 61.

Fig. nº 60. Sistema de vigilancia de la tuberculosis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis²²⁹).

Fig. nº 61. Sistema de control de la tuberculosis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis²²⁹).

Aun así, en el 2019 España diseñó un plan de control y prevención de la TB enmarcado en el plan *Fin a la TB* planteada por la OMS a través de su oficina en la Región Europea. Este plan plantea el control sobre la enfermedad mediante el diagnóstico, aislamiento y tratamiento precoz²²⁸.

Estas directrices se enfocan principalmente en la población infantil, ya que no solo son la población más vulnerable, sino que su existencia indica que existe un núcleo familiar afectado. Por ello el plan se enfoca en determinar a los adultos bacilíferos, dirigiéndose también a niños migrantes provenientes de países donde la tuberculosis es endémica²²⁸.

Lo anterior permite clasificar los casos en²²⁸:

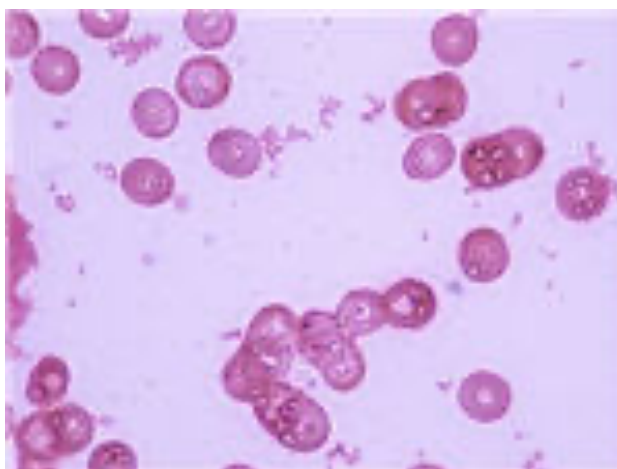
- Expuesto. Paciente asintomático con prueba de tuberculina y de Interferón-Gamma-realesase-Assay (IGRA) negativa, pero en contacto con un paciente infectado. Las pruebas deben repetirse entre las 8 y 10 semanas.
- Infectado. Paciente asintomático con IGRA y/o prueba de tuberculina positiva, pero con RX de tórax normal. Se denomina como ITBL (infección tuberculosa latente).
- Enfermo. Todas las pruebas diagnósticas son positivas y presenta manifestaciones clínicas coherentes con ello.

2.11. *Haemophilus Influenzae*

2.11.1. Características de la infección

La bacteria gramnegativa *Haemophilus influenzae* afecta a los seres humanos, causando en ellos una gran variedad de infecciones. Aquellas cepas que presentan cápsulas se denominan con letras de la “a” hasta la “f”, siendo la “b” (Hib) una de las más virulentas durante la infancia^{265,266}.

Fig. nº 62. Microfotografía electrónica de *Haemophilus influenzae* tipo B.



(Fuente: Portal de salud del principado de Asturias. *Haemophilus influenzae* tipo B. marzo de 2017. Disponible en: <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/haemophilus-influenzae-tipo-b>).

Este microorganismo coloniza la nasofaringe y el tejido conjuntivo al transmitirse mediante gotas o aerosoles que contengan el virus. Posee un periodo de incubación de entre 2 a 4 días, la transmisibilidad dura hasta que el microorganismo es eliminado del cuerpo y el ser humano es su único reservorio^{182,266}.

Aunque en la mayoría de los casos cursa de forma asintomática, en otros se puede presentar una infección que deriva en meningitis, neumonía, celulitis, osteoartritis, entre otras enfermedades. Existen diversos factores de riesgo que predisponen a las poblaciones vulnerables a padecer dichas enfermedades, teniéndose entre ellas las siguientes²⁶⁵:

- Infantes entre los dos meses de vida y los 5 años.
- Inmunodeficiencia.
- Bajo estatus socioeconómico.
- Fumador pasivo.
- Lactancia con sucedáneos de la leche materna.
- Hacinamiento.

Adicionalmente, el *Haemophilus influenzae* tipo B puede causar bacteriemia en pacientes VIH positivo²⁶⁷.

El diagnóstico se hace a través del aislamiento del patógeno en muestras biológicas extraídas del enfermo y mediante la detección de anticuerpos. Su tratamiento

específico comprende la administración de antibióticos como ceftriaxona, ampicilina, cloranfenicol, cefotaxima o rifampicina²⁰³.

Gracias al incremento en el uso de antibióticos, el *Haemophilus influenzae* ha generado cepas multirresistentes en España. Esto fue demostrado por Perea et al.²⁶⁸ en el año 1990 determinándose que al menos el 35% de las cepas evaluadas producían betalactamasa, proliferando mayormente en grandes ciudades (como Madrid y Barcelona). Sobre este hecho también concuerdan De Juan Martín et al.²⁶⁹, Marchese et al.²⁷⁰, Thornsberry et al.²⁷¹, Felmingham et al.²⁷², Felmingham et al.²⁷³.

Al respecto, Gómez et al.²⁷⁴ exponen que desde 1983 la resistencia del *Haemophilus influenzae* aumentó de 20% a un 35% en el año 1992 en el caso de la ampicilina, y de 4% a 30% en el caso del cotrimoxazol.

Tab. nº 19. Susceptibilidad del *Haemophilus influenzae* a diferentes antibióticos.

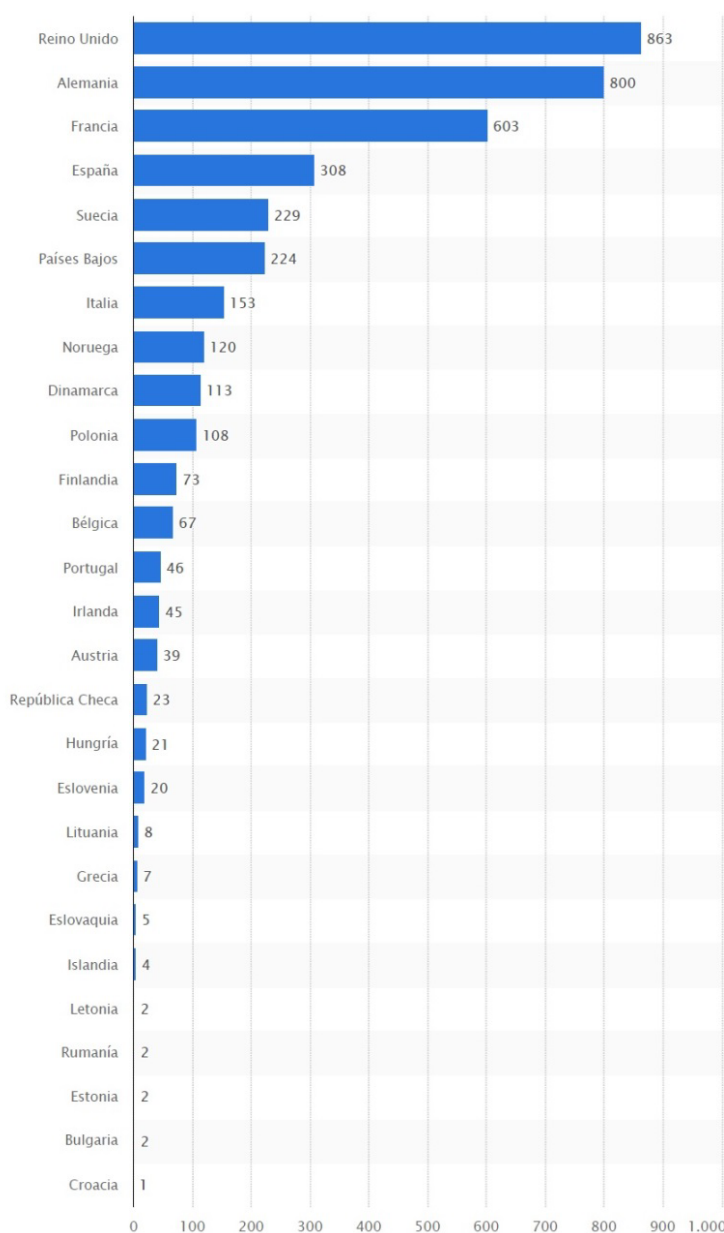
País	Ampicilina (%)	Amoxicilina/ácido clavulánico (%)	Cefuroxima (%)	Azitromicina (%)	Claritromicina (%)	Cotrimoxazol (%)
Japón	84.6	100	100	100	93.2	82.3
China	94.2	100	100	100	97.4	48.7
UK	82.3	100	100	100	95.4	79.1
Alemania	94.3	100	100	100	94.9	81.3
España	68.0	99.5	100	100	91.3	47.9
Francia	72.4	100	100	99.7	95.1	82.8
Italia	92.3	100	100	100	96.8	78.3
Brasil	88.3	100	98.2	100	92.4	47.1
USA	65.2	99.9	100	99.7	96.0	84.8

(Elaboración propia, datos extraídos de Thornsberry et al.²⁷¹).

2.11.2. Epidemiología

Para el año 2000 se estimó alrededor de 8,1 millones de infecciones por este microorganismo, causando un aproximado de 363 mil muertes. Estos números pueden ser más elevados ya que en la realidad es difícil realizar un diagnóstico certero de los casos¹⁵⁴.

Fig. n° 63. Número de casos por *Haemophilus influenzae* en Europa para el año 2017.



(Fuente: <https://es.statista.com/estadisticas/627260/numero-de-casos-de-haemophilus-influenzae-en-europa-por-pais/>).

En el territorio europeo se detectaron más de 3 mil casos de infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* para el año 2016, aunque gracias a la introducción de la vacuna contra el Hib solo el 6% de estos casos fueron causados por él²⁶⁶.

En España durante el siglo XX esta bacteria tuvo una incidencia de 8,4-26 casos por cada 100 mil niños menores de 5 años²⁶⁶. Según De Juan Martín et al.²⁶⁹ entre 1981 y 1990 las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B generaron enfermedades como meningitis (63%), artritis (10%), epiglotitis (10%), celulitis (8%) y neumonía (6%). La mayor parte de los casos fueron menores de 5 años, aunque tal como señala Deulofeu et al.²⁷⁵ estas mismas infecciones se reducen también en la población adulta (sobre todo la neumonía).

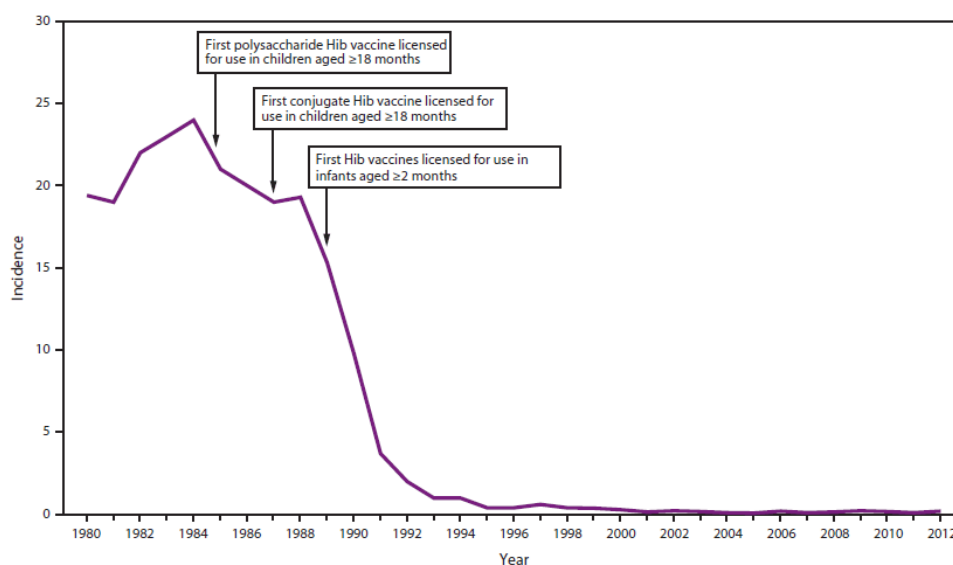
2.11.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Desde 1997 se han probado ampliamente los beneficios que trae la inmunización contra el Hib. Sin embargo, durante finales del siglo XX pocos países la habían incluido en sus esquemas de inmunización lo cual llevó a que en 2005 naciera la Iniciativa contra el Hib (que reunió a la OMS con otras entidades internacionales)¹⁵⁴.

Lo anterior tuvo como finalidad prestar apoyo a los países de bajos recursos para la adquisición y administración de la vacuna. Esta medida resultó en que para 2008 el 83% de los países miembros de la OMS incluyeran esta vacuna dentro de sus cronogramas de inmunización¹⁵⁴. En el Anexo nº 10 se muestran los países que introdujeron la vacuna contra el Hib entre 1997 y el año 2008.

La aplicación de la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo B ha significado la disminución de los casos de meningitis y epiglotitis alrededor del mundo. La eficacia de esta vacuna después de tres dosis (a los 2 meses, a los 4 meses y a los 6 meses) se ubica entre 68% y 100%²⁶⁶.

Fig. nº 64. Evolución de la incidencia de infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo B después de la introducción de la vacuna en USA (1980-2012).



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>).

A nivel del sistema de salud pública en España, los casos confirmados de infección por *Haemophilus influenzae* son notificados por cada CCAA al CNE, empleando para ello el RENAVE y encuestas epidemiológicas. Estas declaraciones se realizan de forma mensual²⁶⁶.

Si se produce un brote la CCAA envía al CNE, en un lapso de tres meses, un informe con los casos implicados. Si este es supracomunitario se informará al CCAES y al CNE, organismos que valorarán la notificación ante la OMS y el Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea²⁶⁶.

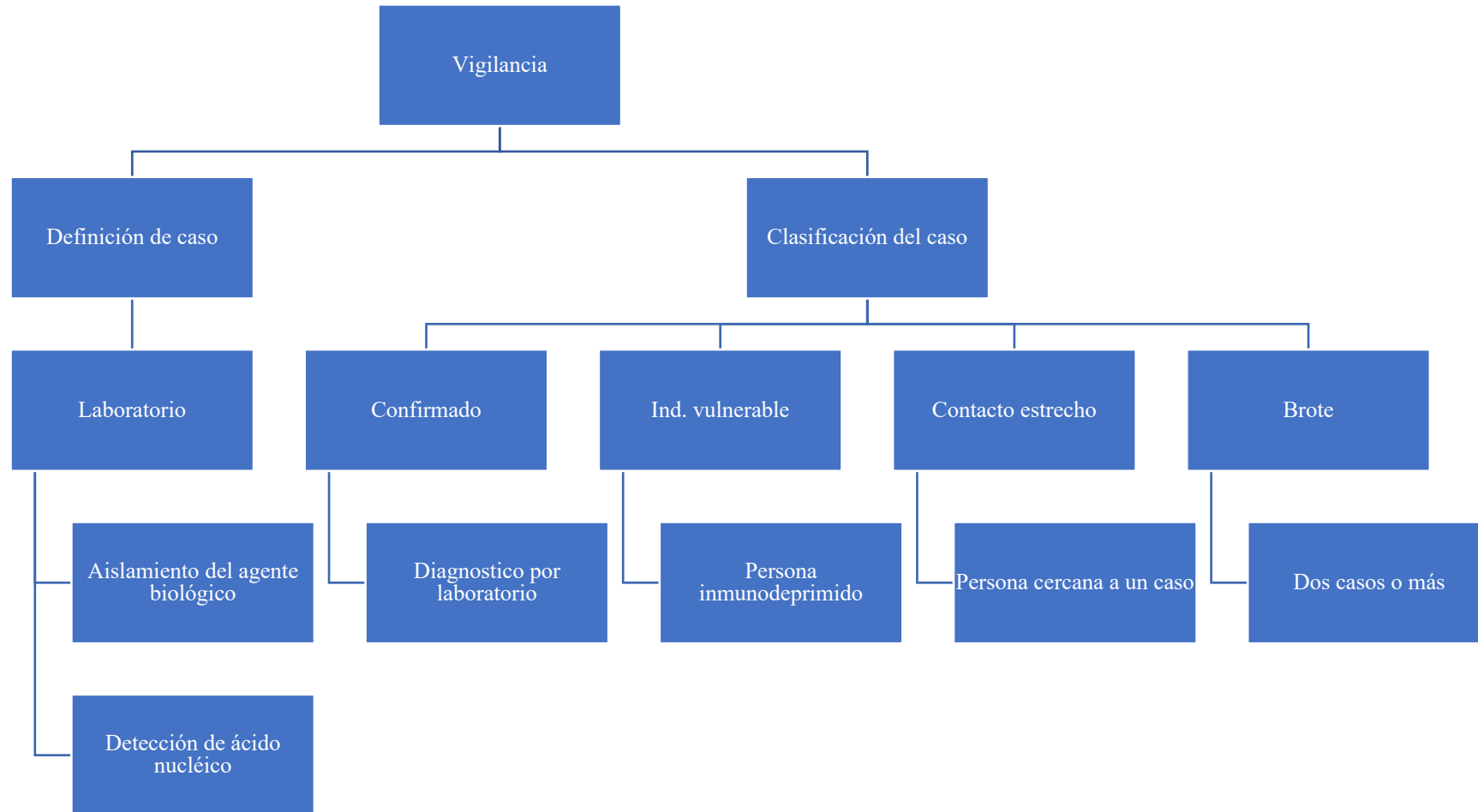
2.11.4. Situación actual

En España se introdujeron las primeras vacunas en 1993, y cuatro años después se estableció su administración en tres dosis (2, 4, y 6 meses) y un refuerzo. Este esquema fue modificado en 2017 con la adopción de la vacuna hexavalente, estipulándose la administración de las dosis al segundo y cuarto mes de vida, más un refuerzo a los 11

meses. La vacunación ha alcanzado una cobertura de hasta el 95%²⁶⁶. Las presentaciones disponibles se reseñan en el Anexo nº 11.

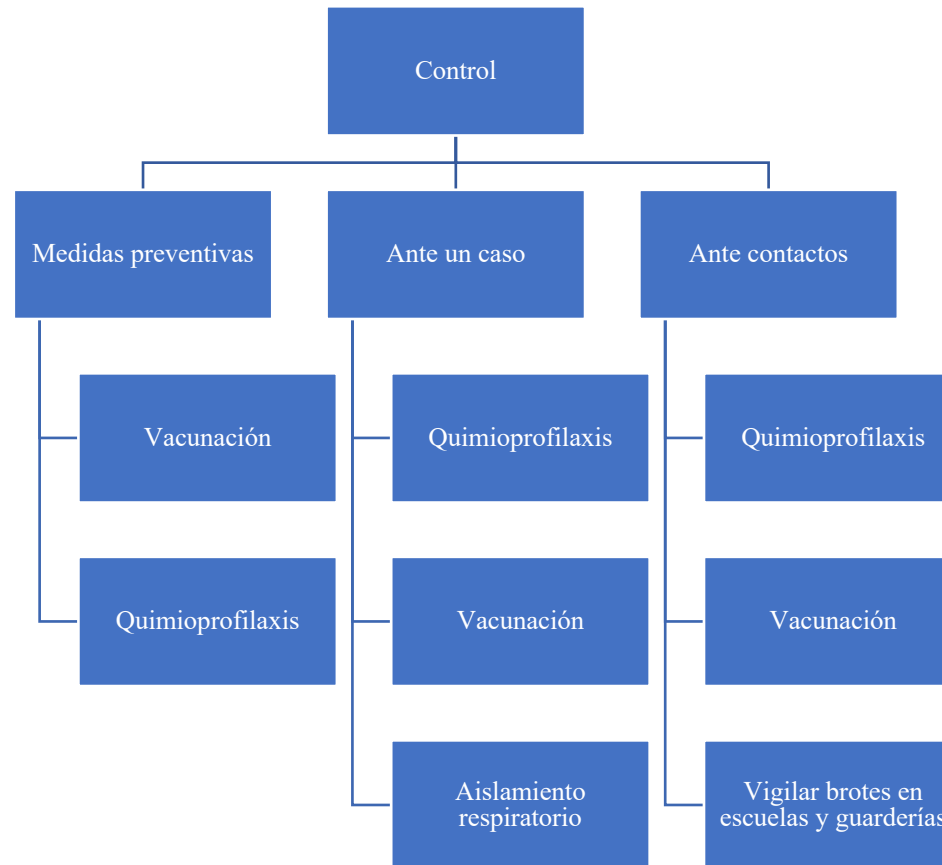
El 2% de los niños vacunados puede presentar reacciones sistémicas como fiebre y locales como eritema. Ambas suelen desaparecer en un periodo de 24 horas²⁶⁶.

Fig. nº 65. Protocolo de vigilancia de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*²⁶⁶).

Fig. nº 66. Protocolo de control de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*²⁶⁶).

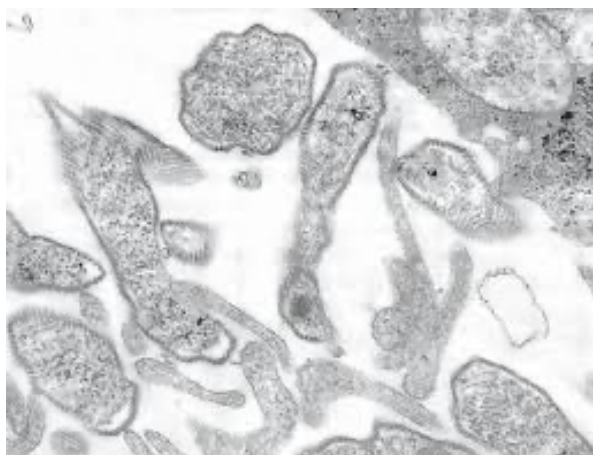
2.12. Parotiditis

2.12.1. Características de la infección

La parotiditis es una enfermedad causada por un virus que forma parte de la familia *Paramixoviridae* y género *Rubulavirus* los cuales poseen ARN con envoltura. El virus posee un serotipo con al menos 12 genotipos denominados de la letra A a la L²⁷⁶.

El reservorio natural del virus son los humanos, quienes lo diseminan a través de gotas de saliva o incluso aerosoles. Posee un periodo de incubación de 16 a 18 días, con uno de transmisibilidad que va de 2 días previo el inicio de las manifestaciones clínicas hasta 9 días luego de la instauración de la enfermedad^{276,277}.

Fig. n° 67. Microfotografía electrónica del virus causante de la parotiditis.



(Fuente: Hernández R. Análisis bioinformático de las proteínas HN y F del virus de la parotiditis y su relación con la clasificación basada en el gen SH. [Tesis]. Médico D.F.: Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; 2010).

Afecta usualmente a la población infantil (niños entre 5-9 años) con una sintomatología leve de remisión espontánea que se da a las dos semanas. Entre el 20 y 40% de los casos no desarrollan manifestaciones clínicas¹⁵⁴.

La enfermedad se caracteriza por la inflamación de las glándulas salivares (principalmente la parótida), puede afectar de forma subclínica a la población infantil y usualmente aparece en invierno o primavera, ya que tiene un carácter estacional¹⁵⁴. Aunado a lo anterior, entre sus signos y síntomas se pueden señalar^{276,277}:

- Fiebre.
- Cefalea.
- Malestar.
- Mialgia.

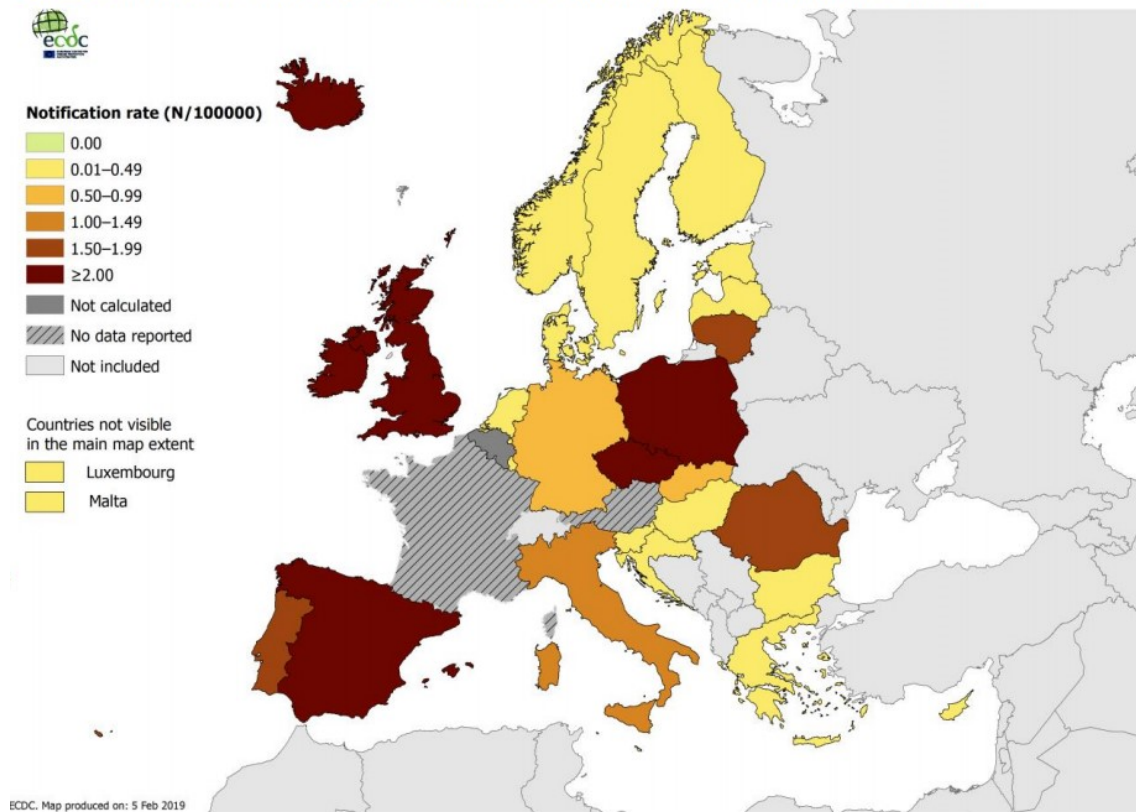
Las complicaciones se producen mayormente entre la población adulta, siendo la principal la orquitis (30%), meningitis (10%), la ooforitis (5%) y la pancreatitis (4%). La letalidad de esta enfermedad de valora en 1 por cada 10 mil casos²⁷⁶.

Tanto la infección natural como la vacunación confieren una inmunidad prolongada en los individuos, aunque se han señalado casos de reinfección. De acuerdo con esto, la vacuna ha sido señalada como la primera estrategia en la lucha contra la parotiditis²⁷⁶.

2.12.2. Epidemiología

La parotiditis circula en todos los lugares del mundo. En Europa, para 2017 fueron declarados unos 13 mil casos. En España surgen brotes epidémicos cada 3-5 años, con una incidencia anual de más de 4 mil casos a pesar de que la cobertura vacunal está por encima del 90% desde el año 1998²⁷⁶.

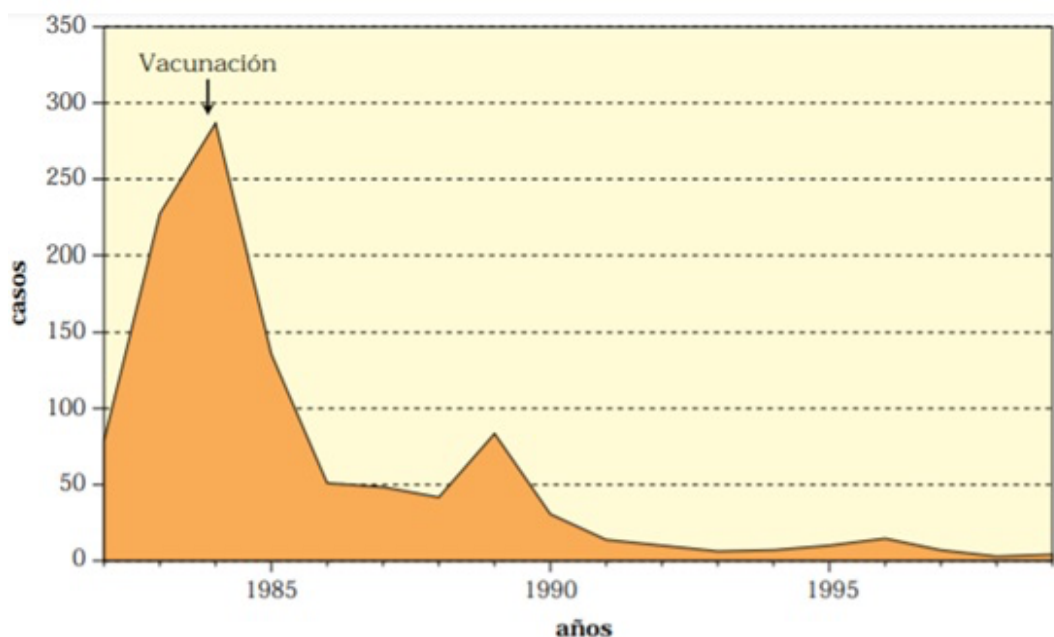
Fig. nº 68. Casos de parotiditis en Europa por cada 100 mil habitantes, 2017.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Parotiditis. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021).

Al incluirse la vacuna trivalente vírica en el esquema de inmunización para el año 1985 se logró un descenso drástico de la parotiditis, la cual se redujo en un 95% para 2012^{39,276}.

Fig. n° 69. Mortalidad de la parotiditis en España desde 1982 hasta 1999.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.12.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Diversos organismos internacionales, como la OMS, señalan como principal línea de acción frente a esta enfermedad la ejecución de un sistema de vacunación en donde se incluyan dos dosis de la vacuna SRP. No obstante, ello debe ir acorde a las necesidades y capacidades de cada país ya que muchos de ellos no priorizan esta enfermedad debido a su benignidad¹⁵⁴.

En España, la parotiditis es enfermedad de declaración obligatoria desde 1982. La vacuna se implementó en la década de los 60 del siglo XX en todo el territorio, y luego del desarrollo de la triple vírica (TV o SRP) esta se incluyó en los esquemas de vacunación (1981) para su aplicación antes de los 15 meses de vida. En 1995 se agregó una segunda dosis a los 11 años, la cual se modificó en 1999 para ubicarla entre los 3-6 años. Actualmente se administra la primera dosis al año y la segunda entre los 3 y 4 años^{276,277}.

Desde el establecimiento de la vacunación en España se ha utilizado la cepa Jeryl-Lynn, que se ha mostrado más efectiva que otras (con un promedio de 88% de efectividad después de administrarse dos dosis)²⁷⁶.

El estudio de Sáenz González et al.⁶⁴ demostró que la prevalencia de los anticuerpos frente a la parotiditis en una muestra de individuos de los 15 meses a 7 años era de 85%. Estos resultados indicaron que la población era todavía susceptible frente a la enfermedad, por lo cual los autores resaltaron como indispensable la administración de una segunda dosis. Esto fue corroborado por Gutiérrez et al⁷².

Siendo de virus vivos o atenuados, estas vacunas presentan una serie de reacciones adversas tales como: fiebre, encefalitis, trombocitopenia, reacciones alérgicas (principalmente al huevo), convulsiones, meningitis. Además, están contraindicadas en caso de que el paciente presente²⁷⁷:

- Enfermedad febril.
- Embarazo.
- Alergia al huevo.
- Deficiencias inmunitarias.
- Trombocitopenia.

En cuanto a las acciones de salud pública en España, las CCAA deben notificar los casos (confirmados, probables y sospechosos) ante el CNE mediante el RENAVE con una frecuencia semanal. Si se produce un brote, se enviará un informe final al finalizar en un rango de 3 meses al CNE²⁷⁶.

Si el número de casos amenaza con afectar zonas más amplias del territorio se deberán coordinar las acciones con el CNE y el CCAES. Este último sopesará si es necesaria la notificación ante el Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea y la OMS²⁷⁶.

Se debe tener en cuenta la importancia de la recogida de muestras de orina, sangre y saliva para confirmar el diagnóstico, incluyéndose el de líquido cefalorraquídeo en caso de sospecha de afecciones neurológica. También debe hacerse hincapié en la identificación de los genotipos circulantes²⁷⁶.

2.12.4. Panorama actual

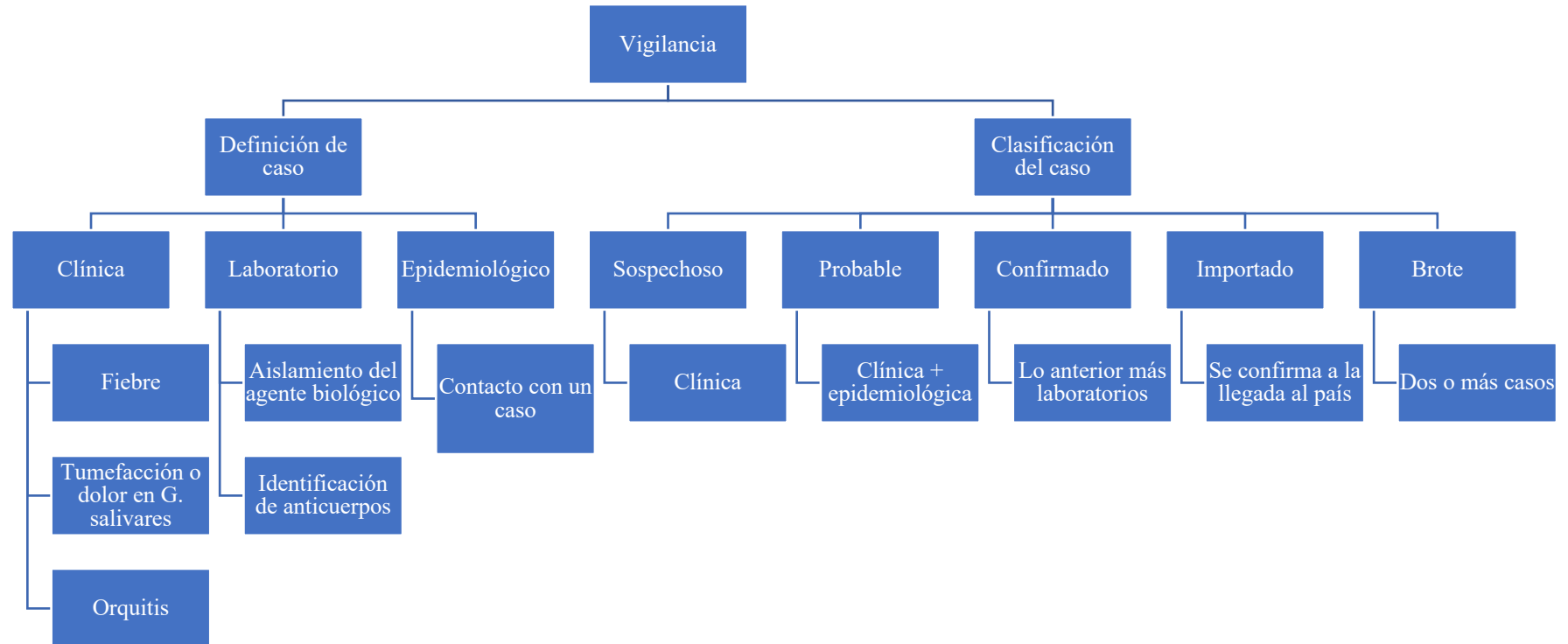
Desde el año 2004 la cobertura de la segunda dosis de TV (SRP) se ubicó por encima del 95%. No obstante, a pesar de esta situación durante el siglo XXI se ha producido múltiples brotes de parotiditis en las distintas comunidades autónomas. Ello responde a que la vacuna administrada confiere solo un 88% de inmunidad frente a la enfermedad, dejando un rango de susceptibles que pueden contribuir a la circulación del virus²⁷⁶.

Actualmente, en el territorio español se comercializan dos vacunas que contienen cepas atenuadas del virus: la trivalente o triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) y la tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)²⁷⁷.

García Rodríguez et al.²⁷⁸ apuntan al importante papel que tiene la atención primaria en la identificación y tratamiento de los casos de parotiditis. Ello se debe a que son los primeros en entrar en contacto con los mismos, por lo cual su entrenamiento y equipamiento es relevante para detener a tiempo la aparición de brotes.

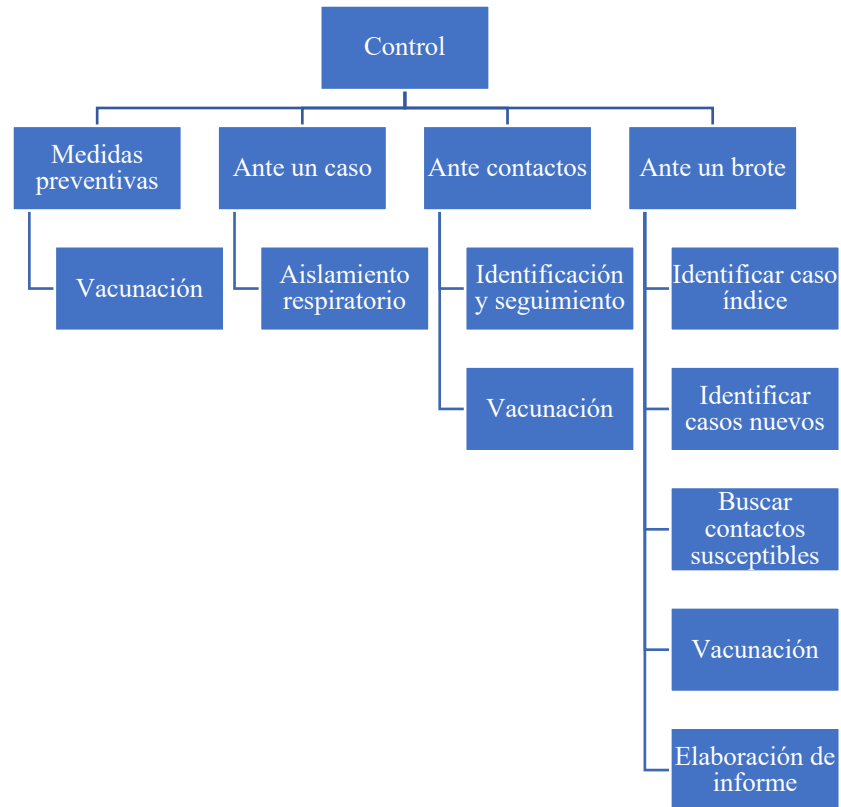
Por ello, para unificarse los criterios anteriores en el territorio se siguen unos protocolos de vigilancia y control de la parotiditis que son expuestos en las [Fig. nº70](#) y [Fig. nº71](#).

Fig. nº 70. Protocolo de vigilancia de la parotiditis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la Parotiditis²⁷⁶).

Fig. nº 71. Protocolo de control de la parotiditis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la Parotiditis²⁷⁶).

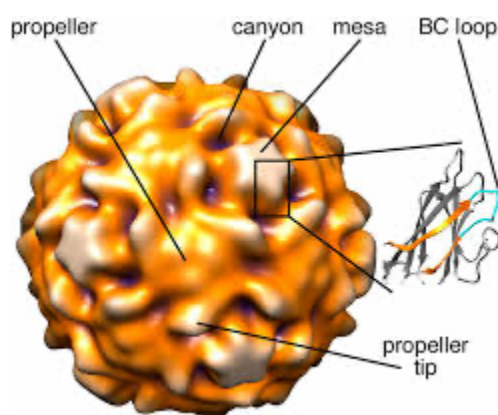
2.13. Poliomielitis

2.13.1. Características de la infección

La poliomielitis es una enfermedad causada por un virus de la familia *Picornavirus*, género *Enterovirus*; compuestos por ARN de unos 30 mm de diámetro, no poseen envoltura y son resistentes a diversas sustancias; poseyendo tres serotipos^{279,280}.

Esta enfermedad se transmite a través del contacto con cualquier tipo de secreciones del sistema respiratorio, heces, y fómites. Posee un periodo de incubación de entre 1 a 2 semanas, mientras que el de contagio varía de 2-3 días (aunque puede persistir en heces y orina hasta 40 días). Una vez se produce el contacto, el virus pasa de la orofaringe hasta el tracto intestinal, invadiendo y replicándose en los ganglios linfáticos desde donde se disemina al resto del organismo²⁷⁹.

Fig. nº 72. Representación del poliovirus.



(Fuente: Lin J, Cheng N, Hogle JM, Steven AC, Belnap DM. Conformational shift of a major poliovirus antigen confirmed by immuno-cryogenic electron microscopy. *J Immunol*. 2013 Jul 15;191(2):884-91).

Dependiendo de su neuro-virulencia, el virus puede:

1. Ser neutralizado por las defensas del organismo (90% de los casos).
2. Causar una *enfermedad menor* que consiste en la expresión de un cuadro sintomatológico inespecífico (hasta el 8%).
3. Desarrollar una *enfermedad mayor* en donde viaja hasta la médula espinal y el cerebro a través de los nervios periféricos (1%)^{279,280}.

Siguiendo con lo anterior se puede entonces distinguir entre dos grupos de manifestaciones clínicas²⁷⁹:

Tab. nº 20. Manifestaciones clínicas de la poliomielitis en infantes.

Enfermedad menor	Enfermedad mayor
Fiebre	Fiebre elevada
Vómitos	Cefalea
Diarrea	Vómitos
Cefalea	Dolor lumbar y cervical
Malestar general	Parálisis

(Elaboración propia, datos extraídos de Asociación española de pediatría²⁷⁹).

En los casos más graves, en donde el cuadro degenerativo de la poliomielitis no se detiene, se puede producir una poliomielitis espinal –con parálisis flácida de carácter asimétrico en tronco y extremidades, que desaparece con la fiebre; los músculos se atrofian y se pierde el reflejo tendinoso²⁷⁹.

El reservorio natural del virus son los humanos, por lo que es una enfermedad que puede erradicarse. Afecta principalmente a personas con trastornos en el sistema inmune, aquellos que padecen de malnutrición, mujeres embarazadas, población en contacto constante con el virus y quienes hayan sido intervenidos por amigdalotomía²⁷⁹.

La infección puede causar parálisis flácida asimétrica y ataca según los diferentes climas del planeta: si es cálido está presente todo el año, si el clima no lo es solo aparecen en otoño y verano²⁷⁹.

La poliomielitis no posee tratamiento, por ello es de suma importancia que se sigan las medidas preventivas siendo la primera la vacunación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en niños inmunodeprimidos la administración de la vacuna oral puede causar un cuadro neurológico similar al contagio de poliomielitis en estado salvaje, a lo cual se llama *poliomielitis asociada a vacuna*. Esta complicación aparece en 1 de cada 750 mil vacunados²⁷⁹.

2.13.2. Epidemiología

A partir del 2003 las distintas regiones del mundo se clasifican según la presencia de casos de poliomielitis, a saber²⁷⁹:

- Regiones libres de poliomielitis. Aquí se incluye a América (1994), el Pacífico Occidental (2000) y Europa (2002). Para obtener este estatus el país debe demostrar ausencia de casos de por lo menos 3 años y evidencia de que no existe circulación del virus de forma salvaje.
- Países endémicos. Afganistán, India, Nigeria, y Pakistán.
- Áreas epidémicas. Incluye regiones libres de la enfermedad pero que de vez en cuando reportan casos (usualmente importados). Tal fue el caso de países como Holanda y Bulgaria.

Fig. nº 73. Regiones del mundo libres de poliomielitis salvaje.

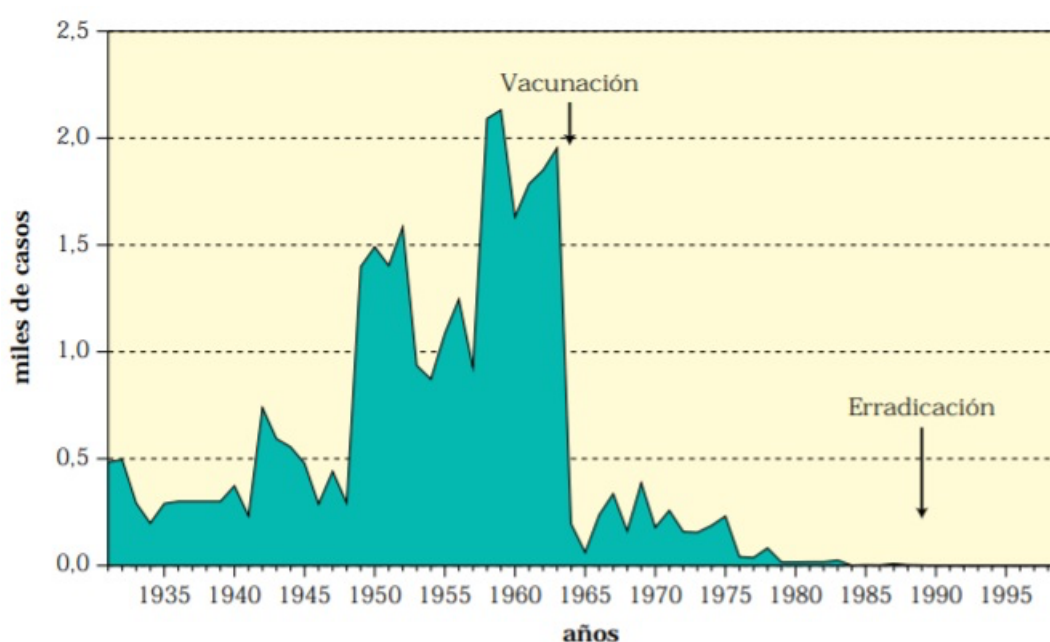


(Fuente: Asociación Española de Pediatría. Enfermedades prevenibles y vacunaciones: preguntas y respuestas. Poliomielitis. Editorial Boan SA; 2003).

En el año 1988 esta enfermedad se encontraba presente en 125 países, causando la parálisis de al menos 350 mil niños cada año. Tras el establecimiento de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI) en el año 2000 se logró que dos años después se reportaran alrededor de 1900 casos de poliomielitis en el mundo^{154,279}.

En España, se registraron diversos brotes de poliomielitis en la primera mitad del siglo XX (años 16, 30, 32 y 42), lo cual provocó que se convirtiera en enfermedad endémica con hasta 2 mil casos anuales. Luego de consolidarse el uso de las vacunas frente a la poliomielitis (VPO y VPI) en 1964 la mortalidad se redujo enormemente (de 1954 a 195). El último caso de esta enfermedad en España (expresada de forma salvaje) se dio en 1989^{39,279}.

Fig. n° 74. Morbilidad de la poliomielitis en España desde 1931 hasta 1999.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.13.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Desde la Asamblea Mundial (organizada por la OMS en 1988) se estableció el año 2000 como límite para la erradicación de la poliomielitis a nivel mundial. En este sentido, se establecieron una serie de estrategias destinadas a ello, las cuales comprendieron las siguientes^{279,281}:

- Alta cobertura vacunal en niños menores de 1 año con VPO (vacuna poliovirus oral).
- Programas destinados a la vigilancia de la parálisis flácida.
- Establecer sistemas de vigilancia epidemiológica.
- Consolidar estructuras que permitan la conservación de la cadena de frío, así como la realización de campañas masivas en poblaciones de riesgo.

