







Vacunaciones de los adultos

MANUAL PRÁCTICO

Eduardo Savio

Ana Paulina Celi

Graciela Pérez Sartori

Hebe Vázquez

Editores

Tercera Edición

2017

ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE INFECTOLOGÍA



© Asociación Panamericana de Infectología (API)
Tercera edición. Mayo, 2017.

ISBN: 978-9974-8201-4-2

Edición: DeDos | Productora • Editorial • Servicios web
Especializada en Ciencias de la Salud
Montevideo, Uruguay

Impresión: Quito, Ecuador.
Impreso en Ecuador. Print in Ecuador

PREFACIO. Tercera edición, 2017

El cambio demográfico, conceptualizado como una modificación en la composición de la edad poblacional, obedece a una prolongación y mejoras en la duración y calidad de vida de las personas, respectivamente. Implica modificaciones en la estructuración y funcionamiento de las sociedades y que un mayor número de personas añosas vivirán en nuestra región en los próximos años (un fenómeno ya perceptible).

Continuamos, en consecuencia, focalizando en este Manual las inmunizaciones dirigidas a los adultos, tal como lo hacemos desde que iniciamos esta línea de trabajo en la Asociación.

También los procedimientos terapéuticos que implican inmunosupresión (trasplante de órganos, de precursores de células hematopoyéticas, uso de biológicos y otros fármacos inmunosupresores) generan grupos poblacionales especialmente susceptibles a enfermedades prevenibles por vacunas, siendo éste otro punto de especial interés en este documento de la Asociación Panamericana de Infectología.

En esta tercera edición y luego de 10 años de trabajo en la creación y actualización de este *Manual de Vacunaciones de los Adultos*, los autores y editores continuamos revisando e integrando la evidencia disponible para cada vacuna, incorporando nuevas indicaciones y revisando otras. Los contextos epidemiológicos experimentan cambios periódicos,



regionales, a los que se debe estar atento, visualizando nuevas estrategias de vacunación o la extensión de la cobertura vacunal en determinadas áreas.

Los Autores y el Grupo Editor se complacen, una vez más, en proporcionar esta versión actualizada con la certeza será de utilidad en la práctica diaria de todos quienes deben indicar vacunación a sus pacientes.

EDUARDO SAVIO LARRIERA

AUTORES

FERNANDO ARRIETA (Uruguay)

Médico Neumólogo
Director del Departamento de Inmunizaciones CHLA-EP, Uruguay
Director del Servicio de Neumología y Área de Inmunizaciones
Hospital Policial, Montevideo, Uruguay
Miembro Comisión Nacional Asesora en Vacunaciones, Uruguay

ISABELLA BALLALAI (Brasil)

Presidente de la Sociedad Brasileña de Vacunas – SBlm
Miembro del Comité de Vacunas de la Sociedad Brasileña de
Infectología
Miembro del Comité Técnico Consultivo sobre Vacunas del Estado
del Río de Janeiro, Brasil

LUIS BAVESTRELLO (Chile)

Médico especialista en Medicina Interna e Infectología
Médico especialista en Farmacología Clínica
Jefe Unidad de Infectología de Clínica Reñaca de Viña del Mar,
Chile
Past President de Asociación Panamericana de Infectología

ANA PAULINA CELI (Ecuador)

Médico especialista en Medicina Interna y en Infectología. Master
en Control de Infecciones y VIH SIDA
Jefe de Servicio de Infectología del Hospital General de las Fuerzas
Armadas de Quito, Ecuador
Médico tratante del Servicio de Infectología del Hospital de los
Valles Quito, Ecuador
Jefe de Cátedra de Infectología para el Postgrado de Medicina
Interna de la Universidad Central del Ecuador

SUSANA DEVOTO (Argentina)

Infectóloga Pediatra
Directora de la Comisión de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI) del Ministerio de Salud, Argentina
Miembro de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

JESÚS FERIS IGLESIAS (República Dominicana)

Pediatra Infectólogo. Profesor titular de la Cátedra de Pediatría de la Universidad Autónoma de Santo Domingo
Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana

MARÍA EUGENIA GUTIÉRREZ PIMENTEL (Panamá)

Médico Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas
Coordinadora del Comité para la Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales del Hospital José Domingo de Obaldía, David, Panamá
Profesora de Microbiología de la Universidad Latina, David, Panamá.
Presidente de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Panamá

RENATO KFOURI (Brasil)

Pediatra e infectólogo del Hospital de Maternidad Santa Joana. San Pablo, Brasil
Vice Presidente de la Sociedad Brasileña de Inmunización (SBIM)
Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Miembro del Comité de Vacunas de la Asociación Panamericana de Infectología (API). Presidente del Departamento de Inmunización de la Sociedad Brasileña de Pediatría (SBP)

LUIS ELVIN MOLLINADO PÉREZ (Bolivia)

Médico Infectólogo, Master en Microbiología. Docente Emérito Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia
Delegado en Bolivia de la Asociación Panamericana de Infectología



GRETA MUÑOZ LÓPEZ (Ecuador)

Médica Infectóloga, Master sobre actualización en la infección por el VIH. Jefe del servicio de Infectología Clínica de VIH/sida Hospital Baca Ortiz, Docente de post grado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador, Licenciada en Sociología y Ciencias políticas. Quito, Ecuador

BYRON NÚÑEZ FREIRE (Ecuador)

Profesor Titular de Infectología y Medicina Tropical en la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Ecuador
Médico Infectólogo y Coordinador del Comité de Infectología del Hospital Carlos Andrade Marín. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Quito, Ecuador

JOHANNA V. OSORIO PINZÓN (Colombia)

Especialista en Medicina Interna e Infectología
Clínica Megacentro Alta Complejidad
Pereira, Colombia

GRACIELA PÉREZ SARTORI (Uruguay)

Médico especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas
Profesora Adjunta de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Universidad de la República. Uruguay
Miembro de la Comisión Nacional Asesora en Vacunaciones, Uruguay
Miembro del Comité de Vacunas de la Asociación Panamericana de Infectología (API)

JIMENA PRIETO (Uruguay)

Médico especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas
Profesora Adjunta de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Universidad de la República. Uruguay

RICARDO RABAGLIATI (Chile)

Médico especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas.
Miembro Fundador del Comité de Infecciones en Inmunocomprometidos de la Sociedad Chilena de Infectología.
Coordinador del Comité de Infecciones en Inmunocomprometidos API
Profesor Asociado de Departamento de Enfermedades infecciosas de la Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

ROSANA RICHTMANN (Brasil)

Médico Infectólogo del Instituto de Infectología Emilio Ribas, San Pablo, Brasil
Directora de la Sociedade Brasileira de Infectología
Presidente del Comité de Control de Infección Hospitalaria del Hospital de Maternidad Santa Joana
Doctora en Medicina, Universidad de Friburgo, Alemania

CARLOS RODRÍGUEZ TAVERAS (República Dominicana)

Infectólogo. Jefe del servicio de Infectología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Ecuador
Miembro del Comité de Ética de API

EDUARDO SAVIO LARRIERA (Uruguay)

Especialista en Medicina Interna
Especialista en Enfermedades Infecciosas
Ex Profesor Director Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo, Uruguay
Coordinador Comité de Vacunas API

MÓNICA THORMANN (República Dominicana)

Jefa Departamento Infectología. Coordinadora y Profesora de la Residencia Nacional de Infectología de Adultos Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Santo Domingo, República Dominicana



DANIEL STAMBOULIAN (Argentina)

Médico Infectólogo Presidente de Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI) y *Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries* (FIDEC)

Profesor Emérito de la Cátedra de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Sociales y Empresariales. Buenos Aires, Argentina

Voluntary Associate Professor of Medicine. División de Enfermedades infecciosas, Universidad de Miami, Florida, EUA

ROSA TERÁN (Ecuador)

Médica Especialista en Medicina Interna

Médica Especialista en Infección por VIH

Magister en Docencia Universitaria

Coordinadora del post grado de Medicina Interna de la Universidad Católica del Ecuador

JAIME TORRES (Venezuela)

Especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas

Director de Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela. Jefe de la Sección de Infectología

RODRIGO VERGARA FISHER (Chile)

Médico especialista en Pediatría e Infectología.

Profesor adjunto de Microbiología y Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Chile

Director de la Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Chile

HEBE NOEMÍ VÁZQUEZ (Argentina)

Médica Infectóloga de Centro Stamboulian, Bs.As., Argentina

Coordinadora de grupo de trabajo de Vacunas del adulto FIDEC, Miami, EUA

Miembro de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología



Contenido

5	PREFACIO. Tercera edición, 2017
7	AUTORES
19	Generalidades
19	Principios de la inmunización
20	Vacunas: definición y clasificación
24	Eficacia y efectividad de las vacunas
24	Inmunidad de rebaño
24	Intervalos recomendados entre dosis de la misma vacuna
25	Intervalos recomendados entre la aplicación de vacunas diferentes
26	Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en adultos
27	Falsas contraindicaciones para la vacunación de los adultos
27	Conservación de las vacunas
28	Seguridad de las vacunas
29	Acciones previas a la vacunación
30	Vacunas y exposición a mercurio
30	Vacunación en situaciones especiales
32	Oportunidades perdidas de vacunación en los adultos

35	Vacunas
37	BCG: Bacilo Calmette–Guérin. Tuberculosis
46	Cólera
51	Dengue
63	Difteria, tétanos y tos convulsa
85	Encefalitis japonesa y centro–europea
89	Fiebre amarilla
96	Fiebre hemorrágica argentina
100	Fiebre tifoidea. <i>Salmonella typhi</i>
106	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, Hib. Enfermedad invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i>
111	Hepatitis A
118	Hepatitis B
127	Herpes zóster
135	Influenza. Gripe
143	Meningitis meningocócica y meningococcemia. <i>Neisseria meningitidis</i>
155	Enfermedades neumocócicas. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , neumococo
163	Poliomielitis. Poliovirus
169	Rabia
183	Sarampión, rubéola y parotiditis
194	Varicela. Virus Varicela Zóster o VVZ
200	Virus del Papiloma Humano. VPH
217	Calendario de inmunización en adolescentes y adultos
223	Inmunización durante el embarazo



**231 Inmunización de los adultos
inmunocomprometidos**

- 231** Individuos que viven con el VIH
- 242** Trasplantes de órganos sólidos (TOS)
- 251** Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH)
- 261** Asplenia
- 267** Inmunizaciones en pacientes oncológicos
- 273** Inmunizaciones en pacientes hematooncológicos
- 282** Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

289 Vacunación ocupacional

303 Vacunación de viajeros y migrantes



Generalidades



Generalidades

Principios de la inmunización

F. ARRIETA

La inmunidad específica puede inducirse naturalmente como consecuencia de una infección, o médicamente mediante la inmunización activa o pasiva.