Aunque estas medidas no significaron la erradicación del virus, su prevalencia disminuyó de forma drástica a nivel mundial. Lo anterior se debió en gran medida al fracaso de las campañas de vacunación masiva que buscaron implementarse, ya que ciertas regiones (como Asia y África) no contaban con los recursos necesarios para ejecutar dichas medidas de forma inmediata^{8,154,279}.

Como fue señalado, la vacuna es la principal herramienta para combatir esta enfermedad. Actualmente existen dos tipos de vacuna: la Salk (VPI) y la Sabin (VPO). La primera se patentó en 1952 y consiste en tres serotipos del virus (inactivados) que se administran de forma parenteral, otorgando gran y duradera inmunidad frente a la enfermedad^{279,281}.

La segunda está disponible desde 1961, utilizándose para ello virus vivos atenuados. Debido a que su administración enteral, replica el mecanismo de la infección salvaje provocando una eficaz inmunidad y producción de anticuerpos. La pauta de administración sugerida es de dos dosis de VPI y 3 de VPO²⁷⁹.

Según García-Onieva et al.²⁸² en una encuesta epidemiológica realizada en escuelas de Madrid, de 2.078 estudiantes en al menos 1.509 se encontraron anticuerpo contra algún serotipo de poliovirus. Las mayores tasas de inmunización se encontraron en quienes poseían más dosis administradas, lo cual probó la eficacia de las vacunas y sus refuerzos.

A pesar de estos beneficios, la VPO no puede administrarse en pacientes inmunodeprimidos y, como fue señalado con anterioridad, es propensa a generar poliomielitis vacunal. Este riesgo es resaltado por organismos internacionales como la OMS que, por un lado, incita a los países del mundo a continuar los esfuerzos en vacunación para erradicar esta enfermedad; y por otro, proponen la sustitución paulatina de la VPO por presentaciones inactivadas que eliminen los riesgos de producir brotes de poliomielitis en el mundo^{154,279}.

La poliomielitis es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España desde 1916. A partir de 1964 se implementaron programas de vacunación que ayudaron

a reducir enormemente las tasas de morbimortalidad en todo el territorio, produciéndose el último caso registrado en 1989 (año a partir del cual se considera esta enfermedad erradicada)³⁹.

Durante la década del 60 del siglo pasado el gobierno español mantuvo una postura poco favorable al establecimiento de una vacunación sistemática contra el poliovirus, lo cual se denota en la prensa de la época²⁸³.

En el año 1977 se elaboró en España el *Plan de actuaciones necesarias para la consecución del certificado de erradicación de la poliomiélitis* a cargo del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). En este se plantearon los siguientes objetivos²⁸⁴:

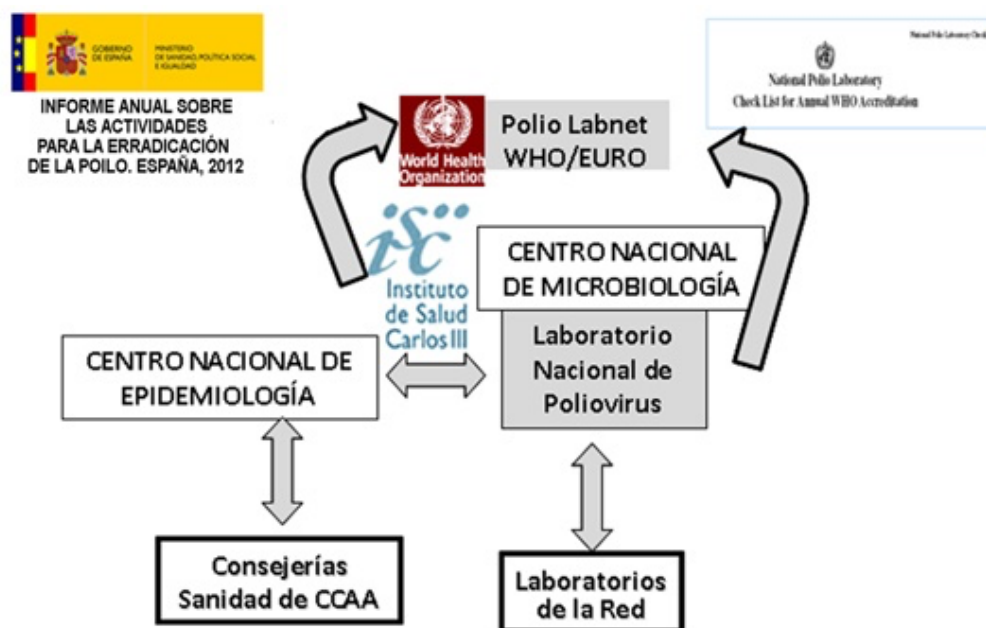
- Obtener altas coberturas vacunales.
- Consolidar un sistema eficaz de vigilancia de la poliomiélitis.
- Reducir los riesgos de infección.
- Establecer un protocolo de actuación ante los casos.

Al año siguiente de creada la estrategia anterior se implementó el *Plan de Erradicación de la Poliomiélitis en España* (PEP), designándose al Centro Nacional de Microbiología (CNM) como la principal institución para recibir las muestras del virus – denominándose desde entonces como un Laboratorio Nacional de Poliovirus frente a la OMS^{284,280}.

Gracias a este plan y a las diversas campañas de inmunización frente a esta enfermedad que se ejecutaron en el territorio fue posible un increíble descenso de su incidencia. Sin embargo, autores como Trallete et al.²⁸⁵ señalan la importancia de hacer seguimiento a las estrategias preventivas, pues si bien el poliovirus no circula de forma salvaje en el país, la población sigue siendo susceptible a su contagio.

Aun así, la efectividad de las campañas de vacunación antipolio implementadas por el gobierno español durante el siglo XX (basadas en la antipolio oral) fue expuesta por Tuells et al²⁸⁶. Estos autores apuntaron que el éxito de estas no residió solo en la eficacia de la inmunización sino en la amplia participación ciudadana.

Fig. nº 75. Organización de la vigilancia en España de la parálisis flácida aguda.



(Fuente: Trallero G, Cabrerizo M, Avellón A. Papel del Laboratorio Nacional de Poliovirus en el Programa de erradicación y vigilancia de la poliomielitis. Rev. Esp. Salud Pública [Internet]. 2013 oct; 87 (5): 471-479).

2.13.4. Panorama actual

A nivel mundial se declaró la erradicación de la cepa 2 del virus (2015) y de la cepa 3 (2019), quedando en circulación el poliovirus tipo 1; junto con la alarmante aparición de casos de polio asociada a la vacunación⁸.

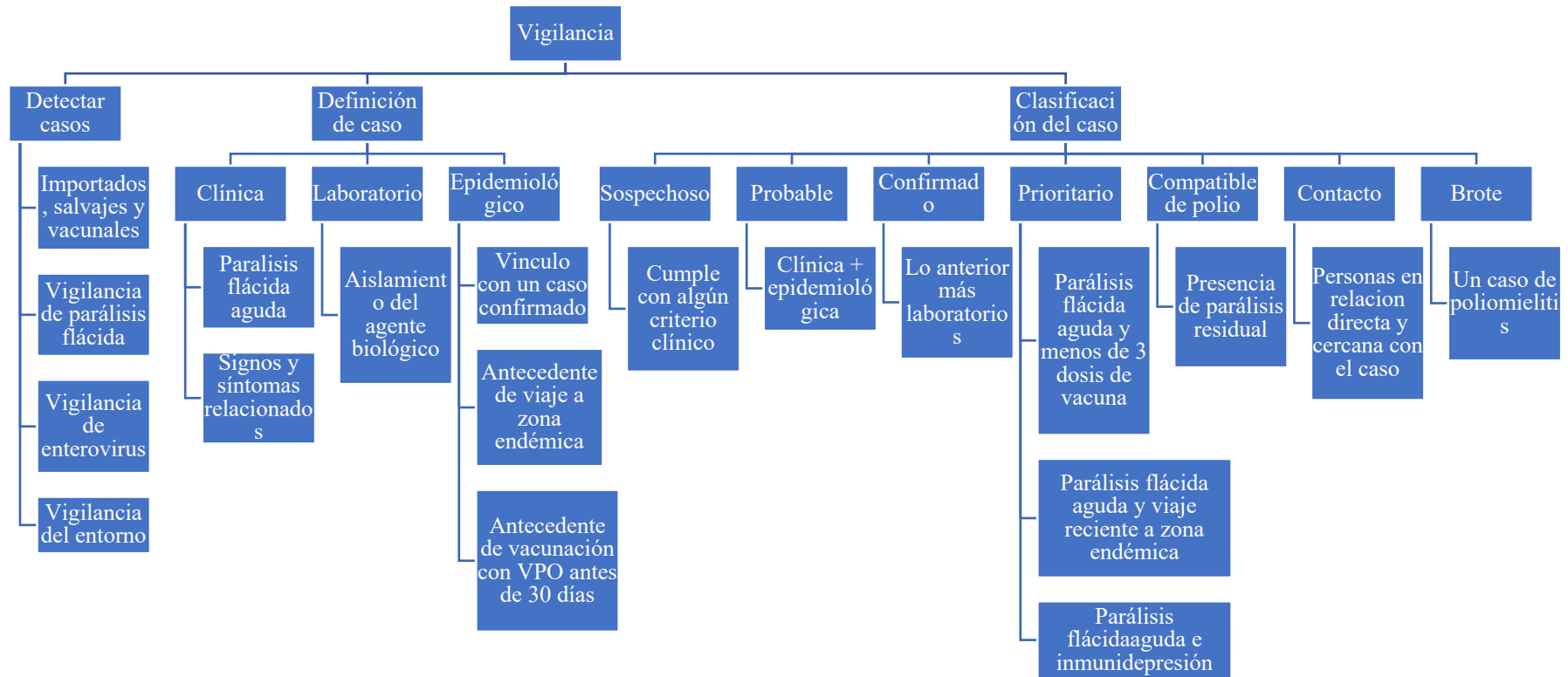
Desde el año 2004 se administra en el territorio español la vacuna inyectable contra la polio, la cual se combina con la administración de la antipolio oral. Con respecto a la eficacia de esta combinación Plans Rubió et al.²⁸⁷ determinaron en una muestra de más de mil infantes que se obtiene una protección contra el poliovirus I y II de más del 90%, aunque aquella frente al tipo III se mantiene baja (menos del 75%).

En España se encuentra disponible la vacuna inactivada (VPI) en compuestos combinados, específicamente en la hexavalente (difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, tétanos y tosferina) y en la Tdpa-VPI (tétanos, difteria, tosferina acelular+

polio inyectable). El esquema de vacunación contempla dos dosis de hexavalente, dos de refuerzo (una con la vacuna anteriormente nombrada y otra con DTPa-VPI o Tdpa-VPI). También se encuentra una presentación monocomponente que se administra en viajeros internacionales⁸.

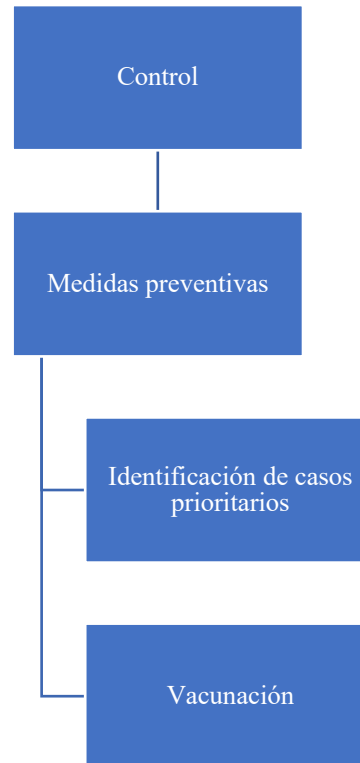
El sistema de vigilancia descrito con anterioridad sigue manteniéndose hoy día, aplicándose una serie de protocolos de actuación para la vigilancia y control de la poliomielitis que sin descritas en las Fig. nº 76 y Fig. nº 77.

Fig. nº 76. Protocolo de vigilancia de la poliomielitis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la poliomielitis²⁸⁰).

Fig. nº 77. Protocolo de control de la poliomielitis en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la poliomielitis²⁸⁰).

2.14. Tifus

2.14.1. Características de la infección

Las bacterias pertenecientes al género *Rickettsia* - bacterias gramnegativas de pequeño tamaño que se ubican en artrópodos hematófagos- causan un conjunto de enfermedades que se conocen con el nombre de *rickettsiosis*. En dicho grupo se incluye la fiebre manchada, la fiebre Q y el tifus, del cual se hablará en esta sección^{288,289}. Una clasificación completa de estas afecciones se presenta en el anexo nº 12.

La característica principal que comparten es que son transmitidas a través vectores, principalmente artrópodos que provienen de diversos animales en contacto cercano con los seres humanos. Entre sus tipos principales se pueden señalar el tifus exantemático o epidémico (conocido en España como tabardillo) y el tifus murino o endémico^{290,291}.

El *tifus exantemático* es causado por *Rickettsia prowazekii* agente cuyo reservorio natural son los propios humanos. Este entra al organismo del susceptible a través de lesiones en la piel que fungen como puerta de entrada para las heces del piojo corporal (*Pediculus humanus corporis*) que transmite la bacteria²⁹⁰.

Fig. nº 78. *Pediculus humanus corporis* vector del tifus epidémico.



(Fuente: Durden LA. Lice (Phthiraptera). Mullen GR, Durden LA, editores. Medical and Veterinary Entomology. 3era edición. Cambridge, USA: AcademicPress; 2019).

El tifus epidémico posee un periodo de incubación alrededor de 7 o 14 días. Después de pasado este tiempo puede evidenciarse las siguientes manifestaciones clínicas²⁹⁰:

- Fiebre (durante al menos 2 semanas).
- Cefalea intensa.
- Postración.
- Máculas rosadas que aparecen entre el 4º y 6º día y que pueden tornarse maculopapulares.
- Esplenomegalia.

El diagnóstico del tifus epidémico se basa en la recolección de las características clínicas del caso, acompañado de una biopsia del eritema para detectar los microorganismos presentes en ella, pruebas serológicas (como la PCR) y el análisis de las condiciones de vida del individuo. Esto último responde a que la enfermedad se relaciona con una mala higiene o entornos marcados por el hacinamiento^{39,290}.

Para el tratamiento de esta enfermedad se emplea la Doxiciclina o Cloranfenicol hasta evidenciarse mejoría en el estado del paciente. Sin embargo, debe mantenerse estricta vigilancia sobre ellos, monitorizando la administración de líquidos por vía parenteral ya que existe el riesgo de causar edema cerebral o de pulmón²⁹⁰.

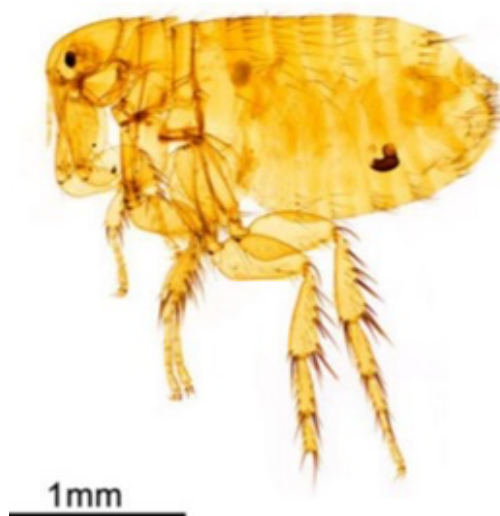
Si esta enfermedad no es tratada a tiempo puede generarse diversas complicaciones entre las que se encuentran²⁹⁰:

- Hipotensión arterial.
- Colapso vascular.
- Insuficiencia renal.
- Encefalitis.
- Equimosis con gangrena.
- Neumonía.

En algunos casos suele desarrollarse, años después, la enfermedad de Brill-Zinsser cuando fallan las defensas de la persona infectada. Esta cursa con síntomas parecidos a los descritos con anterioridad, pero de forma más leve y no necesitan de infestación de piojos humanos para manifestarse. No obstante, al presentarse puede generar que se transmita la enfermedad a otras personas ya que los piojos pueden contaminarse con la bacteria²⁹⁰.

En cuanto al *tifus endémico* o murino, este es causado por *Rickettsia typhi*, microorganismo que se transmite principalmente a través de las heces de las pulgas que habitan en animales como gatos o roedores. Entre ellas la principal es la *Xenopsyllacheopsis* o pulga de la rata^{288,290,292}.

Fig. nº 79. Imagen de *Xenopsyllacheopsis*, vector principal del tifus murino.



(Fuente: Caballero Y, Gómez A, Meléndez M, Vargas A. Tifus murino: generalidades. *Artrópodos y Salud*. 2016; 3 (1): 37-42).

Posee una etapa de incubación que dura aproximadamente 10 días (variando entre 6 y 18), después del cual se identifican las siguientes manifestaciones²⁹⁰:

- Cefalea.
- Escalofríos.
- Fiebre.
- Exantema.

Su diagnóstico y tratamiento (a partir de la doxiciclina) son los mismos que los indicados para el caso del tifus epidémico^{288,291,292,293}.

Aunque se encuentran ampliamente distribuidas, el diagnóstico de estas enfermedades es raro debido a que sus efectos están infravalorados²⁸⁹. Pether et al.²⁹⁴ reportan un caso de tifus murino que causó fallo multisistémico y finalmente la muerte a los 14 días del inicio de la enfermedad por su abordaje ineficaz y obstáculos para su diagnóstico.

Esto último es apuntado también por Bernabeu-Wittel et al.²⁹⁵, quienes señalaron que este tipo de tifus debe incluirse como opción al investigarse casos de fiebres de duración intermedia (7-28 días) sin origen desconocido. Esta inclusión responde a que muchas veces los facultativos no toman en consideración esta enfermedad, que se encuentra actualmente infravalorada. Esto es apoyado por Fraile et al.²⁹⁶, Miguélez et al.²⁹⁷.

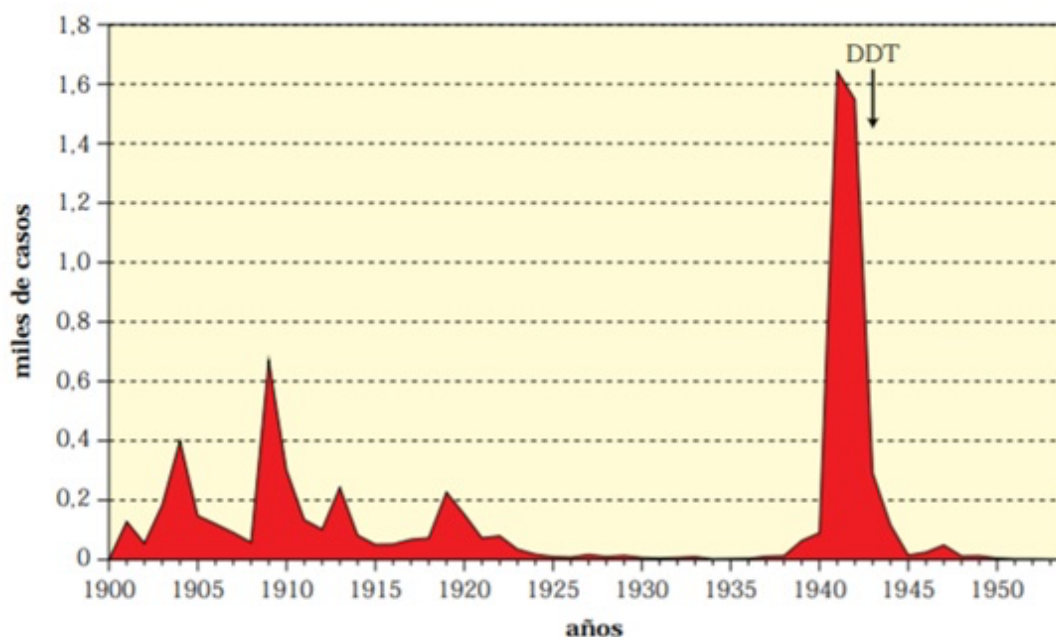
2.14.2. Epidemiología

El tifus endémico se ubica en zona costeras con climas templados, describiéndose con asiduidad en regiones como México, USA, el Sudeste Asiático, Grecia, Australia y España²⁹³.

El tifus epidémico pocas veces produce la muerte en menores de diez años. Sin embargo, la tasa de mortalidad va aumentando a medida que lo hace la edad, lo cual eleva hasta el 80% las probabilidades de fallecer a casusa de esta enfermedad en pacientes mayores de 50 años²⁹⁰.

En España, era frecuente la aparición de brotes de tifus epidémico durante la primera mitad del siglo XX. Sin embargo, al descubrirse su vector fue posible la disminución de la incidencia de esta enfermedad, aunque se evidenció una elevación en los casos para el periodo comprendido entre 1939 y 1944 (produciendo más de 3 mil muertes) y que logró erradicarse en 1953 con el uso del DDT (dicloro difenil tricloroetano)³⁹.

Fig. nº 80. Mortalidad del tifus exantemático en España desde 1900 a 1954.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000)

Para el año 1939, al finalizar la Guerra Civil, España experimentó una gran epidemia de tifus exantemático. Sin embargo, la primera medida del gobierno fue ocultar la existencia y alcance de esta, pues de esta forma no se dejaban entrever las pobres condiciones sanitarias del país²⁹⁸.

A partir de entonces todas las medidas adoptadas por el Estado tuvieron un cariz propagandístico que buscó más la exaltación de la élite gobernante que asegurar la eficacia de estas medidas. Así, se llevó a cabo un Congreso de la Sección Femenina en 1949 en donde se formaron mujeres para realizar tareas de despiojamiento en los niños, y desde la entidad Auxilio Social se comenzó la dotación gratuita de jabón para aumentar la higiene de la población²⁹⁸.

Adicionalmente, se establecieron campañas que se abocaban al aseo de indigentes (adultos y niños) que llevaba desde el rapado del cabello hasta su recogida de las calles para “limpiarlas”²⁹⁸.

Con estas medidas se exaltaba el hecho de que la responsabilidad de prevención de la enfermedad era materia exclusiva de los individuos, quienes, a pesar de lo contextos inestables y empobrecidos en los que vivían, debían velar por la contención de la enfermedad²⁹⁸.

2.14.4. Panorama actual

Desde que se descubrieron los vectores causantes de los distintos tipos de tifus se implementaron estrategias de desinfección en los lugares afectados y se incentivó la práctica del despiojamiento. Esto llevó a que en la actualidad el tifus tenga una aparición esporádica³⁹.

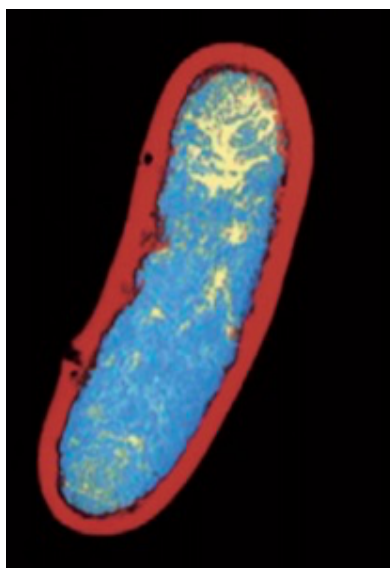
2.15. Peste

2.15.1. Características de la infección

La peste es una enfermedad producida por la bacteria *Yersinapestis*, un bacilo anaeróbico facultativo, gramnegativo, que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*^{120,299,300}. Se presenta en tres tipos³⁰¹:

- Antigua. Ubicada en África, Rusia (sureste) y Asia (parte central).
- Medievalis. Identificada en el mar Caspio.
- Orientalis. Presente en Asia y en el hemisferio Occidental; considerándose la más virulenta.

Fig. nº 82. Microfotografía de *Yersinapestis*.



(Fuente: Sánchez M, Castao AM, del Valle Loarte P, Joya Seijo D. Infecciones por *Yersinia*. *Medicine*. 2006; 9(53): 3449–3455).

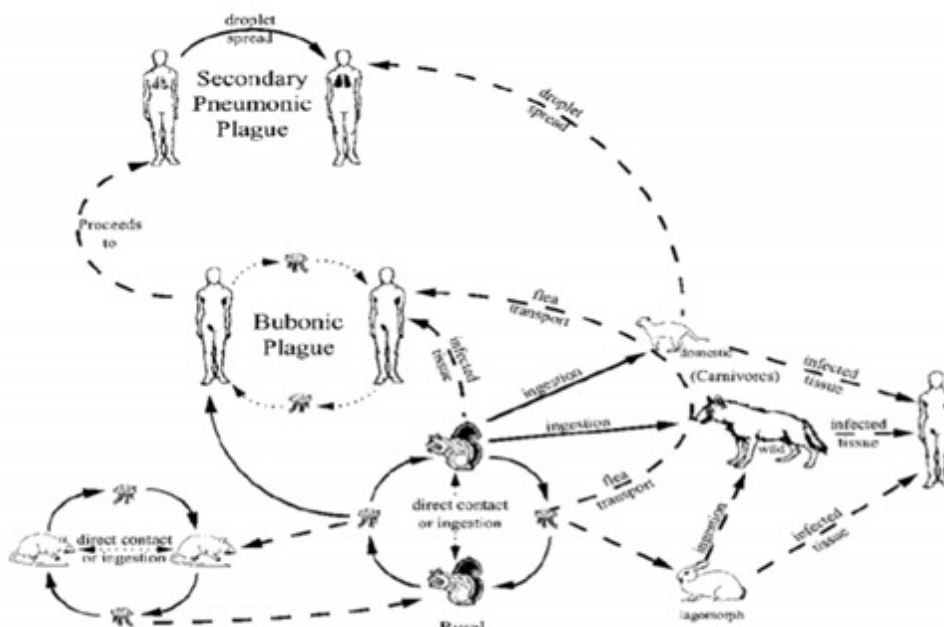
Esta enfermedad se transmite a través de las pulgas infectadas que pican a los humanos (*Xenopsyllacheopsis* o *Pulexirritans*), la cuales adquieren el bacilo de su reservorio natural: los roedores silvestres. Adicionalmente, puede contraerse al tocar, inhalar o deglutir otros materiales infectados^{120, 300,301}.

La peste se puede clasificar en³⁰¹:

- Peste bubónica. Es la presentación más común, cursa con linfadenitis en los ganglios que se encuentran cerca de la zona de picadura –la cual forma una pústula en el 10% de los casos. Si no es tratada a tiempo sus probabilidades de causar la muerte ascienden hasta el 50%
- Peste septicémica. Sucede cuando la infección se disemina en el organismo mediante el torrente sanguíneo. Esta modalidad es letal sin tratamiento.
- Peste neumónica. Se produce después de la fase anterior o por inhalación del agente causal. Al llegar el bacilo a los pulmones es posible que éste se transmita de persona a persona. Causa la muerte del afectado si no se trata al momento.

La peste posee un periodo de incubación de entre 1 a 7 días, variando su transmisibilidad según el tipo de peste. Si es a través de las pulgas, estas pueden mantenerse como infecciosas durante meses; si es por contacto directo con las secreciones de los bubones pues es mientras estas estén presentes, en cambio la neumónica se transmite casi inmediatamente, sobre todo en lugares donde prevalece el hacinamiento^{120,301}.

Fig. nº 83. Diagrama expresando el mecanismo de contagio de la peste.



(Fuente: Gómez E. *Yersinapestisy la peste bubónica*. [Tesis de grado]. Torreón Coahuila: Universidad Autónoma Agraria “Antonio Narro”, Unidad Laguna, División Regional de Ciencia Animal; 2011).

Los signos y síntomas que se evidencian con esta enfermedad se distinguen según el tipo de peste y son presentados en la Tab. nº21^{120, 301}.

El diagnóstico de la enfermedad debe hacerse lo más pronto posible para reducir el riesgo de muerte y la posibilidad de que se aumenten los casos. Consiste en la toma de diversas muestras (sangre, esputo y del ganglio inflamado) para el cultivo del patógeno, y la identificación de anticuerpos^{120, 301}.

El tratamiento debe iniciarse dentro de las primeras 15 horas del contagio, y consiste en la administración de diversos antibióticos entre los cuales se puede elegir la estreptomicina, tetraciclina, cloranfenicol, sulfamidas o fluorquinolonas^{120,301}. El protocolo de actuación ante la administración de antibioticoterapia para enfrentar esta enfermedad se presenta en el Anexo nº 13.

Tab. nº21. Manifestaciones clínicas de la peste.

	Peste bubónica	Peste septicémica	Peste neumónica
Manifestaciones clínicas	Fiebre	Fiebre	Tos
	Malestar general	Vómitos	Dificultad respiratoria
	Escalofrío	Nauseas	Hemoptisis
	Mialgia	Dolor abdominal	
	Cefalea	Diarrea	
	Bubones (inflamación dolorosa de los ganglios linfáticos)	Hipotensión	
		Disfunción multiorgánica	

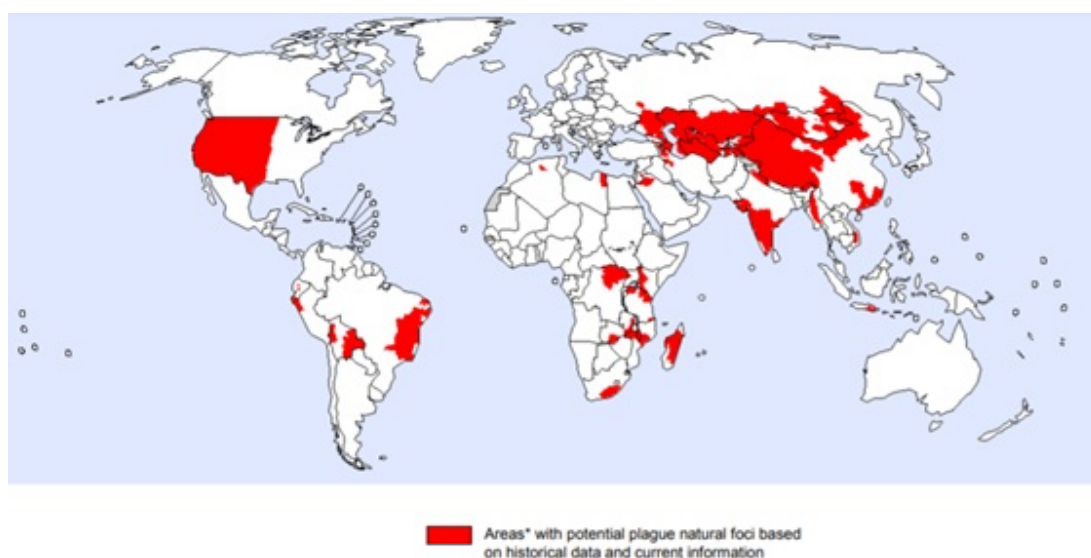
(Elaboración propia, datos extraídos de Ministerio de Sanidad y Consumo¹²⁰ y Centro Nacional de Epidemiología³⁰¹).

2.15.2. Epidemiología

A nivel mundial persisten zonas endémicas de la enfermedad que aumentan el número de sus casos de acuerdo con las condiciones climáticas (como un aumento en la temperatura que ayuda a la proliferación de los roedores)³⁰¹.

Entre las áreas endémicas se pueden resaltar países africanos (Kenia, República Democrática del Congo), asiáticos (India, Vietnam), y americanos (Brasil y Perú). En total 42 países se consideran con presencia endémica de esta enfermedad¹²⁰.

Fig. nº 84. Focos naturales de peste a nivel mundial según la OMS, 2016.

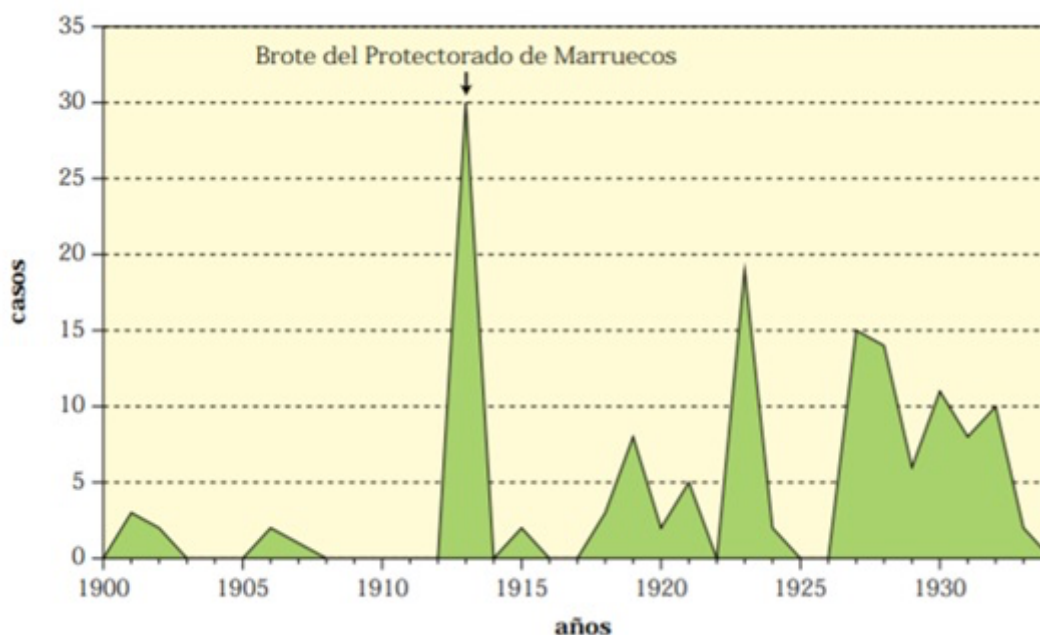


(Fuente: Organización Mundial de la Salud. Distribución mundial de focos naturales de peste, a fecha de marzo de 2016. Ginebra: OMS; 2016).

Durante el siglo XX se presentaron las últimas epidemias de peste en Europa: París (1920) y Córcega (1945). Desde entonces se han registrado casos esporádicos de la enfermedad, estimándose que en el 2003 se notificaron unos 2 mil casos y al menos 100 fallecidos¹²⁰.

Gracias a las diversas medidas sanitarias e higiénicas que se emplearon en Europa para detener el avance de esta enfermedad, en España se redujeron enormemente sus casos para el siglo XX. Por tal razón, desde 1935 no se han presentado casos de peste en el territorio.

Fig. nº 85. Mortalidad de la peste bubónica en España de 1900 a 1934.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.15.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Para luchar contra esta enfermedad es vital seguir estrategias destinadas hacia conservar la higiene y mantener al mínimo la cantidad de vectores (piojos y pulgas) que puedan estar contaminados, así como sus reservorios. Así mismo, se recomienda que los viajeros internacionales provenientes de zonas endémicas sean aislados para vigilar de cerca la aparición de cualquier signo o síntoma sugestivo de la enfermedad¹²⁰.

Durante la primera mitad del siglo XX se empleó la vacunación contra la peste, empleando virus atenuados en una sustancia que se llamó EV76. Sin embargo, debido a que esta no generaba inmunidad frente a la infección por *yersinia* se abandonó su uso. A esto contribuyó el riesgo de que se emplearan estos compuestos como armas biológicas en guerras^{300, 301}.

Durante el siglo XX se produjeron pequeños brotes en las áreas señaladas a continuación, y los últimos casos de peste en el territorio español se identificaron para año 1933³⁹:

- Marruecos en 1913.
- Málaga en 1923.
- Canarias en los años 1930, 1932 y 1935.
- Barcelona en 1931.

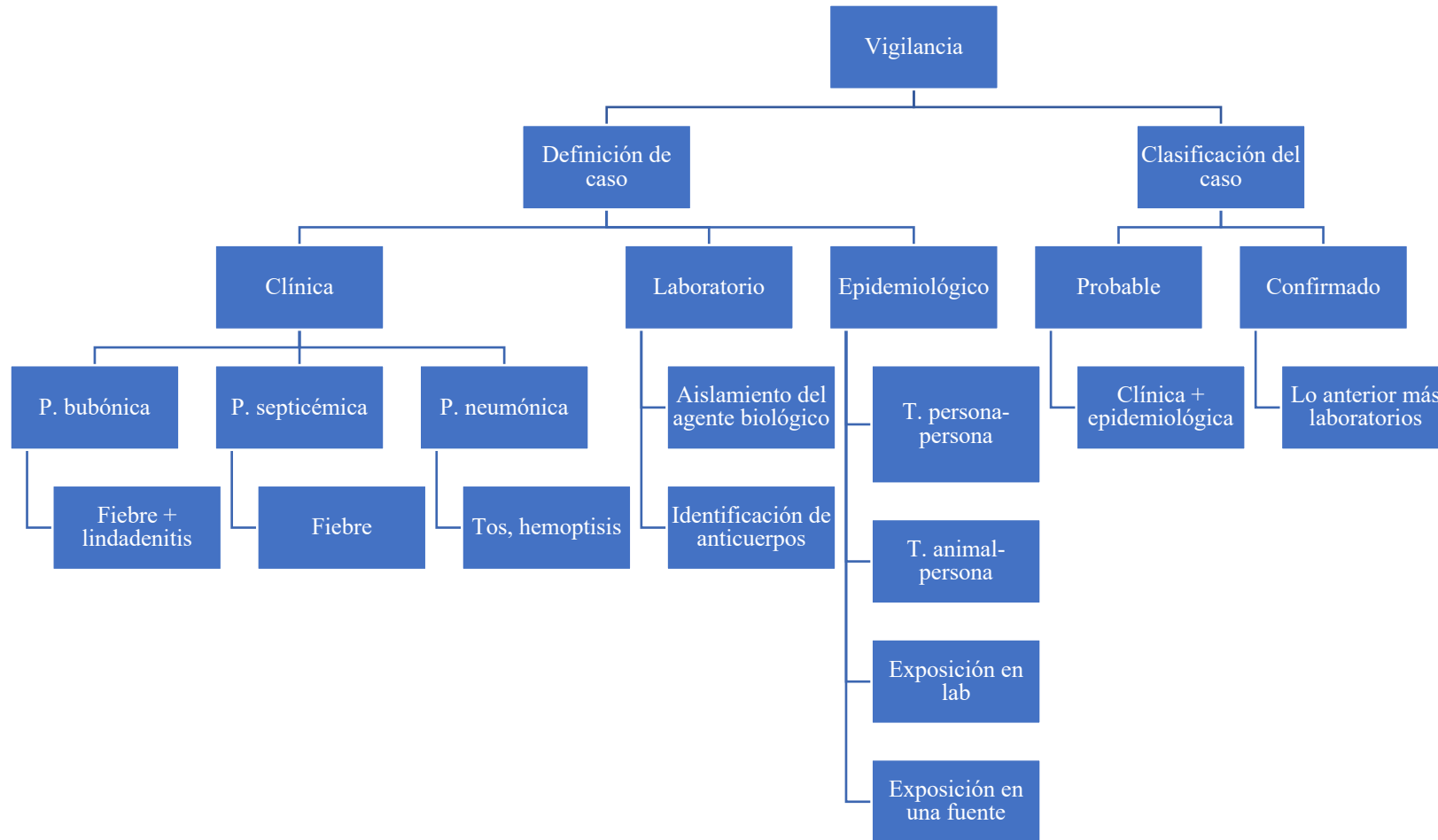
En España, esta enfermedad es de declaración obligatoria desde el año 1817, señalándose la necesidad de aislar a los enfermos en la Convención Sanitaria Internacional de Venecia del año 1892^{39, 302}.

En este sentido, a nivel de salud pública las CCAA deben informar los casos confirmados o probables ante el CCAES y el CNE. A partir de esta acción se consolidarán las estrategias de prevención y control a seguir, valorándose la notificación ante la OMS y el Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea³⁰¹.

2.15.4. Panorama actual

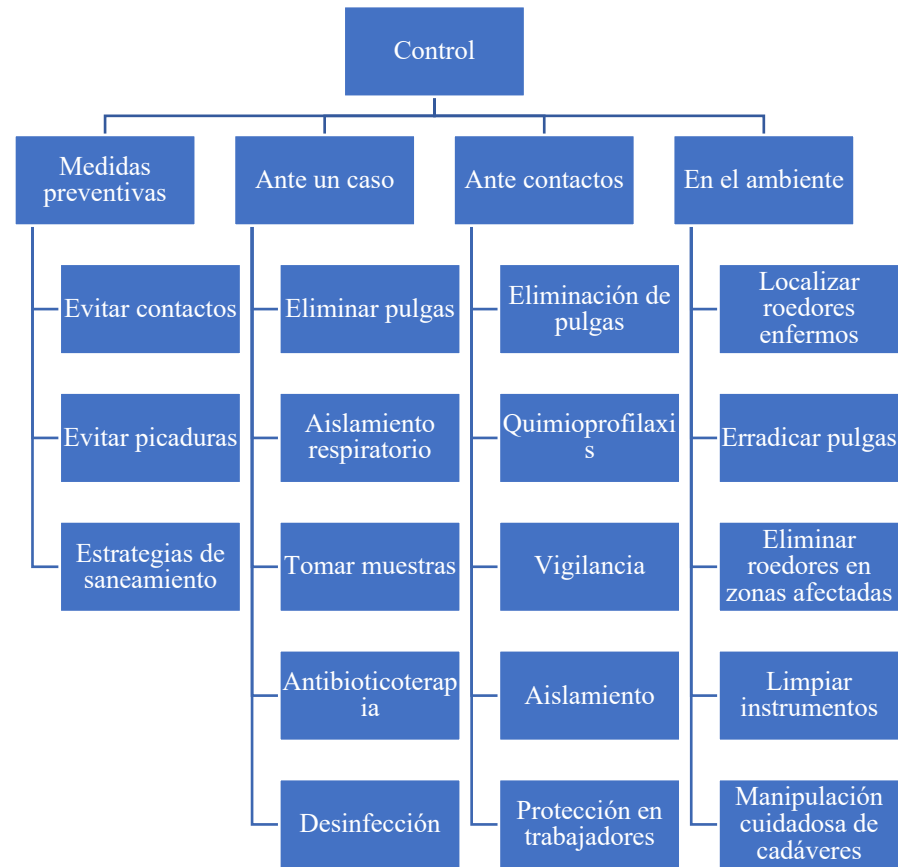
A pesar de la ausencia de casos de peste en España, la Red de Vigilancia Epidemiológica propone un protocolo de acción frente a la aparición de esta enfermedad, expresada en las figuras presentadas a continuación.

Fig. nº 86. Protocolo de vigilancia de la peste en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la Peste³⁰¹).

Fig. nº 87. Protocolo de control de la peste en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de la Peste³⁰¹).

2.16. Viruela

2.16.1. Características de la infección

La viruela es causada por un virus perteneciente a la familia *Poxviridae*, subfamilia *Chordopoxvirinae*, género *Orthopoxvirus*, llamado *Variola virus*. Posee una estructura compleja, contiene ADN bicatenario³⁰³.

Se cree que la viruela se originó en África y de allí se expandió por el mundo a través de comercio, la colonización y las cruzadas; llegando al continente americano con las expediciones españolas y portuguesas³⁰⁴.

El virus se adquiere de las costras de los enfermos, o de los fómites contaminados por gotas provenientes del aparato respiratorio al toser o estornudar. Al contacto, pasa a la orofaringe y de allí a los ganglios linfáticos, provocando una viremia en latencia durante 4-14 días que posteriormente provoca la aparición de las pápulas características de la enfermedad^{303, 305}.

Fig. nº 88. Erupciones cutáneas causadas por la viruela.



(Fuente: Carrada Bravo T. La viruela: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Piel*. 2003; 18 (5): 240-251).

El periodo de contagiosidad varía de 7 a 10 días desde el inicio de la infección, estando en alto riesgo los integrantes del grupo familiar y el personal sanitario. En el periodo temprano de la enfermedad el virus puede detectarse en las lesiones cutáneas, en la orina y en las excreciones conjuntivales. En individuos inmunocompetentes se desarrollan anticuerpos durante la primera semana de la infección^{303, 305}.

Después del contacto se evidencian las siguientes manifestaciones clínicas^{303, 304}:

- Fiebre.
- Cefalea.
- Dolor lumbar.
- Vómitos.
- Exantema.
- Erupciones en la cavidad bucal.

Después de los 3 días comienzan a aparecer lesiones cutáneas en todo el cuerpo que pueden llegar hasta los 6 mm diámetro. Usualmente permanecen durante máximo 8 días, luego se producen costras que se desprenden a la semana siguiente. Puede causar la muerte por toxemia, debido a la gran existencia de complejos antígeno-anticuerpo³⁰³.

Su tratamiento consiste en poner de inmediato al enfermo en cuarentena (en una habitación con presión negativa), realizar aislamiento respiratorio, mantener una adecuada alimentación, hidratación y limpieza de los ojos (con ácido bórico). Estas medidas se usan para mitigar los efectos negativos de la enfermedad, pues no existe tratamiento certero³⁰³.

Tras diversos estudios se estipuló la clasificación de los tipos de viruela en diferentes categorías^{303, 305}:

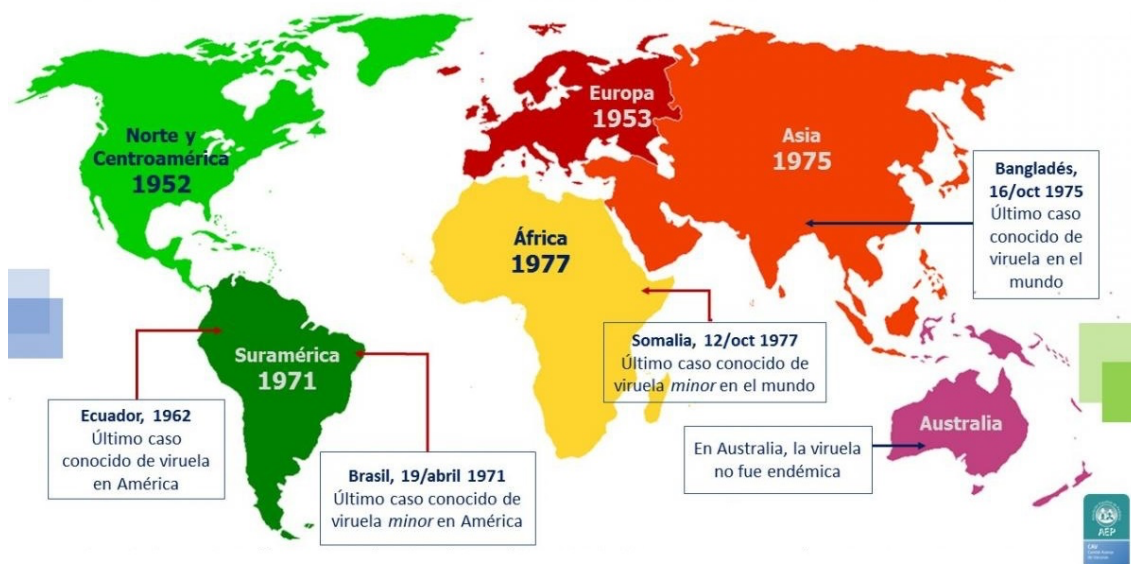
- Viruela clásica o mayor. La forma más común, se expresó en el 90% de los casos, teniendo una mortalidad de hasta 30%.
- Viruela moderada. Se presentó en el 30% de las personas vacunadas (2% entre las que no), produciendo lesiones cutáneas escasas y con una mortalidad disminuida –aunque en el caso de los no vacunados ésta alcanzó hasta el 97%.
- Viruela hemorrágica. Se presentó en menos del 3% de los infectados, con una mortalidad elevada ya que causaba la muerte de los infectados en menos de una semana.
- Viruela sin erupción. Se expresaba en vacunados que estaban en contacto directo con los enfermos y también en lactantes. Debido a que presentan inmunidad, la enfermedad cursa de forma asintomática.
- Viruela menor. Se llama así a la expresión casi benigna de la enfermedad, la cual poseía solo 1% de mortalidad.

La viruela puede desarrollar múltiples complicaciones, tales como: presencia de cicatrices en la piel (presentes en el 80% de los sobrevivientes), ceguera (1%), artritis (2%), encefalitis (1%)³⁰³.

2.16.2. Epidemiología

En la 33ª Asamblea Mundial de la Salud que se llevó a cabo el 8 de mayo de 1980 se declaró erradicada la viruela a nivel mundial. Hasta entonces, en Europa para el siglo XVIII la viruela causó alrededor de 400 mil muertes anuales sobre todo entre la población infantil; mientras que en siglo XX fue la causa de muerte de al menos 300 millones de individuos alrededor del planeta^{304, 306, 307}. En el Anexo nº 14 se muestra la letalidad de esta enfermedad según los datos de la OMS en distintas partes del mundo.

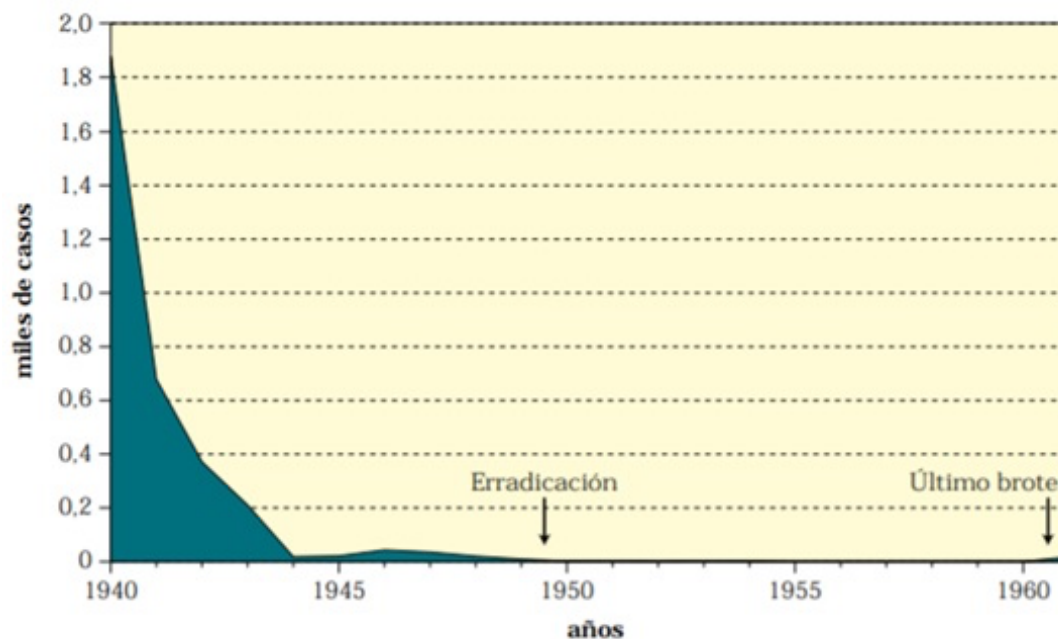
Fig. nº 89. Últimos casos conocidos de viruela en el mundo y año de erradicación por continente.



(Fuente: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Hace 40 años desde la erradicación de la viruela. 14 de mayo del 2020).

En el siglo XX se produjeron unas 5 mil muertes anuales por viruelas en España. El último brote de viruela registrado en España se dio en 1961 en dos familiares (una niña y un adulto) provenientes de India, infectados a pesar de tener carta de vacunación desde 1959^{39, 308}.

Fig. nº 90. Mortalidad de la viruela en España desde 1949 hasta 1961.



(Fuente: Navarro García R. Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000).

2.16.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Debido a que no posee un tratamiento específico, la principal acción tomada para combatir esta enfermedad fue la vacunación. Este procedimiento fue consolidado por Edward Jenner a principios del siglo XIX, significando el inicio de una serie de investigaciones dirigidas hacia la erradicación de la viruela^{306, 307}.

En el año 1959 la OMS señaló la importancia de unir esfuerzos a nivel mundial para combatir la enfermedad, lo cual se llevó a cabo 8 años después con la circulación de una vacuna liofilizada y laboratorios capacitados para su producción. En la década del 70 se identificaron los últimos casos y muertes por viruelas^{306, 307}.

En España se introdujo la enfermedad desde el siglo VIII, estableciéndose de forma endémica. Con la vacuna de Jenner (establecida en 1796) se inició la inmunización de la población, pero la misma no tenía un carácter obligatorio por lo cual no tuvo efectos duraderos. Gracias a ella se llevó a cabo la llamada *La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna* por Balmis y Salvany, empleándose la variolización en las colonias españolas para evitar y tratar la enfermedad^{39, 304, 309}.

Para el año 1973 en Cataluña el esquema de inmunización comprendía la vacuna antivariólica³⁰⁰, mostrada en el Anexo nº 15.

Por su alta mortalidad fue establecida como enfermedad de declaración obligatoria desde el año 1860, y como cuarentenaria a partir del Convenio Sanitario Internacional (1926). En 1929 las estrategias de vacunación lograron la pre-erradicación de la viruela, aunque esta surgió nuevamente en la postguerra, volviendo a llegar a dicho estado en 1954³⁹.

2.16.4. Panorama actual

La vacuna contra la viruela no está disponible actualmente por diversas razones. La primera de ellas es que la enfermedad se considera erradicada, y su puesta en práctica significaría el reintroducir el virus en la población humana. Además, es efectiva en pacientes positivos para la infección que se encuentren en la etapa inicial de la misma (pues la vacuna impide el desarrollo de las manifestaciones clínicas). Por este motivo, solo se aconseja la vacunación entre aquellas personas que trabajan en alguno de los dos laboratorios que actualmente reservan muestras de ella (en Rusia y USA)³⁰³.

En segundo lugar, la vacuna contra la viruela posee múltiples efectos adversos que ponen en riesgo la vida de las personas. Para entender esto se debe primero señalar la forma en la que se realiza el procedimiento: la misma se aplica de forma intradérmica para crear una lesión (después de 15 pinchazos) que se torna blanco-grisáceo tras unos 8 días, formando una pústula a la que se llama PUJ (pústula umbilicada jenneriana) y que se convierte en costra a los 5 días. La vacunación proporciona un 95% de inmunidad frente a la enfermedad por al menos 10 años, y su refuerzo extiende esta protección hasta 20 años más³⁰³.

Este procedimiento presenta complicaciones tales como infección accidental (33%, ya que las personas tocan el sitio de inoculación y llevan el virus a otros lados del cuerpo, como los ojos), vaccinia generalizada (25%), eritema multiforme, eccema *vaccinatum* (22%), encefalitis postvacunal (2%), vaccinia progresiva (1%)³⁰³.

Debido a lo anterior, en caso de tener que recurrir a la vacunación en respuesta a la aparición de un caso, primero se realizaría el procedimiento en éste, luego en sus familiares, después en el personal sanitario y de laboratorio, formando un cerco que evite la diseminación de la enfermedad³⁰³.

Sin embargo, el procedimiento debe evitarse en pacientes con eccema, inmunodeprimidos y embarazadas. De aparecer complicaciones debe aplicarse inmunoglobulina de vaccinia (IGV)³⁰³.

Aunque la viruela se considera erradicada a nivel mundial (la primera enfermedad erradicada con éxito), la OMS estipuló que su denuncia debe tener carácter obligatorio debido a su alta contagiosidad. Si se identificase un caso, este debe ser aislado inmediatamente, ubicando a todos los contactos para su vacunación antes de los 3 días³⁰³.

Las muestras de laboratorio deben enviarse a organismos internacionales o manejarse en centros nivel 4, vacunando previamente a los trabajadores. Adicionalmente, pueden realizarse pruebas de PCR si no se cuenta con lo necesario para detectar de forma certera los virones causantes de la viruela³⁰³.

En los continentes europeo y americano los individuos menores de 30 años no se encuentran vacunados contra la viruela, por lo que esta población es susceptible de contraer la enfermedad³⁰³.

2.17. VIH/SIDA

2.17.1. Características de la infección

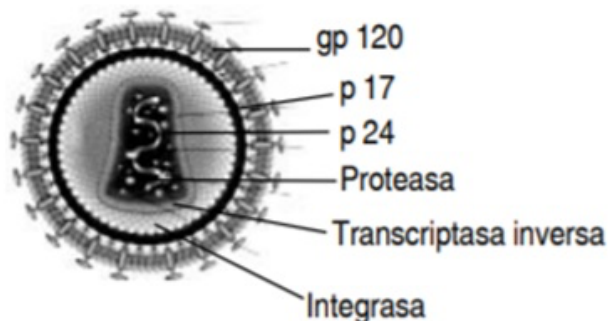
Aislado por primera vez en el año 1983 el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el responsable de la aparición de la enfermedad del SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida) en seres humanos. Este pertenece a la familia *retroviridae*, subfamilia *lentivirus*, y es un virus de ARN con una transcriptasa inversa que le ayuda a sintetizar ADN³¹¹.

Morfológicamente se puede decir que tiene forma de esfera con un diámetro de 110nm. Posee tres capas³¹¹:

- Envoltura. Compuesta por una capa de lípidos que presenta glucoproteínas (gp120 y gp41) y antígenos de histocompatibilidad, además de otras proteínas (como la p17).
- Cápside. Tiene forma icosaédrica y está compuesta por p24 (una proteína).
- Nucleoide. En ella se encuentra la nucleoproteína p7, enzimas y el ARN del virus: moléculas monocatenarias de polaridad positiva.

El VIH puede transmitirse por vía parenteral (uso de drogas, transfusiones, trasplantes), sexual y de forma transversal (intrauterina, en el parto o la lactancia). Este ataca primordialmente a los linfocitos, macrófagos, monocitos y a las células de Langerhans³¹¹.

Fig. nº 91. Representación del VIH.



(Fuente: Codina C, Martín TM, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Libro de farmacia hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002).

Al entrar el virus al organismo, este se enlaza a una molécula de CD4 e ingresa a la célula mediante un proceso llamado *internalización*. Luego, penetra en el material genético de ésta con la finalidad de replicar su genoma; pero si se produce algún fallo en la replicación inversa la infección no ocurre de forma efectiva. De lo contrario el virus permanece en estado de latencia, replicándose de forma controlada³¹¹.

Posteriormente, en el citoplasma se comienza la replicación del ARN viral y otras proteínas que desembocan en la aparición de viriones que luego se ensamblan, recubren y esparcen por el organismo. Así, la infección cuenta con las siguientes etapas³¹¹:

- Primoinfección. El virus entra al organismo y se disemina mediante el sistema linfático, con presencia de actividad citotóxica. Aunque puede cursar de forma asintomática, los niveles del virus son elevados, para luego descender con la aparición de anticuerpos –aunque esto no significa la erradicación del virus.
- Fase crónica asintomática. El virus se replica de forma intensa en el tejido linfóide, pero permanece en estado de latencia. Disminuyen los niveles de CD4 de forma paulatina, y puede presentarse adenopatías, trastornos plaquetarios o neurológicos.
- Fase avanzada/SIDA. La característica principal de esta etapa es la incapacidad del sistema inmune para defenderse de los agentes externos y contra la replicación del VIH. Los individuos infectados pueden tardar hasta 20 años en llegar a esta etapa.

Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH son variadas, por lo que es posible distinguir entre enfermedades que se asocian directamente con ella y otras que hacen aparición de manera oportunista. Las primeras son reflejadas en la Tab. nº 22, destacando a la candidiasis esofágica y la tuberculosis extrapulmonar como principales indicadores, y entre las segundas se puede señalar la toxoplasmosis cerebral, la candidiasis, el herpes simple, neumonías bacterianas, endocarditis y la tuberculosis (principal indicador de la infección)^{311, 312}.

Tab. nº 22. Enfermedades asociadas a la infección por VIH.

Enfermedades asociadas a la infección por VIH	
Pulmonares	Neumonitis
Oftalmológicas	Retinopatía microvascular
Cutáneas	Exantema maculopapular de la primoinfección
	Tricomegalia
Orodigestivas	Enteropatía
	Úlceras orales
	Úlceras esofágicas
Neurológicas	Encefalopatía
	Neuropatía periférica
	Mielopatía vacuolar
	Meningitis aséptica
Renales	Nefropatía
Cardiovasculares	Miocarditis y miocardiopatía
	Vasculitis,

	Púrpura trombocitopénica trombótica
Hematológicas	Trombopenia
	Síndrome de infiltración linfocitaria CD8+ masiva
Reumatológicas	Artritis
	Miopatía
	Síndrome seco
Otras	Síndrome retroviral agudo
	Linfoadenopatía generalizada persistente
	Enfermedad constitucional (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, diarrea crónica de más de 1 mes de evolución).

(Elaboración propia, datos extraídos de Codina et al.³¹¹).

La clasificación de la infección por VIH se expresa en la tab. nº 23. Aquellos pacientes que se ubican en las categorías C, A3 y B3 se consideran afectados por el SIDA, por lo que su supervivencia se estima en el 30% a los 3 años después de diagnosticada³¹¹.

Todos los grupos humanos son susceptibles de contraer la infección por VIH, pero diversos estudios han determinado poblaciones en alto riesgo. Entre ellos se pueden nombrar los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y las personas que usan drogas parenterales^{312, 313, 314, 315, 316, 317}.

Tab. nº 23. Clasificación de las etapas del VIH según la concentración de CD4+.

Categorías según CD4+	Categorías clínicas		
	A	B	C (SIDA)
500 μ l (29%)	A1	B1	C1
200-499/ μ l (14-28%)	A2	B2	C2
< 199 / μ l (<14%) (SIDA)	A3	B3	C3

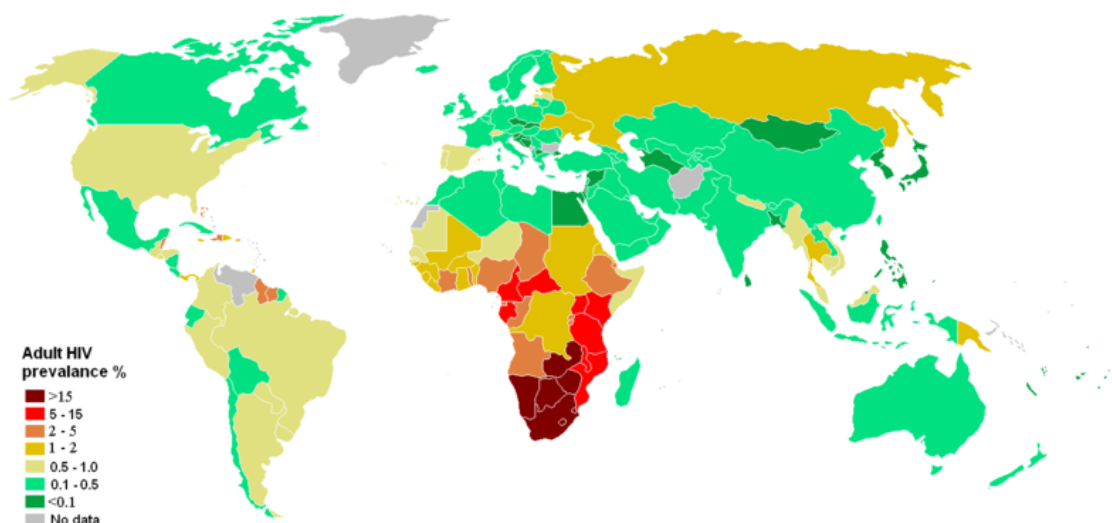
(Elaboración propia, datos extraídos de Codina et al.³¹¹).

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio con métodos directos (cultivo del virus o de sus ácidos nucleicos mediante el PCR) o indirectos (anticuerpos específicos, ELISA, inmunidad celular). El tratamiento se basa en la administración de retrovirales y la disminución de riesgo de contraer enfermedades oportunistas³¹¹. En el anexo nº 16 se expone la clasificación de los fármacos empleados, mientras que en el anexo nº 17 se muestran los casos en los que se recomienda la profilaxis.

2.17.2. Epidemiología

Para el año 2002 al menos 5 millones de individuos fueron diagnosticados con VIH, muriendo a causa del SIDA alrededor de 3 millones. El continente más afectado por este virus es África, región en donde se ubica el 70% de los infectados y con una vía de transmisión predominantemente sexual³¹⁸.

Fig. nº 92. Prevalencia del VIH a nivel mundial, 2008.



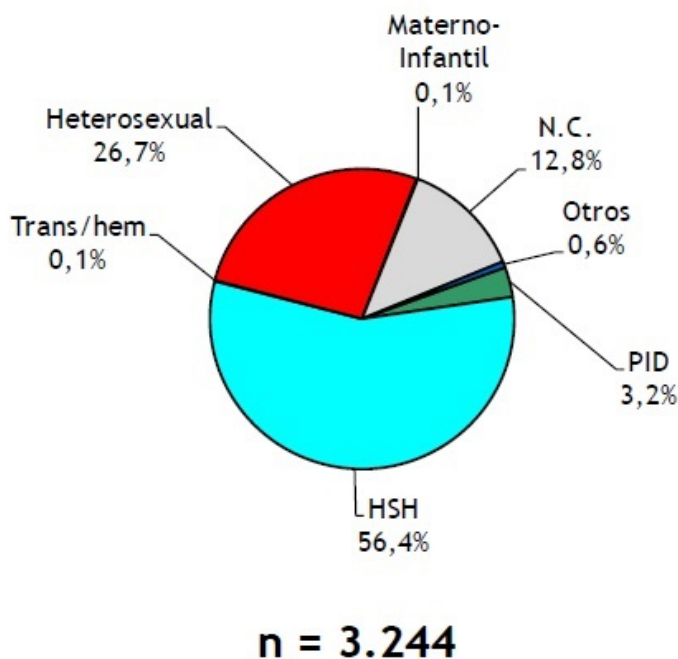
(Fuente: Asociación de médicos de sanidad exterior. VIH. Epidemiología y situación mundial. 2012, última actualización en octubre de 2016. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/166-vih-epidemiologia-y-situacion-mundial>).

Otras regiones en donde el VIH tiene gran prevalencia son Rusia, Ucrania y Europa Oriental, regiones en donde el aumento de casos de VIH/SIDA se relaciona con el uso de drogas inyectables³¹⁸.

Para el 2003 se registraron en España unos 53 mil casos de VIH, con tasas anuales que han disminuido de 2008 (13,15 por cada 100 mil habitantes) a 2018 (6,94 por cada 100 mil habitantes). La mayoría de los infectados son hombres (85%) que mantienen relaciones homosexuales (66%), mientras que entre las mujeres (15%) prevalecen las relaciones heterosexuales (82%). En el Anexo nº 18 se señalan los nuevos diagnósticos de infección por VIH registrados en España según las CCAA³¹⁹.

En cuando al SIDA, para el año 2019 se registraron en España unos 400 casos, es decir, 1,4 casos por cada 100 mil habitantes. De estos, el 82% son hombres, con una edad media de 43 años y siendo afectados por enfermedades oportunistas como la neumonía (28%). En el Anexo nº 19 se señalan los nuevos diagnósticos de SIDA registrados en España según las CCAA³¹⁹.

Fig. nº 93. Vías de transmisión más comunes del VIH en España, 2018.



(Fuente: Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Madrid: D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII; 2019).

Lo anterior es apuntado en la investigación llevada a cabo por Zunzunegui et al.³²⁰ en la que se determinó que la tasa de transmisión entre parejas heterosexuales es de 16%, siendo los factores asociados a ello el mantener relaciones con una persona mayor de 30 años, con niveles de linfocitos menores a 800, antecedentes femeninos de ETS y el practicar la penetración anal.

A pesar de estos datos, Ollero et al.³²¹ señalaron en su investigación que para 1991 el número de casos de VIH en España no era tan grande en comparación con otras regiones como África. Codina et al.³²² apuntan en su estudio que de una muestra de 19 RN que al nacer presentaron anticuerpos contra el VIH, 8 de ellos desarrollaron SIDA y el resto permaneció asintomático.

2.17.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Las estrategias para prevenir la transmisión del VIH deben diseñarse de acuerdo con los contextos sociales propios de los países, teniendo en cuenta la epidemiología de las regiones. Ello se debe a que en aquellos lugares en donde prevalezca la vía de transmisión sexual, las campañas educativas sobre estos temas pueden ser altamente efectivas en comparación a otras. La prevención es la principal estrategia para evitar la infección por este virus, pues actualmente no se cuenta con terapias o vacunas efectivas para combatirla³¹⁸.

Por otro lado, muchos países han instaurado programas de salud dirigidos al diagnóstico y abordaje temprano de esta infección, ya que la administración de los antirretrovirales en las primeras etapas de la infección puede ayudar a detener la viremia³¹⁸.

Siguiendo el caso propuesto por Haití, se recomienda diseñar programas que se enfoquen en cubrir las siguientes dimensiones con el objetivo de controlar la aparición de infectados por VIH³¹⁸:

- Disponibilidad de servicios y el ofrecimiento de prácticas preventivas para la reducción de la transmisión del virus en todas sus vías. Esto último incluye el tratamiento temprano, pruebas diagnósticas, asesoramiento en materia sexual, preservativos y vigilancia en el cumplimiento de las precauciones universales.
- Mejorar la salud de las mujeres, ya que se puede detener la infección vertical, al tiempo que se ofrece asesoramiento y planificación familiar.
- Mejora del sistema de identificación de los casos de tuberculosis, por estar esta enfermedad ligada a la infección por VIH (ya que es su principal agente oportunista).
- Mejoría del sistema de atención y tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual.

Labarga et al.³²³ brindan una serie de propuestas para asistir de forma efectiva y eficiente a la población diagnosticada con VIH. Entre ellas se encuentran:

- Prestar servicios sanitarios a la mayor cantidad de individuos posibles para evitar la aparición de complicaciones.
- Vigilar el aumento de casos de VIH en parejas heterosexuales.
- Establecer centros de rehabilitación para drogadictos.
- Diseñar vías para proteger a las trabajadoras sexuales.

- Establecer campañas educativas sobre la sexualidad y reproducción humana.
- Consolidar estrategias de hospitalización que cubran las necesidades de la población.

Debido a que una de las poblaciones que posee más riesgo de contraer VIH son los usuarios de drogas parenterales, autores como Zunzunegui et al.³²⁴ indican la necesidad de establecer programas de formación en cuanto a los riesgos de intercambiar agujas, educación sanitaria, campaña de prevención, entrenamiento del personal que trabaja en centros de rehabilitación y ofrecer la realización de pruebas de VIH.

Sin embargo, Herrera et al.³²⁵ exponen el hecho de que este grupo en España posee un alto índice de abandono con respecto a los programas asistenciales. Al respecto, Pérez Cerezal et al.³²⁶ señalan que es necesario intervenir y tratar de modificar las condiciones de vida de los grupos susceptibles o en riesgo de infectarse con el VIH. Así, vuelven a hacer hincapié en lo señalado anteriormente: la importancia de la educación sanitaria en cuanto a las prácticas de alto riesgo.

Por otro lado, de la Revilla et al.³²⁷ exponen la necesidad de solventar los bajos niveles de autopercepción de la salud que poseen las personas infectadas por VIH, ya que esto los inclina a ejecutar prácticas que pueden ser perjudiciales para su salud. Por esta razón es importante elevar el nivel de apoyo social ofrecido a estos grupos, lo que puede ser beneficioso a la hora de disminuir la disfunción en el círculo familiar, mejorando las comunicaciones interpersonales y fortaleciendo así la búsqueda de bienestar.

Aunado a esto, Villarias López et al.³²⁸ señalan que es importante que en los centros de atención primaria se ofrezca a los pacientes con VIH/SIDA los servicios pertinentes y diagnósticos oportunos para evitar que desarrollen complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Adicionalmente, Echeverría Lecuona et al.³²⁹ señalan la necesidad de definir de forma precisa los factores de riesgo relacionados con el VIH en mujeres embarazadas, otro de los grandes grupos de riesgo, ya que de esa forma se pueden diseñar estrategias propicias para su prevención.

A partir del Real Decreto 2210/1995 se creó el Registro Nacional de Casos de Sida en España. En él, los sanitarios de cada CCAA que trabajan en el sector público y privado deben notificar los casos que diagnostiquen mediante un cuestionario epidemiológico. Ello se realiza con la finalidad de mantener el control y vigilancia sobre esta población³³⁰.

Por otro lado, mediante la Real Orden del 18 de diciembre del año 2000 se creó el Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de VIH (SINIVIH) a cargo del Centro

Nacional de Epidemiología con el objetivo de prevenir la infección y gestionar los recursos y servicios destinados a su control³³⁰.

2.17.4. Panorama actual

Actualmente, la contención de la aparición de los casos de VIH/SIDA se ha dificultado enormemente en todas las regiones del mundo debido a los altos costos que la terapia retroviral, las pruebas diagnósticas y el seguimiento de la enfermedad suponen para los gobiernos. En este sentido, se denota una distribución disímil de los recursos en las poblaciones, ya que no todos los grupos sociales tienen acceso a una atención de calidad que ayude a aumentar su esperanza de vida³¹⁸.

Debido a esta situación, la OMS declaró en el año 2003 el acceso diferencial que existe en el mundo a las terapias antirretrovirales, constituyéndose así en una emergencia sanitaria global³¹⁸.

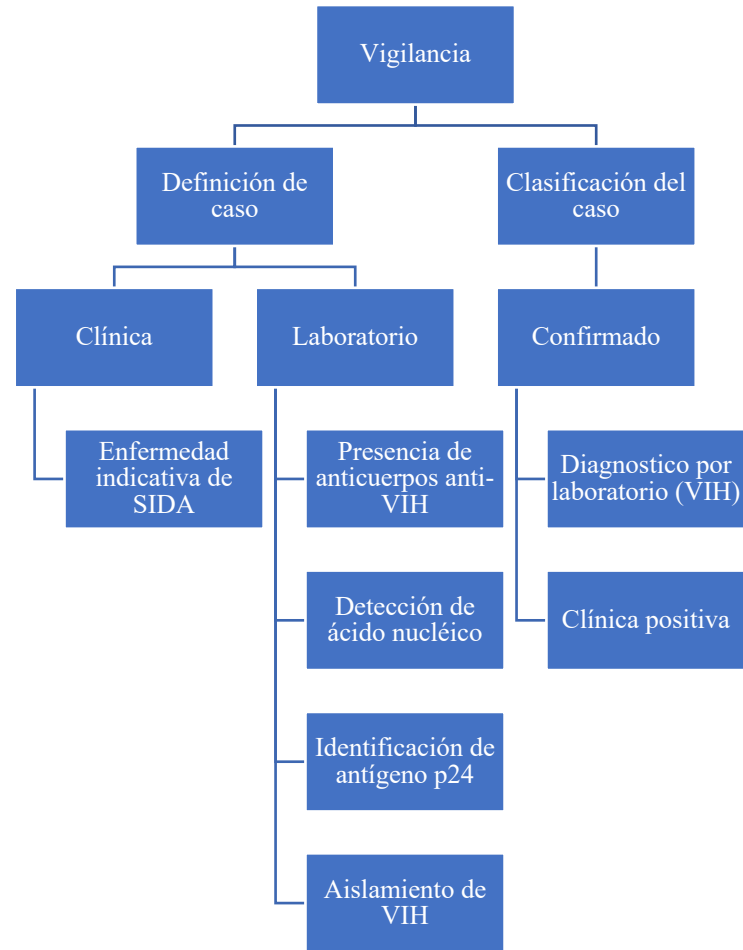
En España, la vigilancia y control de los casos de VIH se lleva a cabo mediante el Sistema de Información Sobre Nuevos Casos Diagnósticos de VIH (SINIVIH), que cubre el 100% de la población desde el año 2013. Además, desde el inicio de esta epidemia se lleva un Registro Nacional de SIDA, lo cual sirve también para determinar la eficacia y efectividad de la Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia (TARGA) implementada en estos pacientes³¹⁹.

Tab. nº 24. Cobertura mundial de la terapia antirretroviral para el año 2002.

Región	Número de personas	Necesidades estimadas	Cobertura
África	50.000	4.100.000	1%
América	196.000	370.000	53%
Europa	7.000	80.000	9%
Mediterráneo Oriental	3.000	9.000	29%
Asia Sudoriental y Pacífico Occidental	43.000	1.000.000	4%
Todas las regiones de la OMS	300.000	5.500.000	5%

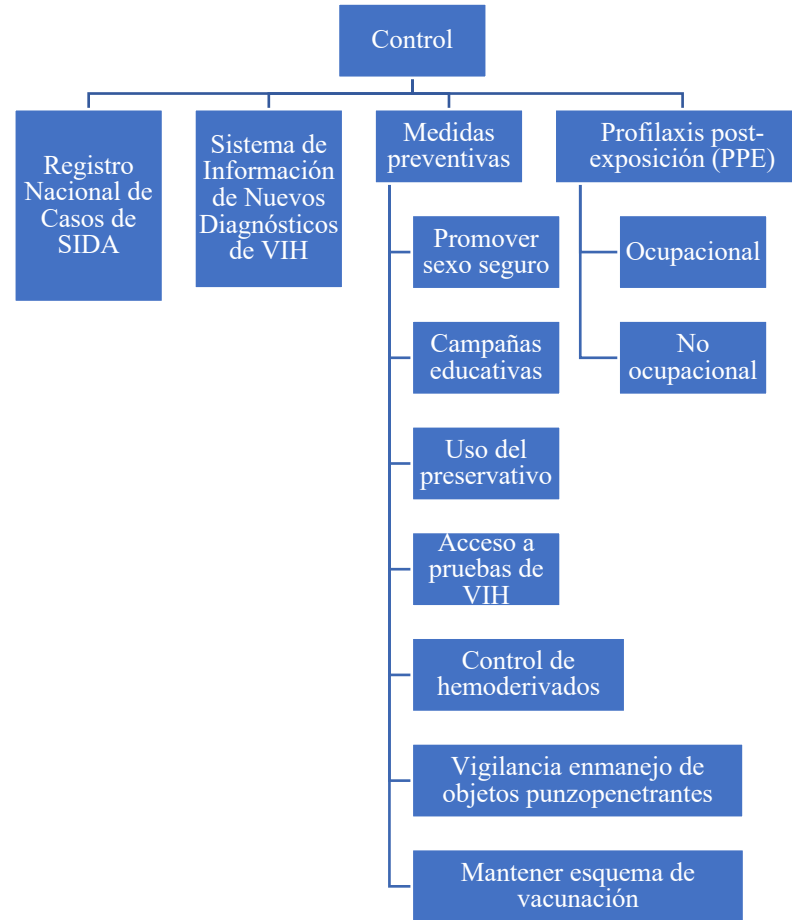
(Elaboración propia, datos extraídos de Organización Mundial de la Salud³¹⁸).

Fig. nº 94. Protocolo de vigilancia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³³⁰).

Fig. nº 95. Protocolo de control de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³³⁰).

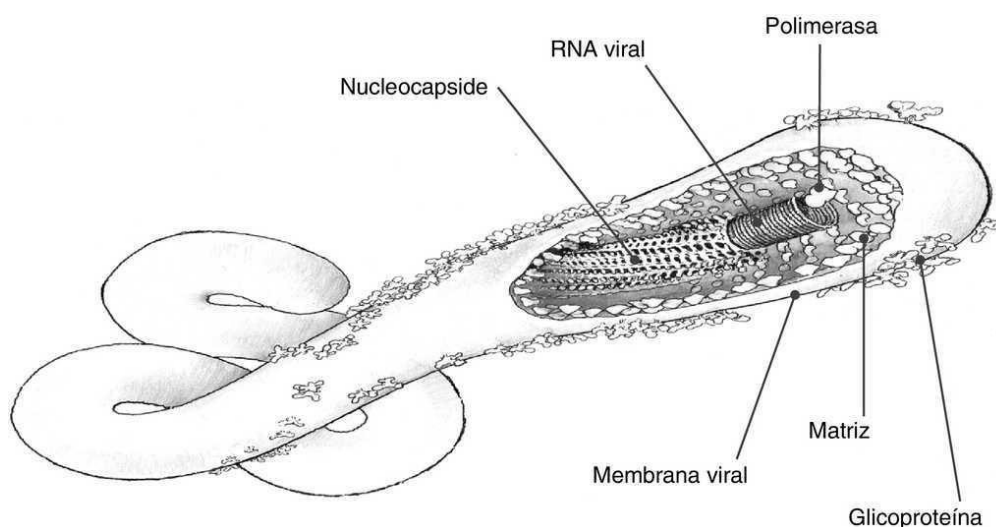
2.18. Ébola

2.18.1. Características de la infección

La Enfermedad por el Virus del Ébola (EVE) es causada por el *Ebolavirus* perteneciente a la familia *Filoviridae*, el cual posee 5 especies: Bundibugyo, Zaire, Reston, Sudan y Tai Forest. Posee altas tasas de mortalidad que varían según la carga viral y la edad del paciente, pudiendo oscilar entre 50-90%^{331,332}.

Tal agente etiológico es un virus pleomórfico de ARN con polaridad negativa (envuelto en una capa lipídica a la que se le añaden glucoproteínas) que ataca a las células dendríticas, retrasando la respuesta inmune. Adicionalmente produce coagulopatía ya que estimula la liberación de diversas sustancias proinflamatorias (citoquinas, factores tisulares)³³².

Fig. nº 96. Virus del ébola.



(Fuente: De la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rillo M, Arnalich-Fernandez F, Arribas JR. Enfermedad por virus ébola: actualización. *Enferm InfeccMicrobiol Clin*. 2016; 34 (7): 452-460).

El reservorio natural de este virus se ubica en los murciélagos (especies: *Hypsignathus monstrosus*, *Epomopsfranqueti* y *Myonycteristorquata*), quienes lo transmiten a través de sus secreciones. Su vía de transmisión es directa (contacto con líquidos corporales de una persona infectada) o indirecta (a través de los fómites)^{331,332}.

También se sospecha que el semen sea vehículo para su transmisión, ya que la persona se considera contagiosa mientras mantenga el virus en su organismo. Por tal razón la OMS considera pertinente que las personas infectadas se asesoren primero con las autoridades sanitarias antes de mantener relaciones sexuales^{331,332}. El Anexo n° 20 muestra la durabilidad del virus del ébola en los distintos fluidos del cuerpo humano.

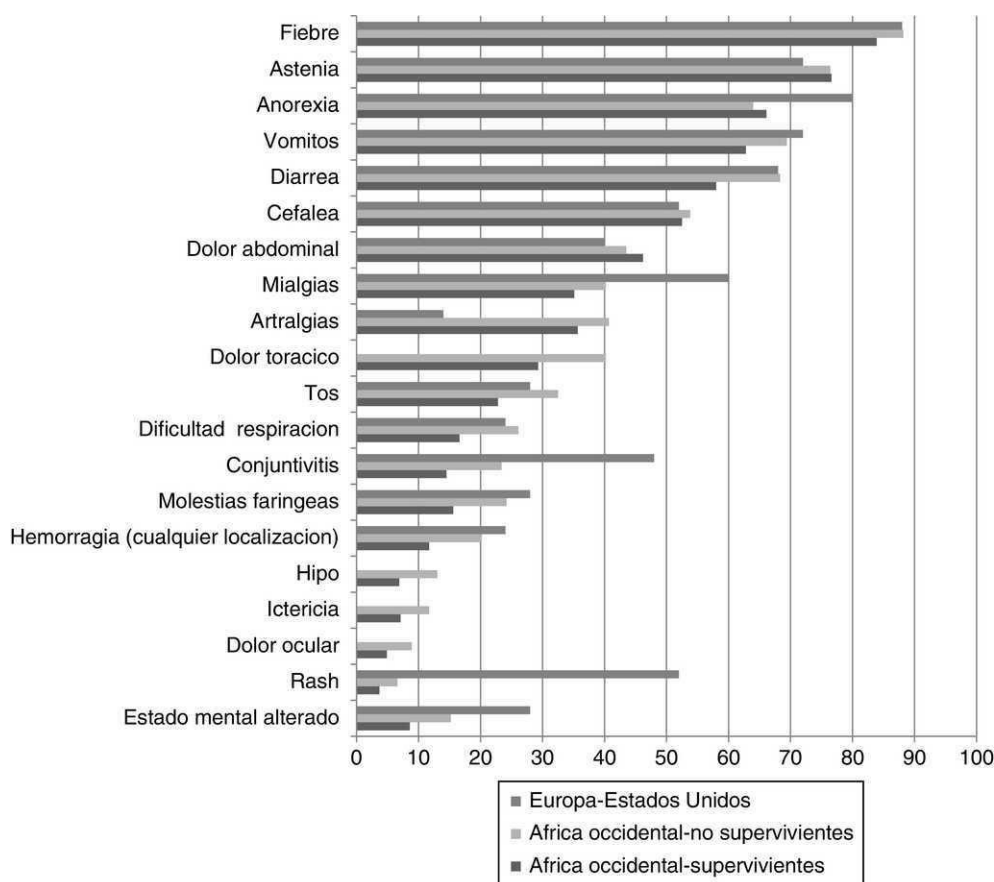
La etapa de incubación del ébola varía de 2 a 21 días, aunque las personas no son contagiosas hasta que hacen aparición los signos y síntomas^{331,332,333}. Entre estos se pueden señalar los expuestos a continuación³³¹, aunque De la Calle-Prieto et al³³² evidencian en la fig. n° 97 los más comunes en la EVE:

- Fiebre.
- Debilidad.
- Mialgia.
- Cefalea.
- Dolor de garganta.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Erupciones en la piel.

Así, puede distinguirse las siguientes etapas de la EVE, a saber³³²:

- Primera fase de carácter febril. Manifestaciones clínicas inespecíficas (fiebre, astenia, mialgia) que se prolonga hasta el tercer día de la infección.
- Segunda fase, gastrointestinal. Se evidencia dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos, hipo, cefalea, exantema, dolor torácico, entre otras. Dicho cuadro dura hasta el décimo día de la infección.
- Tercera fase. En ella el paciente se recupera o llega al shock, lo cual sucede entre los días 7 y 12.
- Cuarta fase. A partir del décimo día aparecen las complicaciones de la EVE: hemorragias, meningoencefalitis, infecciones secundarias o alteraciones en el sistema neurocognitivo.

Fig. nº 97. Manifestaciones clínicas más comunes del EVE.



(Fuente: De la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rillo M, Arnalich-Fernández F, Arribas JR. Enfermedad por virus ébola: actualización. *Enferm InfeccMicrobiol Clin*. 2016; 34 (7): 452-460).

Este virus puede causar disfunción renal y fallo hepático, provocando incluso hemorragias (tanto internas como externas), trombocitopenia y leucopenia. Puede, además, permanecer en el organismo de la persona infectada, alojándose en testículos, el sistema nervioso central o los ojos; pudiendo reactivarse posteriormente la enfermedad^{331,332}.

El diagnóstico del EVE se realiza mediante pruebas ELISA, la detección de antígenos correspondientes al virus, seroneutralización, PCR, entre otros. Su tratamiento es sintomático, haciendo énfasis en la rehidratación. Actualmente no se dispone de vacunas para combatir esta enfermedad, todas están en periodo de prueba^{331,332,334}.

2.18.2. Epidemiología

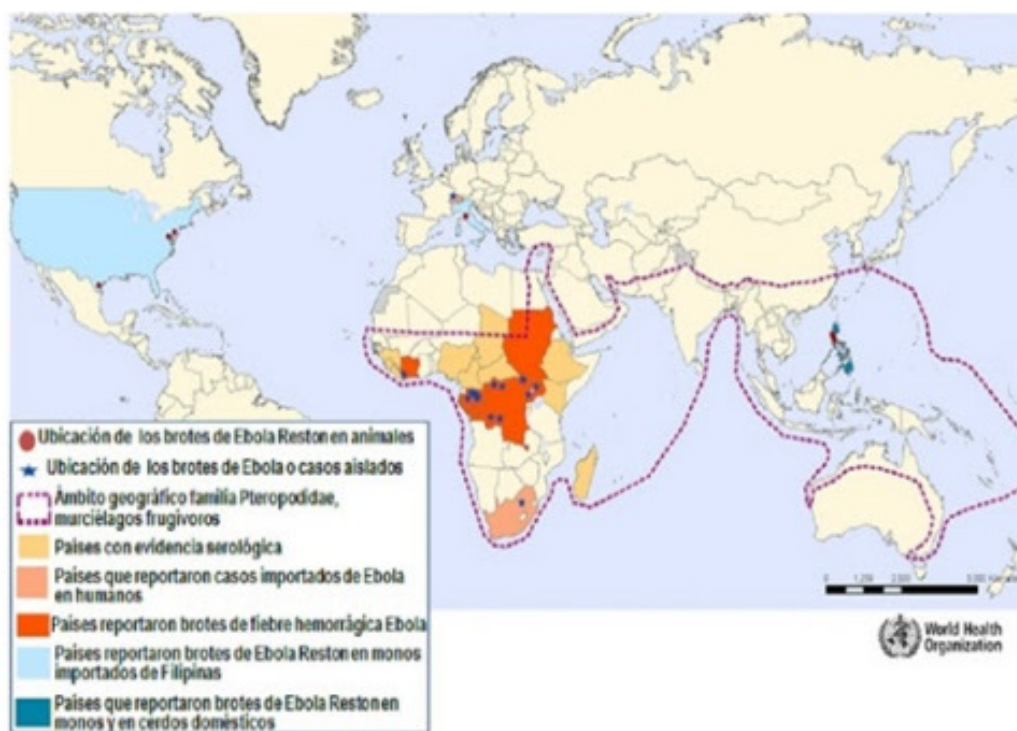
Los primeros casos se detectaron en Sudán del Sur y en la República Democrática del Congo en 1976, con un saldo de 280 personas fallecidas. La epidemia más prolongada y la que más ha generado estragos fue la de 2014-2016, afectando a África Occidental^{331,332}.

Todos los brotes (24 en total) se han detectado en África Central. Estos siempre afectan a un promedio de 400 personas, con una mortalidad que varía según el tipo de virus de ébola³³²:

- Bundibugyo: 40%
- Sudan: 50%
- Zaire: 90%

Muy recientemente se ha evidenciado en África una epidemia de EVE que dio inicio en el año 2013, desde Meliandou, Guinea. Desde entonces se han visto afectadas más de 28 mil personas, reportándose un aproximado de 11 mil fallecidos a causa del virus. Debido a que naturales de estas zonas comenzaron a migrar a otros lugares y que diversos trabajadores fueron repatriados, el virus se extendió a otros lugares del mundo^{332,333}.

Fig. n° 98. Distribución de brotes de fiebre hemorrágica a causa del virus del ébola.



(Fuente: Marruffo M, Guevara M. Ébola: Un riesgo para la población en un mundo globalizado. *Salus*. 2015; 19 (2): 53-60).

Así, en España para el año 2015 se identificaron dos casos de EVE en personal sanitario repatriado que fallecieron a los pocos días de su llegada al país. Luego se detectó un caso de infección secundaria en una trabajadora que atendió a uno de estos pacientes, la cual se declaró libre de la infección meses después (junto a todas las personas con las que tuvo contacto)^{332,333}.

2.18.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Para prevenir y controlar la aparición del ébola, la OMS recomendó las siguientes estrategias³³¹:

- Disminuir el contacto con animales salvajes, lo que incluye usar protección en su manejo y cocinar adecuadamente la carne.

- Evitar el contacto directo con los individuos que sufren EVE.
- Emplear preservativos en los contactos sexuales por al menos un año después de la aparición de los síntomas.
- Vigilar el cumplimiento de medidas higiénicas destinadas a reducir las probabilidades de brotes epidémicos.

A nivel general las medidas contra la EVE deben enfocarse en la educación sanitaria, teniendo en consideración lo siguiente³³⁵:

- Informar sobre los signos y síntomas de la enfermedad.
- Instruir a la población sobre los riesgos de ingerir carne de murciélagos y monos.
- Realizar campañas educativas sobre las vías de transmisión del ébola.
- Identificar el hallazgo de animales muertos.
- Informar sobre los beneficios de la cuarentena preventiva en caso de contactos.
- Señalar las manifestaciones clínicas que requieren visita a centros de salud.

En el caso del personal de salud que parte en misiones humanitarias, el Gobierno español siguió la directriz de repatriar aquellos ciudadanos embarcados en dichos programas para brindarles asistencia sanitaria³³⁶.

Debido al caso de la auxiliar de enfermería que se contagió por contacto secundario con los afectados por el virus del ébola, se hicieron patentes dos asuntos. El primero de ellos fue la importancia de identificar y aislar de manera oportuna a los contactos en casos de enfermedades infecciosas. El segundo, fue que los medios de comunicación pueden provocar una reacción sensacionalista en la población si no son informados de forma veraz³³⁶.

Para solventar esta situación se aplicaron un conjunto de estrategias³³⁶:

- La formulación de un canal oficial de información que ayudó a disminuir la angustia entre la población.
- La consolidación de protocolos de actuación, vigilancia y control para accionar los mecanismos necesarios para identificar casos y contactos.

Adicionalmente, se creó un Comité Nacional de Gestión del Ébola a través del cual se pretendió la organización de todo lo concerniente a la enfermedad a nivel nacional. Los objetivos de esta se centraron en lo siguiente^{336,337}:

- Hacer seguimiento al estado de salud de personas infectadas y contactos.
- Gestionar lo concerniente a los recursos para el desempeño de las distintas actividades.
- Ejecutar acciones coordinadas con entidades internacionales.
- Consolidar los protocolos de actuación e información necesarios.

En lugares como Cataluña se crearon diversos comités (Comité de Análisis y Seguimiento de Ébola, y el Comité Científico Asesor de Ébola) y se efectuaron campañas informativas y formativas a profesionales sanitarios, desplegándose los distintos protocolos estipulados. Gracias a esto, se logró identificar a 117 individuos en riesgo que tras aplicarse los criterios clínicos y epidemiológicos fueron descartados como posibles infecciones por VE³³⁸.