Inmunización: la acción y el efecto de inmunizar, es el método por el cual se provee de protección específica contra patógenos dañinos.

La **inmunidad pasiva** se produce sin la exposición del sistema inmune al antígeno infeccioso. Involucra la transferencia de suero o gammaglobulinas específicas de un donante inmune a un sujeto susceptible, o alternativamente de células inmunes de un donante inmune al sujeto susceptible, y puede inducirse antes o inmediatamente después de la exposición al agente infeccioso.

La transferencia de inmunidad de la madre al feto por pasaje de IgG a través de la placenta, o de IgA a través del calostro, son ejemplos de adquisición natural de inmunidad pasiva. Adicionalmente, la inmunidad pasiva puede ser lograda médicamente mediante la inyección de gammaglobulinas humanas o animales, ya sea profilácticamente (como en el caso de hipogammaglobulinemia), o en situaciones de exposición a enfermedades infecciosas (tétanos, sarampión,

botulismo), o para prevenir/atenuar enfermedades debidas a toxinas (mordeduras de reptiles).

La **inmunidad activa** tiene como principio fundamental la exposición del sistema inmune a un antígeno contra el cual se generan defensas.

La exposición a un patógeno durante una infección (clínicamente aparente o no) puede producir una respuesta inmune protectora contra futuras exposiciones al mismo antígeno. La administración de antígenos vivos o muertos, o de sus componentes antigénicos en forma de vacunas, constituye la práctica moderna de la inmunización.

Vacunas: definición y clasificación

F. ARRIETA

1

Definición

Son productos biológicos que estimulan el sistema inmune generando una respuesta y una memoria inmunológica.

Clasificación

Las vacunas pueden ser clasificadas según criterios microbiológicos o sanitarios.

A. **Clasificación microbiológica:** en este sentido se pueden a su vez dividir en:

- 1) Vacunas bacterianas o virales.
- 2) Vacunas vivas o inactivadas.

Las **vacunas vivas** derivan directamente del agente que produce la enfermedad, al cual se le ha disminuido la virulencia. Para producir inmunidad deben replicarse en el



organismo. La respuesta inmune que generan es idéntica a la producida por la infección natural. Generalmente es suficiente con aplicar el esquema completo, sin necesidad de refuerzos. Inducen inmunidad humoral y celular. Su efectividad puede verse alterada por anticuerpos contra ese antígeno provenientes de cualquier fuente.

Son vacunas muy sensibles a la luz y al calor.

Las **vacunas inactivadas** pueden ser a células enteras o sus fracciones. Estas últimas pueden ser polisacáridas, proteínicas o conjugadas (polisacárido unido a una proteína). Las vacunas de polisacáridos estimulan al sistema inmune en su componente de células B; las conjugadas en los componentes B y T y se asocian con una respuesta más completa, con posibilidad de protección de rebaño y con generación de memoria inmunológica de larga duración. Estas vacunas inactivadas requieren generalmente de varias dosis. Son vacunas que no contienen gérmenes vivos, por lo tanto no replican en el organismo y por lo tanto no causan enfermedad infecciosa aún en personas inmunocomprometidas.

Generalmente no se ven afectadas por la circulación de anticuerpos contra ese antígeno.

Un resumen de las principales vacunas utilizadas se encuentra en las tablas 1.1 y 1.2.

B. Clasificación sanitaria. Se pueden considerar:

- 1) **Vacunas de uso sistemático.** Son vacunas que tienen interés individual y colectivo. Se aplican a toda la población objetivo (excepto contraindicaciones).
- 2) **Vacunas de uso no sistemático.** Se administran frente a una situación de riesgo en particular, como por ejemplo viaje o exposición laboral.

Tabla 1.1. Vacunas bacterianas

Tipo de vacuna	Vivas atenuadas	Inactivadas
Células enteras	BCG	Pertussis
	Fiebre tifoidea oral	Fiebre tifoidea parenteral
	Cólera oral	Cólera parenteral
Subunidades		Pertussis acelular
Toxoides		Difteria
		Tétanos
Polisacáridos		Meningococo
		Neumococo 23 valente
Conjugadas		Neumococo 7, 10 y 13 valente
		<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
		Meningococo

1
Tabla 1.2. Vacunas virales

Tipo de vacuna	Vivas atenuadas	Inactivadas
Virus enteros	Antipoliomielítica oral	Antipoliomielítica parenteral
	Influenza intranasal	Influenza
	Sarampión	Hepatitis A
	Rubéola	Rabia
	Parotiditis	Encefalitis japonesa
	Varicela	
	Zóster	
	Fiebre amarilla	
Subunidades		Influenza
		Hepatitis B
		Virus del papiloma humano



Nuevas tecnologías en la producción de vacunas

Durante los últimos años se ha innovado permanentemente en las tecnologías para desarrollar nuevas vacunas. Una de las mayores novedades es lo que se conoce como "*Vacunología inversa*": se hace un estudio del genoma del agente mediante técnicas de bioinformática y se identifican así los antígenos más probables para el desarrollo de la vacuna. Estos son luego clonados y expresados como proteínas del agente en otras bacterias (por ejemplo, *E. coli*) y utilizados como antígenos para la fabricación de vacunas (por ejemplo vacuna antimeningocócica B "Bexsero®")

Composición de las vacunas

Las vacunas tienen diferentes constituyentes:

- a) *Antígeno*.
- b) *Líquido de suspensión*: puede ser agua destilada, solución salina o un medio biológico.
- c) *Preservantes, estabilizadores y antibióticos*: para prevenir e impedir el crecimiento bacteriano (por ejemplo, el timerosal y neomicina).
- d) *Adyuvantes*: para aumentar la respuesta inmunitaria (por ejemplo, compuestos de aluminio).

Eficacia y efectividad de las vacunas

F. ARRIETA

Eficacia. Es el grado de protección contra una infección determinada, conferido por la vacunación. Se expresa como el porcentaje de vacunados que desarrollan protección contra la enfermedad para la que han sido inmunizados.

Efectividad. Es la acción directa de la vacuna más el indirecto aportado por la inmunidad colectiva. Es la protección que brinda la vacuna en la vida real.

Inmunidad de rebaño

F. ARRIETA, A.P. CELI

1

Al lograr altas coberturas de vacunación en una comunidad, se reduce la probabilidad de infección y transmisión de una enfermedad, por lo tanto, las personas susceptibles (no vacunadas o personas con esquemas de vacunación incompletos) tienen menor probabilidad de infectarse. Esto es lo que se conoce como inmunidad colectiva o de rebaño.

Intervalos recomendados entre dosis de la misma vacuna

El intervalo entre dosis de una misma vacuna nunca puede ser menor al aconsejado, pues puede disminuir la eficacia de esa vacuna. En cambio, la prolongación de dicho intervalo no afecta la eficacia.



Es altamente recomendable utilizar el mismo preparado comercial para completar las series de vacunación. Cuando esto no sea posible, se considerará adecuado utilizar vacunas similares aprobadas y producidas por otros fabricantes, o producidas en diferentes países por el fabricante del primer compuesto.

Intervalos recomendados entre la aplicación de vacunas diferentes

F. ARRIETA, A.P. CELI

La administración simultánea de varias vacunas diferentes es aconsejable y puede evitar oportunidades perdidas de vacunación. Por lo general no hay contraindicaciones si se usan jeringas independientes y se aplican en sitios diferentes.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse simultáneamente o en cualquier momento en relación a otra vacuna inactivada o atenuada.

Tabla 1.3. Intervalos entre dosis

Tipo de antígeno (ags)	Intervalo mínimo entre dosis
Dos o más ags inactivados	Se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis
Ags vivos y ags inactivados	Se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis
Dos o más ags vivos parenterales	Se pueden administrar simultáneamente. Si no se puede, deben separarse por un lapso de 4 semanas

Las vacunas vivas parenterales o intranasales pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna viva. Si por alguna razón esto no fuese posible (por ejemplo falta de vacuna), se deberá respetar un lapso de cuatro semanas entre la aplicación de las mismas para no ver disminuida su eficacia.

Las vacunas vivas orales no interfieren con otras vacunas vivas parenterales en caso de no ser administradas simultáneamente. (ver Tabla 1.3).

Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en adultos

F. ARRIETA, A.P. CELI

1

- **Precaución** es una condición en la persona a ser vacunada que podría aumentar la probabilidad o severidad de una reacción adversa, o comprometer la inmunogenicidad del producto a administrar.
- **Contraindicación** es una condición en la persona a ser vacunada que aumenta de manera importante la posibilidad de una reacción adversa severa. Las más comunes son las personas con compromiso severo de su sistema inmune y las mujeres embarazadas, a quienes generalmente se les contraindica recibir vacunas vivas.



Falsas contraindicaciones para la vacunación de los adultos

F. ARRIETA, A.P. CELI

Las siguientes **NO** constituyen contraindicaciones para recibir vacunas:

- Enfermedades agudas leves, con o sin fiebre.
- Tratamiento con antibióticos.
- Exposición / convalecencia de de enfermedades.
- Convivencia con personas embarazadas o inmunosuprimidas (a excepción de polio oral).
- Lactancia.
- Alergia a productos no contenidos en la vacuna.
- Historia familiar de efectos adversos.
- Aplicación de PPD.
- Vacunas múltiples.

Conservación de las vacunas

F. ARRIETA, A.P. CELI

La gran mayoría de las vacunas requieren ser conservadas dentro de determinadas temperaturas para mantener su eficacia. Esto es lo que se conoce como Cadena de Frío y es de fundamental importancia para asegurar la calidad de las vacunas a ser administradas. Este proceso debe asegurarse desde el laboratorio productor hasta el momento de aplicación de la vacuna.

Se reconocen tres niveles: central, regional y local, pudiendo ser diferentes las temperaturas a las cuales se man-

tienen las vacunas y el equipamiento necesario para lograr esto, pero la importancia de los tres niveles es similar.

Debe controlarse también la fecha de expiración de los productos. El stock deberá rotarse, de manera que las vacunas más “antiguas” se utilicen primero.

Seguridad de las vacunas

F. ARRIETA

Las vacunas disponibles son seguras y efectivas. Esta seguridad depende de una serie de pasos fundamentales:

- **Producción de vacunas de calidad:** garantizar buenas prácticas de manufactura y control de calidad.
- **Transporte y almacenamiento correcto:** correcta cadena de frío.
- **Administración segura:** es decir, se debe respetar la dosis, la vía de administración y realizar una práctica de inyecciones seguras:
 - no debe perjudicar a quien la recibe;
 - no debe exponer a riesgos evitables a quien la administra y;
 - no debe producir desechos que puedan ser peligrosos para otras personas.
- **Disposición final de los materiales en forma segura.**

Para mantener esta seguridad es fundamental monitorear los posibles **Efectos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización** (ESAVI). Estos son cuadros clínicos variables que se presentan luego de la administración de una vacuna causando preocupación y son supuestamente



atribuibles a la vacunación o inmunización. Requieren una rápida investigación, de la cual se podrá concluir que:

- I. Se trata de un **evento coincidente**, no relacionado con la vacunación.
- II. Se trata de un **evento relacionado con la vacunación/inmunización**. En este caso podrá ser debido a:
 - *Errores operativos*: errores en la preparación, manejo o administración de la vacuna. Son, sin dudas, los eventos más frecuentes.
 - *Inherente a la vacuna (efecto adverso)*. Pueden ser:
 - *Leves*: por lejos, los más frecuentes; incluyen inflamación local en el sitio de aplicación, fiebre, malestar general, erupción cutánea, etc.
 - *Severos*: son poco frecuentes e incluyen convulsiones, encefalitis, etc.
- III. La investigación no permite extraer conclusiones.

Acciones previas a la vacunación

F. ARRIETA

Antes de la vacunación se debe interrogar al paciente sobre la posible historia de reacciones anteriores y alergias.

Se debe contar con un equipo de infusión intravenosa y sus soluciones, con adrenalina (1:1000) y con una camilla para que el vacunado pueda acostarse si fuese necesario.

Todos los vacunados deberían permanecer en el área médica por al menos 15 minutos después de recibir la vacunación.

Debe documentarse toda reacción adversa. El paciente

debe entender bien el significado de su evento adverso, si es que éste se presenta.

Vacunas y exposición a mercurio

F. ARRIETA

El timerosal es un mercurial orgánico que se metaboliza a etilmercurio y tiosalicilato. Es un efectivo preservante que se ha utilizado por décadas para evitar la contaminación de las vacunas. Esto ha suscitado cierta inquietud por la seguridad de su uso en lactantes y su posible vinculación con el autismo.

No se ha demostrado asociación causal entre el timerosal y el autismo. En muchos países donde se retiró esta sustancia de casi todas las vacunas utilizadas en los programas de inmunización, no se vio un descenso en el número de niños con autismo. No obstante esta falta de evidencia, actualmente el timerosal ha sido eliminado de casi todas las vacunas, como medida de precaución.

No se ha demostrado neurotoxicidad del timerosal en adultos.

Vacunación en situaciones especiales

F. ARRIETA, A.P. CELI

- **Embarazo:** se aconseja no aplicar vacunas vivas a las embarazadas, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo. No hay inconvenientes para la aplicación de las vacunas inactivadas.



- **Inmunodepresión:** Los pacientes con alto nivel de inmunocompromiso no deben recibir vacunas vivas por el riesgo de sufrir infecciones graves por el germen vacunal. De ser posible, las vacunas deben administrarse previo al periodo de inmunosupresión o luego de recuperada la inmunidad

En todos los casos, estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas.

- **Personas con alteraciones de la coagulación:** Las personas con hemofilia, trombocitopenia, las que reciben antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes, entre otras, tienen un riesgo mayor de desarrollar hematomas como consecuencia de la administración de vacunas, las cuales tienen una importancia mayúscula para ellos y deben aplicarse. Cuando se indica una vacuna por vía intramuscular, su aplicación debe ser supervisada de cerca por personal de salud bien entrenado y el momento de aplicación debe escogerse de acuerdo a la situación individual del paciente. Si un individuo recibe reemplazo de factores de coagulación, las vacunas por vía intramuscular pueden administrarse con mayor seguridad poco tiempo después de una dosis.

Se aconseja utilizar agujas finas (23G o menor grosor), aplicar presión directa y constante (sin masaje) desde el momento de retirar la aguja hasta 10 minutos después y observar detenidamente al vacunado antes de que se retire del área médica.

Algunas veces es necesario cambiar la vía de administración, por ejemplo aplicar la vacuna por vía sub cutánea (debe consultarse la información específica para cada vacuna).

- **Fiebre:** la presencia de fiebre (38 °C o más) hace necesario posponer la vacunación hasta después del cuadro.

Oportunidades perdidas de vacunación en los adultos

G. PÉREZ SARTORI

El extraordinario éxito alcanzado con la inmunización de los niños no ha sido emulado en los adultos, en los cuales las tasas de cobertura de vacunación suelen ser bajas y las oportunidades perdidas, comunes.

Todo contacto de un adulto con su sistema de salud debe ser considerado como una ocasión propicia para promover sus inmunizaciones, por lo tanto, se pierde una oportunidad de vacunación cuando un adulto, elegible para recibir una vacuna, no la recibe luego de un encuentro con su sistema de salud.

Son varias las barreras, todas neutralizables, que se interponen a una adecuada cobertura vacunal en los adolescentes y adultos; las más frecuentes son:

- Problemas con el acceso a las vacunas: no disponibilidad de la vacuna al momento de la indicación, largas esperas, costos elevados.
- Dificultades en los horarios de atención al público.
- Problemas con la consejería: escasas consultas preventivas en consultorio de los adolescentes y adultos, lo que dificulta la promoción de las vacunas.
- Falta de conocimiento y falsos conceptos del personal de salud, pacientes y padres acerca de la severidad de las



enfermedades que pretenden prevenir, la seguridad de las vacunas, las recomendaciones actuales, las contraindicaciones y las precauciones válidas.

- Falta de promoción de la vacunación y ausencia de materiales educativos en lenguaje comprensible.
- Necesidad de orden médica para recibir vacunas habituales pautadas en esquemas aceptados de vacunación.
- No administración de vacunas en forma simultánea.
- No administración de vacunas en presencia de enfermedad leve.
- Otras falsas contraindicaciones para la vacunación.

Vacunas



Vacunas

BCG: Bacilo Calmette–Guérin. Tuberculosis F. ARRIETA

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, transmisible y de distribución universal que permanece como un problema de suma importancia en Salud Pública a nivel mundial.

Se estima que una tercera parte de la población mundial, más de 2 mil millones de personas están infectadas por el bacilo de Koch.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que durante el año 2014, 9.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis: 5.4 millones de hombres, 3.2 millones de mujeres y 1.0 millón de niños.

Globalmente, el 12% de los nuevos casos de tuberculosis fueron personas VIH positivas.

Las regiones del sudeste asiático y Pacífico oeste concentraron el 58% de los casos.

África concentra el 28% del total de casos, pero con las tasas más elevadas: 281 casos por cada 100.000 habitantes.

Globalmente se estima que el 3,3% de los nuevos casos y el 20% de los casos de tuberculosis previamente tratados presentaron una tuberculosis multidrogo–resistente (TB–MDR), y el 9,7% de ellos tenían una tuberculosis extremadamente multidrogo–resistente (TB–XDR).

Se calcula que durante 2014, 1,5 millones de personas

murieron en el mundo por esta causa (1,1 millones personas VIH negativas y 400.000 VIH positivas).

Del total de fallecidos, 890.000 fueron hombres, 480.000 mujeres y 140.000 niños.

El número de muertes por esta enfermedad es inaceptablemente alto, ya que la mayoría de ellas fueron prevenibles.

La tuberculosis es actualmente, en el mundo, una de las principales causas de muerte de personas por una enfermedad infecciosa.