El personal sanitario en contacto con estos pacientes (o con el manejo de sus muestras de laboratorio) debía emplear de forma asidua las barreras de protección personas y el lavado de manos, ayudando esto a reducir el riesgo de aparición de la enfermedad³³⁹. Además, se hizo hincapié en la necesidad de formar al personal sanitario (quienes asistieron al ISCIII en Madrid) y establecer equipos de actuación en caso de identificarse una persona con EVE. En este sentido, cada CCAA española fue responsable de seleccionar el hospital y los recursos humanos pertinentes para ello³⁴⁰.

Al respecto, Rojo et al.³³⁷ llevaron a cabo una investigación en la cual buscaron probar la eficacia de la instrucción simulada en el Hospital de Valdecilla en Cantabria, España. El proceso se dividió en 4 fases (adquisición de conocimientos en línea, revisión de pasos críticos, simulación de escenarios, y exposición de un informe). A pesar de la eficacia de esta medida, reportaron elevados índices de estrés y algunos procedimientos confusos que a la larga deben solventarse con la práctica.

Aunado a ello se estableció la cuarentena como medida de prevención, aunque las investigaciones científicas sobre la enfermedad apuntan a que este puede no ser necesaria ya que el virus no se transmite en pacientes asintomáticos. Dicha medida contribuyó a la estigmatización de las personas afectadas (que en muchos casos no desarrollaron la enfermedad) y el gasto innecesario de recursos³³³.

Debido a que este virus se encuentra en una zona específica del mundo, el riesgo de que se transmita al territorio español es bajo. Sin embargo, es necesario que se identifiquen a tiempo los posibles casos los cuales pueden provenir de las siguientes fuentes: importación por retorno de personal sanitario o viajeros internacionales provenientes de zonas afectadas³³³.

En cuanto al papel del sistema de salud pública en España se establece que los casos confirmados y en investigación del ébola son de notificación urgente ante las CCAA a través de sus servicios públicos, para luego ser transmitida esta información a las entidades nacionales e internacionales correspondientes³⁴¹.

Así, desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³³³ se recomiendan una serie de medidas plasmadas en la tab. nº 25. Las estrategias para el control y vigilancia de los posibles casos de EVE se reseñan en la fig. nº 99 y fig. nº 100

Tab. nº 25. Recomendaciones para evitar la propagación del virus del ébola.

Recomendaciones	
1	Mantener el compromiso de la comunidad internacional en las actividades de respuesta frente a la epidemia
2	Seguir las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y del Ministerio de Asuntos Exteriores, Unión Europea y Cooperación, y evitar los viajes innecesarios a los países afectados
3	Mantener las normas básicas de higiene y evitar el contacto directo con la sangre, órganos u otros fluidos corporales de un paciente o un cadáver
4	Informar a los viajeros que proceden de las zonas afectadas sobre la necesidad de comunicar la posible exposición a un caso de EVE
5	Identificar de forma precoz los casos en investigación
6	Optimizar el manejo de estas situaciones mediante entrenamiento periódico de los profesionales sanitarios en el uso de los equipos de protección personal (EPP)
7	Identificar con rapidez todos los contactos de un caso de EVE
8	Garantizar la comunicación e información sobre la epidemia a la población y a los profesionales de la salud sobre los riesgos asociados

(Elaboración propia, datos extraídos de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³³³).

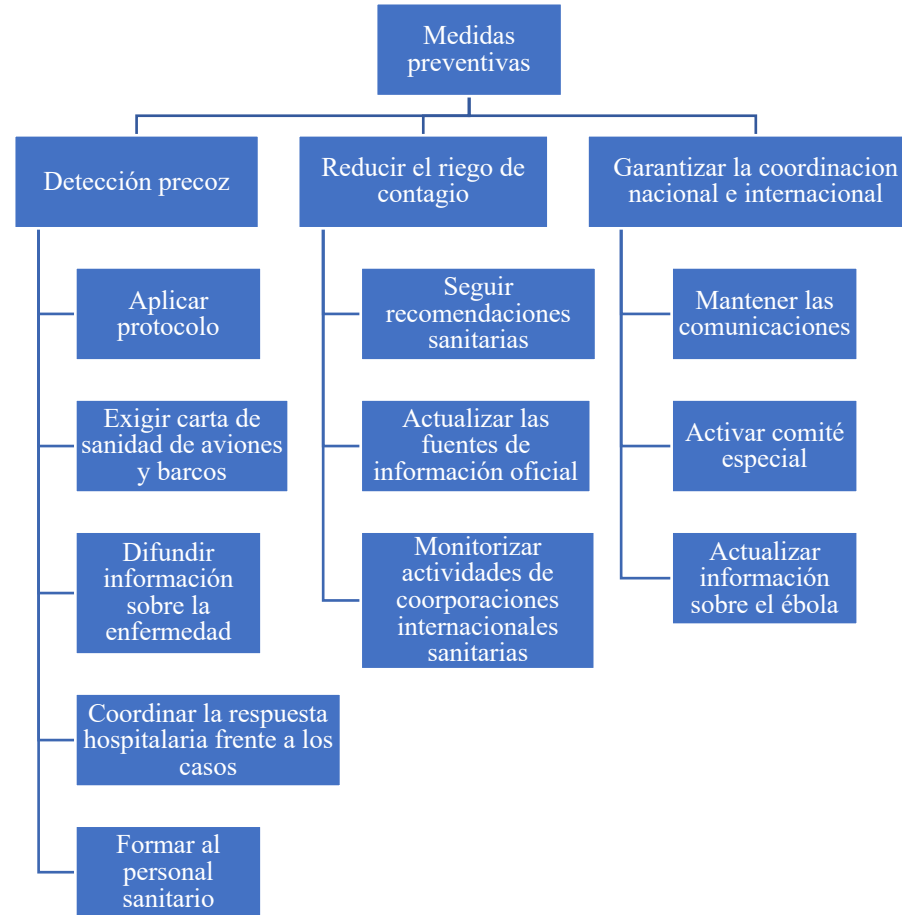
A pesar de todo esto resaltó el estado de desinformación, miedo y reticencias sobre la EVE, tanto en personal sanitario como no sanitario. Además, durante la aparición de estos casos se denotaron ciertos fallos éticos, sobre todo en lo concerniente a la promulgación de información privada de los afectados, lo cual fue ampliamente denunciado ya que propició el rechazo social de estas personas³³⁶.

Otro problema relacionado con el virus del ébola, aunque evidenciado mayormente en las áreas más afectadas de África, es el tratamiento de los desechos. Ello se debe a que el virus se trasmite a través de los fluidos corporales, los cuales deben tratarse con sumo cuidado para evitar los contactos accidentales³³⁹.

A pesar de esto, la epidemia por EVE resaltó la eficacia de estrategias tales como la telemedicina la cual posee múltiples beneficios³⁴⁰:

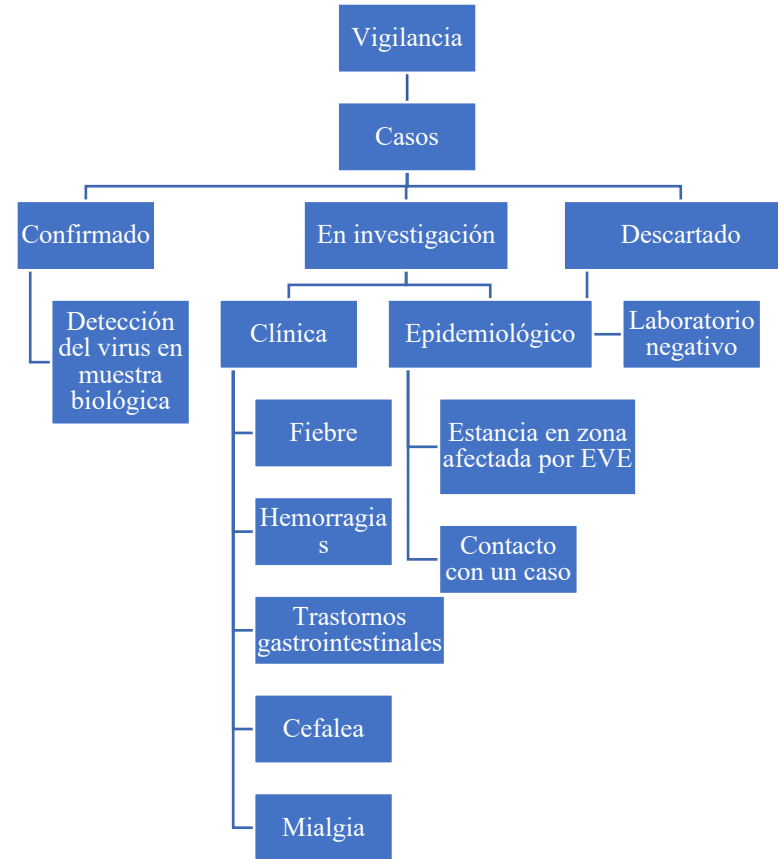
- Ofrecer asistencia sanitaria a personas que poseen muchos obstáculos de movilidad (como los ancianos y discapacitados).
- La digitalización de los registros sanitarios facilita su consulta.
- Las decisiones clínicas y evidencias diagnósticas pueden verse en sistemas comunicativos.
- Se pueden consolidar redes de apoyo vía web a pacientes y familiares.
- Provee información pertinente a los afectados a través de vías rápidas.

Fig. nº 99. Medidas de salud pública frente a la EVE en España.



(Elaboración propia, datos extraídos de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³³³).

Fig. nº 100.Protocolo de vigilancia del ébola en España.



(Elaboración propia, datos extraídos del Protocolo de Vigilancia del ébola³⁴¹).

2.19. Coronavirus

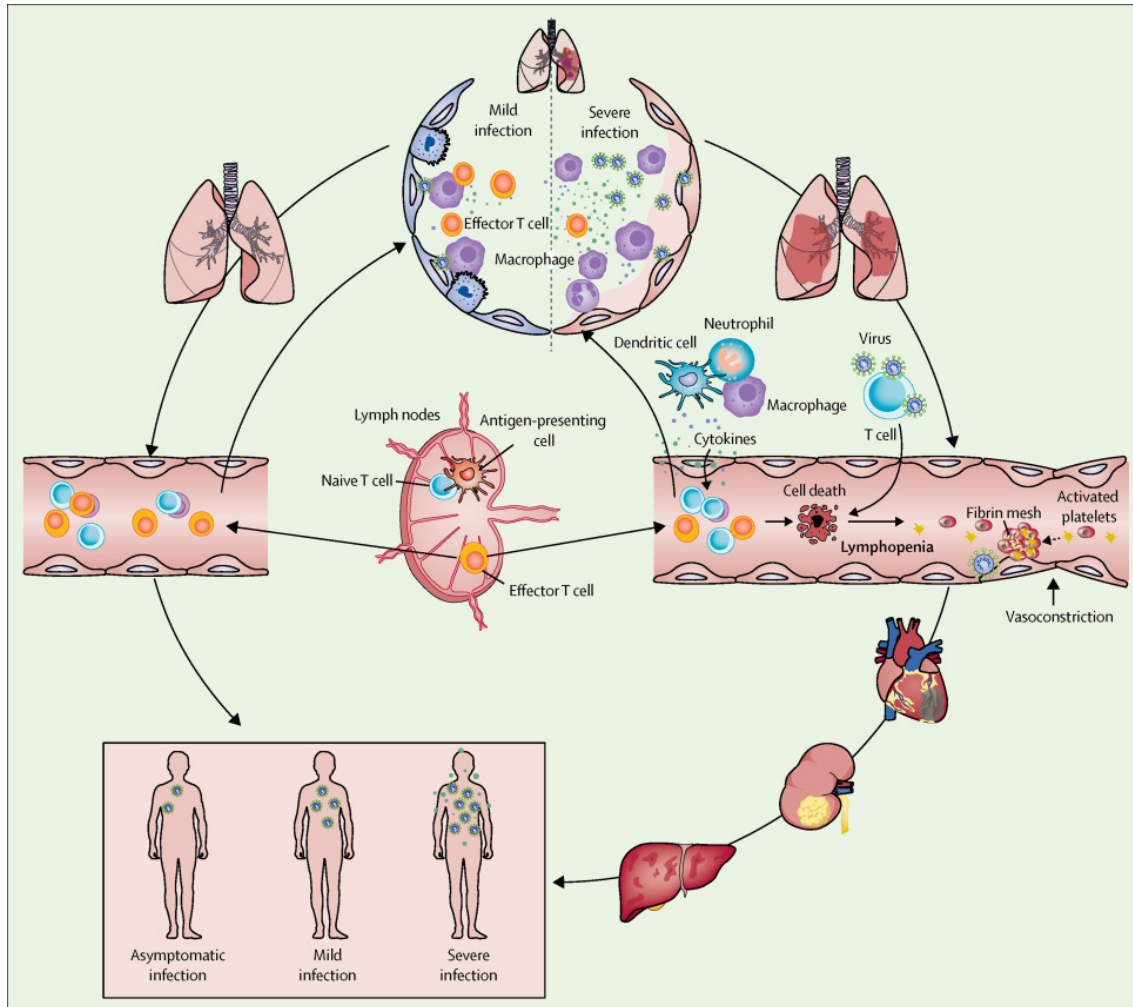
2.19.1. Características de la infección

El SARS-CoV-2 (en inglés Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) es un nuevo tipo de coronavirus perteneciente a la familia *Coronaviridae*, género *betacoronavirus* y agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19³⁴².

La principal vía de transmisión es el contacto persona-persona ya que el individuo infectado es capaz de transmitirlo en un rango de 3 a 10 días después del contagio, no obstante, estas probabilidades se reducen paulatinamente hasta el décimo día. La puerta de salida del virus son las secreciones respiratorias del enfermo, las cuales contaminan el entorno mediante gotas o aerosoles al toser, estornudar o hablar^{342,343}.

Al ingresar al organismo el virus ataca el tracto inferior del aparato respiratorio acoplándose a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-2). El tiempo de incubación se ubica en un rango entre 2 a 14 días tras entrar en contacto con secreciones respiratorias que contengan del virus^{342,343}.

Fig. nº 101. Proceso infeccioso causado por el SARS-CoV-2.



(Fuente: Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Hypothesis. 2020; 395 (10235): 1517-1520).

Entre los síntomas más comunes del COVID-19 se ubican los siguientes^{153,154}:

- Fiebre.
- Tos.
- Fatiga.
- Disnea.
- Anosmia y ageusia.
- Cefalea.
- Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea).

El COVID-19 evoluciona de forma favorable dentro de 2 semanas si el caso es leve o moderado; en los cuadros graves es de entre 3 y 6 semanas. Todos los grupos de edad pueden padecer la enfermedad, pero se resalta a los profesionales sanitarios (ya que se encuentran en contacto cercano con las fuentes de infección) y a las personas con patologías de base (las cuales son propensas a desarrollar complicaciones) como grupos de riesgo^{342,343}.

Hasta el momento no se ha desarrollado un tratamiento específico para el COVID-19, por lo que éste es sintomático y abarca: monitoreo de signos vitales, oxigenoterapia, administración de soluciones parenterales y uso de esteroides para disminuir los efectos de la inflamación sistémica que causa el virus. En algunos casos se ha administrado fármacos como Remdesivir, Cloriquina e Inhibidores de la Quinasa Janus para disminuir el rimo de la viremia y sus efectos devastadores³⁴². El proceso de diagnóstico establecido en España se refleja en el Anexo nº 21.

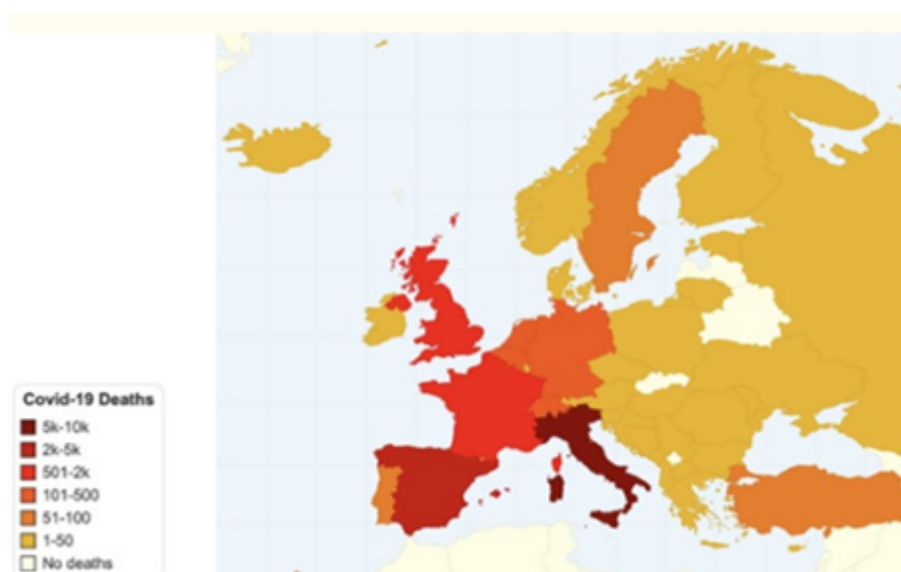
2.19.2. Epidemiología

A finales del año 2019 se detectaron múltiples casos de neumonía con etiología desconocida, marcando así el inicio de la pandemia. Su aparición se relacionó con el Mercado Mayorista de Mariscos del Sur de China en Wuhan, y ya para enero de 2020 se nombró provisionalmente al agente causal como 2019-nCoV. Posteriormente, en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la incidencia de esta enfermedad como emergencia internacional debido a la numerosa cantidad de casos alrededor del planeta^{342,343}.

Lo anterior responde a que a pesar de que su tasa de mortalidad es baja (de 1 a 2%) el ritmo reproductivo básico del virus es considerablemente alto³⁴². Hasta el verano de 2022, se han dado más de 600 millones de infecciones (en algunas personas repetidas veces) por el virus, el cual ha causado más de 6,5 millones de muertes en todo el mundo. Estos son los datos contabilizados oficialmente, pero teniendo en cuenta la situación de crisis sanitaria mundial que dificultaba su contabilización, los datos pueden ser mucho más elevados.

En Europa, las regiones más afectadas con aquellas ubicadas en el suroeste y en el centro del continente. En el fig. nº 102 se muestra el número de muertes por COVID-19 en Europa para marzo de 2020³⁴⁴. Por otro lado, para el caso español Trias-Llimós et al.³⁴⁵ determinaron que la pandemia ha reducido la esperanza de vida al nacer en ciertas CCAA en hasta 15 años, datos que son mostrados en el Anexo nº 22.

Fig. nº 102. Morbilidad por COVID-19 en Europa hasta marzo de 2020.



Mavragani A. Tracking COVID-19 in Europe: Infodemiology Approach. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Apr 20;6(2): e18941. doi: 10.2196/18941. PMID: 32250957; PMCID: PMC7173241).

2.19.3. Estrategias empleadas para disminuir su incidencia

Debido a que diversos estudios han probado que el virus sobrevive en distintas superficies (entre 6 a 9 días) se ha destacado la importancia de las medidas no farmacéuticas para disminuir los contagios. Dichas medidas poseen gran relevancia ya que representan la única forma de cortar la cadena de contagio pues no se dispone de tratamiento específico^{342,343}.

Con respecto a las vacunas, se han llevado a cabo campañas de vacunación contra el COVID-19 para contener los contagios. Hasta llegar a ellas, se han estudiado distintos tipos de vacunas, entre los cuales se encuentran los siguientes³⁴⁶:

- Vacunas de vectores virales no replicantes (NRVV). Se emplea para ello adenovirus en los cuales se elimina la región E1. Sin embargo, su eficacia se ve disminuida ya que este tipo de vector se encuentra usualmente identificado por el sistema inmune, es decir, en muchas personas existen anticuerpos contra los adenovirus, lo cual reduce su efectividad para generar inmunidad frente al COVID-19.

- Vacunas de ARN-mensajero. Aquí se incluye la desarrollada por BioNTech y Pfizer, alcanzándose grandes coberturas frente a la enfermedad a pesar de necesitarse dos dosis. El principal problema con este tipo de vacunas es su propensión para degradarse de forma más rápida, lo cual influye en su eficacia.
- Vacuna de ARN mensajero autoamplificadora. Se sintetizan utilizando plásmidos de cepas del virus de la encefalitis equina venezolana del burro de Trinidad (VEEV).
- Vacunas de ADN. Estas ofrecen gran estabilidad y buena inmunogenicidad.
- Vacuna inactivada de virus completo. Debido a que toma mucho tiempo desarrollarlas, emplear esta aproximación en la pandemia actual es contraproducente a los resultados que se esperan.
- Vacuna de subunidad proteica. Contienen una proteína pico recombinante que a menudo son inestables.

Durante el año 2021 comenzó la comercialización de vacunas contra el COVID-19, obteniendo diferentes resultados según la evolución de la pandemia³⁴⁶. En el contexto de la vacunación frente a esta enfermedad surgieron disyuntivas respecto a la obligatoriedad o no de la vacunación generalizada. Las vacunas, comienzan a utilizarse en España hacia 1800 contra la viruela, que se hace obligatoria en 1921³⁰⁹, añadiéndose a esta obligatoriedad en 1944 la de la difteria, sin que en la actualidad se mantenga dicha obligatoriedad. Son muchas las recomendaciones que desde el Ministerio de Sanidad se publican sin que la legislación obligue a la vacunación salvo por intervención judicial, pues la regla general en el derecho español es la no obligatoriedad. Esto también es extrapolable al ámbito laboral, donde se contemplan las mismas premisas también para personal sanitario laboralmente expuesto a Covid³³. La obligatoriedad vulneraría el derecho de las personas a su integridad física y a la libertad. Sin embargo, varias de las normas ya expuestas avalarían la obligatoriedad de la vacunación de forma generalizada. Estas normas son el Artículo 43 Constitución³⁴⁸, el artículo único de la Ley 22/1980, de modificación de la base IV de la Ley de Bases de la Sanidad, el artículo 12.1 de la Ley Orgánica 4/1981, sobre el estado de alarma, excepción y sitio³⁴⁹, y el artículo 3 de la Ley Orgánica 3/1986, de medidas especiales en materia de salud pública²⁹, entre otros. De esto se deduce que la vacunación generalizada sí puede hacerse obligatoria en los casos en los que exista riesgo para la salud pública, mientras para el resto de los casos es voluntaria.³⁴⁷

Siguiendo con lo anterior, en primer lugar, se tienen las estrategias individuales las cuales son adoptadas por cada sujeto. Entre ellas se incluye el lavado de manos, el

distanciamiento social, el uso de mascarillas, mantener correcta higiene y limpieza en el entorno, y estornudar adecuadamente^{342,343}.

Diversos estudios han demostrado que el lavado de manos ayuda a eliminar una gran porción de microorganismos patógenos. En cuanto al uso de mascarillas ha sido probada su efectividad en la contención de partículas de saliva y en la filtración del aire, indicándose que tanto aquellas de tela como las de constitución quirúrgica ofrecen iguales beneficios. Se recomienda (en algunos momentos ha sido obligatorio) el uso de mascarillas en la pandemia por COVID-19, ya que, debido a la alta tasa de pacientes asintomáticos, esta medida ayuda a disminuir la emisión de gotitas de saliva en el entorno^{350,351,352,353}.

Seguidamente, el distanciamiento social como medida preventiva se refiere a la separación de un mínimo de 2 metros entre personas. En diversos ensayos clínicos se ha determinado que esta medida es eficaz para prevenir el contagio, ya que disminuye el tiempo de exposición y reduce el riesgo de entrar en contacto con una persona infectada³⁵⁴.

Otra medida llevada a cabo en ocasiones ha sido el aislamiento preventivo de personas con relación epidemiológica (por viajes a sitios con gran prevalencia de la enfermedad o contacto con casos) durante al menos 14 días, reduciéndose este tiempo a 10 y a 7 días posteriormente. Esto ha reducido el contagio entre grandes poblaciones^{342,355,356,357}.

En segundo lugar, existen estrategias destinadas a minimizar el potencial contagioso que tienen los centros sanitarios, ya que al concentrar a los enfermos han podido funcionar como focos para el virus. Por ello es importante la adopción de medidas tales como protocolizar la realización de pruebas diagnósticas a los trabajadores sanitarios durante los brotes para detectar de forma temprana los nuevos casos³⁵⁸.

Otra estrategia consiste en establecer áreas específicas para ubicar a los pacientes afectados por el COVID-19, con zonas diferenciadas destinadas a la desinfección del personal que entra y sale de ellos. Lo anterior evita que se produzca la difusión del virus en el centro asistencial y la incidencia de infecciones cruzadas³⁵⁸.

Adicionalmente, varios hospitales alrededor del mundo han modificado los procedimientos para tratar a pacientes con enfermedades crónicas, reduciendo así el riesgo de que contraigan la infección³⁵⁰.

Por último, se pueden señalar una serie de estrategias preventivas aplicadas a nivel macro entre las que destacan el aislamiento de casos sospechoso, cierre de vuelos, cierre de servicios no esenciales, prohibición de reuniones públicas, suspensión de actividades académicas y laborales³⁵².

Lo anterior debe combinarse con campañas educativas que instruyan a la población sobre los riesgos y formas de prevenir el COVID-19. No obstante, hay que tener en consideración que el acceso a dicha información está determinado por las condiciones socioeconómicas de los individuos^{359,360}.

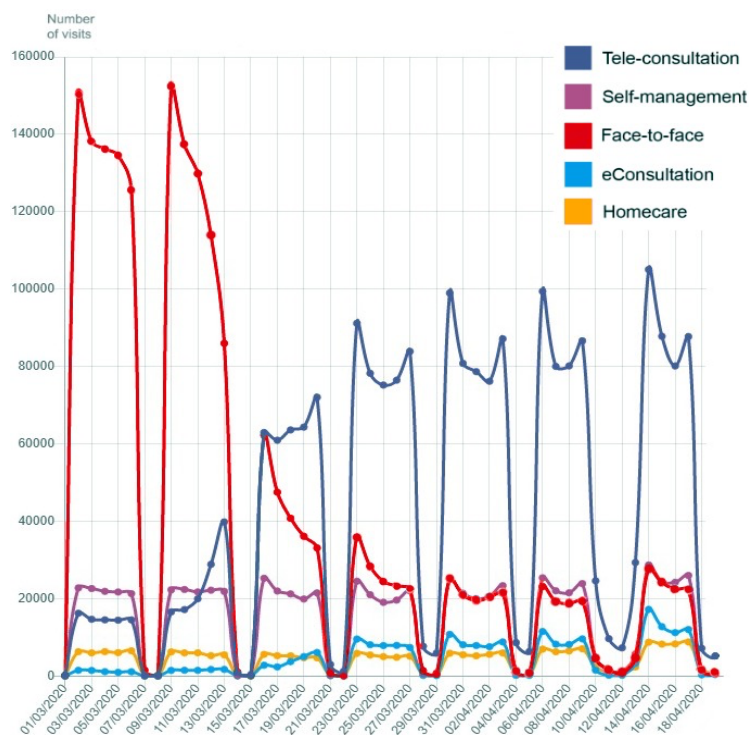
La primera medida de salud pública tomada por el Gobierno español para afrontar la pandemia del COVID-19 fue mediante el Real Decreto 463/2020 en donde se declaró la emergencia nacional. Aun así, cada CCAA estipuló a nivel local diversas medidas destinadas a la disminución del contacto entre personas: cierre de escuelas, prohibición de reuniones, exigir el distanciamiento social, entre otras³⁶¹.

Este decreto produjo cambios importantes en la dinámica española frente al combate de enfermedades: se invirtió al poder central de legislación sobre los distintos órganos policiales con el fin de asegurar el cumplimiento de las normativas, se creó un fondo común para apoyar a los sistemas sanitarios y se regularon los precios de fármacos y equipos de protección personal³⁶¹.

Aun así, la presión ejercida sobre los sistemas de salud a causa de la pandemia ha sido bastante alta, ya que recursos como camas en los hospitales, personal sanitario y presupuesto disponible son factores que afectan su respuesta eficaz^{362,363}. En el caso de España, Verelst et al.³⁶² señalan que el sistema sanitario ha llegado a encontrarse desbordado. Estos datos se representan en el Anexo nº 24.

Por tales razones, el Gobierno autorizó la contratación de personal no graduado, permitiendo que estudiantes ingresaran al sistema de salud para prestar apoyo a las distintas actividades. Tal situación causó miedo y ansiedad en esta población, según lo que reportan Collado-Boira et al³⁶⁴.

Fig. nº 103. Estrategias de eSalud implementadas en Cataluña durante la pandemia de COVID-19 y su frecuencia de uso.



(Fuente: Pérez Sust P, Solans O, Fajardo JC, Medina Peralta M, Rodenas P, Gabaldà J, GarciaEroles L, Comella A, Velasco Muñoz C, Sallent Ribes J, Roma Monfa R, Piera-Jiménez J. Turning the Crisis Into an Opportunity: Digital Health Strategies Deployed During the COVID-19 Outbreak. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 May 4;6(2): e19106).

Como respuesta a esta situación que amenazaba en gran medida la salud mental de las personas en el territorio se abrieron líneas telefónicas de asistencia psicológica que han expuesto el impacto tan grande que la pandemia ha tenido. Al respecto, Berdullas et al.³⁶⁵ exponen que la mayoría de la población que utiliza estas herramientas realizan consultas debido a presentar síntomas depresivos, angustia y ansiedad relacionados con el estado de incertidumbre que provoca la pandemia.

Otra estrategia implementada para disminuir el número de contagios de SARS-CoV-2 es la telemedicina. En regiones como Cataluña, según lo que reportan Pérez Sust et al.³⁶⁶, se adoptaron servicios de eSalud (como la tele-consulta) que se amoldan a las estrategias no farmacéuticas implementadas para frenar el avance de la epidemia. Lo anterior es reflejado en la [Fig. nº 103](#).

Debido a la alta incidencia de COVID-19 en las distintas comunidades de España, fue necesario que los hospitales se centraran en el tratamiento de esta afección, derivando a los usuarios regulares a otros servicios, o incluso expandiendo su capacidad para así

lograr atender a la totalidad de los casos. Tal fue el caso de El Hospital Universitario Infanta Leonor analizado por Jiménez et al.³⁶⁷.

Otro ejemplo de lo anterior se evidencia en cuanto a los programas de trasplante de órganos en el país. Según lo que informan Domínguez-Gil et al.³⁶⁸, estos se tuvieron que modificar para responder a la emergencia sanitaria y a las necesidades de los pacientes. En este sentido, aquellos donantes que sufrieron de COVID-19 no pueden proceder a la donación de órganos, estableciéndose además un sistema de prioridades según el cual se debe realizar el procedimiento primero a los pacientes con más compromiso vital.

En una situación similar de reorganización se encontraron otros servicios como el de traumatología, según lo expresado por Núñez et al.³⁶⁹ y Núñez et al.³⁷⁰; el de afecciones cardiovasculares, por lo que reportan Rudilosso et al.³⁷¹; la de gastroenterología, de acuerdo con Martín et al.³⁷²; los servicios de farmacia, según Margusino-Framiñán et al.³⁷³, y Tortajada-Goitia et al.³⁷⁴, unidades de cefalea, tal como lo comunican López-Bravo et al.³⁷⁵, servicios de neurología como lo apuntan Fuentes et al.³⁷⁶; servicios de emergencia como lo señalan Alquézar-Arbé et al.³⁷⁷; y programas de reducción de daños, en las palabras de Picchio et al.³⁷⁸.

Un hecho que resalta en el manejo de la pandemia por COVID-19 en España es el flujo de la información. Los distintos medios han procurado difundir aquella proveniente de organismos autorizados, con la finalidad de disminuir falsos rumores y medidas perjudiciales que puedan poner en riesgo a la población, algo sobre lo que ha legislado el sistema de salud múltiples veces^{361,372}.

Teniendo en cuenta que el número de afectados en España por COVID-19 corresponde con alrededor de un tercio de los casos registrados a nivel mundial, se debe considerar que de esta situación derivan una serie de consecuencias en el personal de salud que atiende a estos pacientes, lo cual fue resaltado por Mira et al.³⁷⁹. Entre estos resultados perjudiciales se encuentra la fatiga, el estrés postraumático, la baja moral, el déficit en los ingresos, carencia en la salud auto-percibidos, alteración de las relaciones sociales, entre otros fenómenos. Todas estas expresiones de estrés agudo han aparecido entre los profesionales sanitarios y no sanitarios de países que poseen alta incidencia de casos, desgastando emocionalmente al personal.

Lo anterior es avalado por la investigación realizada por Rodríguez-Rey et al.³⁸⁰, la cual incluye en su análisis no solo al personal sanitario sino también a todos aquellos considerados como trabajadores esenciales. En todo ello surgió el temor de contagiar a sus seres queridos con el virus y el hecho de sentirse triste -incluso deprimido, lo cual fue también señalado por Ruiz-Frutos et al.³⁸¹ quienes además añadieron el nivel de información sobre la enfermedad como factor que beneficia el estrés. En el caso del personal de salud, estos síntomas se agravaron al estar trabajando en un área específica de COVID-19.

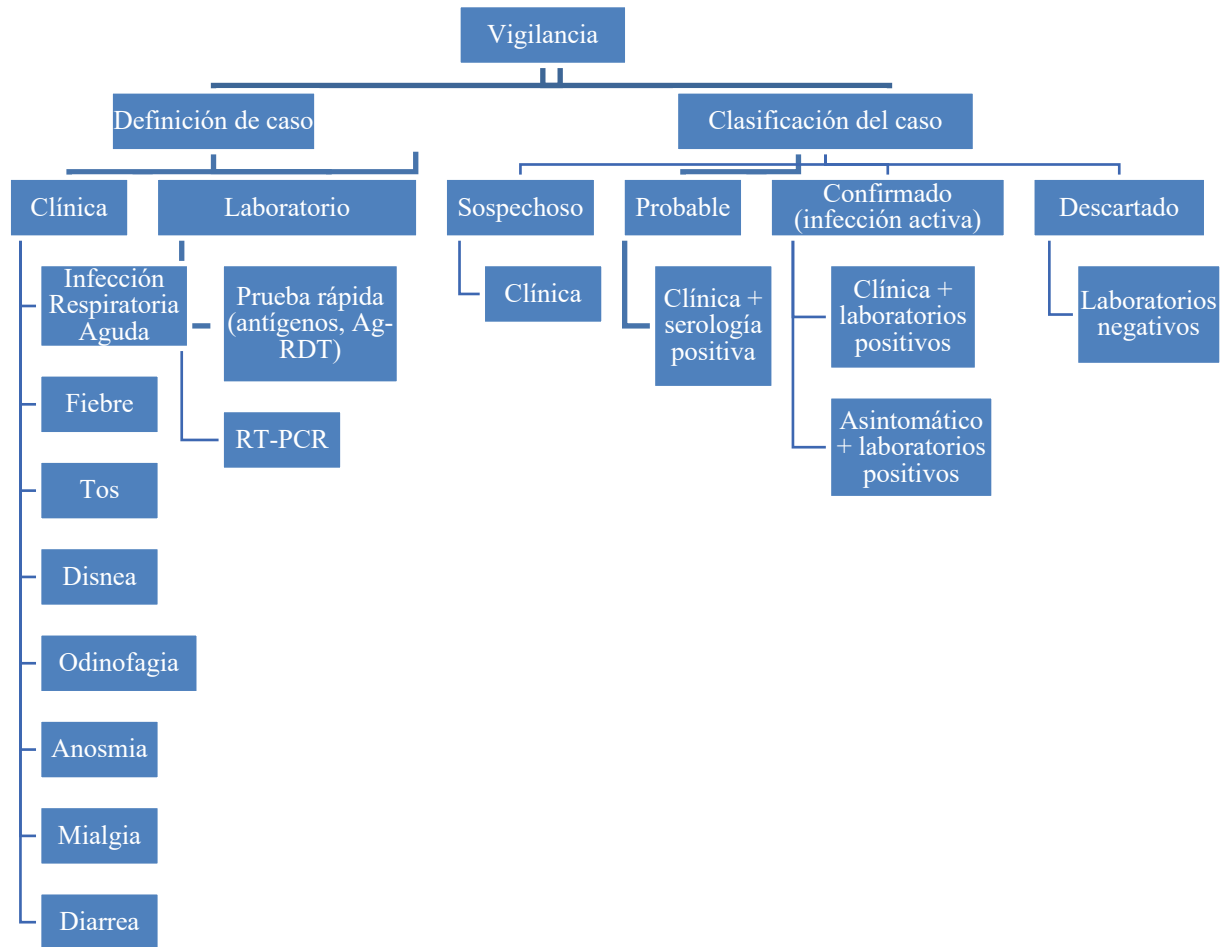
Actualmente las distintas CCAA de España rigen su actuación a través de los protocolos establecidos que se van actualizando en función de la evidencia, los cuales se expresan en las Fig. nº 104 y Fig. nº 105 presentadas a continuación.

Todos los niveles de atención deben notificar los casos sospechosos y confirmados de COVID-19, teniendo carácter de urgente aquellos que sean de infección activa y de reinfección. Todo esto se realiza a través del SiViEs (Sistema para la Vigilancia en España) a cargo del CNE³⁸².

Actualmente, la pandemia se encuentra controlada, pero no eliminada, permaneciendo los sistemas de control en total actividad y vigilancia.

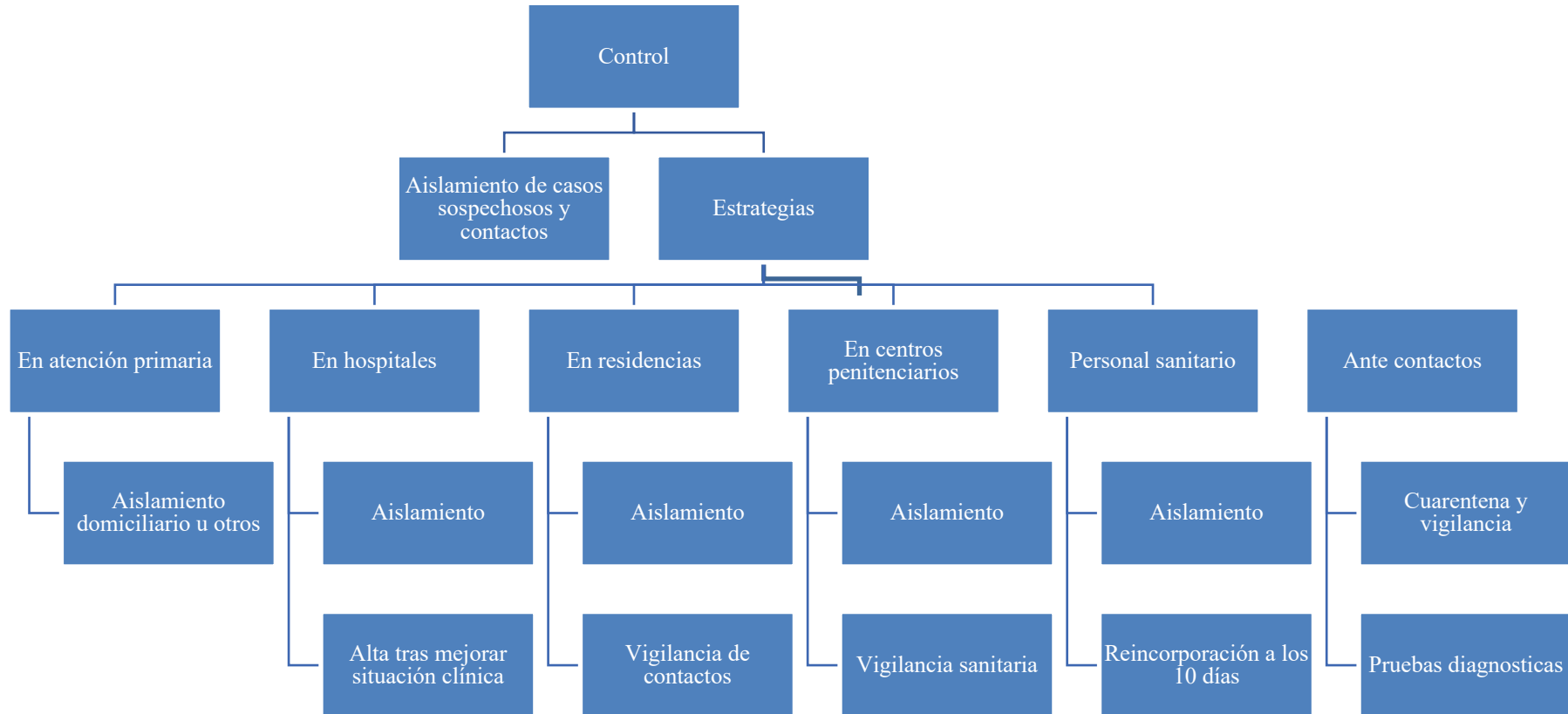
El gran número de afectados y fallecidos debido a esta enfermedad ha requerido la creación de otros servicios que antes no se contemplaban como estrategias de salud como son las líneas de asistencia psicológica. Adicionalmente, el sistema de salud pública ha tenido que reorganizarse de forma tal que no se desatienda a la población, pero que tampoco se contribuya a la difusión de la infección, empleando para ello herramientas como las dotadas por el creciente campo de la telemedicina.

Fig. nº 104. Protocolo de vigilancia de COVID-19 en España.



(Elaboración propia, datos extraídos de Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19³⁸²).

Fig. nº 105. Protocolo de control de COVID-19 en España.



(Elaboración propia, datos extraídos de Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19³⁸²).

CONCLUSIONES

- I. El papel de la administración sanitaria en España en el control de las enfermedades causadas por agentes biológicos durante el siglo XX ha demostrado ser el eje fundamental en el control de estas, en la correcta asistencia a los enfermos e incluso en la erradicación de algunas de ellas. Su actividad al describir patrones, detectar epidemias a tiempo, reconocer casos raros, exponer factores de riesgo y evaluar, ejecutar e implementar programas para la prevención y control de las distintas enfermedades ha llevado a una mejor calidad de vida de los habitantes del país por el mayor control de estas enfermedades. El gran desarrollo durante el siglo XX de la estructura y capacidades de dichas administraciones es palpable tanto en el número de instituciones que hoy día tienen competencias en sanidad, como en la cantidad de normas que las regulan. Es más que evidente la reestructuración del sistema de salud público que, partiendo de una estructura muy básica se ha desarrollado como las ramas de un árbol hasta ser uno de los ámbitos con más peso en el sector público. Es por tanto el siglo XX una época de grandes avances en la lucha contra las enfermedades transmisibles y donde mayores logros se han obtenido, siendo estos fundamentales para conseguir la buena posición mundial que el país tiene hoy en lo que a prevención de enfermedades trasmisibles se refiere. A nivel legislativo, el desarrollo ha sido paralelo, de forma que supone la base y el soporte necesario para las administraciones públicas en la lucha contra las enfermedades. En España, la población ha disfrutado y disfruta de un sistema de salud muy valorado fuera de sus fronteras en el que los servicios sanitarios y de promoción de la salud ofrecidos son de elevada calidad y con profesionales muy cualificados, consiguiendo uno de los mejores indicadores de salud. Esto muestra una correcta dirección en las líneas de trabajo de las Administraciones Públicas. Para mantener un elevado nivel, estas deben anticiparse a la aparición de los problemas de su sociedad, una sociedad cambiante y evolucionada, y prepararse para dar la mejor respuesta.

- II. Los principios éticos y legales no siempre han sido respetados en la lucha frente a los agentes biológicos causantes de enfermedades, más aún cuando las medidas inicialmente tomadas no poseían legislación en la que respaldarse. Las normas se han ido creando en ocasiones a la zaga de las necesidades, y en algunos momentos ha habido normas que no suponían nuevos avances, pero sí es verdad que por la importancia para la supervivencia no se ha cejado en trabajar desde los gobiernos y las instituciones hasta conseguir empujar con leyes que en muchas ocasiones han supuesto hitos en el avance sanitario, como es el caso de la Ley General de Sanidad. A lo largo de la historia se han llevado a cabo medidas que, hoy en día, no se considerarían éticas, como pudiera ser la utilización de niños huérfanos o de familias desfavorecidas para llevar la variolización a América en la expedición de Isabel Zendal y Balmis, por ejemplo, o el uso/difusión de datos sin consentimiento de sus propietarios, que

es algo más reciente; pero es innegable que estos hechos han favorecido el alcance los conocimientos de que se dispone hoy día. En la actualidad, la legislación supone una mayor garantía en este sentido. Como ejemplo puede servir la creación de comités de ética y la humanización de la asistencia sanitaria. Durante el siglo XX, en España se fue desarrollando un marco legislativo que fue aumentando las garantías sanitarias con la intervención de las administraciones sanitarias. Desde que se publicara el RD del 12 de enero de 1904, donde se aprueba la Instrucción General de Sanidad fortaleciendo la sanidad, hasta el presente siglo, se ha llegado a desarrollar extensa normativa sobre derecho sanitario para ofrecer garantías y regular cuestiones relevantes como la voluntariedad del sometimiento a intervenciones o tratamientos, la aplicación de principios éticos o la garantía de la atención sanitaria... Así mismo, el conocimiento de la sociedad a este respecto ha aumentado con el tiempo, aumentando también su capacidad para la toma de decisiones y para exigir estas garantías, sin obviar la profesionalización de los equipos multidisciplinarios que actúan.

- III. Los datos epidemiológicos referidos a la incidencia de contagios son muy variables de unas enfermedades a otras, pero sí coinciden en algunos puntos muy significativos. Por un lado, es común en las enfermedades contagiosas su fácil propagación por todo el planeta en una u otra medida, independientemente del momento de la historia en el que se den. Pero sobre todo coinciden en el éxito de la que se puede considerar como estrategia por excelencia que es la vacunación. Esta estadísticamente comprobado que las vacunas causan una radical disminución de casos llegando incluso a la erradicación de algunas enfermedades. Apoyadas en los datos epidemiológicos, las Administraciones Públicas han ido legislando cada vez de forma más exhaustiva y específica permitiendo a su vez manejar dichos datos epidemiológicos y compararlos de forma homogénea.
- IV. Ninguna estrategia preventiva instaurada por las administraciones públicas, ni en España ni en ninguna parte del mundo, es capaz de impedir totalmente la transmisión de agentes biológicos, pero queda patente que todos los esfuerzos destinados a ello y el apoyo legislativo del país son capaces de minimizar en gran medida la propagación de estos. Así mismo, queda patente que el establecimiento de sistemas de vigilancia debidamente reglados cuando son seguidos y bien implementados por el personal responsable permite el conocimiento de la situación real de las enfermedades y la efectividad de las medidas adoptadas frente a ellas, siendo por tanto una herramienta muy eficaz en la lucha contra las mismas. El agua potable, la vacunación y la higiene son medidas por excelencia en la lucha de las enfermedades transmisibles y, junto a una buena campaña de educación para la salud, como la realizada en la poliomielitis en España, no se han encontrado otras más eficaces que estas a

pesar de la evolución de la ciencia y los estudios destinados a ella. Destaca el rol de los profesionales de enfermería para incentivar el aumento de la población inmunizada, y la calidad de los cuidados para la recuperación. En definitiva, las estrategias de salud pública respaldadas por la legislación preceptiva e implementadas para contrarrestar han sido satisfactorias a tenor de los resultados, establecidos en dos líneas básicas de actuación, a) El establecimiento de una red de vigilancia y control de enfermedades infectocontagiosas, ya que las mismas pueden afectar a grandes grupos poblacionales, y b) El uso de estrategias preventivas (como la vacunación y medidas de salud pública) para evitar la aparición de dichas enfermedades. Todo ello amparado bajo una legislación garantista y esclarecedora.

- V. Como se ha señalado anteriormente, las Administraciones Públicas que gestionan los servicios sanitarios han demostrado ser indispensables para atender los problemas de salud de la población disminuyendo tanto la incidencia como la prevalencia de enfermedades causadas por agentes biológicos. Y es que su actividad condiciona la existencia de factores que pueden favorecer o dificultar la aparición de dichas enfermedades. En este punto radica la importancia de la investigación como eje imprescindible para que tanto el funcionamiento de las Administraciones Públicas sanitarias como la legislación en que estas se fundamentan evolucionen basándose en datos con evidencia científica. La investigación ha demostrado, a lo largo sobre todo de las últimas décadas, proporcionar una base sólida sobre la que fundamentar las medidas legislativas frente a los agentes biológicos, señalando la dirección hacia la que dirigir los cambios para garantizar una mayor eficacia y eficiencia de los esfuerzos de las administraciones. Sería por tanto de extraordinaria importancia invertir esfuerzos en fomentar la investigación en este sentido. Dicha investigación y la publicidad de los conocimientos adquiridos con base científica ayuda no solo a la población investigada, sino a toda la humanidad. Es por esto por lo que el fomento de la investigación a todos los niveles podría considerarse una buena propuesta que ayude a las Administraciones Públicas a allanar el camino y potenciar la eficiencia de la lucha frente a enfermedades contagiosas.
- VI. El panorama actual supone ciertos beneficios e inconvenientes respecto a tiempos pasados. En la actualidad se mantiene la imposibilidad de acabar con este tipo de enfermedades y, a pesar de todo lo avanzado, los agentes biológicos han seguido adaptándose sin que la humanidad los pueda controlar totalmente. Por tanto, es necesario seguir trabajando en ello. Actualmente se sigue sufriendo la última pandemia mundial sin que haya sido posible controlarla totalmente. En cuanto a las estrategias de futuro, se puede contar con las tecnologías de la información y la comunicación, que ya suponen hoy en día un fuerte impulso a los sistemas de vigilancia. Así mismo, pueden servir de apoyo a las estrategias

preventivas con el desarrollo de la atención telemática, la digitalización de la información sanitaria a todos los niveles o potenciando la educación sanitaria vía internet. Herramientas como las pruebas de apoyo para el diagnóstico precoz de Covid sirven para que los propios ciudadanos se impliquen en la colaboración con las Administraciones Públicas y asuman cierto grado de responsabilidad que como se ha demostrado, es fundamental para el éxito de las estrategias marcadas. Así mismo, queda patente que la coordinación entre países con estrategias mundiales y con programas internacionales refuerzan e incentivan el accionar de la salud pública española. Las acciones conjuntas ayudan no solo a mantener actualizadas a las vacunas, por ejemplo, sino que se alzan como una excelente vía para procurar el bienestar de la población mundial. La globalización de la época actual ha demostrado que no existen las fronteras ante cualquier enfermedad y un reto para el futuro podría ser intensificar la colaboración internacional en el diseño de estrategias de salud pública que ayuden a solventar los efectos de las enfermedades con una previa coordinación también legislativa que apoye dichas estrategias y contando con todos los agentes implicados.

- VII. Definitivamente, no hay evidencia de la existencia de medidas contra los riesgos biológicos más eficientes ni efectivas que las que ya se están llevando a cabo por las Administraciones Públicas Sanitarias en España. Se pone de manifiesto mediante esta investigación que, siendo el español un potente sistema sanitario que cuenta con profesionales del más alto nivel, y sabiendo a su vez cuales son los puntos fuertes y puntos débiles en la lucha contra los agentes biológicos, la creación de más organismos que cuenten con los mejores profesionales y dotados de medios suficientes, haría más ágil la implementación de cualquier medida y fortalecería enormemente el trabajo que tantos años llevan desarrollando las diferentes Administraciones Públicas del país. Ha quedado patente que la fuerte inversión económica que se requiere para mantener estos servicios es la inversión más rentable que se puede hacer en la lucha contra los agentes biológicos, por lo que dicha inversión debe ser una prioridad en el empleo de los recursos públicos. La calidad de vida de la población española se fundamenta principalmente en su elevado nivel de salud, lo que hace del trabajo de la Administraciones Públicas, tanto a nivel legislativo como sanitario, un ejemplo ante el resto del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Organización Panamericana de la Salud. Módulo de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). Salud y enfermedad en la población. Segunda edición. Washington: OPS; 2002.
- ² Domínguez García A, Borràd López E [coord.]. El sarampión. 7ma monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2008.
- ³ García Palomo JD, Agüero Balbín J, Parra Blanco JA, Santos Benito MF. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine (Madrid). 2010 Feb; 10(49): 3251-3264. Spanish. doi: 10.1016/S0304-5412(10)70027-5. Epub 2010 Apr 8. PMID: 32287884; PMCID: PMC7144102.
- ⁴ Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Washington: OPS/OMS; 2003.
- ⁵ Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Agentes biológicos. Madrid: Comisión de Salud Pública, Consejo Internacional del sistema nacional de salud. 2001.
- ⁶ Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Washington: OPS/OMS; 2006.
- ⁷ Barriga Angulo G, Hernández Sánchez E. Aspectos actuales de las infecciones emergentes y reemergentes. Rev Latinoam Patol Clin MedLab. 2015; 62 (3): 174-182.
- ⁸ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Poliomiélitis. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-33>
- ⁹ Constitución Política de la Monarquía Española. Cádiz; 1812. Disponible en: https://www.congreso.es/constitucion/ficheros/historicas/cons_1812.pdf
- ¹⁰ Feria Lorenzo, D. La primera regulación sanitaria española: la Ley Orgánica de 1855. Revista de Historia das Ideias. 2012 1;33(14) 16-49. DOI: https://doi.org/10.14195/2183-8925_33_10
- ¹¹ Rebollo Puig, M. Sanidad preventiva y salud pública en el marco de la actualidad administrativa sanitaria española. Revista de Estudios de la Administración Local

y Autónoma. 1988 Jul-Sep 30(239):1404-1470. Disponible en:
<https://doi.org/10.24965/reala.vi239.8556>

- ¹² Rodríguez E. La salud pública en España en el contexto europeo, 1890-1925. Rev San Hig Pub. 1994; 68: 11-27.
- ¹³ Real Decreto de 9 de diciembre de 1924. Gaceta de Madrid núm. 365 de 1924. Disponible en: <https://www.boe.es/gazeta/dias/1924/12/30/pdfs/GMD-1924-365.pdf>
- ¹⁴ Real decreto aprobando el Reglamento de Sanidad Municipal. Gaceta de Madrid núm. 48 (726 a 733) BOE-A-1925-1506. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1925-1506>
- ¹⁵ San Miguel del Hoyo M. Análisis descriptivo del sistema sanitario español. Evolución del gasto público sanitario por comunidades autónomas en el periodo 2010-2016. [Tesis de grado]. León: Universidad de León, Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales, Grado en Economía; 2017.
- ¹⁶ Ley de 25 de noviembre de 1944, de Bases de Sanidad Nacional. BOE núm. 331, (8908 a 8936) BOE-A-1944-10938. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1944-10938>
- ¹⁷ Ley de 12 de diciembre de 1942 por la que se crea el Seguro Obligatorio de Enfermedad. BOE núm. 361, (10592-10597) BOE-A-1942-11840. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1942-11840>
- ¹⁸ Decreto de 26 de julio de 1945 por el que se aprueba el Reglamento para la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinsectación. BOE núm. 217, (938-941) BOE-A-1945-7901. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/d/1945/07/26/\(1\)/con](https://www.boe.es/eli/es/d/1945/07/26/(1)/con)
- ¹⁹ EUR/ICP/HLE 121. Declaración para la Promoción de los Derechos de los Pacientes en Europa. Organización Mundial de la Salud. Ámsterdam; 1994. Disponible en: https://www.ffis.es/ups/documentacion_ley_3_2009/Declaracion_promocion_de_rechos_pacientes_en_Europa.pdf
- ²⁰ Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, (40126-40132) BOE-A-2002-22188. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>

- ²¹Decreto 2569/1960, de 22 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria. BOE núm. 16, (862 a 867) BOE-A-1961-1049. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1961-1049
- ²²Decreto 2263/1974, de 20 de julio por el que se aprueba el Reglamento de Policía Sanitaria Mortuoria. BOE núm. 197, (17000-17006) BOE-A-1974-1358. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/d/1974/07/20/2263>
- ²³Ley 193/1963, de 28 de diciembre, sobre las Bases de la Seguridad Social. BOE núm. 312, (18181-18190) BOE-A-1963-22667. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1963-22667>
- ²⁴Asamblea Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1969. Tercera Edición. ISBN 92-4-358-007-8 Disponible en: <https://www3.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/rsi-1969.pdf>
- ²⁵Decreto-Ley 13/1972, de 29 de diciembre, por el que se modifica la administración institucional de la Dirección General de Sanidad, del Ministerio de la Gobernación, y se encomienda al Gobierno la reestructuración de dicho Centro directivo. BOE núm. 9, (488-490) BOE-A-1973-28. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1973-28>
- ²⁶Tamayo Lorenzo PA. La sanidad pública en España: evolución reciente y perspectivas de futuro. Boletín de la facultad de derecho. 1993; 4: 183-208.
- ²⁷Gobierno de España, Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema Nacional de Salud. España. Madrid: Gobierno de España, MSC; 2008.
- ²⁸Real Decreto 2121/1978, de 22 de agosto, sobre la lucha antituberculosa. BOE núm. 215, (21032-21033) BOE-A-1978-23134. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1978/08/22/2121>
- ²⁹Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública. BOE núm. 102, (15207-15207) BOE-A-1986-10498. <https://www.boe.es/eli/es/lo/1986/04/14/3>
- ³⁰Ley Orgánica 10/1992, de 28 de diciembre, por la que se autoriza la ratificación por España del Tratado de la Unión Europea, firmado en Maastricht, el 7 de febrero de 1992. BOE núm. 312, (44246-44246) BOE-A-1992-28738. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/1992/12/28/10>
- ³¹Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. BOE núm. 21, (2153-2158) BOE-A-1996-1502. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1995/12/28/2210>

- ³² Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. BOE núm. 124, (16100 a 16111) BOE-A-1997-11144. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1997/05/12/664>
- ³³ Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. BOE núm. 240, (104593-104626) BOE-A-2011-15623. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2011/10/04/33>
- ³⁴ Porras MI. La lucha contra las enfermedades «evitables» en España y la pandemia de gripe de 1918-19. *Acta Hispanica ad-Medicina Sciatiamm que Historiam Illustrandam*. 1994; 14: 159-183.
- ³⁵ Fernández A, Vaquera M. Análisis de la evolución histórica de la sanidad y la gestión sanitaria en España. *Encuestas multidisciplinares*. 2012; 41: 1-8.
- ³⁶ Confederación española de Organizaciones empresariales (CEOE). *El libro blanco de la sanidad*. Madrid: CEOE.
- ³⁷ Margolles M. La vigilancia epidemiológica. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2010; 3: 35-42.
- ³⁸ Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ³⁹ Navarro García R. *Análisis de la sanidad en España a lo largo del siglo XX*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
- ⁴⁰ Escribà Jordana JM, Canela Soler J, Sala Farré MR, Orcau Palau A. El conocimiento de la notificación de las enfermedades de declaración obligatoria en profesionales sanitarios [The knowledge of the obligatory reporting of diseases among health professionals]. *Gac Sanit*. 1992 Nov-Dec; 6(33):257-62. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(92)71124-8. PMID: 1291527.
- ⁴¹ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Aspectos legales de las vacunas*. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; oct/2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-44>

- ⁴² Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 128, (20567-20588) BOE-A-2003-10715. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2003/05/28/16>
- ⁴³ Torres Berdonces M. IV Congreso de Socinorte. Burgos 2014. CIE 1997:44. Disponible en: http://www.socinorte.com/wp-content/uploads/ponencias_2014/Mesa-calidad/COMPETENCIAS%20DE%20ENFERMERIA%20PREVENTIVA.pdf.
- ⁴⁴ Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio. 3ra edición. Ginebra: 2005.
- ⁴⁵ Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional. Ginebra: OMS; 2016.
- ⁴⁶ Echevarría Mayo JE. Eliminación del sarampión. Estrategias de diagnóstico en España [Eradicationofmeasles. Diagnostic strategies in Spain]. Rev Esp Salud Pública. 1999 Sep-Oct; 73(5):635-8. Spanish. PMID: 10650756.
- ⁴⁷ Pachón del Amo I. Situación del sarampión en España. Estudio epidemiológico [Current situation of measles in Spain. A seroepidemiological study]. Rev Esp Salud Pública. 1999 Sep-Oct; 73(5):609-16. Spanish. PMID: 10650752.
- ⁴⁸ Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos: Recomendaciones. Promoción de la Salud y Epidemiología. 2004 Sep. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
- ⁴⁹ Masa Calles J, López Perea N, Torres de Mier M. Vigilancia epidemiológica en España del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2015 Ago; 89 (4): 365-379. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272015000400005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272015000400005>.
- ⁵⁰ de la Torre Misiego JL. Eliminación del sarampión. Cobertura vacunal en España [Eradicationofmeasles. Vaccination coverage in Spain]. Rev Esp Salud Pública. 1999 Sep-Oct; 73(5):617-8. Spanish. PMID: 10650753.
- ⁵¹ Amela Heras C, Pachón del Amo I, Ibáñez Martí C. Medidas del efecto de la vacunación en un brote de sarampión [Measures of the effect of vaccination in an outbreak of measles]. Gac Sanit. 1993 Jul-Aug; 7(37):164-8. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(93)71148-6. PMID: 8375968.

- ⁵² Cosín Borobio R. Epidemia de sarampión en una población escolar. Efectividad de la vacuna [Measles epidemic in a school population. Effectiveness of the vaccine]. *Aten Primaria*. 1993 Dec; 12(10):676-8. Spanish. PMID: 8117889.
- ⁵³ Godoy García P, Domínguez García A, SallerasSanmartí L. Brotes de sarampión: consideraciones a propósito de los brotes investigados en Cataluña (1990-1995) [Measles outbreaks: considerations apropos of the outbreaks investigated in Catalonia (1990-1995)]. *Gac Sanit*. 1998 May-Jun; 12(3):133-7. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(98)76458-1. PMID: 9707824.
- ⁵⁴ Cilla G, Peña B, Marimón JM, Pérez-Trallero E. Serologic response to measles-mumps-rubella vaccine among children with upper respiratory tract infection. *Vaccine*. 1996 Apr; 14(6):492-4. doi: 10.1016/0264-410x(95)00234-r. PMID: 8782345.
- ⁵⁵ Domínguez A, Vidal J, Plans P, Carmona G, Godoy P, Batalla J, Salleras L. Measles immunity and vaccination policy in Catalonia. *Vaccine*. 1999 Feb 12; 17(6):530-4. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00230-8. PMID: 10075158.
- ⁵⁶ Luna Sánchez A. Efectos de la cobertura vacunal previa en la dinámica de un brote de sarampión [Effect of previous vaccination on the dynamics of measles outbreak]. *Rev Esp Salud Pública*. 1997 May-Jun; 71(3):243-7. Spanish. PMID: 9445752.
- ⁵⁷ Cortina Martínez I, Hernández Mejía R, Fernández Rodríguez J, Cueto Espinar A. Brote de sarampión en Tormaleo, (Asturias) [Measles outbreak in Tormaleo (Asturias)]. *Rev Sanid Hig Pública (Madrid)*. 1992 Mar-Apr; 66(2):169-76. Spanish. PMID: 1366250.
- ⁵⁸ Salleras L, Vidal J, Canela J, Jiménez De Anta MT, Pumarola T, Coll JJ, De La Puente ML, Serra L. Seroepidemiology of measles in Catalonia (Spain) 1985-1986. *Eur J Epidemiol*. 1990 Jun; 6(2):207-11. doi: 10.1007/BF00145795. PMID: 2193829.
- ⁵⁹ Gil Miguel A, Astasio Arbiza P, Ortega Molina P, Domínguez Rojas V, González López A. Seroprevalencia de anticuerpos frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela en escolares madrileños [Seroprevalence of antibodies against measles, rubella, mumps and varicella among school children in Madrid]. *An Esp Pediatr*. 1999 May; 50(5):459-62. Spanish. PMID: 10394183.
- ⁶⁰ Suárez J, Castañeda MR, Gutiérrez CB, Rodríguez Barbosa JI, Tascón RI, Rodríguez Ferri EF. Cobertura inmunitaria frente a sarampión, rubéola y parotiditis en una población infantil de León [Immunity coverage against measles, rubella and parotiditis viruses in a juvenile population in Leon, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1993 Oct 23; 101(13):484-7. Spanish. PMID: 8231381.
- ⁶¹ Gil A, González A, Dal-Ré R, Aguilar L, Rey Calero J. Seroprotección frente a hepatitis A, sarampión, rubéola y parotiditis en una población escolar urbana

- [Seroprotection against hepatitis A, measles, rubella, and parotiditis in an urban school population]. *Med Clin (Barc)*. 1991 May 11; 96(18):681-4. Spanish. PMID: 1649358.
- ⁶² Arnedo A, Bellido J, Vidal J, Peñarrocha J, Cortés A, González F, Momparler P, Pac MR, Calvo C, Safont L. Epidemia de sarampión en una escuela de formación profesional [Outbreak of measles at a vocational training school]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1994 Mar; 12(3):127-33. Spanish. PMID: 8011718.
- ⁶³ Vitoria Miñana I, Morales Suárez-Varela M, Cotanda Gutiérrez P, Asensi Botet F. ¿Una o dos dosis de vacuna para erradicar el sarampión en España? [Single or double dose of vaccine needed for the eradication of measles in Spain?]. *An Esp Pediatr*. 1993 feb; 38(2):130-4. Spanish. PMID: 8439098.
- ⁶⁴ Sáenz González MC, Núñez Mateos JC, Rodrigo Sánchez N, Martín Sánchez AM. Estudio seroepidemiológico del sarampión, rubeola y parotiditis en la población infantil salmantina [Sero-epidemiologic study of measles, rubella and mumps in the infantile population of Salamanca]. *An Esp Pediatr*. 1992 Apr; 36(4):293-7. Spanish. PMID: 1605414.
- ⁶⁵ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia del sarampión. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ⁶⁶ Amela C. Eliminación del sarampión. Planteamiento de síntesis [Eradication of measles. Synthesis outline]. *Rev Esp Salud Pública*. 1999 Sep-Oct; 73(5):639-43. Spanish. PMID: 10650757.
- ⁶⁷ Ania Lafuente BJ, Jiménez Mesa C, Gago García C, Luque Jiménez M. Detección de epidemias a partir de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. El caso del sarampión en Las Palmas [Detection of epidemics from the Compulsory Disease Report. The case of measles in Las Palmas]. *Rev Sanid Hig Pública (Madr)*. 1990 Sep-Oct; 64(9-10):561-9. Spanish. PMID: 2131634.
- ⁶⁸ Farjas Abadía P. Eliminación del sarampión. Estrategias en la Comunidad Autónoma de Galicia [Eradication of measles. Strategies of the Autonomous Community of Galicia]. *Rev Esp Salud Pública*. 1999 Sep-Oct; 73(5):629-33. Spanish. PMID: 10650755.
- ⁶⁹ Salleras Sanmartí L, Domínguez García A, Batalla Clavell J, Coll RP. Eliminación del sarampión. Estrategias en la Comunidad Autónoma de Cataluña

- [Eradication of measles. Strategies in the Autonomous Community of Catalonia]. *Rev Esp Salud Pública*. 1999 Sep-Oct; 73(5):619-27. Spanish. PMID: 10650754.
- ⁷⁰ Godoy P, Domínguez A, Salleras L. Measles: effect of a two-dose vaccination programme in Catalonia, Spain. *Bull World Health Organ*. 1999; 77(2):132-7. PMID: 10083711; PMCID: PMC2557594.
- ⁷¹ Gago García C, Anía Lafuente BJ, Luque Jiménez M, Pérez-Tabernero MJ. Eficacia clínica de la vacuna antisarampionosa en Canarias. Un estudio caso-control [Clinical effectiveness of antimeasles vaccine in Canarias. A case-control study]. *Rev Clin Esp*. 1990 Mar; 186(5):216-20. Spanish. PMID: 2377773.
- ⁷² Gutiérrez J, Rodríguez M, Huber E, Muñoz A, Piédrola G, Maroto C. Seroepidemiology of measles, mumps and rubella virus infections in normal children and adults in southern Granada, Spain: response to a vaccination programme. *Microbios*. 1996; 88(356):143-8. PMID: 9141711.
- ⁷³ Gil Miguel A, Astasio Arbiza P, Ortega Molina P, Domínguez Rojas V, González López A. Seroprevalencia de anticuerpos frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela en escolares madrileños [Seroprevalence of antibodies against measles, rubella, mumps and varicella among school children in Madrid]. *An Esp Pediatr*. 1999 May; 50(5):459-62. Spanish. PMID: 10394183.
- ⁷⁴ Suárez J, Castañeda MR, Gutiérrez CB, Rodríguez Barbosa JI, Tascón RI, Rodríguez Ferri EF. Cobertura inmunitaria frente a sarampión, rubéola y parotiditis en una población infantil de León [Immunity coverage against measles, rubella and parotiditis viruses in a juvenile population in Leon, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1993 oct 23; 101(13):484-7. Spanish. PMID: 8231381.
- ⁷⁵ Castell J, Fernando Pairo E, Rullán JV, Nieto-Sandoval A. Intervención en un brote de sarampión [Intervention in a measles outbreak]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996 Aug-Sep; 14(7):426-32. Spanish. PMID: 8991437
- ⁷⁶ de la Puente ML, Corio R, Álvarez J, Planas C, Isalt R, Marzo M. Brote epidémico de sarampión en un área rural [An epidemic outbreak of measles in a rural area]. *Aten Primaria*. 1993 Sep 15; 12(4):205-6, 208-10. Spanish. PMID: 8374019.
- ⁷⁷ Ibáñez Martí C, Amela Heras C, Pachón del Amo I. Impacto de las medidas de control del sarampión por áreas sanitarias en la comunidad autónoma de Madrid [The effect of anti-measles control measures in health care with in autonomous community of Madrid]. *Rev Esp Salud Pública*. 1996 Jan-Feb; 70(1):25-33. Spanish. PMID: 8991698.
- ⁷⁸ Díez Domingo J, Calvo Rigual F, González Granda D. Seroprevalencia del sarampión en escolares valencianos. Grupo para el Estudio del Sarampión [Measles

- seroprevalence in the school children of Valencia. The Measles Study Group]. *Med Clin (Barc)*. 1995 oct 21; 105(13):487-90. Spanish. PMID: 7494436.
- ⁷⁹ Morales Suárez-Varela MM, Llopis González A, Sanz Aliaga SA, Sancho Izquierdo E. Mortalidad por infecciones respiratorias agudas e influenza (1976-1980) [Mortality from acute respiratory infections and influenza (1976-1980)]. *Aten Primaria*. 1992 Jun 1;9(9):472-6. Spanish. PMID: 1525307.
- ⁸⁰ Ordobás MA, Zorrilla B, Arias P. Influenza in Madrid, Spain, 1991-92: validity of the sentinel network. *J Epidemiol Community Health*. 1995 Aug;49 Suppl 1(Suppl 1):14-6. doi: 10.1136/jech.49.suppl_1.14. PMID: 7561663; PMCID: PMC1060862.
- ⁸¹ Asociación Española de Pediatría. Enfermedades prevenibles y vacunaciones: preguntas y respuestas. Gripe. Editorial Boan SA; 2003. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/gripe.pdf>
- ⁸² Falcón AM, Fortes P, Marión RM, Beloso A, Ortín J. Interaction of influenza virus NS1 protein and the human homologue of Staufen in vivo and in vitro. *Nucleic Acids Res*. 1999 Jun 1;27(11):2241-7. doi: 10.1093/nar/27.11.2241. PMID: 10325410; PMCID: PMC148787.
- ⁸³ Sanz-Ezquerro JJ, Zürcher T, de la Luna S, Ortín J, Nieto A. The amino-terminal one-third of the influenza virus PA protein is responsible for the induction of proteolysis. *J Virol*. 1996 Mar;70(3):1905-11. doi: 10.1128/JVI.70.3.1905-1911.1996. PMID: 8627716; PMCID: PMC190019.
- ⁸⁴ Perales B, de la Luna S, Palacios I, Ortín J. Mutational analysis identifies functional domains in the influenza A virus PB2 polymerase subunit. *J Virol*. 1996 Mar;70(3):1678-86. doi: 10.1128/JVI.70.3.1678-1686.1996. PMID: 8627688; PMCID: PMC189991.
- ⁸⁵ Mena I, Jambrina E, Albo C, Perales B, Ortín J, Arrese M, Vallejo D, Portela A. Mutational analysis of influenza A virus nucleoprotein: identification of mutations that affect RNA replication. *J Virol*. 1999 Feb;73(2):1186-94. doi: 10.1128/JVI.73.2.1186-1194.1999. PMID: 9882320; PMCID: PMC103939.
- ⁸⁶ Muñoz-Barroso I, García-Sastre A, Villar E, Manuguerra JC, Hannoun C, Cabezas JA. Increased influenza A virus sialidase activity with N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid-containing substrates resulting from influenza C virus O-acetyltransferase action. *Virus Res*. 1992 Sep 1;25(1-2):145-53. doi: 10.1016/0168-1702(92)90106-j. PMID: 1413991; PMCID: PMC7173336.
- ⁸⁷ Beloso A, Martínez C, Valcárcel J, Santarén JF, Ortín J. Degradation of cellular mRNA during influenza virus infection: it's possible role in protein synthesis shutoff. *J*

- Gen Virol. 1992 Mar;73 (Pt 3):575-81. doi: 10.1099/0022-1317-73-3-575. PMID: 1545220.
- ⁸⁸ Ochoa M, Bárcena J, de la Luna S, Melero JA, Douglas AR, Nieto A, Ortín J, Skehel JJ, Portela A. Epitope mapping of cross-reactive monoclonal antibodies specific for the influenza A virus PA and PB2 polypeptides. *Virus Res.* 1995 Aug; 37(3):305-15. doi: 10.1016/0168-1702(95)00039-s. PMID: 8533465.
- ⁸⁹ Redondo Margüello E, Jimeno Sanz I. Documento de revisión técnica sobre la gripe en la Comunidad de Madrid. Madrid, España: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; 2017.
- ⁹⁰ Reina J, Saurina J, Fernandez-Baca V, Munar M. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay and two cell lines in the detection of influenza B virus in nasopharyngeal samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998 Jul;17(7):532-4. doi: 10.1007/BF01691143. PMID: 9764563.
- ⁹¹ Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias [Community-acquired respiratory infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997 Jun-Jul;15(6):289-98. Spanish. PMID: 9376399.
- ⁹² Puig-Barberà J, Márquez-Calderón S, Masoliver-Fores A, Lloria-Paes F, Ortega-Dicha A, Gil-Martín M, Calero-Martínez MJ. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health.* 1997 Oct;51(5):526-30. doi: 10.1136/jech.51.5.526. PMID: 9425463; PMCID: PMC1060539.
- ⁹³ Nichol KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine.* 1999 Jul 30;17 Suppl 1: S47-52. doi: 10.1016/s0264-410x (99)00105-x. PMID: 10471180.
- ⁹⁴ Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Gurguí M, Prats G. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. *Clin Infect Dis.* 1999 May;28(5):1043-8. doi: 10.1086/514738. PMID: 10452632.
- ⁹⁵ Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 1999 Sep;20(3):575-87. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70237-9. PMID: 10516905.
- ⁹⁶ Pérez Breña P, de Miguel C, Ordobás M, Oria A, Ayuso R, Caldas R, Ibarrola B, Palomo ML, Angel Villanueva MA. Sistema de vigilancia para el estudio de la circulación gripal en Madrid durante el quinquenio 1986-1991. Grupo de Vigilancia de Gripe de Madrid [A surveillance system for the study of the

- circulation of influenza in Madrid during the 1986-1991 quinquennium. The Influenza Surveillance Group of Madrid]. *Med Clin (Barc)*. 1994 Mar 26;102(11):401-6. Spanish. PMID: 8182995.
- ⁹⁷ Manuguerra JC, Hannoun C, Sáenz Mdel C, Villar E, Cabezas JA. Sero-epidemiological survey of influenza C virus infection in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1994 Feb;10(1):91-4. doi: 10.1007/BF01717459. PMID: 7957798.
- ⁹⁸ Domínguez A, Muñoz P, Martínez A, Orcau A. Monitoring mortality as an indicator of influenza in Catalonia, Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1996 Jun;50(3):293-8. doi: 10.1136/jech.50.3.293. PMID: 8935461; PMCID: PMC1060286.
- ⁹⁹ Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2018-19. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fdenfermedades/gripe.shtml>
- ¹⁰⁰ Bautista Rentero D, Tenías Burillo JM, Sabater Pons A, Pérez Bermúdez B, Zanón Viquer V. Comparación de las reacciones adversas a las vacunas antigripales de virus fraccionados y de antígenos de superficie [The comparison of adverse reactions to anti-influenza vaccines of split-vision and Surface antigens]. *RevEsp Salud Pública*. 1995 Nov-Dec; 69(6):463-8. Spanish. PMID: 8789358.
- ¹⁰¹ Bernad Valles M, Núñez Mateos JC, Castillo Soria O, González Manjavacas MC, García Serna B. Reacciones adversas con diferentes tipos de vacuna antigripal [Adverse reactions to differentty pesof influenza vaccines]. *Med Clin (Barc)*. 1996 Jan 13;106(1):11-4. Spanish. PMID: 8750535.
- ¹⁰² Martín Moreno V, Molina Cabrerizo MR, Sotillo Rincón MJ, Gómez Gómez C, Álvarez Gómez J. Efectos adversos asociados a la vacunación antigripal en pediatría [Adverse effects associated with influenza vaccine in pediatrics]. *Rev Esp Salud Publica*. 1998 Jul-Aug;72(4):319-29. Spanish. PMID: 9810837.
- ¹⁰³ Gavira FJ, Lardinois R. Análisis de rentabilidad de la vacunación antigripal en una población rural (La Victoria, Córdoba) [Cost-effectiveness analysis of antigripal vaccination in a rural population (La Victoria, Córdoba)]. *Med Clin (Barc)*. 1990 May 26;94(20):777-81. Spanish. PMID: 2118204.
- ¹⁰⁴ Deniel Rosanas J, Trallero Fort JC, Tamayo Marco B, López Plana A, Lafuente Navarro C, Lafuente Navarro A. Autoaplicación de medidas preventivas en el equipo de atención primaria [Self-application of preventive measures in a primary health care team]. *Aten Primaria*. 1990 Jun;7(6):438-42. Spanish. PMID: 2129717.

- ¹⁰⁵ Gastón Morata JL, Aguado Mingorance JA, García Camacho I, Burgos Gámez G. Vacunación antigripal: estudio de satisfacción en una población vacunada [Anti-flu vaccination: satisfaction study in a vaccinated population]. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)*. 1990 Nov-Dec;64(11-12):693-703. Spanish. PMID: 2131593.
- ¹⁰⁶ Costa Tadeo X, Navarro Aznárez G, Campos Abellana C, Esporrín Bosque C, Romero Ruiz AI. Evaluación del incumplimiento en un programa de vacunación antigripal [The evaluation of noncompliance in an anti-influenza vaccination program]. *Aten Primaria*. 1991 Jul-Aug;8(7):544-6, 548. Spanish. PMID: 1751743.
- ¹⁰⁷ Gené J, Espínola A, Cabezas C, Boix C, Comín E, Martín A, Sanz E. Do knowledge and attitudes about influenza and its immunization affect the likelihood of obtaining immunization? *Fam Pract Res J*. 1992 Mar;12(1):61-73. PMID: 1549948.
- ¹⁰⁸ Costa Tadeo X, Rodríguez Arce A, Pérez Padura N, Begines Corral M, Cabello Ortega RC, Romero Gómez A. Vacunación antigripal en grupos de alto riesgo. Papel del personal de enfermería [Influenza vaccination in high-risk groups. Role of the nursing staff]. *Aten Primaria*. 1994 Mar 31;13(5):256-8. Spanish. PMID: 7654925.
- ¹⁰⁹ Pulido S. La gripe española: la pandemia de 1918 que no comenzó en España. *Gaceta médica*. 2018, enero. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/la-gripe-espanola-la-pandemia-de-1918-que-no-comenzo-en-espana-fy1357456/>
- ¹¹⁰ Wilton P. Spanish flu outdid WWI in number of lives claimed. *CMAJ*. 1993 Jun 1;148(11):2036-7. PMID: 8500044; PMCID: PMC1485864.
- ¹¹¹ Porras Gallo MI. La prensa madrileña de información general ante la epidemia de gripe de 1918-19 [The Madrid press before the influenza epidemic of 1918-19]. *Med Hist (Barc)*. 1995;(57):1-16. Spanish. PMID: 11640704.
- ¹¹² Mejías MJ, Domínguez R, Blanco E. La pandemia de Gripe de 1918: Mitos y realidades desde la literatura científica. *Journal of negative & no positive results*. 2018; 3 (8): 655-673.
- ¹¹³ Kabbabe S. La pandemia de Gripe Española de 1918. *Med Interna (Caracas)* 2019; 35 (2): 59 – 65.
- ¹¹⁴ Pumarola T, Antón A. La pandemia de gripe de 1918. Una incógnita 100 años después. *Rev Enf Emerg*. 2018;17(2):63-66.
- ¹¹⁵ Porras Gallo MI. La Real Academia Nacional de Medicina y la problemática sobre la etiología de la gripe en la epidemia de 1918-1919 [The Real Academia Nacional de Medicina and the problems surrounding the etiology of influenza in the 1918-

- 19 epidemic]. Cuad Complut Hist Med Cienc. 1993; 1: 103-28. Spanish. PMID: 11624935.
- ¹¹⁶ Webster RG. 1918 Spanish influenza: the secrets remain elusive. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Feb 16; 96(4): 1164-6. doi: 10.1073/pnas.96.4.1164. PMID: 9989993; PMCID: PMC33548.
- ¹¹⁷ Almudéver Campo L, Camaño Puig RE. Medidas de salud pública durante la pandemia de gripe en el periodo 1918-1920 en España. RevEsp Salud Pública. 2020; 94: e202010114.
- ¹¹⁸ Frantchez V. Fiebre amarilla, actualización epidemiológica en las Américas. Montevideo: Universidad de la República, Facultad de Medicina, Cátedra de enfermedades infecciosas; 2017. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/Fiebre_Amarilla_Enero2017.pdf
- ¹¹⁹ Yuill T. Fiebre amarilla. Kenilworth: Manual MSD. Actualizado en marzo de 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/arbovirus-arenavirus-y-filovirus/fiebre-amarilla>
- ¹²⁰ Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de enfermedades infecciosas importadas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/GuiaEnfInfImp.pdf>
- ¹²¹ Andrus JK [ed.]. La vacunología en América Latina: Un recurso para los gerentes de inmunización. Washington, D.C.: Instituto de Vacunas Sabin; 2018.
- ¹²² Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Fiebre Amarilla. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
- ¹²³ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la fiebre amarilla. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ¹²⁴ Montañés Alcántara F, Mejías García T, Gascón Brustenga J, Corachán Cuyás M. Consejos al viajero desde las embajadas y consulados [Traveller counseling by embassies and consulates]. Rev Clin Esp. 1997 Dec; 197(12):819-21. Spanish. PMID: 9477673.

- ¹²⁵ Gil A, González A, Dal-Ré R, Calero JR. Interference assessment of yellow fever vaccine with the immune response to a single-dose inactivated hepatitis A vaccine (1440 EL.U.). A controlled study in adults. *Vaccine*. 1996 Aug; 14(11):1028-30. doi: 10.1016/0264-410x(96)00059-x. PMID: 8879097.
- ¹²⁶ Red Nacional de Protección de Alimentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Salmonelosis. Enfermedades transmitidas por alimentos. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/alimentos/salmonelosis.pdf>
- ¹²⁷ Najera P. Salmonelosis. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Secretaría General de Estructuras Agrarias; 1993.
- ¹²⁸ Bush L. Infecciones por Salmonella. Kenilworth: Manual MSD. Actualizado en febrero de 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-gramnegativas/infecciones-por-salmonella>
- ¹²⁹ González-Hevia MA, Cruz Martín M, Lobato MJ, Gutiérrez F, Solano P, Álvarez-Riesgo JA. Salmonella y salmonelosis en el Principado de Asturias durante un período de siete años (1990-1996) [Salmonella and salmonellosis in the Asturias District, Spain, during a seven year period (1990-1996)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999 Apr; 17(4):166-70. Spanish. PMID: 10365509.
- ¹³⁰ Tena D, González-Praetorius A, Pérez-Pomata MT, Gimeno C, Alén MJ, Robres P, Rodríguez E, Bisquert J. Infección urinaria por Salmonella no typhi [Urinary infection caused by non typhi Salmonella]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 Feb;18(2):79-82. Spanish. PMID: 10721578.
- ¹³¹ Ramos JM, Cuenca-Estrella M, Alés JM, Soriano F. Perfil epidemiológico de la salmonelosis no tifoidea en un hospital del área urbana de Madrid (1980-1994) [Epidemiological profile of non-typhi salmonellosis in a hospital in urban Madrid (1980-1994)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996 Jun-Jul; 14(6):345-51. Spanish. PMID: 8756211.
- ¹³² Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de salmonelosis. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ¹³³ Mirelis B, Llovet T, Muñoz C, Navarro F, Prats G. Resistance of Salmonella and Campylobacter species to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999 Apr; 18(4):312. doi: 10.1007/s100960050286. PMID: 10385026.

- ¹³⁴ Reina J, Gomez J, Serra A, Borell N. Analysis of the antibiotic resistance detected in 2043 strains of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolated in stool cultures of Spanish patients with acute diarrhoea (1986-1991). *J Antimicrob Chemother.* 1993 Nov; 32(5):765-9. doi: 10.1093/jac/32.5.765. PMID: 8125841.
- ¹³⁵ Valdezate S, Echeita A, Díez R, Usera MA. Evaluation of phenotypic and genotypic markers for characterisation of the emerging gastroenteritis pathogen *Salmonella hadar*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Apr; 19(4):275-81. doi: 10.1007/s100960050475. PMID: 10834816.
- ¹³⁶ Ramos JM, García-Corbeira P, Aguado JM, Alés JM, Soriano F. Classifying extraintestinal non-typhoid *Salmonella* infections. *QJM.* 1996 Feb;89(2):123-6. doi: 10.1093/qjmed/89.2.123. PMID: 8729553.
- ¹³⁷ Bellver P, García M. Epidemiología de la salmonelosis no tifoidea en un hospital de Pontevedra (1994-1997) [Epidemiology of non-typhoid salmonellosis in a hospital in Pontevedra (1994-1997)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000 Mar; 18(3):125-32. Spanish. PMID: 10905014.
- ¹³⁸ Echeita MA, Díez R, Usera MA. Distribución de serotipos de *Salmonella* spp. aislados en España durante un período de 4 años (1993-1996) [Distribution of *Salmonella* spp. Serotypes isolated in Spain during a 4-year period (1993-1996)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999 Jan; 17(1):9-14. Spanish. PMID: 10069106.
- ¹³⁹ Landers E, González-Hevia MA, Mendoza MC. Molecular epidemiology of *Salmonella* serotype Enteritidis. Relationships between food, water and pathogenic strains. *Int J Food Microbiol.* 1998 Aug 18; 43(1-2):81-90. doi: 10.1016/s0168-1605(98)00092-0. PMID: 9761341.
- ¹⁴⁰ González Hevia MA, Mendoza MC. Differentiation of strains from a food-borne outbreak of *Salmonella enterica* by phenotypic and genetic typing methods. *Eur J Epidemiol.* 1995 Aug;11(4):479-82. doi: 10.1007/BF01721237. PMID: 8549719.
- ¹⁴¹ Echeita MA, Aladueña A, Cruchaga S, Usera MA. Emergence and spread of an atypical *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype 4, 5,12: i - strain in Spain. *J Clin Microbiol.* 1999 Oct; 37(10):3425. doi: 10.1128/JCM.37.10.3425-3425.1999. PMID: 10488227; PMCID: PMC85594.
- ¹⁴² Campo P, Gutiérrez A, Ladrón de Guevara C. Evolution of susceptibility of non-typhi *Salmonella* in a Spanish hospital (1992-1994) and report of a *Salmonella* ser. Typhi murium isolate resistant to quinolones. *Eur J Epidemiol.* 1997 Feb; 13(2):239-41. doi: 10.1023/a: 1007300700980. PMID: 9085012.
- ¹⁴³ Fernández de Aránguiz A, Alonso R, Colom K, Gallego L, Umaran A, Garaizar J, Cisterna R. Resistencia antimicrobiana en cepas de *Salmonella* entérica aisladas

- en el Hospital de Basurto (Bilbao) desde 1987 hasta 1990 [Antimicrobial resistance in strains of *Salmonella* entérica isolated in the Hospital de Basurto (Bilbao) from 1987 to 1990]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992 Feb; 10(2):89-96. Spanish. PMID: 1643144.
- ¹⁴⁴ González-Hevia MA, Álvarez JA, Mendoza MC. *Salmonella* entérica en el área sanitaria de Avilés (Asturias). Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos [*Salmonella* entérica in the Avilés health district (Asturias). Microbiological, clinical, and epidemiological aspects]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1990 Mar;8(3):144-7. Spanish. PMID: 2094387.
- ¹⁴⁵ Ramos JM, Alés JM, Cuenca-Estrella M, Fernández-Roblas R, Soriano F. Changes in susceptibility of *Salmonella* enteritidis, *Salmonella* typhimurium, and *Salmonella* virchow to six antimicrobial agents in a Spanish hospital, 1980-1994. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Jan; 15(1):85-8. doi: 10.1007/BF01586193. PMID: 8641312.
- ¹⁴⁶ Pac Sa MR, Arnedo A, Benedicto J, Arranz A, Aguilar V, Guillén F. Brote epidémico por *Salmonella* richmond en Castellón, España [Epidemic outbreak of *Salmonella* richmond infection in Castellón, Spain]. *Rev Panam Salud Pública*. 1998 Feb; 3(2):96-101. Spanish. doi: 10.1590/s1020-49891998000200005. PMID: 9542446.
- ¹⁴⁷ Dorronsoro I, Sarasqueta R, Perfecto B, González AI. Epidemiología de las gastroenteritis por *Salmonella* (1983-1994) [Epidemiology of gastroenteritis by *Salmonella* (1983-1994)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996 Dec; 14(10):604-7. Spanish. PMID: 9053003.
- ¹⁴⁸ Rodríguez M, de Diego I, Mendoza MC. Extraintestinal salmonellosis in a general hospital (1991 to 1996): relationships between *Salmonella* genomic groups and clinical presentations. *J Clin Microbiol*. 1998 Nov;36(11):3291-6. doi: 10.1128/JCM.36.11.3291-3296.1998. PMID: 9774581; PMCID: PMC105317.
- ¹⁴⁹ Luján R, Echeita A, Usera MA, Martínez-Suárez JV, Alonso R, Sáez-Nieto JA. Plasmid profiles as an epidemiological marker for *Salmonella* enterica serotype Enteritidis foodborne outbreaks. *Microbiología*. 1990 Jun; 6(1):45-50. PMID: 2206470.
- ¹⁵⁰ Usera MA, Cano R, Echeita A. Análisis de los serotipos de *Salmonella* sp. aislados en España en el período 1988-1992 [Analysis of *Salmonella* sp. Serotypes isolated in Spain en 1988-1992]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995 Mar;13(3):138-45. Spanish. PMID: 7734492.
- ¹⁵¹ Bellver P, García M. Epidemiología de la salmonelosis no tifoidea en un hospital de Pontevedra (1994-1997) [Epidemiology of non-typhoid salmonellosis in a

- hospital in Pontevedra (1994-1997)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 Mar; 18(3):125-32. Spanish. PMID: 10905014.
- ¹⁵² Usera MA, Echeita A, Aladueña A, Blanco MC, Reymundo R, Prieto MI, Tello O, Cano R, Herrera D, Martínez-Navarro F. Interregional food borne salmonellosis outbreak due to powdered infant formula contaminated with lactose-fermenting *Salmonella virchow*. *Eur J Epidemiol*. 1996 Aug; 12(4):377-81. doi: 10.1007/BF00145301. PMID: 8891542.
- ¹⁵³ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Fiebre tifoidea. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-25>
- ¹⁵⁴ OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, tercera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44210/9789243563862_spa.pdf?sequence=1
- ¹⁵⁵ Rotger R, Casadesús J. The virulence plasmids of *Salmonella*. *Int Microbiol*. 1999 Sep; 2(3):177-84. PMID: 10943411.
- ¹⁵⁶ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la fiebre tifoidea. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ¹⁵⁷ Usera MA, Aladueña A, Jaime ML, Raya C, Fuster C, Planes A, Bartolomé RM. Estudio de cepas multirresistentes de *Salmonella typhi* en España [Multi-resistant strains of *Salmonella typhi* in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992 Nov;10(9):539-42. Spanish. PMID: 1489795.
- ¹⁵⁸ Yagüe A, Royo G, Satorres J, Gonzalo N, Martín C, Sevillano A. Fiebre entérica por *Salmonella typhi* multirresistente: 2 casos autóctonos [Enteric fever caused by multiresistant *Salmonella typhi*: 2 autochthonous cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1993 Apr; 11(4):199-201. Spanish. PMID: 8512972.
- ¹⁵⁹ Cruchaga S, Echeita A, Usera MA. Estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de cepas de *Salmonella* entérica de distintos orígenes aisladas en España [Antimicrobial susceptibility of a selection of *Salmonella enterica* strains of various origins isolated in Spain]. *Rev Esp Quimioter*. 1999 Sep;12(3):250-4. Spanish. PMID: 10878517.