Agente causal

La tuberculosis puede ser causada por cualquiera de los microorganismos que integran el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. cannetti*, *M. microtti*, *M. pinnipedi* y *M. caprae*).

La gran mayoría de los casos son causados por *M. tuberculosis*: es este microorganismo el de mayor importancia sanitaria.

El reservorio más importante de *M. tuberculosis* es el hombre infectado.

La casi totalidad de los contagios se producen por vía aerógena. El hombre enfermo elimina, al hablar, cantar, estornudar y sobre todo al toser, microgotas cargadas de micobacterias (gotitas de Flügge). Las más pequeñas (partículas de Wells), que contienen de 1 a 5 bacilos por microgota, son capaces de alcanzar y depositarse en los alvéolos.

Otras formas de transmisión, mucho menos frecuentes son: a través de la leche no pasteurizada (*M. bovis*); por vía transplacentaria en caso de tuberculosis miliar de la madre (tuberculosis congénita); inoculación directa, en autopsias; etc.

Patogenia

La primera vez que *M. tuberculosis* llega al pulmón, alcanza las regiones subpleurales y se afecta con mayor frecuencia los tercios medios e inferiores, que son los más ventilados.

Los macrófagos alveolares fagocitan al bacilo y lo transportan a los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales.

Desde aquí los bacilos pueden pasar a la circulación venosa y diseminarse por todo el organismo.

Es así que se explica que pueda desarrollarse una tuberculosis en cualquier órgano del cuerpo. Esto está muy influenciado por la tensión parcial de oxígeno.

Como el órgano que tiene mayor tensión parcial de oxígeno es el pulmón, es así el más afectado, sobre todo en las regiones apicales y dorsales.

Una vez que se produce la primera infección, en la enorme mayoría de las personas los bacilos quedan encapsulados en pequeños focos quiescentes que no generan enfermedad. Estas personas están infectadas, es decir, tienen bacilos vivos, en estado latente, en algún lugar del cuerpo, pero no están enfermos.

Muy pocas personas, una vez infectadas, progresan hacia la enfermedad. Algunas lo hacen tempranamente, en los primeros meses a años (2 a 5) siguientes a la primera infección (tuberculosis posprimarias), y otras lo hacen tardíamente, años después de la primoinfección (tuberculosis de reactivación endógena).

El riesgo de pasar de infección a enfermedad depende de varios factores:

- Factores dependientes del bacilo: virulencia.
- Factores dependientes del ambiente: grado de vacunación, duración de la exposición.

- Factores dependientes del huésped: resistencia natural a la enfermedad, estado nutricional, co-morbilidades (VIH, neoplasias, diabetes, etc.).

Formas clínicas

Son muy variadas y los síntomas dependen de los órganos afectados. La forma más común es la tuberculosis pulmonar, la que se manifiesta sobre todo por tos, expectoración, astenia, anorexia, adelgazamiento, etc.

También pueden presentarse meningoencefalitis tuberculosa, tuberculosis pleural, tuberculosis ósea (por ejemplo en columna vertebral —mal de Pott—), tuberculosis cutánea, etc.

2

Vacuna BCG – Bacilo Calmette–Guérin

La vacuna BCG está preparada con una cepa viva de *M. bovis* atenuada y previene las formas más graves de tuberculosis, sobre todo en la niñez.

Esta vacuna existe desde hace más de ochenta años y es una de las vacunas actuales más ampliamente utilizadas. En los países en los que forma parte del programa nacional de inmunizaciones infantiles, se administra a más del 80% de los neonatos y lactantes.

Todas las cepas vacunales actuales derivan del aislado original de *M. bovis* que Calmette y Guérin sometieron a numerosos ciclos de atenuación entre 1909 y 1921. En pasos por medios de cultivos posteriores, en diferentes condiciones de laboratorio, se obtuvieron distintas cepas nuevas del BCG con diferencias fenotípicas y genotípicas.

Con la finalidad de evitar desviaciones adicionales, la



OMS guarda, desde 1956, muestras liofilizadas de las cepas vacunales.

Existen actualmente varias cepas de vacuna BCG, pero ninguna de ellas es manifiestamente mejor que las otras y no existe consenso acerca de cuál cepa es idónea para uso general.

Está documentado su efecto protector en niños contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar. No evita la infección primaria ni la reactivación de la infección latente. De esta manera, el efecto de la vacuna BCG en la transmisión de *M. tuberculosis* es limitado.

Normalmente no se recomienda la administración de BCG a los adultos, pero puede considerarse su administración a personas cuya prueba tuberculínica sea negativa y que mantengan un contacto inevitable y estrecho con personas contagiadas con *M. tuberculosis* multidrogorresistente.

No se ha comprobado claramente que la administración de dosis múltiples de la vacuna BCG presente ventaja alguna.

Algunos estudios actuales parecerían demostrar que la revacunación con BCG de adultos con infección tuberculosa latente podría mejorar la respuesta inmunológica de los mismos.

La vacuna puede causar positividad del PPD, pero no afecta los estudios que utilizan interferón gamma.

Vía de administración

Se recomienda su administración por vía intradérmica.

Edad de aplicación

En países con carga de morbilidad se recomienda su aplicación lo más cercano posible al nacimiento.

Conservación

Se debe conservar entre 2 y 8 °C y proteger de la luz.

Eficacia

Generalmente oscila entre el 60 y el 80%. Esta variabilidad depende de varios factores:

- Diferencias en el diseño de los estudios.
- Cepa utilizada en la vacuna.
- Edad de la persona al momento de su vacunación.
- Exposición previa de la persona a mycobacterias no tuberculosas medioambientales.
- Factores genéticos propios de la persona.

Duración de la protección

Si bien no está completamente aclarado, se considera que la protección luego de la vacunación neonatal disminuye progresivamente hasta alcanzar niveles insignificantes luego de diez a veinte años.

Efectos adversos

Pueden clasificarse como:

- **Locales:** úlcera local persistente, absceso.
- **Regionales:** linfadenitis regional.
- **Sistémicos:** osteítis, diseminación de infección por BCG (muy poco frecuentes).

Contraindicaciones

- Personas con inmunodeficiencias (incluye niños VIH+).
- Niños de bajo peso al nacer (menor a 2000–2500 g, dependiendo del país).
- Embarazadas.



Nuevas vacunas antituberculosas

Dado que BCG provee solo una muy limitada protección contra la tuberculosis pulmonar, la más prevalente y contagiosa forma de esta enfermedad, se hacen necesarias en forma urgente nuevas vacunas antituberculosas.

Estas nuevas vacunas deberían cumplir con algunos requisitos tales como:

- proteger contra la tuberculosis de reactivación (la más frecuente en adultos)
- proveer protección por un período mayor que BCG,
- poder ser administrada a personas inmunocomprometidas, etc.

En los últimos años se ha progresado mucho en el desarrollo de nuevas estrategias de vacunación profiláctica y terapéutica (post-exposición) contra la tuberculosis.

Las nuevas vacunas antituberculosas incluyen vacunas de mycobacterias vivas, vacunas de subunidades, vacunas de células muertas o fragmentos de las mismas, etc.

Con respecto a las **vacunas profilácticas**, las estrategias más importantes son dos:

- Vacunas a administrar tempranamente en la vida, antes de que se produzca el contacto con *Mycobacterium tuberculosis*. Se trataría de crear vacunas vivas más eficaces, sustituyendo a la actual vacuna BCG
- Vacunas tendentes a mejorar la inmunidad conferida por BCG (o las nuevas vacunas) mediante revacunación en la niñez, en la adolescencia o en edad adulta, cuando se instala la tuberculosis latente.

Se plantea también el desarrollo de vacunas terapéuticas, para uso en individuos con una tuberculosis activa. Serían una herramienta terapéutica más, a administrar junto a la

quimioterapia antibiótica, y permitirían acortar la duración del tratamiento.

Actualmente se encuentran en estudio unas 15 nuevas vacunas antituberculosas.

En la siguiente tabla se presentan alguna de ellas.

Otros usos de BCG

Se utiliza vacuna BCG, en forma de instilación intravesical, como terapia coadyuvante en el tratamiento de algunos pacientes con carcinoma urotelial de vejiga no invasivo.

En estos casos, el BCG utilizado tiene mayor concentración de bacilos que el utilizado para la vacunación de los recién nacidos.

2

TIPOS DE VACUNAS	NOMBRE	DESCRIPCIÓN	FASE DE ENSAYO CLÍNICO
BCG Recombinante	rBCG30	Expresa antígeno 85B (Ag85B)	Completó Fase 1
	VPM 1002	Usa una proteína (listeriolysina) y BCG modificado	Comenzando Fase 2a
	Aeras 422	Expresa Ag 85 ^a y Ag 85B	Fase 1
Vectores virales	MVA85A	Actúa como refuerzo de BCG aumentando la respuesta de las células T CD4	Comenzando Fase 2 b
	Aeras 402	Utiliza un adenovirus para expresar Ags 85A, 85B y TB10.4	Fase 2 b

TIPOS DE VACUNAS	NOMBRE	DESCRIPCIÓN	FASE DE ENSAYO CLÍNICO
Unión de proteínas recombinantes	M72/MTB72F	Fusión recombinante de M.tb39 y M.tb32 en AS01	Fase 2
	Hybrid 1 (H1)	Ag 85B–ESAT–6 unido con adyuvante Th1 IC31	Fase 1
Fragmentos de bacterias	RUTI ®	Fragmentos de M.tb	Fase 2
Mycobacterias inactivadas	<i>Mycobacterium vaccae</i> (MOD–901)	Dosis múltiples han demostrado ser seguras y dar protección a adultos VIH positivos que fueron vacunados conB–CG en la niñez	Fase 3
	<i>Mycobacterium indicus pranii</i> (MIP)	Aplicada con la quimioterapia en la infección TB, reduce la respuesta inflamatoria	Fase 3

Cólera

H. VÁZQUEZ

Agente, enfermedad y epidemiología

El cólera es una infección intestinal bacteriana aguda causada por *Vibrio cholerae* serogrupos O1 y O139. *V. cholerae* O1 tiene dos biotipos: clásico y El Tor, y cada biotipo tiene dos serotipos distintos: Inaba y Ogawa.