- ¹⁶⁰ Muñoz P, Díaz MD, Rodríguez-Créixems M, Cercenado E, Peláez T, Bouza E. Antimicrobial resistance of Salmonella isolates in a Spanish hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 May; 37(5):1200-2. doi: 10.1128/aac.37.5.1200. PMID: 8517717; PMCID: PMC187934.
- ¹⁶¹ Vargas JA, García-Merino A, Rodríguez E, Villagra A. Pseudotumor cerebro complicating typhoid fever. *Eur Neurol*. 1990;30(6):345-6. doi: 10.1159/000117370. PMID: 2289513.
- ¹⁶² González A, Malo Q, Román Muñoz J, Molina J, Pérez MT, Domínguez J, Bisquert J. Diagnóstico microbiológico de la fiebre tifoidea: a propósito de un brote [Microbiologic diagnosis of typhoid fever: report on an outbreak]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1994 Oct;12(8):372-7. Spanish. PMID: 7981287.
- ¹⁶³ Garaizar J, López-Molina N, Laconcha I, Lau Baggesen D, Rementeria A, Vivanco A, Audicana A, Perales I. Suitability of PCR fingerprinting, infrequent-restriction-site PCR, and pulsed-field gel electrophoresis, combined with computerized gel analysis, in library typing of Salmonella enterica serovar enteritidis. *Appl Environ Microbiol*. 2000 Dec; 66(12):5273-81. doi: 10.1128/aem.66.12.5273-5281.2000. PMID: 11097902; PMCID: PMC92456.
- ¹⁶⁴ Guerra B, Laconcha I, Soto SM, González-Hevia MA, Mendoza MC. Molecular characterisation of emergent multiresistant Salmonella enterica serotype [4, 5,12: i: -] organisms causing human salmonellosis. *FEMS Microbiol Lett*. 2000 Sep 15; 190(2):341-7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09309.x. PMID: 11034302.
- ¹⁶⁵ Ruiz M, Rodríguez JC, Elía M, Royo G. Infecciones extraintestinales producidas por serotipos no tifoideos de Salmonella. Experiencia de nueve años [Extra-intestinal infections caused by non-typhi Salmonella serotypes. 9 yrs' experience]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 May; 18(5):219-22. Spanish. PMID: 10974765.
- ¹⁶⁶ Pérez-Trallero E, Urbietta M, Ribas F, Buil C, Cilla G. Incidencia de la fiebre tifoidea en nuestro medio. Análisis en Guipúzcoa [Incidence of typhoid fever in our environment. Analysis in Guipúzcoa]. *An Med Interna*. 1992 May;9(5):225-8. Spanish. PMID: 1504203.
- ¹⁶⁷ Polo F, Figueras MJ, Inza I, Sala J, Fleisher JM, Guarro J. Relationship between presence of Salmonella and indicators of faecal pollution in aquatic habitats. *FEMS Microbiol Lett*. 1998 Mar 15; 160(2):253-6. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb12919.x. PMID: 9532745.
- ¹⁶⁸ Borrego JJ, Castro D, Jiménez-Notario M, Luque A, Martínez-Manzanares E, Rodríguez-Avial C, Picazo JJ. Comparison of epidemiological markers of Salmonella strains isolated from different sources in Spain. *J Clin Microbiol*. 1992

- Dec; 30(12):3058-64. doi: 10.1128/JCM.30.12.3058-3064.1992. PMID: 1452685; PMCID: PMC270588.
- ¹⁶⁹ Tur Sánchez JA, Castrillejo Pérez D. Brote de fiebre tifoidea en la Campaña de Melilla (1909). *Trápana* 2013; 8: 98-109.
- ¹⁷⁰ González Arráez JI, Alfonso Sánchez JL, Talamante Serrulla S, Cortina Birlanga S, Gil Mari A. Saneamiento del medio ambiente y morbilidad por infecciones tifo-paratíficas en Valencia [Environmental sanitation and typhoid-paratyphoid infection morbidity in Valencia]. *Rev SanidHig Publica (Madr)*. 1992 Sep-Dec;66(5-6):307-12. Spanish. PMID: 1366229.
- ¹⁷¹ Usera MA, Aladueña A, Echeita A, Amor E, Gomez-Garcés JL, Ibañez C, Mendez I, Sanz JC, Lopez-Brea M. Investigation of an outbreak of Salmonella typhi in a public school in Madrid. *Eur J Epidemiol*. 1993 May;9(3):251-4. doi: 10.1007/BF00146259. PMID: 8405309.
- ¹⁷² Navarro F, Llovet T, Echeita MA, Coll P, Aladueña A, Usera MA, Prats G. Molecular typing of Salmonella enterica serovar typhi. *J Clin Microbiol*. 1996 Nov;34(11):2831-4. doi: 10.1128/JCM.34.11.2831-2834.1996. PMID: 8897193; PMCID: PMC229414.
- ¹⁷³ Xercavins M, Llovet T, Navarro F, Morera MA, Moré J, Bella F, Freixas N, Simó M, Echeita A, Coll P, Garau J, Prats G. Epidemiology of an unusually prolonged outbreak of typhoid fever in Terrassa, Spain. *Clin Infect Dis*. 1997 Mar;24(3):506-10. doi: 10.1093/clinids/24.3.506. PMID: 9114207.
- ¹⁷⁴ Prieto López I, de la Fuente Aguado J, González Díaz I, López Myragalla I, Martínez Vázquez C, Sopeña Pérez-Argüelles B, Fernández Grassi C, Jiménez Beatty MD. Infección por Salmonella typhi en el area sur de Pontevedra [Infection by Salmonella typhi in the southern area of Pontevedra]. *An Med Interna*. 1994 Feb;11(2):71-3. Spanish. PMID: 8193236.
- ¹⁷⁵ Andión Campos E. Estudio de un brote de fiebre tifoidea en Baiona (Pontevedra) [Study of a typhoid fever outbreak in Baiona (Pontevedra)]. *RevEsp Salud Publica*. 1995 Mar-Apr;69(2):233-42. Spanish. PMID: 7497349.
- ¹⁷⁶ Usera MA, Echeita A, Aladueña A, Álvarez J, Carreño C, Orcau A, Planas C. Investigación de un brote de fiebre tifoidea de origen hídrico ocurrido en Cataluña en 1994 [Investigation of an outbreak of water-borne typhoid fever in Catalonia in 1994]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995 Oct;13(8):450-4. Spanish. PMID: 8555302.

- ¹⁷⁷ The center for food security & public health, Institute for international cooperation in animal biologics. Cólera. Iowa: CFSPH, IICAB; 2004. Disponible en: <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/colera.pdf>
- ¹⁷⁸ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Cólera. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-20>
- ¹⁷⁹ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia del cólera. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ¹⁸⁰ Usera MA, Echeita A, Olsvik O, Evins GM, Cameron DN, Popovic T. Molecular subtyping of *Vibrio cholerae* O1 strains recently isolated from patient, food and environmental samples in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994 Apr; 13(4):299-303. doi: 10.1007/BF01974604. PMID: 8070433.
- ¹⁸¹ Carrasco M, Maestro J. La epidemia de cólera de 1971. *Revista de administración Sanitaria Siglo XXI*. 2006; 4 (4): 583-597. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-articulo-la-epidemia-colera-1971-negar-13096554?referer=buscador>
- ¹⁸² Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B. Guía Práctica. Washington, DC: OPS; 2006. Disponible en: https://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/GuiaPractica_Pentavalente.pdf
- ¹⁸³ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis B. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>
- ¹⁸⁴ Malavé Lara C, Gorriño MT, Campelo C, Lardelli P, Suñen E, Cisterna R. Detection of hepatitis B virus DNA in chronic carriers by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 Aug; 11(8):740-4. doi: 10.1007/BF01989982. PMID: 1425735.
- ¹⁸⁵ Sánchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M, Pineda JA, Castilla A, Abad MA, Civeira MP, García de Pesquera F, Prieto J, Lissen E. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol*. 1993 Mar; 17(3):288-93. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80207-7. PMID: 8315257.

- ¹⁸⁶ Carreño V, Bartolomé J, Castillo I. Long-term effect of interferon therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 1994 Mar; 20(3):431-5. doi: 10.1016/s0168-8278(94)80021-9. PMID: 7516953.
- ¹⁸⁷ Ruiz-Moreno M. Interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 1995; 22(1 Suppl):49-51. PMID: 7602077
- ¹⁸⁸ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis A. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>
- ¹⁸⁹ Varona L, Sagasta A, Martín-González JA, Ruiz J, Zarranz JJ. Cranial neuropathies and liver failure due to hepatitis A. *Neurology.* 1996; 46 (6): 1774–1775. doi:10.1212/wnl.46.6.1774-a
- ¹⁹⁰ Rodríguez-Iglesias MA, Pérez-Gracia MT, García-Valdivia MS, Pérez-Ramos S. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in a pediatric population of Southern Spain. *Infection.* 1995; 23(5): 309–309. doi: 10.1007/bf01716294
- ¹⁹¹ Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Jiménez de Anta MT, Rodés J. Cambio del patrón epidemiológico de la hepatitis A en España [A change in the epidemiologic pattern of hepatitis A in Spain]. *Med Clin (Barc).* 1992 Jun 13;99(3):87-9. Spanish. PMID: 1321318.
- ¹⁹² Morales JL, Huber L, Gallego S, Alvarez G, Diez-Delgado J, González A, Aguilar L, Dal-Ré R. A seroepidemiologic study of hepatitis A in Spanish children. Relationship of prevalence to age and socio-environmental factors. *Infection.* 1992 Jul-Aug;20(4):194-6. doi: 10.1007/BF02033057. PMID: 1521883.
- ¹⁹³ Lasheras Lozano ML, Gil Miguel A, Santos Santos M, Rey Calero J. Seroepidemiología del virus de la hepatitis A en niños y adolescentes [The Seroepidemiology of the hepatitis A virus in children and adolescents]. *Aten Primaria.* 1994 Jan;13(1):36-8. Spanish. PMID: 8136445.
- ¹⁹⁴ Cilla G, Perez-Trallero E, Marimon JM, Erdozain S, Gutierrez C. Prevalence of hepatitis A antibody among disadvantaged gypsy children in northern Spain. *Epidemiol Infect.* 1995 Aug;115(1):157-61. doi: 10.1017/s0950268800058210. PMID: 7641829; PMCID: PMC2271562.
- ¹⁹⁵ Batalla J, Urbiztondo L. (1999). Vacuna combinada contra la hepatitis A y B. *Atención Primaria.* 1999; 23 (9): 513-515. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-vacuna-combinada-contr-hepatitis-a-14828>
- ¹⁹⁶ Arribas Monzón FE, Abad Díez JM, Amorín Calzada MJ, Barrasa Villar I, Aibar Remón C, García Mata JR, Gómez López LI. Vacunación de hepatitis B en la

- provincia de Zaragoza [Hepatitis B virus vaccination in the province of Saragossa]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1990 Dec; 8(10):629-34. Spanish. PMID: 2151507.
- ¹⁹⁷ García M. El personal sanitario y las hepatitis víricas. *Revista española de enfermedades digestivas*. 1998; 90 (7): 477-479. Disponible en: https://www.reed.es/RevistasAntiguas/1998_90_07.pdf
- ¹⁹⁸ Suarez A, Viejo G, Navascués C, García R, Otero L, Saro C, Román F. Marcadores frente a los virus de la Hepatitis A, B y C en alumnos de primer curso de enfermería. *Revista española de enfermedades digestivas*. 1998; 90 (7): 480-483. Disponible en: https://www.reed.es/RevistasAntiguas/1998_90_07.pdf
- ¹⁹⁹ Alerany C, Zara C, Grifell E, Guarga A. Vacunación contra el virus de la hepatitis B del personal sanitario y no sanitario en el área de Barcelona ciudad [Vaccination against hepatitis B in healthworkers and other staff in Barcelona]. *Aten Primaria*. 1993 Nov 15; 12(8):480-6. Spanish. PMID: 8257754.
- ²⁰⁰ Cimas Hernando JE, Prieto Gutiérrez J, Rodríguez Rodríguez JM, González B, Sánchez Domínguez L. Aceptación de la vacuna recombinante antihepatitis B en el personal sanitario [Acceptance of recombinant hepatitis B vaccine by health personnel]. *Aten Primaria*. 1994 Apr 30; 13(7):383-5. Spanish. PMID: 8003602.
- ²⁰¹ Sánchez Suárez JL, Fernández Girón M, Minué Lorenzo S, Cirujano Pita F, Ferrer Marín-Blázquez M, González Marco JJ. Brote familiar de hepatitis B [Family outbreak of hepatitis B]. *Aten Primaria*. 1991 Jan; 8(1):36-7, 39. Spanish. PMID: 1912211.
- ²⁰² Bühlmann U. National infrastructures for delivery of hepatitis B vaccination to different age groups. *Vaccine*. 1995; 13 Suppl1:S52-3. doi: 10.1016/0264-410x(95)80052-f. PMID: 7571832.
- ²⁰³ Gil Miguel A, Lasheras Lozano ML, Vizcaino MJ, del Rey Calero J, Martín Hernández D. Inmunogenicidad de la vacuna contra el virus de la hepatitis B en escolares de Madrid [Immunogenicity of the vaccine against hepatitis B virus in school children of Madrid]. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)*. 1992 Mar-Apr; 66(2):149-56. Spanish. PMID: 1366248.
- ²⁰⁴ Torrea Hernández JL, Gaurz Bellido R. Efectividad de la vacunación universal frente al virus hepatitis B. Simulación con un modelo matemático [The efficacy of universal vaccination against the hepatitis B virus. Simulation with a mathematical model]. *Gac Sanit*. 1994 Nov-Dec; 8(45):294-303. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(94)71206-1. PMID: 7706000.

- ²⁰⁵ Antoñanzas F, Forcén T, Garuz R. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus de la hepatitis B [A cost-effectiveness analysis of vaccination against the hepatitis B virus]. *Med Clin (Barc)*. 1992 Jun 6; 99(2):41-6. Spanish. PMID: 1630178.
- ²⁰⁶ Arístegui J, Morales JL, Dal-Ré R, González A, Gallego MS, Garrote E. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old. *Infection*. 1995 Sep-Oct;23(5):334-8. doi: 10.1007/BF01716302. PMID: 8557400.
- ²⁰⁷ Amela C, Pachón I, Bueno R, de Miguel C, Martínez-Navarro F. Trends in hepatitis A virus infection with reference to the process of urbanization in the greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol*. 1995 Oct;11(5):569-73. doi: 10.1007/BF01719310. PMID: 8549732.
- ²⁰⁸ Buti M, Campins M, Jardí R, Navas E, Cotrina M, Llobet E, Vaqué J, Esteban R. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en estudiantes de medicina y enfermería. Papel de la vacunación [Seroepidemiology of hepatitis A virus infection in medical and nursing students. The role of vaccination]. *Gastroenterol Hepatol*. 1996 Apr;19(4):199-202. Spanish. PMID: 8665357.
- ²⁰⁹ Rivera F, Ruiz J, García de Pesquera F. Evolución de la prevalencia del anticuerpo antihepatitis A en Sevilla [Evolution of the prevalence of hepatitis A antibody in Seville]. *Aten Primaria*. 1998 Feb 15;21(2):97-100. Spanish. PMID: 9608133.
- ²¹⁰ Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A, Batalla J, Taberner JL, Espuñes J. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal [Changes in seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Catalonia in the period 1989-1996. Implications for new vaccination strategy]. *Med Clin (Barc)*. 1999 Mar 27;112(11):406-8. Spanish. PMID: 10231772.
- ²¹¹ Dal-Ré R, García-Corbeira P, García-de-Lomas J. A large percentage of the Spanish population under 30 years of age is not protected against hepatitis A. *J Med Virol*. 2000 Apr;60(4):363-6. PMID: 10686017.
- ²¹² Pañella H, Bayas JM, Maldonado R, Caylà JA, Vilella A, Sala C, Carbó JM, Bruguera M. Brote epidémico de hepatitis A relacionado con una guardería [Epidemic outbreak of hepatitis A related to a day care center]. *Gastroenterol Hepatol*. 1998 Aug-Sep;21(7):319-23. Spanish. PMID: 9808893.
- ²¹³ de Juanes JR, Arrazola MP, González A. Risk of hepatitis A among hospital personnel in an intermediate-endemicity area. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Sep;20(9):590-1. doi: 10.1086/503146. PMID: 10501251.

- ²¹⁴ Sáez-Royuela F, Porres JC, Moreno A, Castillo I, Martínez G, Galiana F, Carreño V. High doses of recombinant alpha-interferon or gamma-interferon for chronic hepatitis C: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1991 Feb; 13(2):327-31. doi: 10.1002/hep.1840130220. PMID: 1899852.
- ²¹⁵ Viladomiu L, Genescà J, Esteban JI, Allende H, González A, López-Talavera JC, Esteban R, Guardia J. Interferon-alpha in acute posttransfusion hepatitis C: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1992 May; 15(5):767-9. doi: 10.1002/hep.1840150504. PMID: 1568716.
- ²¹⁶ Quiroga JA, Bosch O, Gonzalez R, Marriott E, Castillo I, Bartolome J, Carreño V. Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1992 Oct; 103(4):1285-9. doi: 10.1016/0016-5085(92)91517-8. PMID: 1383071.
- ²¹⁷ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la hepatitis B. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ²¹⁸ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la hepatitis A. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ²¹⁹ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Difteria. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-21>
- ²²⁰ Nieto E, Aguado JM, Pulido F, Soriano F. Detection of *Corynebacterium diphtheriae* in throat swab specimens from Spanish patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995 Dec;21(6):1531-2. doi: 10.1093/clinids/21.6.1531. PMID: 8749665.
- ²²¹ Díez Domingo J, Sanmartín Gil M, Ballester Sanz A, Rabadán Romera C, Costa Alcaraz A. Evaluación de la técnica de vacunación con DTP en el lactante [Evaluation of the DTP vaccination technique in infants]. *Aten Primaria*. 1994 Nov 30;14(9):1078-80. Spanish. PMID: 7811901.
- ²²² Dal-Ré R, Gil A, González A, Lasheras L. Does tetanus immune globulin interfere with the immune response to simultaneous administration of tetanus-diphtheria

- vaccine? A comparative clinical trial in adults. *J Clin Pharmacol.* 1995 Apr;35(4):420-5. doi: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04083.x. PMID: 7650233.
- ²²³ Salleras L, Vidal J, Plans P, Navas E, Campins M, Espuñes J, Domínguez A, Bayas JM. Bajo grado de protección inmunitaria frente a la difteria en la población adulta de Cataluña [Low level of immunoprotection against diphtheria in adult population of Catalonia]. *Med Clin (Barc).* 1998 Nov 28;111(18):692-5. Spanish. PMID: 9887432.
- ²²⁴ Ortega P, Gil A, Astasio P, Domínguez V, Ramón de Juanes J, Arrazola P, González A. Prevalencia de anticuerpos frente a tétanos, difteria y Bordetellapertussis en profesionales sanitarios [Prevalence of antibodies against tetanus, diphtheria and Bordetellapertussis in health care professionals]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999 Mar;17(3):135-7. Spanish. PMID: 10217849.
- ²²⁵ González López A, Arístegui Fernández J, Díez-Delgado J, Dal-Ré Saavedra R. Vacuna tetravalente frente a difteria, tétanos, B. pertussis y hepatitis B: experiencia en España [Quadrivalent vaccine against diphtheria, tetanus, B. pertussis and hepatitis B: experience in Spain]. *An EspPediatri.* 1998 Feb;48(2):132-7. Spanish. PMID: 9577019.
- ²²⁶ Arístegui J, Dal-Ré R, Garrote E, González A, Arrate JP, Pérez A. Assessment of the immunogenicity and reactogenicity of a quadrivalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine administered in a single injection with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine.* 1998 Dec;16(20):1976-81. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00114-5. PMID: 9796053.
- ²²⁷ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de difteria. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ²²⁸ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tuberculosis. Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>
- ²²⁹ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la tuberculosis. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf

- ²³⁰ García-Monco JC. Central nervous system tuberculosis. *Neurol Clin.* 1999 Nov;17(4):737-59. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70164-x. PMID: 10517926.
- ²³¹ Jiménez Sáenz M, Corcia Benarroch S, González Campora R, Cantillana Martínez J, Herrerías Gutiérrez JM, Garrido Peralta M. Tuberculosis ileocecal y ganglionar: asociación rara en nuestro medio [Ileocecal and lymphnode tuberculosis: a rare association in our area]. *An Med Interna.* 1990 Apr;7(4):195-7. Spanish. PMID: 2103787.
- ²³² Labarga Echeverría P, Perucha González M, Jiménez Gómez E, Antón Botella F, Calavia Rueda N, Pinilla Moraza J, Gómez Martínez MI, Milazzo Estefanía A. Tuberculosis en La Rioja de 1988 a 1993. Evolución, localizaciones, influencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sensibilidad de la baciloscopia [Tuberculosis in La Rioja from 1988 to 1993. Clinical course, localization, influence of human immunodeficiency virus infection, and sensitivity of mycobacterial tests]. *Med Clin (Barc).* 1995 Jan 28;104(3):81-4. Spanish. PMID: 7877368.
- ²³³ Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (Octubre de 1993-Abril de 1994) [Multicenter transversal study of tuberculosis and drugresistance in Madrid (October 1993-April 1994)]. *Med Clin (Barc).* 1996 Jan 13;106(1):1-6. Spanish. PMID: 8750533.
- ²³⁴ Rullán JV, Herrera D, Cano R, Moreno V, Godoy P, Peiró EF, Castell J, Ibañez C, Ortega A, Agudo LS, Pozo F. Nosocomial transmisión of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Spain. *Emerg Infect Dis.* 1996 Apr-Jun;2(2):125-9. doi: 10.3201/eid0202.960208. PMID: 8903213; PMCID: PMC2639835.
- ²³⁵ García Ordóñez MA, Colmenero JD, Valencia A, Pérez Frías J, Sánchez González J, Orihuela F, Causse M, Juárez C. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España [Incidence and current clinical spectrum of tuberculosis in a metropolitan area in the south of Spain]. *Med Clin (Barc).* 1998 Jan 24;110(2):51-5. Spanish. PMID: 9580162.
- ²³⁶ Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). Grupo de Trabajo del PMIT [Incidence of tuberculosis in Spain: results of the Multicenter Project of Tuberculosis Research (MPTR). Work Group of the MPTR]. *Med Clin (Barc).* 2000 Apr 15;114(14):530-7. Spanish. PMID: 10846664.
- ²³⁷ Vidal Pla R, Roca Tey R, Miravittles M, de Gracia J, Nubiola AR. Microepidemia familiar de tuberculosis [Familial microepidemics of tuberculosis]. *Med Clin (Barc).* 1990 Jul 7;95(6):221-3. Spanish. PMID: 2250547.

- ²³⁸ Clavijo E, Sánchez MA, Anguita A, Viciano I, García A, Guerrero JM, Pinedo A. Evolución temporal de la tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la población atendida por un hospital de Málaga [Temporal evolution of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in a population cared for in a hospital in Málaga]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 Aug-Sep;18(7):310-3. Spanish. PMID: 11109721.
- ²³⁹ Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Saltó E, Folguera LI, Salleras L. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis*. 1996 Dec;77(6):537-44. doi: 10.1016/s0962-8479(96)90052-0. PMID: 9039447.
- ²⁴⁰ Castilla J, Gutiérrez A, Guerra L, Pérez de la Paz J, Noguer I, Ruiz C, Belza MJ, Cañón J. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at AIDS diagnosis in Spain: epidemiological differences and implications for control. *AIDS*. 1997 Nov;11(13):1583-8. doi: 10.1097/00002030-199713000-00006. PMID: 9365762.
- ²⁴¹ Arévalo M, Solera J, Cebrian D, Bartolomé J, Robles P. Risk factors associated with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Castilla-la-Mancha (Spain). *Eur Respir J*. 1996 Feb;9(2):274-8. doi: 10.1183/09031936.96.09020274. PMID: 8777963.
- ²⁴² Alberte Castiñeiras A, Pérez Pascual P. Resistencias primarias de Mycobacterium tuberculosis en diez hospitales de la comunidad de Castilla y León. Grupo de microbiólogos de Castilla y León [Primary resistance of Mycobacterium tuberculosis in 10 hospitals of the community of Castille and Leon. Group of Microbiologists from Castille and Leon]. *Rev Clin Esp*. 1999 Mar;199(3):132-5. Spanish. PMID: 10230290.
- ²⁴³ Marín Royo M, González Morán F, Moreno Muñoz R, Pardo Serrano F, Prada Alfaro P, Arnedo Pena A, Aguar Benito MC. Evolución de las resistencias a Mycobacterium tuberculosis en la provincia de Castellón. Años 1992-1998 [Evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in the province of Castellón. 1992-1998]. *Arch Bronconeumol*. 2000 Nov;36(10):551-6. Spanish. doi: 10.1016/s0300-2896(15)30096-x. PMID: 11149197.
- ²⁴⁴ Vaquero M, Gutierrez J, Casal M. Methodology of case-control studies in the epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis. *RevEsp de quimio*. 2000; 13 (1): 20-30.
- ²⁴⁵ Alcaide Megías J, Altet Gómez MN, Taberner Zaragoza JL, Garrido Morales P, SallerasSanmartí L. Epidemiología de la tuberculosis en Cataluña: 1982-1989 [Tuberculosis epidemiology in Catalonia: 1982-1989]. *Med Clin (Barc)*. 1990 Oct 27;95(14):529-34. Spanish. PMID: 2084432.

- ²⁴⁶ Vidal López ML, del Cerro Marín MJ, García de Miguel MJ, Borque Andrés C, del Castillo Martín F, de José Gómez M, García-Hortelano J. Tuberculosis pulmonar en la infancia: a propósito de 149 casos [Pulmonary tuberculosis in infants: apropos of 149 cases]. *An Esp Pediatr.* 1990 Jan;32(1):15-9. Spanish. PMID: 2183660.
- ²⁴⁷ Salgueiro Rodríguez M, Zamarrón Sanz C, Álvarez-Calderón Prat P, Tumbeiro Novoa M, Penela Penela P, Valle Vázquez JM, Álvarez Dobaño JM, Pérez del Molino ML, Valdés Cuadrado LG, Álvarez García D, et al. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en el área sanitaria de Santiago de Compostela durante los años 1989, 1990 y 1991 [An epidemiological study of tuberculosis in the health area of Santiago de Compostela during the years 1989, 1990 and 1991]. *An Med Interna.* 1993 Sep;10(9):427-32. Spanish. PMID: 8218798.
- ²⁴⁸ de Pablo Casas M, Pita Carretero J, Villabrille Arias JI, Gordo Pérez M, Mariño Callejo E. Epidemiología de la tuberculosis en el área de salud de Cervo (Lugo) [Tuberculosis epidemiology in the Cervo (Lugo) health area]. *An Med Interna.* 1997 Apr;14(4):170-3. Spanish. PMID: 9181811.
- ²⁴⁹ López F, Albaladejo C, Centelles F, Romera M, Bigorda J. Evaluación de un programa de prevención y control, de la tuberculosis (1987-1989) [Evaluation of a tuberculosis prevention and control program (1987-1989)]. *Aten Primaria.* 1990 Sep;7(8):561-6. Spanish. PMID: 2104154.
- ²⁵⁰ Rodrigo T, Perucha M, Lezaun E, Ramalle E, Díez P, López MJ. Estudio de prevalencia de infección tuberculosa en población escolar de 1. de EGB de Logroño [A prevalence study of tuberculous infection in the school child population in the 1st year of general basic education in Logroño]. *Aten Primaria.* 1993 Apr 30;11(7):337-9. Spanish. PMID: 8499547.
- ²⁵¹ Morales MM, Llopis A, Sanz SA, Asensi F. Estudio epidemiológico de las formas clínicas de tuberculosis, en el Hospital Infantil La Fe de Valencia (1986-1989) [Epidemiological study of the clinical forms of tuberculosis at the La Fe Children's Hospital of Valencia (1986-1989)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991 Oct;9(8):468-76. Spanish. PMID: 1805948.
- ²⁵² Molero Mesa J. Enfermedad y previsión social en España durante el primer franquismo (1936-1951). El frustrado seguro obligatorio contra la tuberculosis. *Acta Hispanicaad Medicina Scientiarumque Histmiam Illustrandam.* 1994; 14: 199-225.
- ²⁵³ Palao Ibáñez M. La lucha antituberculosa en España, (1874-1958): medios de comunicación, sociedad y sanidad. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias de la Información, Departamento de Historia de Comunicación Social; 2017.

- ²⁵⁴ Molero Mesa J. Enfermedad y previsión social en España durante el primer franquismo (1936-1951). El frustrado seguro obligatorio contra la tuberculosis [Illness and social insurance in Spain during the early Francoist regime (1936-1951). The ill-fated Compulsory Tuberculosis Insurance program]. *Dynamis*. 1994; 14:199-225. Spanish. PMID: 11624903.
- ²⁵⁵ García Ordóñez AI, Buznego Álvarez B, Alonso Fernández M, Barbé Riesgo M, Sánchez Hernández A. Análisis del estudio de contactos de enfermos de tuberculosis pulmonar durante 1991 y 1992 en un área de salud [Analysis of a study of the contacts of pulmonary tuberculosis patients in a Health Area during 1991 and 1992]. *Aten Primaria*. 1994 Sep 15;14(4):733-6. Spanish. PMID: 7803680.
- ²⁵⁶ Caminero Luna JA. Situación actual de la tuberculosis en España [The current situation of tuberculosis in Spain]. *Arch Bronconeumol*. 1994 oct;30(8):371-4. Spanish. doi: 10.1016/s0300-2896(15)31027-9. PMID: 7987542.
- ²⁵⁷ García Rodríguez JF, Vázquez Castro J, De Juan Prego J, Rodríguez Mayo M, Sesma Sánchez P, González Moraleja J. Epidemiología de la tuberculosis en El Ferrol [The epidemiology of tuberculosis in El Ferrol]. *Med Clin (Barc)*. 1995 Mar 18;104(10):365-8. Spanish. PMID: 7707729.
- ²⁵⁸ Caminero JA, Díaz F, Rodríguez de Castro F, Pavón JM, Esparza R, Cabrera P. The epidemiology of tuberculosis in Gran Canaria, Canary Islands, 1988-92: effectiveness of control measures. *Tuber Lung Dis*. 1995 Oct;76(5):387-93. doi: 10.1016/0962-8479(95)90003-9. PMID: 7495998.
- ²⁵⁹ Epidemiological trends of tuberculosis in Spain from 1988 to 1992. Collaborative Group for the Study of Tuberculosis in Spain. *Tuber Lung Dis*. 1995 Dec;76(6):522-8. PMID: 8593373.
- ²⁶⁰ Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, Brugal T, García de Olalla P. Evaluación de los programas de control de tuberculosis de las Comunidades Autónomas de España [Evaluation of the tuberculosis control programs of the autonomous regions of Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1999 Nov 13;113(16):604-7. Spanish. PMID: 10609252.
- ²⁶¹ Prieto Lozano A, Soldado Ordóñez C, Wilke Trinxant A, Pradas Abad J, Parellada Esqulus N, da Pena Álvarez JM. Brote de tuberculosis en una escuela [Outbreak of tuberculosis in a school]. *Aten Primary*. Diciembre de 1996; 18 (10): 567-70. Español. PMID: 9072089.
- ²⁶² Calpe, J. L., Chiner, E., Sánchez, E., Armero, V., Puigcerver, M. T., Carbonell, C., & Vilar, A. (1997). Microepidemias de tuberculosis: a propósito de dos brotes

- escolares en el área 15 de la Comunidad Valenciana. Archivos de Bronconeumología, 33(11), 566–571. doi:10.1016/s0300-2896(15)30514-7
- ²⁶³ García Rodríguez JF, Mariño Callejo A, Lorenzo García MV, de Juan Prego J, Díaz Peromingo JA, Sesema Sánchez P. Oportunidades perdidas para prevenir la tuberculosis y costes derivados [Lost opportunities for preventing tuberculosis and derived costs; comment]. Med Clin (Barc). 1997 Jun 7;109(2):45-8. Spanish. PMID: 9280800.
- ²⁶⁴ García Ordóñez MA, Colmenero JD, Valencia A, Pérez Frías J, Sánchez González J, Orihuela F, Causse M, Juárez C. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España [Incidence and current clinical spectrum of tuberculosis in a metropolitan area in the south of Spain]. Med Clin (Barc). 1998 Jan 24;110(2):51-5. Spanish. PMID: 9580162.
- ²⁶⁵ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>
- ²⁶⁶ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ²⁶⁷ Teira R, Oceja E, Baraia-Etxaburu J, Zubero Z, Muñoz J, Cisterna R, Santamaría JM. Bacteriemia por *Haemophilus influenzae* con especial referencia a su relación con la infección por el VIH [Bacteremia caused by *Haemophilus influenzae* with special reference to its relation to HIV infection]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994 Jan;12(1):34-7. Spanish. PMID: 8155753.
- ²⁶⁸ Perea EJ, García MC, Clavijo MJ, Piédrola G, Campos J, García-Rodríguez JA, García-Sánchez E, Cisterna R, Álvarez M, Martín Luengo F, et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. Segundo estudio (1990) [Resistance in *Haemophilus influenzae* in Spain. 2d study (1990)]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1993 Jan;11(1):19-28. Spanish. PMID: 8461368.
- ²⁶⁹ de Juan Martín F, Campos Calleja C, Bustillo Alonso M, Baldovín Ballesteros I, Bello Andrés E, Elviro Mayoral L. Infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo B en la infancia (1981-1990) [Invasive *Haemophilus influenzae* type B infections in infancy (1981-1990)]. An Esp Pediatr. 1993 Aug;39(2):111-5. Spanish. PMID: 8239205.

- ²⁷⁰ Marchese A, Schito GC. Resistance patterns of lower respiratory tract pathogens in Europe. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Nov;16 Suppl 1: S25-9. doi: 10.1016/s0924-8579(00)00302-2. PMID: 11137405.
- ²⁷¹ Thornsberry C, Sahn DF. Resistance in respiratory tract pathogens: an international study 1997-1998. *J Chemother*. 2000 Oct;12 Suppl 4:16-20. doi: 10.1080/1120009x.2000.11782308. PMID: 11131955.
- ²⁷² Felmingham D, Grüneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Feb;45(2):191-203. doi: 10.1093/jac/45.2.191. PMID: 10660501.
- ²⁷³ Felmingham D, Washington J. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens--findings of the Alexander Project 1992-1996. *J Chemother*. 1999 Feb;11 Suppl 1:5-21. doi: 10.1179/joc.1999.11.Supplement-2.5. PMID: 10207769.
- ²⁷⁴ Gómez J, Ruiz-Gómez J, Hernández-Cardona JL, Núñez ML, Canteras M, Valdés M. Antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992. *Chemotherapy*. 1994 Sep-Oct;40(5):299-303. doi: 10.1159/000239210. PMID: 7956452.
- ²⁷⁵ Deulofeu F, Nava JM, Bella F, Martí C, Morera MA, Font B, Fontanals D, Lite J, Garau J, Calderón A, et al. Prospective epidemiological study of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994 Aug;13(8):633-8. doi: 10.1007/BF01973988. PMID: 7813492.
- ²⁷⁶ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la Parotiditis. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ²⁷⁷ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Parotiditis. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-32>
- ²⁷⁸ García Rodríguez J, Clerig Arnau U, Palacios Vaca F, Martínez Montero JC. Estudio de un brote de rubéola en el Puerto de Santa María (Cádiz) [Outbreak of rubella in Puerto de Santa María (Cádiz)]. *Aten Primaria*. 1993 Apr; 11(6):276-80. Spanish. PMID: 8499532.

- ²⁷⁹ Asociación Española de Pediatría. Enfermedades prevenibles y vacunaciones: preguntas y respuestas. Poliomiélitis. Editorial Boan SA; 2003. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/poliomielielitis.pdf>
- ²⁸⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la poliomiélitis. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ²⁸¹ de Arístegui J. Erradicación de la poliomiélitis. *Anales de pediatría*. 2003; 58 (S5): 2-11. <https://www.analesdepediatría.org/eserradicacionpoliomielielitisarticulo13048834?ref=busqueda&sig=S0213911118301407>
- ²⁸² García-Onieva Artazcoz M, Azcona Olivera I, Benítez Robredo MT, Llerena Achutegui P, Junco Torres I, López Giménez R. Encuesta vacunal y estado de inmunización frente a la poliomiélitis en escolares. Equipos de Salud Escolar de Los Centros de Promoción de la Salud [Poliomyelitis vaccination and immunization status of school children. School Health Team of the Center of Health Promotion]. *An EspPediátr*. 1992 Oct; 37(4):277-82. Spanish. PMID: 1443933.
- ²⁸³ Tuells J, Duro J, Pérez L, Tarruella L. Una década de noticias de prensa sobre poliomiélitis en la provincia de Guadalajara (1958-1967). *Vacunas*. 2012; 13 (1): 38-43. <https://www.elsevier.es/esrevistavacunas72articulounadecadanoticiaspreensasobreX1576988712347900?referer=buscador>
- ²⁸⁴ Trallero G, Cabrerizo M, Avellón A. Papel del Laboratorio Nacional de Poliovirus en el Programa de erradicación y vigilancia de la poliomiélitis. *Rev. Esp. Salud Pública* [Internet]. 2013 oct; 87 (5): 471-479. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272013000500006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272013000500006>.
- ²⁸⁵ Trallete, G., Avellón, A., Otero, A., de Miguel, T., Alonso, M. & Pérez, P. (2006) Red de Laboratorios del Plan de Erradicación de la Poliomiélitis (1998-2003): 6 años de vigilancia de parálisis flácida aguda en España. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 24(3), 167-172. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-red-laboratorios-del-plan-erradicacion-13086549?referer=buscador>

- ²⁸⁶ Tuells, J., & Duro Torrijos, J. L. La campaña piloto de vacunación contra la poliomielitis por vía oral (1963). *Vacunas*. 2013; 14(3), 133–135. doi:10.1016/j.vacun.2013.07.002
- ²⁸⁷ Plans Rubió P, Rabella García N, Otegui Zabalo M, Espuñes Vendrell J, Domínguez García Á, Plasència Taradach A. Evaluación del grado de protección inmunitaria conseguida con la vacuna oral antipoliomielítica en la población infantil de 6-12 años de Cataluña. *Medicina Clínica*. 2006; 127 (16): 612–614. doi: 10.1157/13094418
- ²⁸⁸ Caballero Y, Gómez A, Meléndez M, Vargas A. Tifus murino: generalidades. *Artrópodos y Salud*. 2016; 3 (1): 37-42
- ²⁸⁹ Ruiz-Beltrán R, Herrero-Herrero JI, Martín-Sánchez AM, Martín-González JA. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii* and *Rickettsia typhi* in Salamanca Province (Spain). Serosurvey in the human population. *Eur J Epidemiol*. 1990 Sep;6(3):293-9. doi: 10.1007/BF00150435. PMID: 2123799.
- ²⁹⁰ Petri W. Tifus epidémico. Kenilworth: Manual MSD. Actualizado en febrero de 2019. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/rickettsias-y-microorganismos-relacionados/tifus-epid%C3%A9mico>
- ²⁹¹ Petri W. Tifus murino (endémico). Kenilworth: Manual MSD. Actualizado en febrero de 2019. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/rickettsias-y-microorganismos-relacionados/tifus-murino-end%C3%A9mico>
- ²⁹² Rodríguez-Zapata M, Martínez LS. Infecciones bacterianas con lesiones cutáneas y fiebre. Infecciones por *Rickettsia*. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018; 12 (59): 3465–3473. doi:10.1016/j.med.2018.06.012
- ²⁹³ Bolaños M, Angel-Moreno A, Luis Pérez-Arellano J. Tifus endémico (murino). Una enfermedad en la que pensar aquí y ahora. *Medicina Clínica*. 2004; 122(10): 383–389. doi:10.1016/s0025-7753(04)74250-5
- ²⁹⁴ Pether JV, Jones W, Lloyd G, Rutter DA, Barry M. Fatal murine typhus from Spain. *Lancet*. 1994 Sep 24;344(8926):897-8. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92875-4. PMID: 7916435.
- ²⁹⁵ Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López-Cortés LF, Viciano P, Jiménez-Mejías ME, Villanueva JL, Torronteras R, Caballero-Granado FJ. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: a 17-year study in the south

- of Spain. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):872-6. doi: 10.1001/archinte.159.8.872. PMID: 10219934.
- ²⁹⁶ Fraile MT, Celma I, Ramos JL, Gimeno C. Tifus murino en una paciente con fiebre y mialgias (Murine typhus in a patient with fever and mialgia). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(6): 470–476.
- ²⁹⁷ Miguélez M, Laynez P, Linares M, Hayek M, Abella L, Marañez I. Tifus murino en Tenerife. Estudio clínico-epidemiológico y características clínicas diferenciales con la fiebre Q [Murine typhus in Tenerife. Clinicoepidemiological study and differential clinical features with Q fever]. *Med clinica.* 2003; 121 (16): 613-615.
- ²⁹⁸ Jiménez Lucena I. El tifus exantemático de la posguerra española (1939-1943). El uso de una enfermedad colectiva en la legitimación del Nuevo Estado [Exanthematous typhus during the period following the Spanish Civil War (1939-1943). Use of a collective disease to legitimize the New State]. *Dynamis.* 1994; 14:185-98. Spanish. PMID: 11624902.
- ²⁹⁹ Bengoechea JA, Lindner B, Seydel U, Díaz R, Moriyón I. *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis* are more resistant to bactericidal cationic peptides than *Yersinia enterocolitica*. *Microbiology (Reading).* 1998 Jun;144 (Pt 6):1509-15. doi: 10.1099/00221287-144-6-1509. PMID: 9639921.
- ³⁰⁰ Sánchez M, Castao AM, del Valle Loarte P, Joya Seijo D. Infecciones por *Yersinia*. *Medicine.* 2006; 9(53): 3449–3455. doi:10.1016/s0211-3449(06)74198-4
- ³⁰¹ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la Peste. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ³⁰² Bartolomé-Álvarez JJ, Robles-Fonseca L, Vicente-Romero MR, Crespo-Sánchez MD. Relación en España entre las publicaciones sobre zoonosis bacterianas no gastrointestinales y la incidencia de las enfermedades [Relation ship between publications on non-gastrointestinal bacterial zoonoses and the Incidence of the diseases in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(9): 651–660.
- ³⁰³ Carrada Bravo T. La viruela: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Piel.* 2003; 18 (5): 240-251
- ³⁰⁴ Barquet N, Domingo P. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. *Ann Intern Med.* 1997 Oct 15; 127(8 Pt 1):635-42. doi: 10.7326/0003-

- 4819-127-8_part_1-199710150-00010. Erratum in: *Ann Intern Med* 1998 May 1; 128(9):787. PMID: 9341063.
- ³⁰⁵ Organización Mundial de la Salud. La erradicación mundial de la viruela. Informe final de la Comisión Mundial para la Certificación de la Erradicación de la Viruela. Ginebra: OMS; 1980.
- ³⁰⁶ Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Hace 40 años desde la erradicación de la viruela. 14 de mayo del 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/viruela-40-aniversario-erradicacion>
- ³⁰⁷ Bayas JM, Vilella A. Vacunas también para los adultos. *Med Integral* 2002;39(1):1-3.
- ³⁰⁸ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la viruela. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
- ³⁰⁹ Viñes JJ. La inoculación de la viruela y de la vacuna entre el empirismo (siglo XVIII) y la experimentación (siglo XIX) (segunda parte: la vacunación). *Vacunas*. 2008; 9 (2): 91–98. doi:10.1016/s1576-9887(08)72500-7
- ³¹⁰ Vidal J. El Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona, 40 años después (1973–2013). *Vacunas*. 2013; 14 (2): 87–89. doi:10.1016/j.vacun.2013.06.001
- ³¹¹ Codina C, Martín TM, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Libro de farmacia hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002.
- ³¹² Cervero M, Medina Asensio J, Rubio R, Costa JR. Estudio epidemiológico e inmunológico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la zona sur de Madrid [An epidemiological and immunological study of human immunodeficiency virus infection in the southern area of Madrid]. *Rev Clin Esp*. 1991 Jan; 188(1):17-23. Spanish. PMID: 2063023.
- ³¹³ Ollero M, Pujol E, Márquez P, Gimeno A, Alcoucer R, Mora D. Penetración del VIH-2 en pacientes con prácticas de riesgo. Evaluación de marcadores serológicos [Spread pattern of HIV-2 in patients at risk. Evaluation of serologic markers]. *An Med Interna*. 1991 Mar; 8(3):116-21. Spanish. PMID: 1893016.
- ³¹⁴ Jiménez Romano R, Gimeno Ortiz A. Infección por retrovirus VIH-1 y VIH-2 en población con prácticas de riesgo. *Extremadura* [Retrovirus HIV-1 and HIV-2

- infection in populations at risk. Extremadura]. *Rev Sanid Hig Pública (Madr)*. 1991 May-Jun; 65(3):239-46. Spanish. PMID: 1801184.
- ³¹⁵ Gutiérrez M, Soriano V, Oliván M, Lago M, Puente S, Baquero M, González-Lahoz JM. Evidencia de infección por el VIH-2 en Madrid (1991) [Evidence of infection by HIV-2 in Madrid (1991)]. *An Med Interna*. 1992 Mar; 9(3):111-5. Spanish. PMID: 1567945.
- ³¹⁶ Estébanez P, Sarasqueta C, Fitch K, Zunzunegui V, Contreras G, Valera JM, Palacios V, Nájera R. Prevalencia de VIH-1 y otras enfermedades de transmisión sexual en prostitutas españolas [Prevalence of HIV-1 and other sexually transmitted diseases among Spanish prostitutes]. *Med Clin (Barc)*. 1992 Jun 27; 99(5):161-7. Spanish. PMID: 1507893.
- ³¹⁷ Casabona Barbara J, Sánchez Ruiz E, Salas Ibáñez T, Curell Aguilá N, Fortuny Guasch C, Martí Gaudes C, Rodes Monegal A. Transmisión vertical del VIH: epidemiología descriptiva, factores de riesgo y supervivencia (I) [Vertical transmission of HIV infection: descriptive epidemiology, risk factors and survival]. *An Esp Pediatr*. 1992 Nov; 37(5):367-71. Spanish. PMID: 1456617.
- ³¹⁸ Organización Mundial de la Salud, Informe sobre la salud en el mundo 2013. Investigaciones para una cobertura sanitaria universal. Luxemburgo: OMS; 2013.
- ³¹⁹ Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Madrid: D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII; 2019.
- ³²⁰ Zunzunegui V, Casabona J, Laguna J, Tor J, Ortiz C, Alameda J, González Lahoz J. Factores de riesgo para la transmisión heterosexual del VIH de varón a mujer: un estudio multicéntrico español [Risk factors for the heterosexual transmission of HIV from man to woman: a Spanish Multicenter study]. *Med Clin (Barc)*. 1992 May 16; 98(19):721-5. Spanish. PMID: 1608276.
- ³²¹ Ollero M, Pujol E, Márquez P, Gimeno A, Alcoucer R, Mora D. Penetración del VIH-2 en pacientes con prácticas de riesgo. Evaluación de marcadores serológicos [Spread pattern of HIV-2 in patients at risk. Evaluation of serologic markers]. *An Med Interna*. 1991 Mar; 8(3):116-21. Spanish. PMID: 1893016.
- ³²² Codina Grau G, Juste Sánchez C, González Fuente T, Arcalis Arce L, Español Boren T. Valoración del seguimiento serológico en recién nacidos portadores de anticuerpos anti-VIH 1 [Evaluation of the serological follow-up of new born infants, carriers of HIV-1 antibodies]. *An Esp Pediatr*. 1991 May; 34(5):339-41. Spanish. PMID: 1883106.

- ³²³ Labarga P, Antón F, Pinilla J, Gúrpide A, Asensio MP, Gimeno C, Gangutia S, Soto MJ, Milazzo A. Estudio de la infección por VIH en una comunidad autónoma española (La Rioja). Características, tendencias y conclusiones aplicables a otras regiones [HIV infection in an autonomous Spanish community (La Rioja). Features, trends and conclusions applicable to other regions]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992 Aug-Sep; 10(7):399-402. Spanish. PMID: 1450258.
- ³²⁴ Zunzunegui Pastor MV, Rodríguez Arenas MA, Sarasqueta Eizaguirre C. Drogadicción intravenosa y riesgo de infección por VIH en Madrid 1990 [Intravenous drug addiction and the risk of HIV infection in Madrid in 1990]. *Gac Sanit*. 1993 Jan-Feb; 7(34):2-11. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(93)71127-9. PMID: 8468143.
- ³²⁵ Herrera B, Gato A, Gaspar G. Seguimiento del paciente con infección por VIH: ¿una labor hospitalaria? [Follow-up of the patient with HIV infection: a hospital task?]. *Aten Primaria*. 1992 Apr; 9(5):251-4. Spanish. PMID: 1498219.
- ³²⁶ Pérez Cerezal M, Colmenero Camacho M, Regife García V, Torres Moreno J, Rodríguez Piñero JR. Características sociales de una población VIH positiva [Social characteristics of a HIV-positive patient group]. *Aten Primaria*. 1994 Mar 31; 13(5):238-40. Spanish. PMID: 7654921.
- ³²⁷ de la Revilla L, Marcos Ortega B, Castro Gómez JA, Aybar Zurita R, Marín Sánchez I, Mingorance Pérez I. Percepción de salud, apoyo social y función familiar en VIH positivo [The perception of health, social support and family function in HIV seropositivity]. *Aten Primaria*. 1994 Mar 15; 13(4):161-4. Spanish. PMID: 8180300.
- ³²⁸ Villarias López AL, Díaz Álvarez A, Pérez Álvarez J, Malo de Molina Martínez A, Pendás García E, Solas Rodríguez E, del Pozo Vidal R. Motivos de consulta y estadios clínicos de los pacientes VIH positivos atendidos en un centro de salud [The motives for consultation and the clinical stages of HIV-positive patient attending a health center]. *Aten Primaria*. 1992 jun 15; 10(1):529-32. Spanish. PMID: 1504219.
- ³²⁹ Echeverría Lecuona J, Oliveros Vela M, Paisan Grisolia L, Cilla G. Detección de la infección VIH en la madre-hijo. Criterios de sospecha [Detection of HIV infection in mother and child. Criteria for suspicion]. *An Esp Pediatr*. 1991 feb; 34(2):111-4. Spanish. PMID: 2042803.
- ³³⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la Parotiditis. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/>

EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20E
N%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf

- ³³¹ Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus del Ébola. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- ³³² De la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rillo M, Arnalich-Fernandez F, Arribas JR. Enfermedad por virus ébola: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34 (7): 452-460.
- ³³³ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Secretaría General de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Evaluación del riesgo para España de la epidemia de fiebre hemorrágica por el virus de ébola en África Occidental. 2015. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/documentos/Ebola_final_2015.pdf
- ³³⁴ Coarsey CT, Esiobu N, Narayanan R, Pavlovic M, Shafiee H, Asghar W. Strategies in Ebola virus disease (EVD) diagnostics at the point of care. *Crit Rev Microbiol*. 2017 Nov;43(6):779-798. doi: 10.1080/1040841X.2017.1313814. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440096; PMCID: PMC5653233.
- ³³⁵ Patel PR, Shah SU. Ébola Virus. 2020 Jul 21. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 32809414.
- ³³⁶ Royo-Bordonada MÁ, García López FJ. Ethical considerations surrounding the response to Ebola: The Spanish experience. *BMC Med Ethics*. 2016 Aug 18;17(1):49. doi: 10.1186/s12910-016-0135-z. PMID: 27538685; PMCID: PMC4991003.
- ³³⁷ Rojo E, Oruña C, Sierra D, García G, Del Moral I, Maestre J. Simulation as a Tool to Facilitate Practice Changes in Teams Taking Care of Patients Under Investigation for Ebola Virus Disease in Spain, *Simulation in Healthcare*. The Journal of the Society for Simulation in Healthcare. 2016; 11 (2): 89-93 doi: 10.1097/SIH.000000000000139
- ³³⁸ Jané M, Vidal MJ, Maresma M, Martínez A, Carmona G, Rodés A, Torner N, Álvarez J, Sala MR, Barrabeig I; por el Grupo de trabajo de la Red de Vigilancia Epidemiológica en Cataluña. Resultados y retos en salud pública ante la alerta por Ébola: una perspectiva desde Cataluña [Ebolaalert: results and challenges in public health. A view from Catalonia (Spain)]. *Gac Sanit*. 2017 Mar-Apr;31(2):161-166. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.07.016. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742265.

- ³³⁹ Board on Health Sciences Policy; Board on Global Health; Board on Population Health and Public Health Practice; Board on Life Sciences; Institute of Medicine; National Research Council. Research Priorities to Inform Public Health and Medical Practice for Ebola Virus Disease: Workshop in Brief. Washington (DC): National Academies Press (US); 2014 Nov 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274068/> doi: 10.17226/19004
- ³⁴⁰ Chiappelli F, Bakhordarian A, Thames AD, Du AM, Jan AL, Nahcivan M, Nguyen MT, Sama N, Manfrini E, Piva F, Rocha RM, Maida CA. Ebola: translational science considerations. *J Transl Med.* 2015 Jan 16; 13:11. doi: 10.1186/s12967-014-0362-3. PMID: 25592846; PMCID: PMC4320629.
- ³⁴¹ Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Protocolo de actuación frente a casos sospechoso de enfermedad por virus ébola. Actualizada en 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/Protocolo_act_Ebola_20_08_2018.pdf
- ³⁴² McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>
- ³⁴³ Shamsoddin E. A COVID-19 pandemic guideline in evidence-based medicine. *Evid Based Dent.* 2020 Jun;21(2):71-73. doi: 10.1038/s41432-020-0105-7. PubMed [citation] PMID: 32591667, PMCID: PMC7317259.
- ³⁴⁴ Mavragani A. Tracking COVID-19 in Europe: Infodemiology Approach. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Apr 20;6(2): e18941. doi: 10.2196/18941. PMID: 32250957; PMCID: PMC7173241.
- ³⁴⁵ Trias-Llimós S, Riffe T, Bilal U. Monitoring life expectancy levels during the COVID-19 pandemic: Example of the unequal impact of the first wave on Spanish regions. *PLoS One.* 2020 Nov 5;15(11): e0241952. doi: 10.1371/journal.pone.0241952. PMID: 33152009; PMCID: PMC7643983.
- ³⁴⁶ Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol.* 2021 Jan; 222:108634. doi: 10.1016/j.clim.2020.108634. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217545; PMCID: PMC7670907.
- ³⁴⁷ Consejo General de la Abogacía Española. Dudas sobre la cobertura legal para obligar a una vacunación generalizada. 2021. Disponible en: <https://www.abogacia.es/actualidad/noticias/dudas-sobre-la-cobertura-legal-para-obligar-a-una-vacunacion-generalizada/>

- ³⁴⁸ Constitución Española. BOE núm. 311, (29313-29424) BOE-A-1978-31229. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/c/1978/12/27/\(1\)](https://www.boe.es/eli/es/c/1978/12/27/(1))
- ³⁴⁹ Ley orgánica 4/1981, de 1 de junio, de los estados de alarma, excepción y sitio. BOE núm. 134, (12541-12543) BOE-A-1981-12774. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/1981/06/01/4>
- ³⁵⁰ Chen X, Ran L, Liu Q, Hu Q, Du X, Tan X. Hand Hygiene, Mask-Wearing Behaviors and Its Associated Factors during the COVID-19 Epidemic: A Cross-Sectional Study among Primary School Students in Wuhan, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 22;17(8). pii: E2893. doi: 10.3390/ijerph17082893. PubMed [citation] PMID: 32331344, PMCID: PMC7215913.
- ³⁵¹ Ho KF, Lin LY, Weng SP, Chuang KJ. Medical mask versus cotton mask for preventing respiratory droplet transmission in microenvironments. *Sci Total Environ*. 2020 Sep 15; 735:139510. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139510. Epub 2020 May 18. PubMed [citation] PMID: 32480154, PMCID: PMC7233209.
- ³⁵² Cheng VC, Wong SC, Chuang VW, So SY, Chen JH, Sridhar S, To KK, Chan JF, Hung IF, Ho PL, Yuen KY. The role of community-wide wearing of face mask for control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic due to SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):107-114. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335167; PMCID: PMC7177146.
- ³⁵³ Aranaz Andrés JM, Gea Velázquez de Castro MT, Vicente-Guijarro J, Beltrán Peribáñez J, García Haro M, Valencia-Martín JL, Bischofberger Valdés C; Grupo de Trabajo COVID-19 del Hospital Universitario Ramón y Cajal; Grupo de Trabajo COVID-19 del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Mascarillas como equip o de protección individual durante la pandemia de COVID-19: cómo, cuándo y cuáles deben utilizarse [Masks as personal protective equipment in the COVID-19 pandemic: How, when and which should be used]. *J Healthc Qual Res*. 2020 Jul-Aug;35(4):245-252. Spanish. doi: 10.1016/j.jhqr.2020.06.001. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32680724; PMCID: PMC7316065.
- ³⁵⁴ Jarvis CI, Van Zandvoort K, Gimma A, Prem K; CMMID COVID-19 working group., Klepac P, Rubin GJ, Edmunds WJ. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Med*. 2020 May 7;18(1):124. doi: 10.1186/s12916-020-01597-8. PubMed [citation] PMID: 32375776, PMCID: PMC7202922.
- ³⁵⁵ Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, Chukwuma U, Geibe JR, Hawkins RJ, Johnson JA, Thornburg NJ, Schiffer J, Weiner Z, Bankamp B, Bowen MD, MacNeil A, Patel MR, Deussing E; CDC COVID-19 Surge Laboratory Group., Gillingham BL. SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 12; 69(23):714-721. doi: 10.15585/mmwr.mm6923e4. PubMed [citation] PMID: 32525850, PMCID: PMC7315794.
- ³⁵⁶ Wexner SD, Cortés-Guiral D, Spinelli A, Mayol J. Lessons Learned and Experiences Shared from the Front Lines: Milan and Madrid. *Am Surg.* 2020 jun;86(6):577-584. doi: 10.1177/0003134820924396. PMID: 32683966.
- ³⁵⁷ Amengual-Moreno M, Calafat-Caules M, Carot A, Rosa Correia AR, Río-Bergé C, Rovira Plujà J, Valenzuela Pascual C, Ventura-Gabarró C. Determinantes sociales de la incidencia de la Covid-19 en Barcelona: un estudio ecológico preliminar usando datos públicos [Social determinants of the Incidence of Covid-19 in Barcelona: a preliminary ecological study using public data.]. *RevEsp Salud Publica.* 2020 Sep 16;94: e202009101. Spanish. PMID: 32935664.
- ³⁵⁸ Jones NK, Rivett L, Sparkes D, Forrest S, Sridhar S, Young J, Pereira-Dias J, Cormie C, Gill H, Reynolds N, Wantoch M, Routledge M, Warne B, Levy J, Córdova Jiménez WD, Samad FNB, McNicholas C, Ferris M, Gray J, Gill M; CITIID-NIHR COVID-19 Bio Resource Collaboration., Baker S, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission between healthcare workers during a period of diminished community prevalence of COVID-19. *Elife.* 2020 Jun 19;9. pii: e59391. doi: 10.7554/eLife.59391. PubMed [citation] PMID: 32558644, PMCID: PMC7326489.
- ³⁵⁹ Chen X, Chen H. Differences in Preventive Behaviors of COVID-19 between Urban and Rural Residents: Lessons Learned from A Cross-Sectional Study in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 20;17(12). pii: E4437. doi: 10.3390/ijerph17124437. PubMed [citation] PMID: 32575700, PMCID: PMC7345754.
- ³⁶⁰ Dkhar SA, Quansar R, Saleem SM, Khan SMS. Knowledge, attitude, and practices related to COVID-19 pandemic among social media users in J&K, India. *Indian J Public Health.* 2020 Jun;64(Supplement): S205-S210. doi: 10.4103/ijph.IJPH_469_20. PubMed [citation] PMID: 32496256.
- ³⁶¹ Legido-Quigley H, Mateos-García JT, Campos VR, Gea-Sánchez M, Muntaner C, McKee M. The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health.* 2020 May;5(5): e251-e252. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30060-8. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199083; PMCID: PMC7104264.
- ³⁶² Verelst F, Kuylen E, Beutels P. Indications for healthcare surge capacity in European countries facing an exponential increase in coronavirus disease (COVID-19) cases, March 2020. *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(13):2000323. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.13.2000323. PMID: 32265003; PMCID: PMC7140594.

- ³⁶³ Barrera-Algarín E, Estepa-Maestre F, Sarasola-Sánchez-Serrano JL, Vallejo-Andrada A. COVID-19, neoliberalismo y sistemas sanitarios en 30 países de Europa: repercusiones en el número de fallecidos [COVID-19, neoliberalism and health systems in 30 european countries: Relation ship to deceases.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2020 Oct 28;94: e202010140. Spanish. PMID: 33111713.
- ³⁶⁴ Collado-Boira EJ, Ruiz-Palomino E, Salas-Media P, Folch-Ayora A, Muriach M, Baliño P. "The COVID-19 outbreak"-An empirical phenomenological study on perceptions and psychosocial considerations surrounding the immediate incorporation of final-year Spanish nursing and medical students into the health system. *Nurse Educ Today*. 2020 Sep; 92:104504. doi: 10.1016/j.nedt.2020.104504. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32563039; PMCID: PMC7289744.
- ³⁶⁵ Berdullas Saunders S, Gesteira Santos C, Morán Rodríguez N, Fernández Hermida JR, Santolaya F, Sanz Fernández J, García-Vera MP. El teléfono de asistencia psicológica por la COVID-19 del Ministerio de Sanidad y del Consejo General de la Psicología de España: Características y demanda [The COVID-19 psychological help line of the Spanish Ministry of Health and Spanish Psychological Association: characteristics and demand.]. *RevEsp Salud Publica*. 2020 oct 14;94: e202010138. Spanish. PMID: 33056957.
- ³⁶⁶ Pérez Sust P, Solans O, Fajardo JC, Medina Peralta M, Rodenas P, Gabaldà J, GarciaEroles L, Comella A, Velasco Muñoz C, Sallent Ribes J, Roma Monfa R, Piera-Jimenez J. Turningthe Crisis IntoanOpportunity: Digital Health Strategies Deployed During the COVID-19 Outbreak. *JMIR Public Health Surveill*. 2020 May 4;6(2): e19106. doi: 10.2196/19106. PMID: 32339998; PMCID: PMC7199803.
- ³⁶⁷ Jiménez E, Fontán-Vela M, Valencia J, Fernández-Jimenez I, Álvaro-Alonso EA, Izquierdo-García E, Lázaro Cebas A, Gallego Ruiz-Elvira E, Troya J, Tébar-Martinez AJ, Garcia-Marina B, Peña-Lillo G, Abad-Motos A, Macaya L, Ryan P, Pérez-Butragueño M; COVID@HUIL Working Group; COVID@HUIL Working Group. Characteristics, complications and outcomes among 1549 patients hospitalised with COVID-19 in a secondary hospital in Madrid, Spain: a retrospective case series study. *BMJ Open*. 2020 Nov 10;10(11): e042398. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042398. PMID: 33172949; PMCID: PMC7656887.
- ³⁶⁸ Domínguez-Gil B, Coll E, Fernández-Ruiz M, Corral E, Del Río F, Zaragoza R, Rubio JJ, Hernández D. COVID-19 in Spain: Transplantation in the midst of the pandemic. *Am J Transplant*. 2020 Sep;20(9):2593-2598. doi: 10.1111/ajt.15983. Epub 2020 May 27. PMID: 32359194; PMCID: PMC7267131.

- ³⁶⁹ Núñez JH, Sallent A, Lakhani K, Guerra-Farfan E, Vidal N, Ekhtiari S, Minguell J. Impact of the COVID-19 Pandemic on an Emergency Traumatology Service: Experience at a Tertiary Trauma Centre in Spain. *Injury*. 2020 Jul;51(7):1414-1418. doi: 10.1016/j.injury.2020.05.016. Epub 2020 May 13. PMID: 32405089; PMCID: PMC7219366.
- ³⁷⁰ Núñez JH, Porcel JA, Pijoan J, Batalla L, Teixidor J, Guerra-Farfan E, Minguell J. Rethinking Trauma Hospital Services in one of Spain's Largest University Hospitals during the COVID-19 pandemic. How can we organize and help? Our experience. *Injury*. 2020 Dec;51(12):2827-2833. doi: 10.1016/j.injury.2020.09.055. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33004206; PMCID: PMC7518794.
- ³⁷¹ Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, Renú A, Llull L, Obach V, Amaro S, Urrea X, Torres F, Jiménez-Fàbrega FX, Chamorro Á. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):1991-1995. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030329. Epub 2020 May 22. PMID: 32438895; PMCID: PMC7258755.
- ³⁷² Martín Fernández A. Papel de los sistemas de información y la salud electrónica en la pandemia de COVID-19. Una llamada a la acción [Role of the information systems and e-health in the COVID-19 pandemic. A call to action.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Jan 21;95: e202101006. Spanish. PMID: 33473100.
- ³⁷³ Margusino-Framiñán L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, Monte-Boquet E, Márquez-Saavedra E, Fernández-Bargiela N, Gómez-Gómez D, Lago-Rivero N, Poveda-Andrés JL, Díaz-Acedo R, Hurtado-Bouza JL, Sánchez-Gundín J, Casanova-Martínez C, Morillo-Verdugo R. Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic. *Telepharmacy. Farm Hosp*. 2020 Jun 13;44(7):61-65. English. doi: 10.7399/fh.11498. PMID: 32533674.
- ³⁷⁴ Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp*. 2020 Jul 1;44(4):135-140. English. doi: 10.7399/fh.11527. PMID: 32646343.
- ³⁷⁵ López-Bravo A, García-Azorín D, Belvís R, González-Oria C, Latorre G, Santos-Lasaosa S, Guerrero-Peral ÁL. Impact of the COVID-19 pandemic on headache management in Spain: an analysis of the current situation and future perspectives. *Neurologic*. 2020 Jul-Aug;35(6):372-380. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.05.006. Epub 2020 May 21. PMID: 32561333; PMCID: PMC7241344.

- ³⁷⁶ Fuentes B, Alonso de Leciñena M, Calleja-Castaño P, Carneado-Ruiz J, Egido-Herrero J, Gil-Núñez A, Masjuán-Vallejo J, Vivancos-Mora J, Rodríguez-Pardo J, Riera-López N, Ximénez-Carrillo Á, Cruz-Culebras A, Gómez-Escalonilla C, Díez-Tejedor E; en representación de los hospitales del Plan Ictus Madrid. Impact of the COVID-19 pandemic on the organization of stroke care. *Madrid Stroke Care Plan. Neurologic.* 2020 Jul-Aug;35(6):363-371. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.05.007. Epub 2020 May 21. PMID: 32563566; PMCID: PMC7241395.
- ³⁷⁷ Alquézar-Arbé A, Piñera P, Jacob J, Martín A, Jiménez S, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Burillo-Putze G, García-Lamberechts EJ, González Del Castillo J, Rizzi M, Agudo Villa T, Haro A, Martín Díaz N, Miró Ò. Impact of the COVID-19 pandemic on hospital emergency departments: results of a survey of departments in 2020 - the Spanish ENCOVUR study. *Emergencias.* 2020 Sep;32(5):320-331. English, Spanish. PMID: 33006832.
- ³⁷⁸ Picchio CA, Valencia J, Doran J, Swan T, Pastor M, Martró E, Colom J, Lazarus JV. The impact of the COVID-19 pandemic on harm reduction services in Spain. *Harm Reduct J.* 2020 Nov 4;17(1):87. doi: 10.1186/s12954-020-00432-w. PMID: 33143699; PMCID: PMC7609370.
- ³⁷⁹ Mira JJ, Carrillo I, Guilabert M, Mula A, Martín-Delgado J, Pérez-Jover MV, Vicente MA, Fernández C; SARS-CoV-2 Second Victim Study Group. Acute stress of the healthcare workforce during the COVID-19 pandemic evolution: a cross-sectional study in Spain. *BMJ Open.* 2020 Nov 6;10(11): e042555. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042555. PMID: 33158839; PMCID: PMC7650075.
- ³⁸⁰ Rodríguez-Rey R, Garrido-Hernansaiz H, Bueno-Guerra N. Working in the Times of COVID-19. Psychological Impact of the Pandemic in Frontline Workers in Spain. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Nov 4;17(21):8149. doi: 10.3390/ijerph17218149. PMID: 33158180; PMCID: PMC7663407.
- ³⁸¹ Ruiz-Frutos C, Ortega-Moreno M, Dias A, Bernardes JM, García-Iglesias JJ, Gómez-Salgado J. Information on COVID-19 and Psychological Distress in a Sample of Non-Health Workers during the Pandemic Period. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 24;17(19):6982. doi: 10.3390/ijerph17196982. PMID: 32987712; PMCID: PMC7579553.
- ³⁸² Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Actualizado a 18 de diciembre de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf

ANEXOS

Anexo I: TABLAS

Tab. nº 1. Clasificación de las vacunas.	25
Tab. nº 2. Formato PICO.	27
Tab. nº 3. Lista de términos libres empleados en la búsqueda.	28
Tab. nº 4. Lista de descriptores empleados en la búsqueda.	29
Tab. nº 5. Criterios de inclusión y exclusión empleados en la búsqueda.	30
Tab. nº 6. Fórmulas empleadas para la búsqueda según los distintos repositorios.	41
Tab. nº 7. Competencias sanitarias del Estado y las CCAA en España.	55
Tab. nº 8. Características de los niveles asistenciales que forman el SNS en España.	57
Tab. nº 9. Funciones de los diversos profesionales sanitarios en España en materia de vacunación.	63
Tab. nº 10. Clasificación de los microorganismos infecciosos por grupos de riesgo.	66
Tab. nº 11. Incidencia de las afecciones neurológicas derivadas del sarampión. ...	74
Tab. nº 12. Reducción de los casos de sarampión en el continente europeo.	82
Tab. nº 13. Condiciones subyacentes en pacientes con infección por virus respiratorio convencional.	93
Tab. nº 14. Casos de influenza en Madrid según datos de las Redes Centinelas, 2011-2016.	94
Tab. nº 15. Redes que integran el SCVGE entre 2019 y 2019.	99
Tab. nº 16. Concentraciones de Salmonella en muestras de agua de diverso origen en la región española.	127
Tab. nº 17. Tipos de vacunas contra la fiebre tifoidea disponibles en España.	129
Tab. nº 18. Esquema de administración de la vacuna anticolérica en España (Dukoral).	138
Tab. nº 19. Susceptibilidad del <i>Haemophilus influenzae</i> a diferentes antibióticos.	184
Tab. nº 20. Manifestaciones clínicas de la poliomielitis en infantes.	200
Tab. nº 21. Manifestaciones clínicas de la peste.	218
Tab. nº 22. Enfermedades asociadas a la infección por VIH.	232
Tab. nº 23. Clasificación de las etapas del VIH según la concentración de CD4+.	234
Tab. nº 24. Cobertura mundial de la terapia antiretroviral para el año 2002.	239
Tab. nº 25. Recomendaciones para evitar la propagación del virus del ébola.	249

Anexo II: FIGURAS

Fig. nº 1. Niveles de prevención según Leavell y Clark.....	20
Fig. nº 2. Triada epidemiológica.....	21
Fig. nº 3. Flujo de información en la declaración de las distintas enfermedades en España.....	59
Fig. nº 4. Tasas de mortalidad en España según enfermedades (1900-1930).....	60
Fig. nº 5. Tasas de mortalidad en España según enfermedades (1980-1997.	61
Fig. nº 6. Historia cronológica del calendario de vacunación en España.	64
Fig. nº 7. Algunos agentes etiológicos de enfermedades humanas.	69
Fig. nº 8. Fotografía electrónica del Virus del Sarampión.....	73
Fig. nº 9. Prevalencia del sarampión por provincias entre 1997 y 1998.....	77
Fig. nº 10. Incidencia anual del sarampión y cobertura de la vacuna en España entre 1978 y 1997.	79
Fig. nº 11. Proceso de detección de casos sospechosos de sarampión.	84
Fig. nº 12. Sistema de vigilancia del Sarampión en España.....	87
Fig. nº 13. Sistema de control del Sarampión en España.....	88
Fig. nº 14. Estructura del virus de la gripe.....	90
Fig. nº 15. Proceso de reproducción del virus de la gripe.	91
Fig. nº 16. Casos de influenza detectados en Madrid entre 1991 y 1993.	94
Fig. nº 17. Mortalidad en España a causa de influenza entre 1900 y 1999.....	102
Fig. nº 18. Ciclos de vida de la fiebre amarilla.....	105
Fig. nº 19. Manifestaciones clínicas de la fiebre amarilla y su duración.	106
Fig. nº 20. Zonas endémicas de la fiebre amarilla.	107
Fig. nº 21. Protocolo de vigilancia de la fiebre amarilla en España.....	111
Fig. nº 22. Protocolo de control de la fiebre amarilla en España.	112
Fig. nº 23. Representación de <i>Salmonella enteritidis</i>	113
Fig. nº 24. Número de casos de salmonelosis por país europeo en 2018.	116
Fig. nº 25. Tasa de mortalidad a causa de toxiinfecciones alimentarias (incluida la salmonelosis) en España entre 1982 y 1996.....	117
Fig. nº 26. Protocolo de vigilancia de la salmonelosis en España.	120
Fig. nº 27. Protocolo de control de la salmonelosis en España.	121
Fig. nº 28. Mecanismo de entrada de <i>Salmonella</i> en una célula humana.	122

Fig. nº 29. Incidencia mundial de fiebre tifoidea por regiones del mundo.....	125
Fig. nº 30. Morbilidad por fiebre tifoidea en España desde 1900 hasta 2009.	126
Fig. nº 31. Protocolo de vigilancia de la fiebre tifoidea en España.....	131
Fig. nº 32. Protocolo de control de la fiebre tifoidea en España.....	132
Fig. nº 33. Fotografía microscópica electrónica del <i>Vibrio cholerae</i>	133
Fig. nº 34. Mortalidad del cólera en España desde 1900 hasta 1999.....	135
Fig. nº 35. Protocolo de vigilancia del cólera en España.	139
Fig. nº 36. Protocolo de control del cólera en España.	140
Fig. nº 37. Virus de la hepatitis B.	141
Fig. nº 38. Prevalencia mundial de la hepatitis B para 1997.	144
Fig. nº 39. Brotes de hepatitis A en Europa.....	145
Fig. nº 40. Mortalidad en España a causa de hepatitis desde 1951 a 1995.	146
Fig. nº 41. Mortalidad en España a causa de hepatitis desde 1985 a 1999.....	147
Fig. nº 42. Sistema de vigilancia de la hepatitis A en España.....	152
Fig. nº 43. Sistema de control de la hepatitis A en España.	153
Fig. nº 44. Sistema de vigilancia de la hepatitis B en España.	154
Fig. nº 45. Sistema de control de la hepatitis B en España.	155
Fig. nº 46. Sistema de vigilancia de la hepatitis C en España.....	156
Fig. nº 47. Sistema de control de la hepatitis C en España.	157
Fig. nº 48. Microfotografía del agente etiológico de la difteria.....	159
Fig. nº 49. Fotografía de membranas diftéricas.....	160
Fig. nº 50. Cobertura mundial alcanzada por la vacuna DTP desde 1980 hasta el 2016.	162
Fig. nº 51. Casos de difteria en España desde 1940 hasta el 2018.	163
Fig. nº 52. Sistema de vigilancia de la difteria en España.....	167
Fig. nº 53. Sistema de control de la difteria en España.	168
Fig. nº 54. Proceso de contagio de la tuberculosis.....	170
Fig. nº 55. Incidencia global de tuberculosis para el año 2019.	171
Fig. nº 56. Incidencia de la tuberculosis en Europa, 2018.....	172
Fig. nº 57. Tasas de mortalidad por tuberculosis pulmonar en España desde 1900 hasta 1999.	173
Fig. nº 58. Tasa de incidencia de la tuberculosis en las CCAA de España para el 2018.	174

Fig. nº 59. Política de administración de la vacuna BCG en el mundo.....	175
Fig. nº 60. Sistema de vigilancia de la tuberculosis en España.....	180
Fig. nº 61. Sistema de control de la tuberculosis en España.	181
Fig. nº 62. Microfotografía electrónica de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B.	183
Fig. nº 63. Número de casos por <i>Haemophilus influenzae</i> en Europa en 2017.....	185
Fig. nº 64. Evolución de la incidencia de infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B después de introducir la vacuna en USA (1980-2012).	187
Fig. nº 65. Protocolo de vigilancia de la enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i>	189
Fig. nº 66. Protocolo de control de la enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i> en España.	190
Fig. nº 67. Microfotografía electrónica del virus causante de parotiditis.....	191
Fig. nº 68. Casos de parotiditis en Europa por cada 100 mil habitantes en el año 2017.	193
Fig. nº 69. Mortalidad de la parotiditis en España desde 1982 hasta 1999.	194
Fig. nº 70. Protocolo de vigilancia de la parotiditis en España.....	197
Fig. nº 71. Protocolo de control de la parotiditis en España.....	198
Fig. nº 72. Representación del poliovirus.	199
Fig. nº 73. Regiones del mundo libres de poliomielitis salvaje.	201
Fig. nº 74. Morbilidad de poliomielitis en España desde 1931 hasta 1999.	202
Fig. nº 75. Organización de la vigilancia en España de parálisis flácida aguda. ..	205
Fig. nº 76. Protocolo de vigilancia de la poliomielitis en España.....	207
Fig. nº 77. Protocolo de control de la poliomielitis en España.....	208
Fig. nº 78. <i>Pediculus humanus corporis</i> vector del tifus epidémico.	210
Fig. nº 79. Imagen de <i>Xenopsylla cheopis</i> , vector principal del tifus murino.	212
Fig. nº 80. Mortalidad del tifus exentemático en España desde 1900 a 1954.	213
Fig. nº 81. Países afectados por tifus murino durante el siglo XX.	214
Fig. nº 82. Microfotografía de <i>Yersinia pestis</i>	216
Fig. nº 83. Diagrama expresando el mecanismo de contagio de la peste.	217
Fig. nº 84. Focos naturales de peste a nivel mundial según la OMS, 2016.	219
Fig. nº 85. Mortalidad de la peste bubónica en España de 1900 a 1934.	220
Fig. nº 86. Protocolo de vigilancia de la peste en España.....	222
Fig. nº 87. Protocolo de control de la peste en España.	223

Fig. nº 88. Erupciones cutáneas causadas por la viruela.	224
Fig. nº 89. Últimos casos conocidos de viruela en el mundo y año de erradicación por continente.	226
Fig. nº 90. Mortalidad de la viruela en España desde 1949 hasta 1961.	227
Fig. nº 91. Representación del VIH.	230
Fig. nº 92. Prevalencia del VIH a nivel mundial, 2008.	235
Fig. nº 93. Vías de transmisión más comunes del VIH en España, 2018.	236
Fig. nº 94. Protocolo de vigilancia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.	240
Fig. nº 95. Protocolo de control de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España.	241
Fig. nº 96. Virus del ébola.	242
Fig. nº 97. Manifestaciones clínicas más comunes del EVE.	244
Fig. nº 98. Distribución de brotes de fiebre hemorrágica a causa del virus del ébola.	246
Fig. nº 99. Medidas de salud pública frente a la EVE en España.	251
Fig. nº 100. Protocolo de vigilancia del ébola en España.	252
Fig. nº 101. Proceso infeccioso causado por el SARS-CoV-2.	254
Fig. nº 102. Morbilidad por COVID-19 en Europa hasta marzo de 2020.	256
Fig. nº 103. Estrategias de eSalud implementadas en Cataluña durante la pandemia de COVID-19 y su frecuencia de uso.	260
Fig. nº 104. Protocolo de vigilancia de COVID-19 en España.	263
Fig. nº 105. Protocolo de control de COVID-19 en España.	264

Anexo III. Enfermedades infecciosas y parasitarias según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.....	325
Anexo IV. Leyes y decretos referentes al Sistema Sanitario en España desde 1997 hasta 2015.....	333
Anexo V. Flujo financiero del SNS en España para el año 2002.	335
Anexo VI. Calendario de vacunación en España (2022).....	336
Anexo VII. Tipos de vacuna antigripal disponibles en España.....	337
Anexo VIII. Vacunas en España que incluyen carga antigénica estándar contra la difteria (DTPa).	338
Anexo IX. Vacunas en España con carga antigénica reducida contra la difteria (Tdpa).	340
Anexo X. Países que introdujeron la vacuna contra el Hib entre 1997 y el año 2008.....	341
Anexo XI. Presentaciones de la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B disponibles en España.	342
Anexo XII. Clasificación de las rickettsiosis.	343
Anexo XIII. Tratamiento recomendado frente a la peste según grupo de edad.	344
Anexo XIV. Letalidad de la viruela en diversas partes del mundo.	345
Anexo XV. Calendario de vacunación de Cataluña en 1973 que incluye vacuna antivariólica.	346
Anexo XVI. Clasificación de los antirretrovirales empleados en el tratamiento del VIH.	347
Anexo XVII. Casos en los que se recomienda la profilaxis anti VIH.	348
Anexo XVIII. Nuevos diagnósticos de infección por VIH registrados en España según las CCAA entre 2003 y 2018.	349
Anexo XIX. Nuevos diagnósticos de SIDA registrados en España según las CCAA.	350
Anexo XX. Permanencia del virus del ébola en los diferentes fluidos humanos.	351
Anexo XXI. Diagnostico para COVID-19 en pacientes sintomáticos.....	352

Anexo XXII. Esperanza de vida al nacer y su reducción de distintas CCAA debido a la pandemia por COVID-19.....	353
Anexo XXIII. Vacunas contra el SARS-CoV-2 en pruebas clínicas (a partir de la segunda fase).....	354
Anexo XXIV. Presión sanitaria sobre los distintos sistemas de salud europeos.	357

Anexo III

Enfermedades infecciosas intestinales (A00-A09)	
A00	Cólera
A01	Fiebres tifoidea y paratifoidea
A02	Otras infecciones debidas a <i>Salmonella</i>
A03	Shigelosis
A04	Otras infecciones intestinales bacterianas
A05	Otras intoxicaciones alimentarias bacterianas
A06	Amebiasis
A07	Otras enfermedades intestinales debidas a protozoarios
A08	Infecciones intestinales debidas a virus y otros organismos especificados
A09	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso
Tuberculosis (A14-A19)	
A15	Tuberculosis respiratoria, confirmada bacteriológica e histológicamente
A16	Tuberculosis respiratoria, no confirmada bacteriológica o histológicamente
A17	Tuberculosis del sistema nervioso
A18	Tuberculosis de otros órganos
A19	Tuberculosis miliar
Ciertas zoonosis bacterianas (A20-A28)	
A20	Peste
A21	Tularemia
A22	Carbunco [ántrax]
A23	Brucelosis
A24	Muermo y melioidosis
A25	Fiebres por mordedura de rata
A26	Erisipeloide

A27	Leptospirosis
A28	Otras enfermedades zoonóticas bacterianas, no clasificadas en otra parte
Otras enfermedades bacterianas (A30-A49)	
A30	Lepra [enfermedad de Hansen]
A31	Infecciones debidas a otras micobacterias
A32	Listeriosis
A33	Tétanos neonatal
A34	Tétanos obstétrico
A35	Otros tétanos
A36	Difteria
A37	Tos ferina [tos convulsiva]
A38	Escarlatina
A39	Infección meningocócica
A40	Septicemia estreptocócica
A41	Otras septicemias
A42	Actinomicosis
A43	Nocardiosis
A44	Bartanelosis
A46	Erisipela
A48	Otras enfermedades bacterianas, no clasificadas en otra parte
A49	Infección bacteriana de sitio no especificado
Infecciones con modo de transmisión predominantemente sexual (A50-A64)	
A50	Sífilis congénita
A51	Sífilis precoz
A52	Sífilis tardía
A53	Otras sífilis y las no especificadas

A54	Infección gonocócica
A55	Linfogranuloma (venéreo) por clamidias
A56	Otras enfermedades de transmisión sexual debidas a clamidias
A57	Chancro blando
A58	Granuloma inguinal
A59	Tricomoniasis
A60	Infección anogenital debida a virus del herpes [herpes simple]
A63	Otras enfermedades de transmisión predominantemente sexual, no clasificadas en otra parte
A64	Enfermedad de transmisión sexual no especificada
Otras enfermedades debidas a espiroquetas (A65-A69)	
A65	Sífilis no venérea
A66	Frambesia
A67	Pinta [carate]
A68	Fiebres recurrentes
A69	Otras infecciones causadas por espiroquetas
Otras enfermedades causadas por clamidias (A70-A74)	
A70	Infección debida a <i>Chlamydia psittaci</i>
A71	Tracoma
A74	Otras enfermedades causadas por clamidias
Rickettsiosis (A75-A79)	
A75	Tifus
A77	Fiebre maculosa [rickettsiosis transmitida por garrapatas]
A78	Fiebre Q
A79	Otras rickettsiosis
Infecciones virales del sistema nervioso central (A80-A89)	
A80	Poliomielitis aguda

A81	Infecciones del sistema nervioso central por virus lento
A82	Rabia
A83	Encefalitis viral transmitida por mosquitos
A84	Encefalitis viral transmitida por garrapatas
A85	Otras encefalitis virales, no clasificadas en otra parte
A86	Encefalitis viral, no especificada
A87	Meningitis viral
A88	Otras infecciones virales del sistema nervioso central, no clasificadas en otra parte
A89	Infección viral del sistema nervioso central, no especificada
Fiebres virales transmitidas por artrópodos y fiebres virales hemorrágicas (A90-A99)	
A90	Fiebre del dengue [dengue clásico]
A91	Fiebre del dengue hemorrágico
A92	Otras fiebres virales transmitidas por mosquitos
A93	Otras fiebres virales transmitida por artrópodos, no clasificadas en otra parte
A94	Fiebre viral transmitida por artrópodos, no especificada
A95	Fiebre amarilla
A96	Fiebre hemorrágica por arenavirus
A98	Otras fiebres virales hemorrágicas, no clasificadas en otra parte
A99	Fiebre viral hemorrágica, no especificada
Infecciones virales caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas (B00-B09)	
B00	Infecciones herpéticas [herpes simple]
B01	Varicela
B02	Herpes zoster
B03	Viruela
B04	Viruela de los monos

B05	Sarampión
B06	Rubeola [sarampión alemán]
B07	Verrugas víricas
B08	Otras infecciones víricas caracterizadas por lesiones de la piel y de las membranas mucosas, no clasificadas en otra parte
B09	Infección viral no especificada, caracterizada por lesiones de la piel y de las membranas mucosas
Hepatitis viral (B15-B19)	
B15	Hepatitis aguda tipo A
B16	Hepatitis tipo B
B17	Otras hepatitis virales agudas
B18	Hepatitis viral crónica
B19	Hepatitis viral, sin otra especificación
Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] (B20-B24)	
B20	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], resultante en enfermedades infecciosas y parasitarias
B21	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], resultante en tumores malignos
B22	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], resultante en otras enfermedades especificadas
B23	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], resultante en otras afecciones
B24	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], sin otra especificación
Otras enfermedades virales (B25-B34)	
B25	Enfermedad debida a virus citomegálico
B26	Parotiditis infecciosa
B27	Mononucleosis infecciosa
B30	Conjuntivitis viral

B33	Otras enfermedades virales, no clasificadas en otra parte
B34	Infección viral de sitio no especificado
Micosis (B35-B49)	
B35	Dermatofitosis
B36	Otras micosis superficiales
B37	Candidiasis
B38	Coccidioidomicosis
B39	Histoplasmosis
B40	Blastomicosis
B41	Paracoccidioisomicosis
B42	Esporotricosis
B43	Cromomicosis y absceso feomicótico
B44	Aspergilosis
B45	Criptococosis
B46	Cigomicosis
B47	Micetoma
B48	Otras micosis, no clasificadas en otra parte
B49	Micosis, no especificada
Enfermedades debidas a protozoarios (B50-B64)	
B50	Paludismo [malaria] debido a <i>Plasmodiumfalciparum</i>
B51	Paludismo [malaria] debido a <i>Plasmodiumvivax</i>
B52	Paludismo [malaria] debido a <i>Plasmodiummalariae</i>
B53	Otro paludismo [malaria] confirmado parasitológicamente
B54	Paludismo [malaria] no especificado
B55	Leishmaniasis
B56	Tripanosomiasis africana

B57	Enfermedad de Chagas
B58	Toxoplasmosis
B59	Neumocistosis
B60	Otras enfermedades debidas a protozoarios, no clasificadas en otra parte
B64	Enfermedad debida a protozoarios, no especificada
Helmintiasis (B65–B83)	
B65	Esquistosomiasis [bilharziasis]
B66	Otras infecciones debidas a trematodos
B67	Equinococosis
B68	Teniasis
B69	Cisticercosis
B70	Difilobotriasis y esparganosis
B71	Otras infecciones debidas a cestodos
B72	Dracontiasis
B73	Oncocercosis
B74	Filariasis
B75	Triquinosis
B76	Anquilostomiasis y necatoriasis
B77	Ascariasis
B78	Estrongiloidiasis
B79	Tricuriasis
B80	Enterobiasis
B81	Otras helmintiasis intestinales, no clasificadas en otra parte
B82	Parasitosis intestinales, sin otra especificación
B83	Otras helmintiasis
Pediculosis, acariasis y otras infestaciones (B85–B89)	

B85	Pediculosis y pitiriasis
B86	Escabiosis
B87	Miasis
B88	Otras infestaciones
B89	Enfermedad parasitaria, no especificada
Secuelas de enfermedades infecciosas y parasitarias (B90–B94)	
B90	Secuelas de tuberculosis
B91	Secuelas de poliomielitis
B92	Secuelas de lepra
B94	Secuelas de otras enfermedades infecciosas y parasitarias y de las no especificadas
Bacterias, virus y otros agentes infecciosos (B95–B97)	
B95	Estreptococos y estafilococos como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
B96	Otros agentes bacterianos como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
B97	Agentes virales como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
Otras enfermedades infecciosas (B99)	
B99	Otras enfermedades infecciosas y las no especificadas

Enfermedades infecciosas y parasitarias según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.

(Fuente: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Washington: OPS/OMS; 2003).

Anexo IV

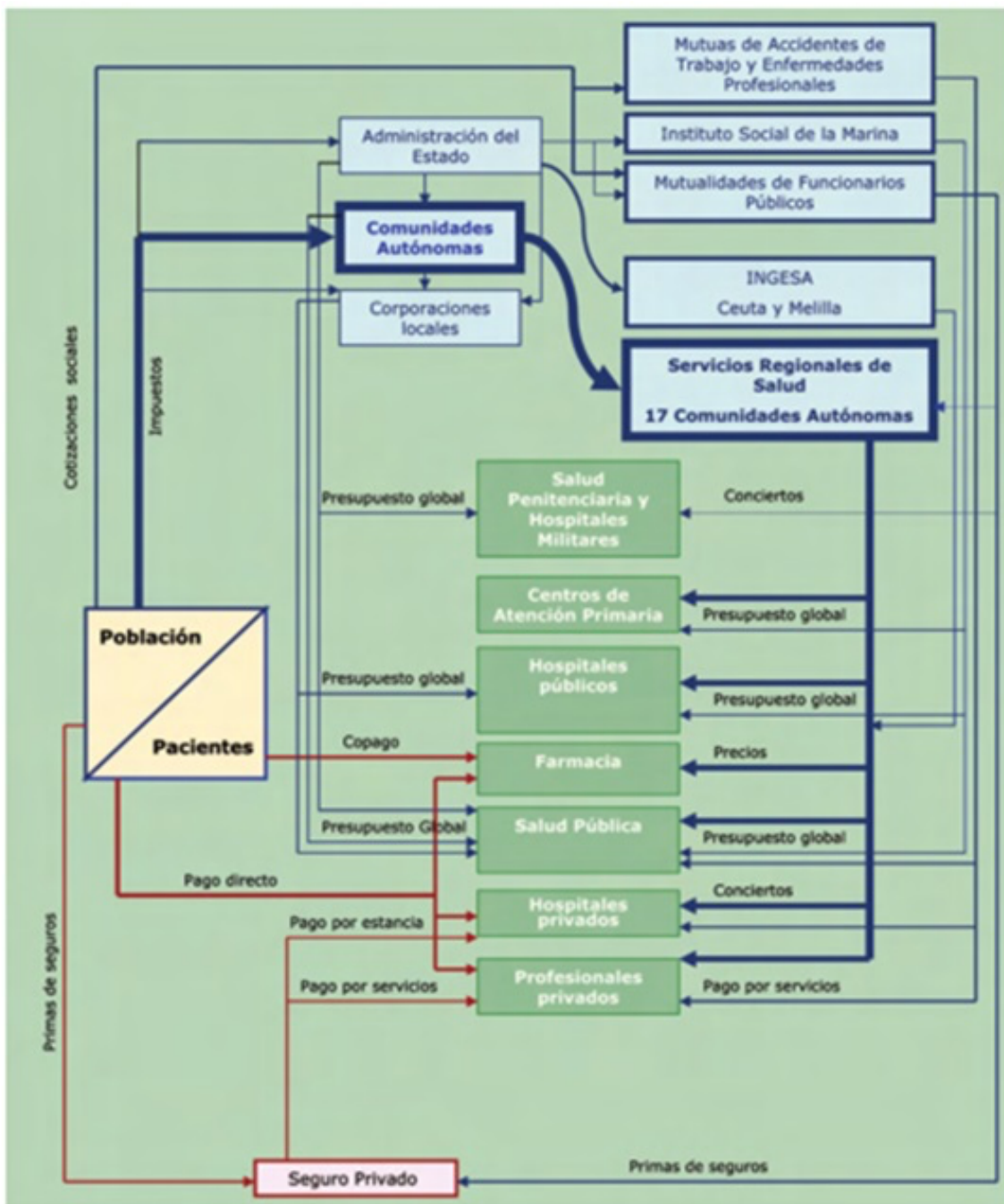
Ley/Decreto Real	Descripción
Ley 15/1997	25 de abril; habilitación de nuevas formas de gestión del Sistema Nacional de Salud.
Ley 16/1997	25 de abril; Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia.
Ley 16/2002	1 julio; prevención y Control Integrados de la Contaminación.
Ley 41/2002	14 de noviembre; regulación de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
RD 1277/2003	10 de octubre; se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios.
RD 223/2004	6 de febrero; regulación de los ensayos clínicos con medicamentos.
RD183/2004	Regulación de la tarjeta sanitaria individual.
RD688/2005	10 de junio; regulación del funcionamiento de las mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales de la seguridad social.
RD 1591/2009	16 de octubre; regulación de los productos sanitarios.
Ley 42/2010	30 de diciembre; medidas sanitarias frente al tabaquismo, venta, suministro, consumo y publicidad de productos del tabaco.
RD 1091/2010	3 de septiembre; regularización de la dispensación y registro de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
RD1039-2011	15 de julio: establecimiento de criterios de acceso a las prestaciones sanitarias del SNS.
RD Ley 9/2011	19 de agosto; medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011.
RD 2011/92	9 de marzo; aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria fronteriza.
Ley 11/2012	19 de diciembre; medidas urgentes en materia de medio ambiente.
RD Ley 16/2012	20 de abril; medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

RD 836/2012	25 de mayo; establecimiento de las características técnicas, equipamiento y dotación personal de vehículos de transporte sanitario por carretera.
RD 1192-2012	3 de agosto; regulación de la condición de asegurado y de beneficiario a efectos de la asistencia Sanitaria en España, con cargo a fondos públicos, a través del Sistema Nacional de Salud.
RD 576/2013	se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006 sobre el uso de medicamentos y productos sanitarios.
RD 782/2013	11 de octubre; sobre la distribución de medicamentos de uso humano.
RD 870/2013	8 de noviembre; regulación de la venta de medicamentos de uso humano no sujetos a prescripción médica a través de sitios web.
RD 19/2014	17 de enero se refunden los organismos autónomos Instituto Nacional del Consumo y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición en un nuevo organismo autónomo denominado Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición y se aprueba su estatuto.
RD 69/2015	6 de febrero; regulación del registro de actividad sanitaria especializada.