Son organismos de vida libre que se encuentran en agua dulce y salobre. Se transmite por vía fecal–oral y se adquiere por el consumo de agua contaminada con heces de una persona infectada, alimentos como frutas, verduras, pescados y mariscos contaminados. La transmisión directa de persona a persona, incluso a los trabajadores de la salud durante las epidemias, no es frecuente.

Es una enfermedad que se manifiesta con diarrea acuosa profusa y repentina, con el riesgo de colapso circulatorio y, en cuestión de horas, con la muerte en los casos graves cuando no son tratados adecuadamente. La base del tratamiento es la rehidratación vigorosa (intravenosa u oral). En casos moderados a graves los antibióticos reducen el volumen de la diarrea y la duración de la excreción bacteriana, siendo esta última importante en la configuración de los brotes. La doxiciclina, ciprofloxacina y la azitromicina son antibióticos efectivos, aunque los patrones de resistencia deben ser determinados durante cada brote.

Desde el inicio de la epidemia en Haití en 2010 a Nov. 2013, ocurrieron sólo en dicho país cerca de 689.448 casos y 8.448 muertes con una incidencia de 3,319 casos por 100.000 y una letalidad del 1.32%. En 2013 se registraron brotes en



Cuba y México a partir de la llegada de portadores procedentes de Haití–Dominicana

En el año 2015, un total de 36,654 casos de cólera fueron notificados por tres países en las Américas: Cuba (65), Haití (36,045) y la República Dominicana (544). Haití continúa agrupando el 98% del total de casos en la Región de las Américas

Las medidas preventivas para evitar contraer cólera se basan en el cuidado por medio del consumo de agua y alimentos y de la higiene de manos.

En la actualidad existen vacunas orales contra el cólera. Según la OMS, el uso de vacunas contra el cólera, en situaciones de emergencia (epidemia), es aceptado, pero permanece como un desafío por las dificultades para implementar su aplicación en gran número de personas y evaluar su real impacto benéfico gran número de personas y evaluar su real impacto benéfico.

Vacunas disponibles

	VACUNA ORAL INACTIVADA	VACUNA DE CÉLULAS MUERTAS SIN SUBUNIDAD B
Agente inmunizante	Mezcla de subunidad B no tóxica de la toxina colérica recombinante (TCB) más cepas muertas de <i>V. cholerae</i> O1 de ambos serotipos y biotipos. Dos cepas inactivadas por calor y dos por formalina	O1 clásico y El Tor; O139. Cepas inactivadas por calor y por formalina
Inmunogenicidad y eficacia	Al cabo de cuatro a seis meses de su aplicación, confiere una protección a corto plazo de 85 a 90% contra <i>V. cholerae</i> O1 en todos los grupos etarios	La eficacia acumulada a tres años fue mayor para niños vacunados entre 5 y 14 años (88%), intermedia para personas de mayor edad (61%) y baja para niños entre 1 y 4 años (43%)
Efectos adversos	Raros: pérdida de apetito, diarrea leve, cólicos abdominales o cefalea	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, rash, fiebre, prurito

2

Indicaciones

No hay una indicación específica para su uso en regiones endémicas. Puede contemplarse su indicación en viajeros del equipo de salud, ayuda humanitaria o fuerzas de paz que se trasladen a lugares en situación de brote epidémico.

	VACUNA ORAL INACTIVADA	VACUNA DE CÉLULAS MUERTAS SIN SUBUNIDAD B
Aprobada	A partir de los 2 años de edad	A partir del año de vida
Dosis y vía de administración	Dos dosis por vía oral. Como la subunidad B se altera estructuralmente por el ácido gástrico, la vacuna debe disolverse en 150 ml de agua salobre fría	Dos dosis. Por vía oral no necesita buffer porque no tiene subunidad B
Esquema de vacunación	Dos dosis administradas 7–42 días (3 dosis para niños 2–5 años de edad)	Dos dosis separadas por 14 días
Indicación en huéspedes inmunocomprometido	Puede administrarse basándose en estudios de seguridad. No ha sido evaluada su eficacia	No ha sido evaluada su eficacia
Indicación en embarazadas	Puede administrarse basándose en estudios de seguridad. No ha sido evaluada su eficacia	No ha sido evaluada su eficacia
Revacunación	Cada dos años (cada 6 meses en niños de 2–5 años)	Cada tres años

2

Contraindicaciones y precauciones

Ambas vacunas están contraindicadas en la enfermedad gastrointestinal aguda y es una precaución si existen antecedentes de hipersensibilidad al formaldehído.

Uso simultáneo con otras vacunas

La vacuna oral inactiva no debe utilizarse con la vacuna de fiebre tifoidea oral.

49



Conservación

Ambas vacunas se almacenan entre 2–8 °C.

Presentación

VACUNA ORAL INACTIVADA	VACUNA DE CÉLULAS MUERTAS SIN SUBUNIDAD B
Suspensión y granulado efervescente	1 dosis vial. Suspensión oral



Dengue

J. TORRES, A. P. CELI

El dengue es la infección viral transmitida por mosquitos más importante a nivel mundial. Es causado por el virus del dengue (DENV), del cual existen cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. La infección con cualquiera de los mismos puede ser asintomática, lo cual ocurre en el 80% de las personas infectadas, o bien causar dos cuadros clínicos, conocidos como dengue (la versión leve de la enfermedad) y dengue grave.

Es difícil estimar el verdadero impacto del dengue debido a que la enfermedad con frecuencia no es reconocida ni reportada. En cuanto a su severidad, la OMS estima que se presentan anualmente 3,2 millones de casos de dengue grave que generan al menos medio millón de hospitalizaciones. Se estima que entre 13.000 a 20.000 personas mueren cada año por dengue, de los cuales al menos 6000 son niños.

En el transcurso de la última década el número de casos reportados por la Organización Panamericana para la Salud (OPS) se ha incrementado cinco veces y se considera que una tercera parte de la población mundial vive en áreas con riesgo de infección. Debido a esto, diversos laboratorios de investigación y compañías farmacéuticas dedican importantes recursos para desarrollar candidatos de vacunas eficaces contra la enfermedad.

América Latina es el continente que reporta más casos a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la enfermedad viene creciendo de manera vertiginosa. Es así como en los últimos 5 años se ha reportado un número de casos equivalente a la suma de las dos décadas anteriores.

Durante el último año contamos también con los resultados de una iniciativa CAM para Centroamérica y el Caribe, auspiciada por la *Americas Health Foundation* (AHF), que ha presentado su informe final, con los resultados de la revisión de los datos proporcionados a la OPS por los sistemas de vigilancia de los países de Centroamérica y el Caribe. En dicho informe se destaca el impacto de la enfermedad en la subregión, donde se reportaron oficialmente cerca de 1.200.000 casos durante el último quinquenio. Si bien la letalidad global fue de 0,08%, en algunos países como República Dominicana y Guatemala la misma alcanzó niveles sensiblemente más elevados (0,54% y 0,14%, respectivamente).

La infección con un serotipo particular del virus se cree que da lugar a inmunidad de por vida para ese serotipo y protección cruzada para otros serotipos por hasta dos años. Las personas que han tenido una sola infección primaria con anterioridad se ha visto que tienen un mayor riesgo de desarrollar dengue grave durante una segunda infección, un fenómeno atribuido a menudo a la amplificación de la respuesta inmune dependiente de anticuerpos pre-existentes no protectores (ADE o "*antibody-dependent enhancement*"). Los niños menores de un año con niveles descendentes de anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria de una madre previamente infectada, tienen un mayor riesgo de dengue severo que aquellos sin anticuerpos maternos.

No existe tratamiento antiviral eficaz específico para la enfermedad aparte del cuidado de soporte, especialmente para los casos severos.

En el contexto de una expansión pandémica del dengue y la ausencia de un método eficaz de mitigación de su propagación, el uso potencial de vacunas seguras y eficaces es un



complemento potencialmente muy atractivo para el control de la enfermedad. Aunque estas vacunas sean sólo parcialmente efectivas, el uso de las mismas podría ser altamente beneficioso en mitigar las epidemias de dengue e incrementar el nivel de inmunidad de la población hasta un punto donde el control del vector pudiera ser más eficaz.

En general, cualquier vacuna efectiva contra el dengue debería ser tetravalente, a fin de lograr una respuesta inmunitaria balanceada para los cuatro serotipos del DENV, y generar inmunidad de larga duración. Igualmente, debe ser segura, poseer baja reactogenicidad, no interferir inmunológicamente con otras vacunas utilizadas en edades pediátricas, además de ser fácil de aplicar, transportar y almacenar.

Algunos serios desafíos persisten en relación con las vacunas contra el dengue que han contribuido a enlentecer su desarrollo:

- No existe un modelo animal adecuado y por ende diversos aspectos de la patogénesis de la enfermedad solo han podido ser esclarecidos parcialmente.
- No se disponen de correlatos confiables de inmunogenicidad y/o eficacia, por lo cual la determinación de los títulos de anticuerpos neutralizantes, tradicionalmente empleada como indicativo de protección, no es suficiente para evaluar la efectividad de la vacunación.
- El riesgo de desarrollo de una respuesta de ADE (amplificación dependiente de anticuerpos) lleva implícito la necesidad de garantizar una protección simultánea y de largo plazo contra los cuatro serotipos del DENV.