Leyes y decretos referentes al Sistema Sanitario en España des 1997 hasta 2015.

(Elaboración propia, datos extraídos del CEOE¹⁸).

Anexo V



Flujo financiero del SNS en España para el año 2002.

(Fuente: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema Nacional de Salud. España. Madrid: Gobierno de España, MSC; 2008).

Anexo VI



Calendario de vacunación en España (2022).

(Fuente: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf).

Anexo VII

Nombre	Tipo	Edad de indicación	Vía de administración	Adyuvante	Cepas	Componentes trazas	Laboratorio
Chiroflu®	Inactivada, antígenos de superficie	Adultos y niños a partir de 6 meses de edad	Intramuscular	No	A/H1N1 A/H3N2 B (linaje dominante según la OMS)	Proteína de huevo Kanamicina Sulfato de neomicina	Seqirus
Influvac®	Inactivada, antígenos de superficie					Proteína de huevo Gentamicina	Mylan
Vaxigrip®	Inactivada, virus fraccionados					Proteína de huevo Neomicina	Sanofi Pasteur
Mutagrip®	Inactivada, virus fraccionados					Proteína de huevo Neomicina	Sanofi Pasteur
Afluria®	Inactivada, virus fraccionados	Adultos y niños a partir de 5 años de edad	Intradérmica			Proteína de huevo Neomicina Polimixina	Seqirus
Intanza 15®	Inactivada, virus fraccionados	≥ 60 años				Proteína de huevo Neomicina	Sanofi Pasteur
Chiomas®	Inactivada, antígenos de superficie	≥ 65 años	Intramuscular	MF59C.1	A/H1N1 A/H3N2 B linaje Yamagata B linaje Victoria	Proteína de huevo Kanamicina Sulfato de neomicina	Seqirus
Vaxigrip Tetra®	Inactivada, virus fraccionados	Adultos y niños a partir de los 3 años de edad		No		Proteína de huevo Neomicina	Sanofi Pasteur
Fluarix Tetra®				No		Proteína de huevo Sulfato de gentamicina	GlaxoSmithKline

Tipos de vacuna antigripal disponibles en España.

(Fuente: Redondo Margüello E, Jimeno Sanz I. Documento de revisión técnica sobre la gripe en la Comunidad de Madrid. Madrid, España: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; 2017).

Anexo VIII

Nombre comercial y laboratorio	Composición y producción	Volumen y edad de administración	Presentación
Hexyon Sanofi Pasteur (DTPa + VPI + Hib+HB)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico (no menos de 20 UI) <i>Bordetellapertussis</i> HB Poliovirus inactivados Hib	0,5 ml 6 semanas No hay estudios por encima de 24 meses de edad, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>)	Jeringa precargada
Infanrix Hexa GSK (DTPa + VPI + Hib + HB)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (3 antígenos) HB Poliovirus inactivados Hib	0,5 ml ≥6 semanas No hay estudios por encima de 36 meses de edad, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>)	Jeringa precargada para reconstituir con Hib liofilizado
Vaxelis MSD (DTPa + VPI + Hib + HB)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (3 antígenos) HB Poliovirus inactivados Hib	0,5 ml ≥6 semanas No hay estudios por encima de 15 meses de edad, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>)	Jeringa precargada

Infanrix-IPV+Hib GSK (DTPa + VPI + Hib) No comercializada	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> Poliovirus inactivados Hib	0,5 ml ≥ 2 meses <5 años, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>)	Jeringa precargada para reconstituir con Hib liofilizado
Pentavac Sanofi Pasteur (DTPa + VPI + Hib) No comercializada	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (2 antígenos) Poliovirus inactivados Hib	0,5 ml ≥ 2 meses <5 años, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>)	Jeringa precargada
Infanrix GSK (DTPa)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (3 antígenos)	0,5ml. ≥ 2 meses <7 años	Jeringa precargada

Vacunas en España que incluyen carga antigénica estándar contra la difteria (DTPa).

(Información adaptada de: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Difteria. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-21>)

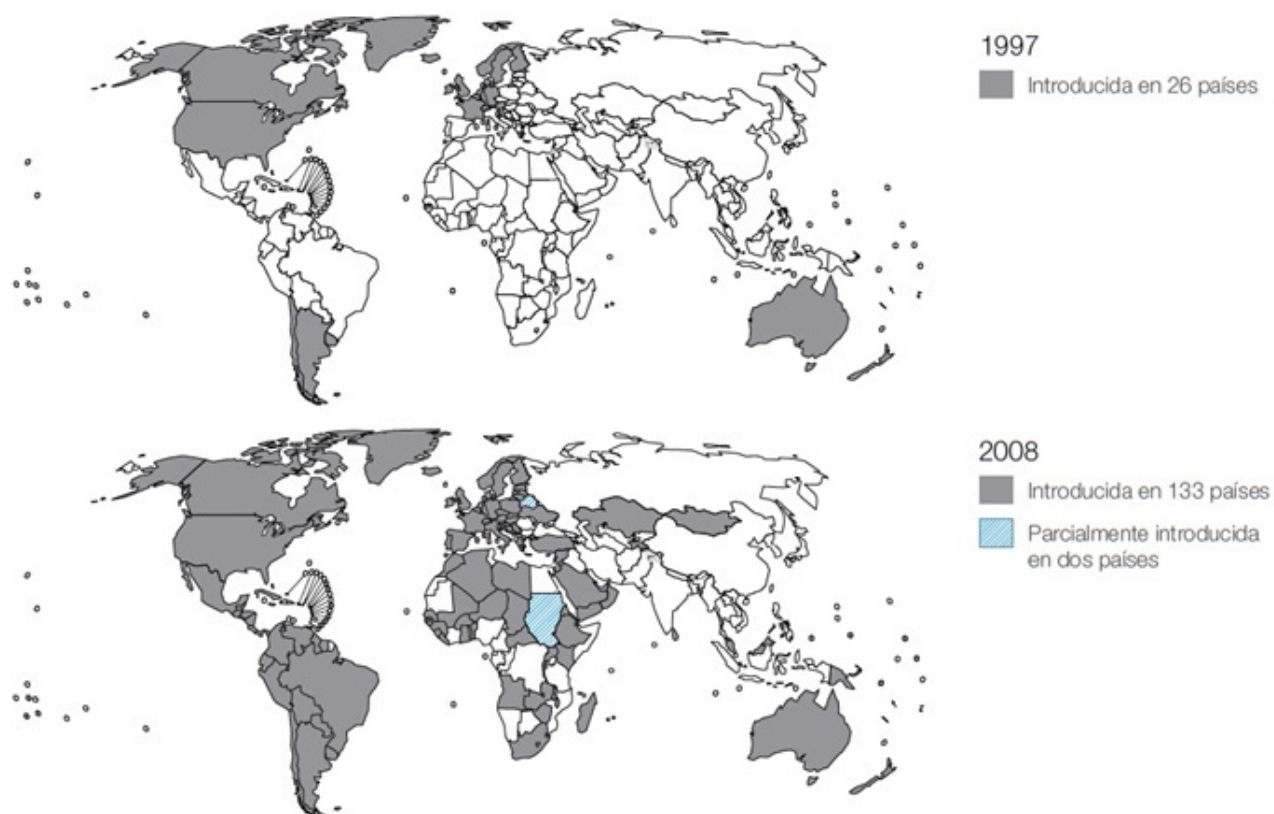
Anexo IX

Nombre comercial y laboratorio	Composición y producción	Volumen y edad de administración	Presentación
Boostrix GSK (Tdpa)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (3 antígenos)	0,5ml. ≥4 años	0,5ml. ≥4 años
Triaxis Sanofi Pasteur-MSD (Tdpa)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (5 antígenos)	0,5ml. ≥4 años	Vial con suspensión inyectable
Boostrix Polio GSK (Tdpa + VPI)	Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetellapertussis</i> (3 antígenos) Poliovirus inactivados	0,5ml. ≥4 años	Jeringa precargada

Vacunas en España con carga antigénica reducida contra la difteria (Tdpa).

(Información adaptada de: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Difteria. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>

Anexo X



Países que introdujeron la vacuna contra el Hib entre 1997 y el año 2008.

(Fuente: OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, tercera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010).

Anexo XI

Nombre comercial (Laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición
Hiberix (PRP-T) (GlaxoSmithKline)	Monocomponente Conjugada con toxoide tetánico	- PRP: 10 µg - Toxoide tetánico: 25 µg - Lactosa: 10 mg
InfanrixIPV+Hib (GlaxoSmithKline) (no comercializada)	Combinada pentavalente (DTPa- VPI-Hib) Conjugada con toxoide tetánico	- PRP: 10 µg - Toxoide tetánico: 25 µg - Lactosa
Pentavac (Sanofi Pasteur) (no comercializada)	Combinada pentavalente (DTPa- VPI-Hib) Conjugada con toxoide tetánico	- PRP: 10 µg - Toxoide tetánico: No figura cantidad en FT - Trometamol - Sacarosa
Hexyon (Sanofi Pasteur)	Combinada hexavalente (DTPa- VPI-Hib-HB) Conjugada con toxoide tetánico	- PRP: 12 µg - Toxoide tetánico: 22-36 µg - Trometamol - Sacarosa
Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline)	Combinada hexavalente (DTPa- VPI-Hib-HB) Conjugada con toxoide tetánico	- PRP: 10 µg - Toxoide tetánico: 25 µg - Lactosa
Vaxelis (MSD)	Combinada hexavalente (DTPa- VPI-Hib-HB) Conjugada con proteína de meningococo (OMV)	- PRP: 3 µg - (OMPC) 50 µg

Presentaciones de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B disponibles en España.

(Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021).

Anexo XII

1. Rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas

Fiebre manchada mediterránea	<i>R. conorii conorii</i>
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>R. rickettsii</i>
TIBOLA/DEBONEL. Linfadenopatía transmitida por garrapata	<i>R. slovaca</i>
Viruela rickettsiósica	<i>R. akari</i>
Otras rickettsiosis	<i>R. sibirica, R. japonica, R. australis, R. Israeli, R. astrakhan, R. africae, R. honei, R. felis y R. mongolotimona.</i>

2. Rickettsiosis del grupo del tifus

Tifus murino o endémico	<i>R. typhi</i>
Tifus exantemático epidémico	<i>R. prowazekii</i>
Enfermedad de Brill-Zinsser	<i>R. prowazekii</i>
Tifus de las malezas	<i>O. tsutsugamushi</i>

Clasificación de las rickettsiosis.

(Fuente: Rodríguez-Zapata M, Martínez LS. Infecciones bacterianas con lesiones cutáneas y fiebre. Infecciones por Rickettsia. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2018; 12 (59): 3465–3473).

Anexo XIII

	Tratamiento de elección	Alternativa
Adultos	Estreptomicina 15 mg/kg/12 horas IM, 10 días	Tetraciclina 2-4 g/día en 4 dosis, 10 días Doxiciclina 100 mg/12 horas, 10 días Ciprofloxacino 400 mg/día, 10 días
Niños	Estreptomicina 7,5 mg/kg/12 horas IM 10 días, máximo 2 g/día	Mayores de 8 años: Tetraciclina 25-50 mg/día en 4 dosis Doxiciclina 2,2 mg/kg en 2 dosis hasta un máximo 200 mg Mayores de 2 años y menores de 8 años: Cloranfenicol 25 mg/kg en 4 dosis
Embarazadas	Gentamicina 5 mg/kg/día 10 días	Doxiciclina 100 mg/12 horas, 10 días

IM: intramuscular

Tratamiento recomendado frente a la peste según grupo de edad.

(Fuente: Sánchez M, Castao AM, del Valle Loarte P, Joya Seijo D. Infecciones por Yersinia. Medicine. 2006; 9(53): 3449–3455. doi:10.1016/s0211-3449(06)74198-4).

Anexo XIV

País	Año(s)	Casos	Defunciones	Índice de letalidad (%)
India	1974-75	2826	575	20,3
Bangladesh	1975	1127	207	18,4
Pakistán	1971	1674	249	14,9
África Occidental	1967-69	5628	540	9,6
Indonesia	1969	11966	950	7,9
Tanzania	1967-70	2232	167	7,5
Uganda	1966-70	1045	54	5,2
Sudán	1970-72	2979	35	1,2
Etiopía	1972-74	21250	243	1,1
Brasil	1969	6795	37	0,5
Somalia	1977	3229	12	0,4
Botswana	1972	1059	2	0,2

Letalidad de la viruela en diversas partes del mundo.

(Fuente: Organización Mundial de la Salud. La erradicación mundial de la viruela. Informe final de la Comisión Mundial para la Certificación de la Erradicación de la Viruela. Ginebra: OMS; 1980).

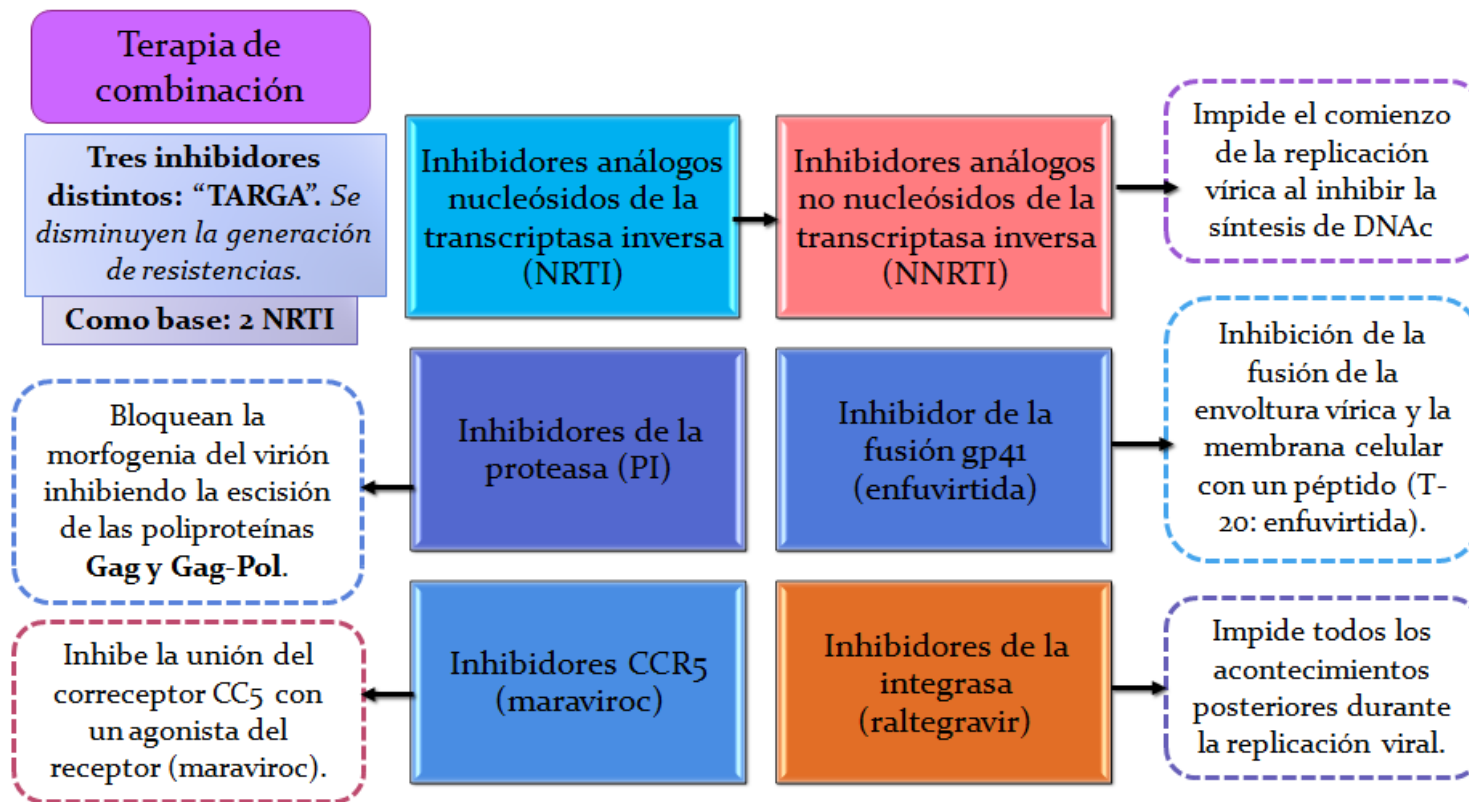
Anexo XV

Primovacunas		
3 meses	1.ª dosis D.T.P. (antidiférica, antitosferinosa, antitetánica) 1.ª dosis antipolio (oral o inyectable)	
4 meses	2.ª dosis D.T.P. 2.ª dosis antipolio	
5 meses	3.ª dosis D.T.P. 3.ª dosis antipolio	(*) Remitir hoja n.º 1
<hr/>		
15 meses	antivariólica	
18 meses	dosis-refuerzo D.T.P. dosis-refuerzo antipolio	(*) Remitir hoja n.º 2
<hr/>		
Revacunaciones		
6 años	D.T. (antidiférica, antitetánica) antipolio	
6 años	antivariólica	(*) Remitir hoja n.º 3
<hr/>		
10 años	T. (antitetánica) antipolio	(*) Remitir hoja n.º 4
<hr/>		
14 años	T. (antitetánica) antipolio	
14 años	antivariólica	(*) Remitir hoja n.º 5
<hr/>		
Otras vacunas sistemáticas		
Antisarampión	12 meses	(*) Remitir hoja
Antirrubéola	niños 12 - 14 años	
B.C.G. (anti-tuberculosa)	Primovacuna ... de 0 a 12 meses Revacunación ... edad escolar	
<hr/>		
Otras vacunas:		
Antigripal, T.A.B. (antitífica, antiparotífica A), antiparotífica B), antiparotiditis, etc., según circunstancias epidemiológicas.		

Calendario de vacunación de Cataluña en 1973 que incluye vacuna antivariólica.

(Fuente: Vidal, J. El Plan de vacunación continuada de la población infantil de Barcelona, 40 años después (1973–2013). *Vacunas*. 2013; 14 (2): 87–89).

Anexo XVI



Clasificación de los antirretrovirales empleados en el tratamiento del VIH.

(Fuente: <https://sites.google.com/site/hivsida20171/virus-vih/tratamiento>).

Anexo XVII

Exposición a:	Tipo exposición	Fuente
Sangre u otros fluidos potencialmente infectivos	Penetración subcutánea o intramuscular con aguja intramuscular / intravenosa o sistema intravenoso	VIH +, o desconocido pero con factores de riesgo
	Accidente percutáneo con instrumento cortante o aguja intramuscular / intravenosa o sutura. Contacto > 15min con mucosas o piel no intacta.	VIH +
Secreciones genitales	Sexo anal o vaginal	VIH +, o desconocido pero con factores de riesgo
	Sexo oral receptivo con eyaculación	VIH +
UDVP	Intercambio de jeringuillas o agujas	VIH +

Casos en los que se recomienda la profilaxis anti-VIH.

(Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la Parotiditis. Madrid: CNE, ISCIII, RENAVE; 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf).

Anexo XVIII

CCAA de notificación	Año de diagnóstico																Total
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
BALEARES	139	139	148	186	146	207	187	185	154	178	171	139	151	162	165	122	2.579
CANARIAS	191	225	245	296	315	360	270	273	253	226	307	378	274	320	307	262	4.502
CATALUÑA	763	813	758	801	816	833	780	892	873	943	933	777	764	697	695	665	12.803
CEUTA	1	5	6	3	1	2	0	1	1	1	3	9	5	1	1	1	41
EXTREMADURA	57	50	37	50	45	65	56	56	65	69	71	47	48	46	45	27	834
NAVARRA	35	37	33	33	35	28	38	40	32	32	48	49	46	35	42	39	602
PAIS VASCO	183	148	157	154	178	200	207	197	176	162	142	155	151	157	133	169	2.669
LA RIOJA	39	29	32	28	26	20	22	28	19	15	26	13	20	21	18	28	384
ASTURIAS	96	113	87	80	84	122	102	108	87	78	59	73	68	66	82	54	1.359
GALICIA		211	211	212	215	213	220	173	188	225	190	185	162	131	123	119	2.778
MADRID					1.118	1.425	1.385	1.419	1.321	1.208	1.097	1.213	1.075	1.108	906	371	13.646
ARAGÓN						101	108	119	97	105	103	102	101	118	114	112	1.180
MELILLA						3	2	1	4	5	6	0	4	3	2	2	32
CASTILLA LA MANCHA						106	103	118	92	88	97	87	105	76	86	72	1.030
CASTILLA Y LEON							166	142	172	139	131	116	92	93	92	110	1.253
CANTABRIA							53	58	46	39	47	35	65	41	40	31	455
MURCIA							114	126	120	100	88	95	110	99	118	116	1.086
C. VALENCIANA										433	350	350	348	472	476	431	2.860
ANDALUCÍA											602	691	684	618	569	513	3.677
TOTAL	1.504	1.770	1.714	1.843	2.979	3.685	3.813	3.936	3.700	4.046	4.471	4.514	4.273	4.264	4.014	3.244	53.770
Población CCAA participantes	14.469.101	17.417.278	17.668.855	17.906.093	24.302.431	28.026.013	32.732.970	32.843.416	32.853.439	37.863.951	46.591.857	46.452.801	46.407.166	46.468.116	46.549.073	46.733.056	
Tasa por 100.000 habitantes	10,39	10,16	9,70	10,29	12,26	13,15	11,65	11,98	11,26	10,69	9,60	9,72	9,21	9,18	8,62	6,94	

Nuevos diagnósticos de infección por VIH registrados en España según las CCAA entre 2003 y 2018.

(Fuente: Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Madrid: D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII; 2019).

Anexo XIX

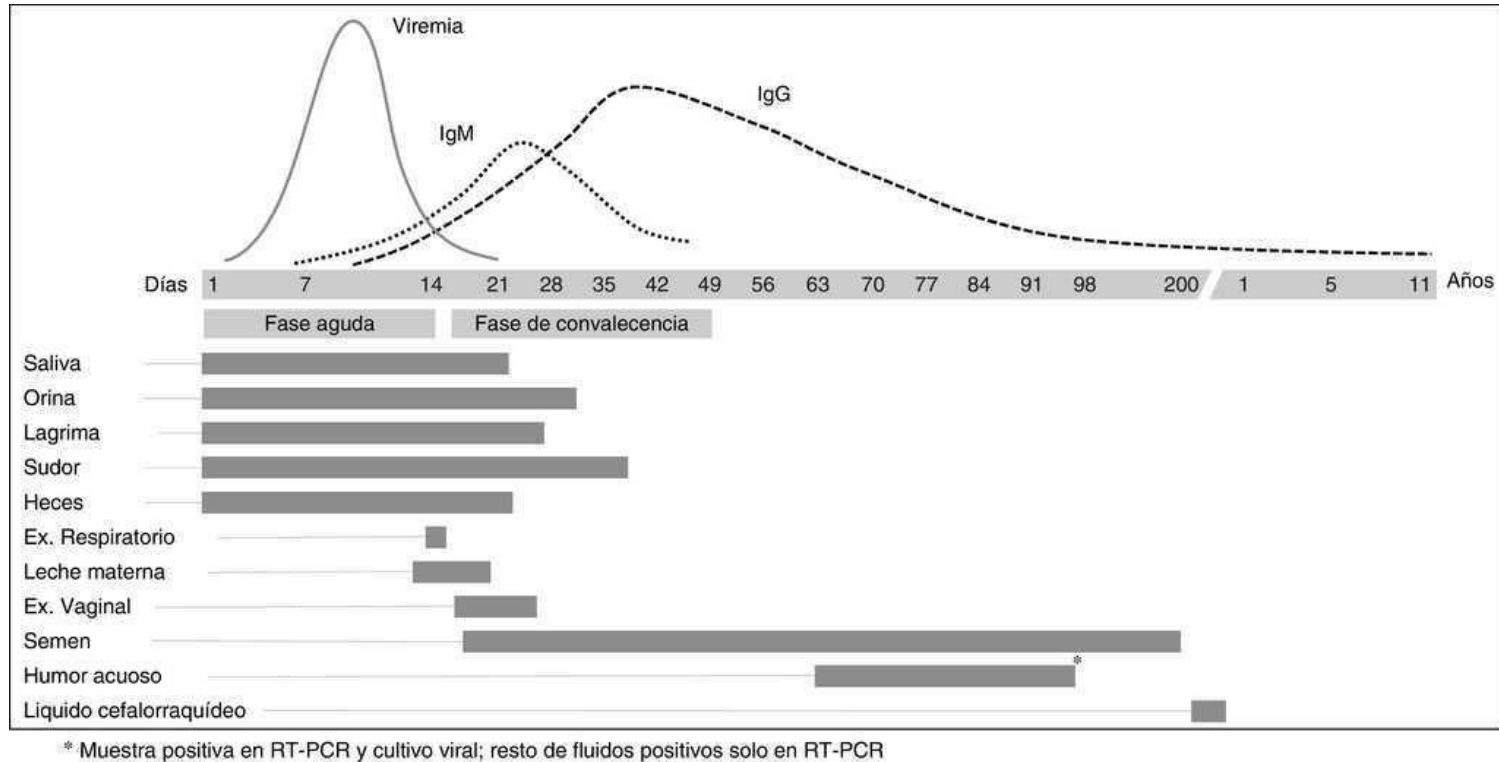
Año de diagnóstico	Modo de transmisión														TOTAL		
	HSH		Heterosexual		PID		Materno-infantil		Hemoderivados		Transfusión		Otros /N.C.			Total	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M		H	M
1981	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
1982	1	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3	1	4
1983	4	0	0	4	0	0	0	4	0	1	1	0	0	13	1	14	
1984	12	0	0	20	2	1	0	12	0	1	1	4	0	49	3	52	
1985	37	2	2	95	14	3	3	19	0	1	0	2	0	159	19	178	
1986	87	5	11	254	63	10	13	40	3	7	1	7	1	410	92	502	
1987	212	23	24	580	133	17	17	46	2	10	10	16	5	904	191	1.095	
1988	339	56	46	1.281	304	50	38	74	3	19	13	54	2	1.873	406	2.279	
1989	525	110	84	1.815	361	36	53	77	8	17	14	66	7	2.646	527	3.173	
1990	582	196	127	2.250	492	33	36	66	1	23	19	95	17	3.245	692	3.937	
1991	709	254	171	2.488	575	42	44	74	3	24	20	152	23	3.743	836	4.579	
1992	795	315	243	2.710	632	42	42	48	8	25	19	198	26	4.133	970	5.103	
1993	820	419	284	2.913	686	48	37	48	5	17	13	193	44	4.458	1.069	5.527	
1994	923	607	430	4.180	939	46	38	63	6	13	10	194	62	6.026	1.485	7.511	
1995	962	650	444	3.857	897	36	48	52	8	9	12	186	44	5.752	1.453	7.205	
1996	796	716	472	3.548	862	23	32	46	8	10	8	205	47	5.344	1.429	6.773	
1997	549	586	349	2.589	594	13	29	18	6	11	6	177	56	3.943	1.040	4.983	
1998	456	514	293	1.798	457	10	14	11	0	3	3	157	42	2.949	809	3.758	
1999	390	434	241	1.489	350	7	10	4	4	4	6	185	49	2.513	660	3.173	
2000	379	396	266	1.288	333	4	8	8	0	3	1	204	51	2.282	659	2.941	
2001	336	406	212	1.082	258	8	5	10	2	8	5	173	31	2.023	513	2.536	
2002	329	404	245	980	229	5	5	5	1	1	1	144	38	1.868	519	2.387	
2003	362	396	230	949	215	4	6	6	2	2	2	136	24	1.855	479	2.334	
2004	347	356	248	789	194	2	5	5	1	1	1	120	38	1.620	487	2.107	
2005	295	356	232	696	156	3	6	3	0	2	2	107	31	1.462	427	1.889	
2006	304	324	219	623	139	3	4	2	0	1	0	116	36	1.373	398	1.771	
2007	305	302	194	541	135	5	5	4	1	1	1	135	31	1.293	367	1.660	
2008	329	304	240	445	109	4	4	2	0	4	4	108	24	1.196	381	1.577	
2009	318	292	207	366	92	6	2	4	1	1	1	115	32	1.102	335	1.437	
2010	404	260	188	333	99	1	2	1	0	2	0	137	31	1.138	320	1.458	
2011	366	237	181	294	72	2	1	3	2	1	1	97	36	1.000	293	1.293	
2012	358	186	194	248	53	0	3	0	0	2	0	106	25	900	275	1.175	
2013	274	151	121	151	44	4	1	0	0	2	2	89	19	671	187	858	
2014	239	117	97	120	22	1	0	0	0	0	0	77	15	554	134	688	
2015	213	116	84	75	13	2	0	0	0	0	0	88	20	494	117	611	
2016	194	110	77	55	14	1	3	0	0	0	1	86	8	446	103	549	
2017	205	93	77	46	14	1	0	0	0	0	2	67	9	412	102	514	
2018	154	82	61	44	4	1	0	0	0	0	0	63	6	344	71	415	
Enero-junio 2019	20	10	8	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	42	11	53	
TOTAL*	13.933	9.787	6.604	41.019	9.564	474	514	758	75	226	180	4.070	931	70.267	17.868	88.135	

HSH=Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; PID=Personas que se inyectan drogas; N.C.: No consta información; H=Hombres; M=Mujeres.*En el total de casos están incluidos 35 casos sin año de diagnóstico. Por razones técnicas no se han podido incluir los casos de la Comunidad Valenciana a partir de 2014, ni los de la Cataluña desde 2015.

Nuevos diagnósticos de SIDA registrados en España según las CCAA.

(Fuente: Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Madrid: D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII; 2019).

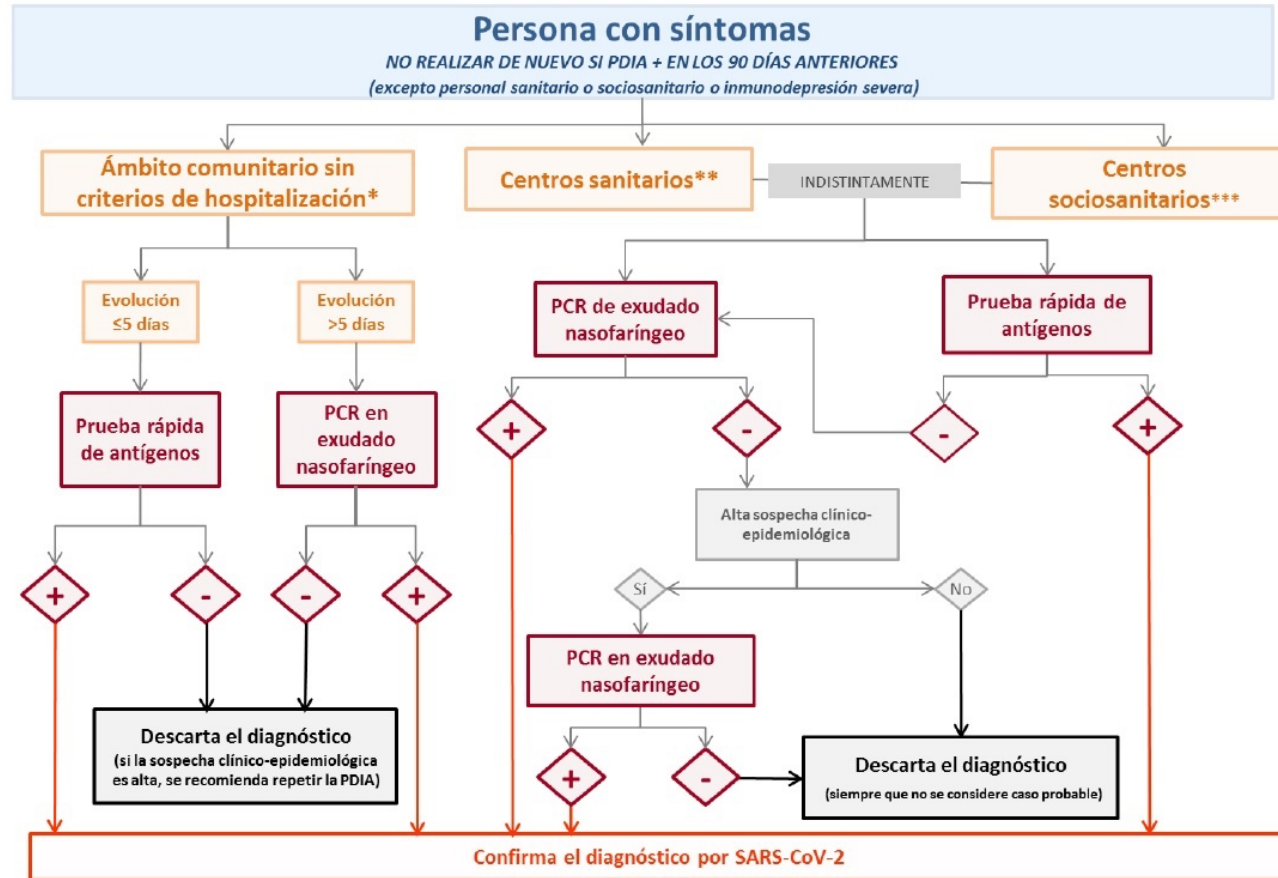
Anexo XX



Permanencia del virus del ébola en los diferentes fluidos humanos.

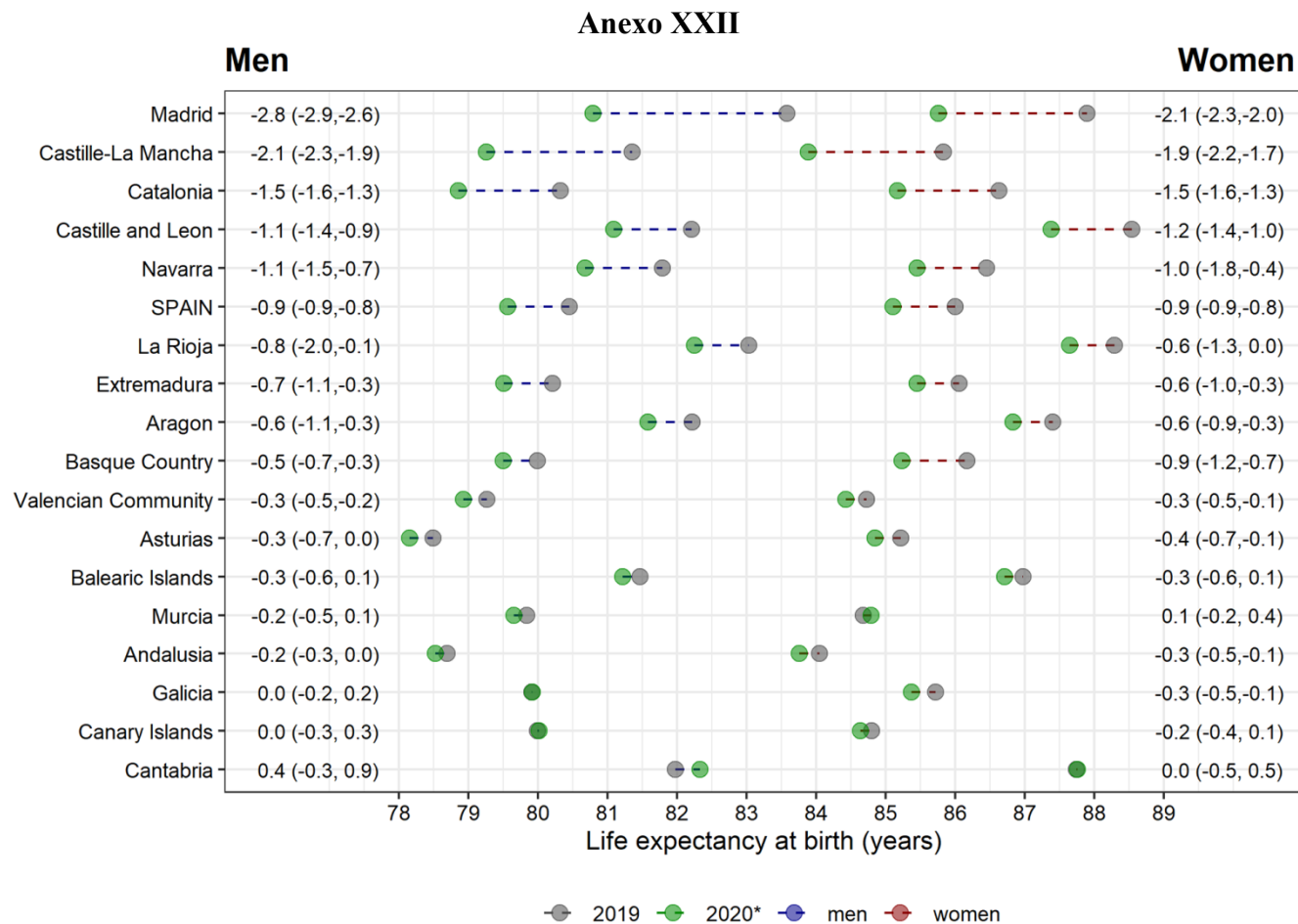
(Fuente: De la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rillo M, Arnalich-Fernandez F, Arribas JR. Enfermedad por virus ébola: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34 (7): 452-460.)

Anexo XXI



Diagnostico para COVID-19 en pacientes sintomáticos.

(Fuente: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Actualizado a 18 de diciembre de 2020).



Esperanza de vida al nacer y su reducción de distintas CCAA debido a la pandemia por COVID-19.

(Fuente: Trias-Llimós S, Riffe T, Bilal U. Monitoring life expectancy levels during the COVID-19 pandemic: Example of the unequal impact of the first wave on Spanish regions. PLoSOne. 2020 nov 5;15(11): e0241952).

Anexo XXIII

Tipo	Organización	Fase clínica	Nombre	Registro
Inactivada	Sinovac	3	CoronaVac/PiCoVacc	NCT04456595NCT04582344
	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	3	Inactivated COVID-19 vaccine (Vero cells)	ChiCTR2000034780
	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	3	BBIBP-CorV	NCT04560881 ChiCTR2000034780
	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	1/2	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine	NCT04470609
	Research Institute for Biological safety Problems, Republic of Kazakhstan	1/2	QazCovid-in®	NCT04530357
	Bharat Biotech (Whole Virion Inactivated)	1/2	BBV152A/B	NCT04471519
Vector viral no replicante	University of Oxford/AstraZeneca	3	AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)	NCT04516746NCT04540393
	Cansino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	3	Ad5-nCoV	NCT04526990NCT04540419

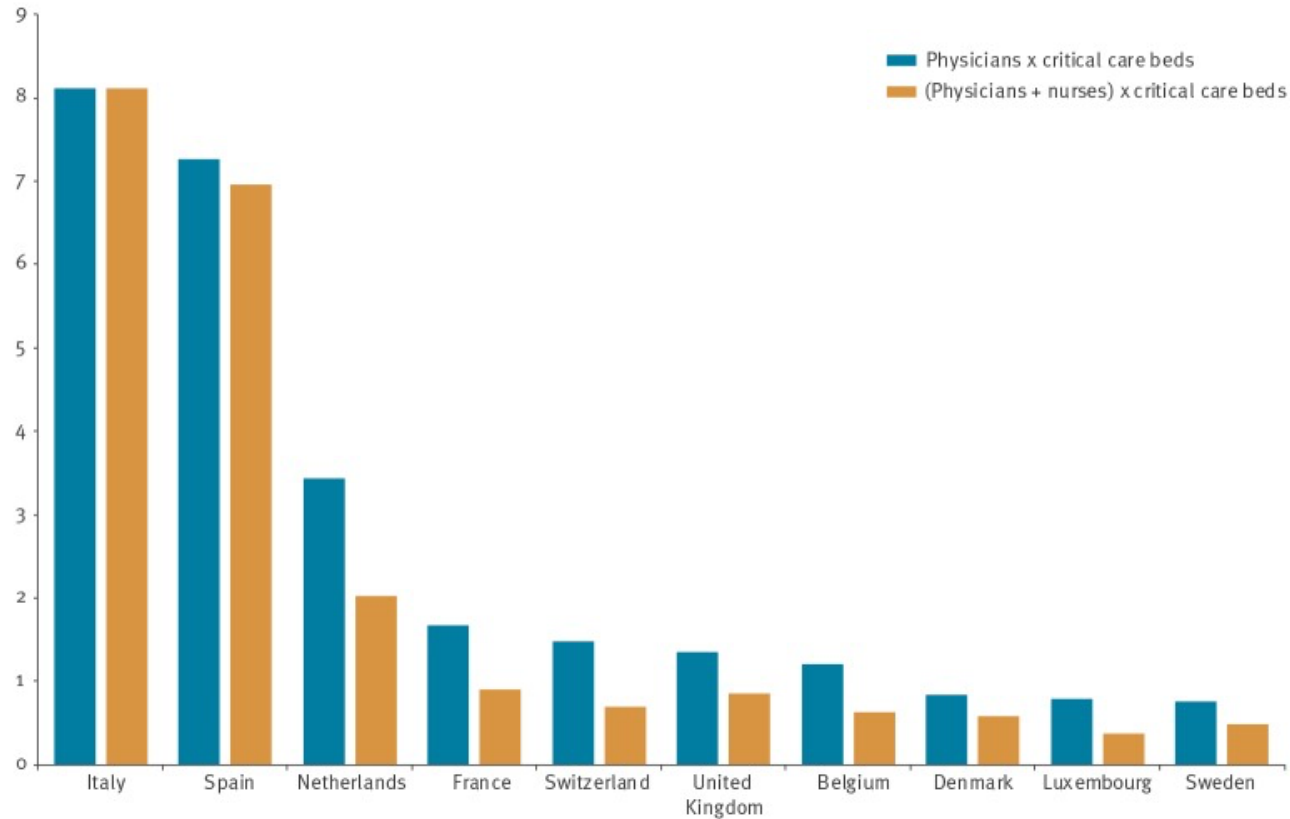
	Gamaleya Research Institute	3	Gam-COVID-Vac	NCT04530396NCT04564716
	Janssen Pharmaceutical Companies (Johnson&Johnson)	3	Ad26.COV2·S	NCT04505722
ARNm	Moderna/NIAID	3	mRNA-1273	NCT04470427
	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	3	BNT162b2 and BNT162b1	NCT04368728
	Curevac	1/2	CVnCoV	NCT04515147
ARNsa	Arcturus/Duke-NUS	2	ARCT-021	NCT04480957
	Imperial College London	1	LNP-nCoVsaRNA	ISRCTN17072692
	HDT Biocorp. /University of Washington	N/A	LION/repRNA-CoV2S	doi: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc9396
ADN	Inovio Pharmaceuticals/International Vaccine Institute	1/2	INO-4800	NCT04447781
	Osaka University/AnGes/Takara Bio	1/2	AG0301-COVID19 and AG0302-COVID19	NCT04463472NCT04527081
	Cadila Healthcare Limited	1/2	nCov Vaccine	CTRI/2020/07/026352
	Genexine Consortium	1/2	GX-19	NCT04445389

Subunidad proteica	Novavax	3	SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 Adjuvant (NVX-CoV2373)	2020-004123-16 NCT04533399
	Anhui Zhigeli Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	2	Recombinant new coronavirus vaccine (CHO cell)	NCT04466085
	Kentucky Bioprocessing, Inc.	1/2	KBP-COVID-19 / KBP-201	NCT04473690
	Sanofi Pasteur/GSK	1/2	SARS-CoV-2 vaccine formulation 1/2	NCT04537208
	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	1/2	EpiVacCorona	NCT04527575

Vacunas contra el SARS-CoV-2 en pruebas clínicas (a partir de la segunda fase).

(Elaboración propia, datos extraídos de Izda et al.³²⁶).

Anexo XXIV



Presión sanitaria sobre los distintos sistemas de salud europeos.

(Fuente: Verelst F, Kuylen E, Beutels P. Indications for healthcare surge capacity in European countries facing an exponential increase in coronavirus disease (COVID-19) cases, March 2020. Euro Surveill. 2020 Apr;25(13):2000323).