El financiamiento necesario para la incorporación de cualquier nueva vacuna en los programas nacionales de inmunizaciones es otra gran barrera que debe ser enfrenta-

da. En este respecto, la disponibilidad de recursos fiscales para asumir los costos asociados a la adquisición de la nueva vacuna, la obtención de un precio asequible, y la habilidad para negociar el precio de la misma con los fabricantes, son elementos claves para la toma de decisiones por parte de las autoridades de salud de los países

Recientemente, la OMS aprobó la comercialización en diversos países de Dengvaxia®, desarrollada por la empresa farmacéutica francesa Sanofi Pasteur, la cual representa el único de los candidatos de vacuna que ha completado satisfactoriamente la fase adelantada de evaluación y constituye la única vacuna contra el dengue disponible comercialmente en la actualidad.

Dengvaxia® ya ha sido aprobada para su uso en varios países de la región. Se trata de una vacuna de virus vivo atenuado (quimera YF17D/DENV), el cual expresa las proteínas prM/E de los cuatro serotipos del DENV. Existen al menos cuatro candidatos vacunales adicionales actualmente en diverso grado de desarrollo: TetraVax–DV® del *National Institute of Health* (NIH) y el Instituto Butantan de Brasil, que contiene un virus vivo atenuado (mutagénesis dirigida de quimeras DENV), en fase III de evaluación; Inviragen®, de Laboratorios Takeda, basada en un virus vivo atenuado (quimera DENV2–PDK53), en fases IIb/III de evaluación; la vacuna GSK/Fiocruz, basada en subunidades recombinantes de la proteína E viral, en fases I/II de evaluación; y la vacuna ADN de Laboratorios Merck, basada en los antígenos virales prM/E, en fase I de evaluación. (Ver Tabla 1)

Recientemente, el Grupo Asesor de Expertos sobre Inmunización (SAGE) de la OMS, recomendó la aplicación de Dengvaxia® en los países donde el virus del dengue es endémico



y en las zonas donde la incidencia de la enfermedad sea mayor al 50%. La vacuna debe aplicarse en un esquema de tres dosis a lo largo de un año (a los 0, 6 y 12 meses), a los niños de entre 9 y 11 años, porque en los de menos edad puede tener algunos efectos adversos, como incremento en el riesgo de hospitalizaciones. No obstante, los países serán los que tengan la última palabra respecto a quiénes la aplican, si a toda la población o solo en lugares de grandes contagios. Estas recomendaciones se emitieron luego de que SAGE revisara la evidencia de los dos grandes estudios clínicos de eficacia que se llevaron a cabo en Asia y Latinoamérica.

En el estudio realizado en niños de 9 a 16 años en cinco países de América Latina, la vacuna mostró una eficacia global contra la infección clínica del 60,8% y logró prevenir 65,6% de los casos de dengue virológicamente confirmados independiente del serotipo. No obstante, se observó una reducción de 80,5% en las hospitalizaciones por la enfermedad y 95,5% de los casos de dengue grave en la cohorte vacunada. En esta misma población se encontró una eficacia diferencial, pero estadísticamente significativa entre individuos seropositivos (81,9%) y seronegativos (52,5%).

Durante la fase de seguimiento hospitalario de acuerdo a los datos disponibles, en la población mayor de 5 años no se encontró un riesgo mayor de dengue severo u hospitalización en seronegativos mayores de 9 años.

Debe destacarse que no se dispone de información sobre la aplicación de la vacuna en embarazadas ni en mujeres lactantes, si bien la aplicación inadvertida del inmunógeno en embarazadas no se ha asociado a ningún defecto en el feto. Igualmente, no hay información que permita una recomendación sobre la aplicación en pacientes inmunocomprometi-

dos, incluyendo VIH. Algunos estudios previos de coadministración con vacunas del esquema pediátrico no demostraron interferencia alguna.

Al igual que con todas las vacunas nuevas, no es posible estimar aun cuánto durará la protección observada contra el dengue. Será necesario un seguimiento de los individuos vacunados en los estudios ya realizados, al igual que la realización de estudios posteriores a la autorización de comercialización, para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna, y en particular, si hay una atenuación de la protección a lo largo del tiempo.

Recientemente, el *International Dengue Initiative* (IDI), un grupo de alrededor de 40 expertos latinoamericanos de diferentes disciplinas con amplia experiencia en dengue y vacunas, ha emitido un documento de posición sobre la introducción de la vacuna CYD-TDV en la región de las Américas en el que recomiendan de manera destacada la introducción de la vacuna en los programas públicos de vacunación nacional o subnacional, aplicada a niños mayores de 9 años en áreas endémicas, sugiriendo que los países deben evaluar sus datos de incidencias históricas así como el comportamiento en relación a la circulación de serotipos (la circulación de más de dos serotipos se considera relacionada con alta transmisión), la frecuencia e intensidad de los brotes, el comportamiento en relación a la gravedad y la disponibilidad de datos de seroprevalencia, en cuyo caso se debería considerar un mínimo de 50% para la introducción de la vacuna. No obstante, la ausencia de datos de seroprevalencia en un área no debería ser una razón para demorar o diferir la aplicación de la vacuna a poblaciones que la necesitan de manera urgente.

Vacunas Candidatas contra Dengue, Julio 2016.

(Tomado de Documento de posición de la International Dengue Initiative.³)

VACUNA CANDIDATA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	MECANISMO DE ATENUACION O INACTIVACION	VALENCIA	PRE CLINICO	FASE CLINICA		
						Fase I	Fase II	Fase III
CYD-TDV	Sanofi Pasteur	Viva atenuada	Esqueleto de la vacuna Fiebre amarilla + proteínas de premembrana de Dengue	Tetravalente	X	X	X	X
DENVax	Takeda	Viva atenuada	Hebra entera de DENV2 atenuada en células primarias de hígado de perro y nuevamente atenuadas por mutación en el gen NS3 + DENV1/3/4 en esqueleto de DENV2	Tetravalente	X	X		
TV003/ TV005	NIAID (NIH) Butantan Institute	Viva atenuada	Hebra salvaje con mutaciones (DENV1-3 + DENV2 recombinado en esqueleto de DENV4)	Tetravalente	X	X	X	

VACUNA CANDIDATA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	MECANISMO DE ATENUACION O INACTIVACION	VALENCIA	PRE CLINICO	FASE CLINICA		
						Fase I	Fase II	Fase III
TDENV PIV	GSK WRAIR (US) Fiocruz	Purificada inactivada	Inactivado al formalin	Tetra-valente	X	X		
V180	Merck	Subunidad recombinada	Premembrana salvaje y proteina del envoltorio truncada via su expresión en células S2 de <i>Drosophila</i>	Tetra-valente	X	X		
D1ME100	NMRC (US)	ADN	Proteina prM/E de DENV1 expresada bajo control de Cyto-megalovirus humano promotor del vector plásmido VR1012	Tetra-valente	x	x		
TLAV-TPIV	WRAIR (US)	Viva atenuada	Sensibilización con refuerzo heterólogo con tetravalente viva atenuada, y vacuna purificada inactivada con adjuvante aluminio, tetravalente	Tetra-valente	X	X		

VACUNA CANDIDATA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	MECANISMO DE ATENUACION O INACTIVACION	VALENCIA	PRE CLINICO	FASE CLINICA		
						Fase I	Fase II	Fase III
EDIII-p64k EDIII-capsid	IPK CIGB	Subunidad recombinada	Proteínas de fusión EDIII-p64k y proteínas de fusión EDIII-cápsida expresadas en <i>E. coli</i>	Monovalente	X			
Bivalent 80E-STF2	Vaxinate	Subunidad recombinada	Proteínas de fusión bivalente 80E-STF2 expresadas en baculovirus/células de insectos	Tetra-valente	X			
EDIII protein expressed in <i>E. coli</i>	NHRI	Subunidad recombinada	Consensus proteínas EDIII expresadas en <i>E. coli</i>	Tetra-valente	X			
prM/E expressed from plasmid vector DNA	CDC (US)	AND	Proteína prM/E expresada en un vector	Tetra-valente	X			
EDIII-HBsAg VLPs or ectoE-based VLPs expressed in <i>P. pastoris</i>	ICGEB	VLP	EDIII-HBsAg VLPs o ectoE-based VLPs expresadas en <i>P. pastoris</i>	Tetra-valente	X			

2

VACUNA CANDIDATA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	MECANISMO DE ATENUACION O INACTIVACION	VALENCIA	PRE CLINICO	FASE CLINICA		
						Fase I	Fase II	Fase III
	Themis Bioscience Institut Pasteur	Virus como vector	EDIII and DENV-1 ectoM expresadas por sarampión vivas atenuadas del virus vector	Tetra-valente	X			
	Global Vaccines	Virus como vector	E85 expresada por ciclo simple de VEE virus vector	Tetra-valente	X			
Psoralen-inactivated DENV	NMRC (US)	Virus purificada inactivada	Psoralen-inactivated DENV	Monovalente	X			
Purified inactivated DENV	Fiocruz	Purificada inactivada	Purificado inactivado DENV		X			
Inactivated virus (+VEE-particle adjuvant)	Global Vaccines	Purificada inactivada	Virus inactivado (+VEE-partícula adjuvante)	Tetra-valente	X			

VACUNA CANDIDATA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	MECANISMO DE ATENUACION O INACTIVACION	VALENCIA	PRE CLINICO	FASE CLINICA		
						Fase I	Fase II	Fase III
DEN/DEN chimeric viruses	Chiang Mai University Mahidol University NSTDA BioNet-Asia	Viva atenuada	DEN/DEN virus quimericos, vivos atenuados	Monovalente	X			
DEN host range mutations	Arbovax	Viva atenuada	DEN host range mutations	Tetravalente	X			
DEN-SA 14 14 2	Beijing Institute	Viva atenuada	DEN-SA 14 14 2	Monovalente	X			

El IDI considera que deben reforzarse los sistemas de vigilancia, en particular los de vigilancia centinela, así como los algoritmos y métodos diagnósticos más específicos para poder evaluar de manera más eficiente la efectividad de la vacuna en un contexto complejo, en el cual la interpretación de las pruebas de diagnóstico serológico para dengue se dificulta por la cocirculación del virus Zika y la cobertura amplia de la vacuna de fiebre amarilla en la población. De igual manera, la estrategia de gestión integrada (EGI) incluyendo el control de vectores sostenible y bien ejecutado, el cuidado clínico con las mejores prácticas basado en la evidencia y la vigilancia de la enfermedad seguirían siendo fundamentales para poder controlar la enfermedad. En tal sentido, la vacunación es una herramienta más en el control del dengue, la cual puede servir para optimizar la efectividad de la EGI.

2

El beneficio de la vacuna contra el dengue actualmente disponible es su efecto en la reducción de la dinámica de transmisión, y ésta dependerá de las cohortes extendidas como de las coberturas vacúnales, que son factores que deben considerarse en la logística de implementación de la vacuna. En la medida que la vacuna se introduzca en las regiones endémicas se dispondrá de información más definitiva sobre efectividad vacunal total y por dosis, duración de la protección, impacto de largo plazo, efecto indirecto entre otros.

Debido a la magnitud del problema de dengue en todo el mundo, seguramente más de uno de estos candidatos de vacuna serán necesarios para asegurar un suministro global de vacunas adecuado a largo plazo.

Difteria, tétanos y tos convulsa

S. DEVOTO

Difteria

La difteria es una enfermedad infectocontagiosa aguda de distribución universal, que puede afectar nasofaringe y en su evolución producir obstrucción de las vías respiratorias, puede producir complicaciones en diversos órganos y eventualmente la muerte.

El uso de la antitoxina diftérica, los progresos en el tratamiento, y la difusión de la inmunización con el toxoide diftérico han reducido en forma extraordinaria la mortalidad y la morbilidad por difteria. La vacunación sigue siendo esencial para prevenir la enfermedad y evitar epidemias extensas, como las que se registran en los países donde ha habido una acumulación de individuos susceptibles.

En los países con altas coberturas de vacunación y escaso refuerzo natural, una gran proporción de la población adulta se hace gradualmente vulnerable a la difteria al disminuir progresivamente su inmunidad a la enfermedad, población potencialmente susceptible en los viajes, una vía probable de exposición.

Agente

La difteria es producida por cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae*, un bacilo grampositivo aerobio no esporulado que produce toxinas solo si es infectado por un virus bacteriófago que porta la información genética (gen tox+), por esto no todas las cepas son toxigénicas. Esta toxina es

la causante de las manifestaciones locales y de los efectos tóxicos sistémicos.

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad declinó de manera considerable en todo el mundo tras la introducción de la inmunización activa con el toxoide diftérico en la década de 1940. Sin embargo, la difteria continúa siendo endémica en muchas regiones del mundo, incluidos algunos países de América Latina y el Caribe. En los últimos años se han confirmado brotes epidémicos en algunos países de América Latina en relación con condiciones socioeconómicas deficientes, hacinamiento, desnutrición y escasa cobertura de inmunización.

Entre 1993 y 2011 los países que reportaron brotes fueron Ecuador, Colombia, Bolivia, República Dominicana, Brasil y Paraguay. El más extenso se produjo en Ecuador entre 1993 y 1994, con más de 500 casos notificados. En esta ocasión se observó un desplazamiento de la distribución por edad hacia edades más avanzadas; la mitad de los casos se registraron en personas de 15 años y más. Luego de un brote relativamente grande en la República Dominicana y Haití en 2004–2005 (453 casos), la difteria ha disminuido a menos de 100 casos por año en la Región. Sin embargo, en Haití, la difteria sigue siendo endémica, con brotes ocasionales y tasas de letalidad elevadas (>50%). Es importante mantener coberturas adecuadas de vacunación.

Enfermedad

La difteria es una enfermedad potencialmente grave ocasionada por *Corynebacterium diphtheriae* productor de exotoxina.



El reservorio es el ser humano. Hay portadores sanos. La transmisión es persona a persona por vía aérea o, mediante gotitas de flüge, más raramente, por contacto con lesiones cutáneas o material contaminado por secreciones.

El período de incubación es de uno a diez días.

Si bien la mayoría de las infecciones por *C. diphtheriae* son asintomáticas, puede tener varias formas clínicas según su localización. Las más comunes son la tonsilar, la faríngea y la laríngea. La toxina bacteriana, responsable de la morbilidad y mortalidad por difteria, puede generar seudomembranas obstructivas en las vías respiratorias altas. El paciente presenta un cuadro insidioso de fiebre y odinofagia, seguido de la formación de una membrana blanquecina a nivel faríngeo que evoluciona a un aspecto gris verdoso. Esta puede causar obstrucción respiratoria. Su remoción produce sangrado.

Puede complicarse con miocarditis, neuritis motora (sobre todo de músculos oculares y diafragma), secundarias a una gran absorción de toxina u obstrucción respiratoria.

La mortalidad es de 5 a 10%, en los pacientes que no reciben tratamiento puede llegar al 40–50%.

El tratamiento consiste en el uso de antitoxina diftérica y antibioticoterapia.

Los contactos deben recibir profilaxis antibiótica.

Tétanos

El tétanos es una enfermedad aguda inmunoprevenible de alta letalidad. A pesar de disponer de vacuna, hay casos anualmente por la falta de refuerzos principalmente en adultos, permaneciendo esta enfermedad como un proble-

ma de Salud Pública. El control del tétanos ha sido parte de una estrategia general aplicada para alcanzar los objetivos de los programas de vacunación en las Américas.

Agente

Clostridium tetani, bacilo grampositivo esporulado, las esporas son altamente resistentes a *agentes externos* (luz solar, desecación, ebullición, desinfectantes, etc.), este bacilo produce varias exotoxinas entre ellas tetanoespasmina, una potente toxina proteínica.

Epidemiología

El tétanos es una enfermedad de distribución global, rara en la actualidad en países con programas de vacunación competentes y coberturas vacunales adecuadas.

Reservorio: se encuentra habitualmente en el intestino de los caballos, vacas, cerdos y otros animales incluido el hombre donde el bacilo es un habitante normal e inocuo. La tierra o elementos contaminados con las heces son los vehículos de este agente.

La *incidencia* de tétanos en el continente americano ha disminuido en relación a la vacunación universal, pero se siguen notificando casos en individuos mayores de 60 años debido a una deficiente cobertura vacunal.

La *susceptibilidad* es universal, ocurre en todo el mundo y a todas las edades, siendo más frecuente en trabajadores agrícolas y habitantes de zonas rurales, más expuestos a presentar heridas sucias. La enfermedad no confiere inmunidad, por esto los enfermos deberán ser vacunados.

La “eliminación del tétanos materno–infantil” era un objetivo de la OMS para 2005, pero aún en junio de 2016 existen 19 países que no han alcanzado la meta.



Enfermedad

Es una enfermedad infecciosa aguda no transmisible de persona a persona, con síntomas neurológicos, producida por una exotoxina (neurotoxina o tetanospasmina) de *Clostridium tetani*, que prolifera en medios anaerobios (sangre o herida contaminada con tierra o heces de animales, jeringas contaminadas). Estas exotoxinas interfieren con la producción de neurotransmisores, produciendo el cuadro clínico del tétanos, que aparece luego de un período de incubación de entre 3 y 21 días y se caracteriza por espasmos musculares.

Se pueden distinguir tres formas clínicas de presentación

1. Enfermedad generalizada
2. Circunscripta
3. Neonatal

La **enfermedad generalizada** se caracteriza por una contracción generalizada de los músculos, primero en los maseteros (trismus), siendo incapaz el enfermo de abrir la boca y adquiriendo la cara el aspecto de una sonrisa denominada "risa sardónica", y luego en los músculos del cuello, tronco y extremidades por la que el paciente adquiere una postura rígida en arco (opistótonos) y rigidez abdominal asociada a hipertermia. Presenta también convulsiones producidas por cualquier estímulo (luz o sonido). Las complicaciones más frecuentes son laringoespasma, fracturas, hipertensión, infecciones nosocomiales, tromboembolismo pulmonar y neumonía aspirativa.

El cuadro clínico dura de tres a cuatro semanas. La recuperación completa puede llevar varios meses.

La mortalidad es elevada, de 10% a 90%, inversamente proporcional al período de incubación, siendo la causa del fallecimiento paro respiratorio (insuficiencia respiratoria debida a espasmos laríngeos) o arritmia cardíaca grave.

Las **formas localizadas o circunscriptas**, en algunos pacientes la enfermedad se inicia con contracciones tónicas en la región subyacente a la herida, que no llegan a extenderse y pasan casi inadvertidas.

El **tétanos neonatal** se presenta en recién nacidos de madres no inmunizadas entre los 2 y 14 días de vida. Ocurre habitualmente a través de infecciones del cordón umbilical, más aún si éste ha sido cortado con material no estéril. *Es una enfermedad grave con elevada mortalidad (50–80%).*

El cuadro se inicia con imposibilidad para succionar, continúa con la hipertonia característica, que incluye rigidez, opistótonos, espasmos y apnea.

El tratamiento requiere hospitalización, la administración inmediata de toxoide tetánico y gammaglobulina antitetánica pueden disminuir la gravedad del cuadro.

2

Tos convulsa

La tos convulsa, tos ferina o coqueluche es una enfermedad aguda altamente contagiosa producida por la bacteria *Bordetella pertussis* que afecta a todos los grupos de edad.

Desde el siglo XVI se describen brotes de esta enfermedad, la bacteria se aisló por primera vez en 1906.

La vacuna de células enteras está disponible desde 1940, previamente la tos convulsa era una de las enfermedades más frecuentes de la infancia, y una de las principales causas de mortalidad infantil. En países con buenas coberturas la enfermedad ha disminuido hasta el 90%. Pero en los últimos años se observaron brotes aún en estos países, constituyendo una preocupación para salud pública. Esto determinó la bús-



queda de estrategias para disminuir la incidencia de la enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes —aún cuando la enfermedad no es grave en ellos— ya que pueden constituir la fuente principal o reservorio de la infección, especialmente para los niños menores de 6 meses de edad, en los que la enfermedad se puede desarrollar con mayor gravedad.

Agente

La enfermedad es causada por *Bordetella pertussis*, cocobacilo gramnegativo aeróbico, que requiere medios especiales para su aislamiento.

Esta bacteria produce múltiples productos antigénicos y biológicamente activos, incluyendo toxina pertussis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), aglutinógenos, adenil ciclasa, pertactina y citotoxina traqueal. Estos productos son responsables de las manifestaciones clínicas y de la respuesta inmune; esta inmunidad no es permanente.

Epidemiología

La tos convulsa es una enfermedad solo de humanos, no se conoce animal portador o vector, los adultos y adolescentes son reservorio importante de *B. pertussis* y frecuentemente son la fuente de infección de los niños.

Es una enfermedad endémica, que se distribuye en todo el mundo con brotes cada dos a cinco años.

La vacunación universal de los niños ha logrado una reducción marcada de la morbimortalidad por este patógeno, sin embargo, continúa causando muertes en niños y representa un problema de salud pública, aún en países con alta cobertura vacunal en la infancia.

En las últimas décadas se ha constatado un aumento en el

número de casos de infección por *B. pertussis* en niños mayores, adolescentes y adultos, quienes actúan como fuente de transmisión hacia niños no vacunados.

En los últimos años hay dos picos de edad bien definidos en los que se han notificado brotes de la enfermedad, lactantes menores de 3–4 meses y adolescentes, con importante morbilidad en el primer grupo, aún en países con buenas coberturas.

Las causas probables del aumento de la incidencia de esta patología pueden ser múltiples: mayor diagnóstico clínico y de laboratorio, fallo vacunal, pérdida de inmunidad, población no vacunada, cambios genéticos del organismo (Martín-Torres F. ESPID 2016)

La mayor circulación de la bacteria es durante los meses de verano –otoño.

2

Enfermedad

Se trata de una enfermedad mediada por toxinas, la bacteria se adhiere al epitelio ciliar respiratorio, produce toxinas que inmovilizan las cilias y causa inflamación del tracto respiratorio que impide la actividad de “clearing” de las secreciones respiratorias. Así los antígenos bacterianos evaden las defensas propias del organismo, estimulando linfocitosis pero con quimiotactismo alterado, logrando la invasión alveolar con posterior daño.

La transmisión es por vía inhalatoria.

El periodo de incubación es de 7 a 10 días. El curso clínico de la enfermedad se divide en 3 estadios: catarral (rinorrea, fiebre, tos leve, malestar general duración 1–2 semanas), paroxístico (fiebre, tos paroxística en accesos con quejido inhalatorio o tos emetizante o cianozante, grave en los ni-



ños, duración 1–6 semanas) y convalecencia (recuperación gradual, disminuye la tos y desaparece en 2–3 semanas). Esta presentación típica se observa más en niños muy pequeños o no vacunados.

Los adolescentes, adultos y niños presentan manifestaciones leves de la enfermedad, puede ser asintomática o presentar tos leve o persistente (7 días) pero sin quejido inspiratorio o cianosis. Estas personas pueden transmitir la enfermedad a susceptibles, con alto riesgo para los más pequeños, quienes pueden presentar complicaciones graves y muerte. Las complicaciones observadas en adolescentes y adultos con infección por *B. pertussis* son alteración del sueño, incontinencia urinaria, neumonía y fracturas costales.

La enfermedad no deja inmunidad permanente y la vacunación tampoco. Por ello, los adolescentes y adultos, así como las personas vacunadas, pueden presentar más de un episodio, generalmente atípico, con tos prolongada no paroxística, lo cual dificulta el diagnóstico y favorece su transmisión.

Una de las estrategias con mejor respuesta para proteger a los lactantes menores de 2 meses, es la vacunación de la mujer embarazada a partir de la semana 20 de gestación.

Vacunas disponibles

Doble adultos (dT)

Agente inmunizante

La vacuna está compuesta por una asociación de toxoides diftérico y tetánico purificado, y adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio, indicada para la inmunización de los adolescentes y adultos.

El intervalo mínimo de aplicación entre la vacuna dT y la triple bacteriana acelular es de cuatro semanas entre ambas.

Composición

- **Toxoide diftérico:** debe contener entre 1 y 3 Lf–dosis y demostrar una potencia de 2,8 unidades internacionales (UI) por dosis (método OMS) o 0,1 UIA/ml de suero (método NIH).
- **Toxoide tetánico:** debe contener entre 5 y 30 Lf–dosis y demostrar una potencia de 40 UI por dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH).

Inmunogenicidad y eficacia

Luego de una serie primaria completa casi todos los pacientes alcanzan el nivel protector de antitoxina (0,1 UI/ml para difteria y 0,01UI/ml para tétanos).

La eficacia es de 97% para difteria y de 100% para tétanos.

El nivel de antitoxina disminuye con el tiempo, por lo que se recomiendan **dosis de refuerzo cada 10 años**.

Dosis y forma de administración

La dosis recomendada es de 0,5 ml, aplicada en forma in-



tramuscular en la región anterolateral externa del muslo o brazo (músculo deltoides).

Indicaciones

La primovacunación para difteria, la tos convulsa y el tétanos se inicia a los 2 meses de vida, con un esquema de 3 dosis y refuerzos en la infancia y refuerzos cada diez años en el transcurso de la vida. Todas las personas deben estar vacunadas. Las indicaciones de dT en adolescentes y adultos son las siguientes:

- Refuerzo con vacuna doble bacteriana (dT) cada diez años.
- Para iniciar o completar el esquema primario en adultos utilizar dT.
- En adolescentes o adultos que no hayan recibido el esquema primario deberá administrarse dT en tres dosis (0, 4–8 semanas y 6–12 meses), continuando luego con refuerzos cada diez años.
- Las embarazadas que no registren vacunación completa recibirán un esquema completo con dT, se debe sustituir una de las dosis por dTpa (luego de la semana 20 de gestación). Si el esquema de vacunación fue completo se debe administrar dTpa, una dosis en cada embarazo. (luego de la semana 20 de gestación).
- Los pacientes inmunocomprometidos deben recibir la vacuna, aunque la respuesta podría ser subóptima
- Refuerzo post herida o mordedura: en algunas situaciones es necesario un refuerzo de dT luego de heridas o mordeduras (ver tabla 1).
- Cuando se interrumpe el esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes, con los mínimos in-

tervalos recomendados posibles, sin importar el tiempo transcurrido desde la última dosis.

Efectos adversos

- Reacciones locales: edema e induración en el lugar de la administración.
- Síntomas sistémicos como fiebre, letargo, irritabilidad, anorexia, son poco frecuentes. Generalmente autolimitadas o ceden con tratamientos sintomáticos.
- Reacciones de hipersensibilidad (tipo Arthus) dolor y edema del brazo comenzando entre la segunda y las ocho horas de la administración. Se observan en adultos que suelen tener niveles altos de antitoxinas. Estos pacientes no deben recibir dosis de refuerzo con frecuencia menor a diez años.

2

Contraindicaciones

No se debe utilizar en las siguientes situaciones:

- Antecedentes de alergia grave a la vacuna o alguno de sus componentes.
- Enfermedad aguda moderada o grave.
- Debe tenerse precaución en personas que tengan antecedentes de haber padecido síndrome de Guillain-Barré en las seis semanas luego de haber sido vacunados en otra oportunidad.
- La vacuna doble bacteriana puede utilizarse en inmunocomprometidos y embarazadas.

Falsas contraindicaciones de la vacuna dT

- Dolor, enrojecimiento o edema en el sitio de la vacuna.
- Temperatura < 40,5 °C.



- Enfermedad aguda leve con fiebre de bajo grado o enfermedad diarreica en una persona por lo demás sano.
- Persona que está en tratamiento con antimicrobiana o en la convalecencia de una enfermedad aguda.
- Persona con exposición reciente a una enfermedad infecciosa.
- Antecedentes personales de alergias o familiares con alergias. (No a esta vacuna o a algunos de sus componentes).
- Antecedente familiar de convulsiones.
- Antecedente familiar de muerte súbita.
- Antecedente familiar de acontecimientos adversos tras la vacunación DTP.

Uso simultáneo con otras vacunas

Puede combinarse con otros agentes inmunizantes en la misma preparación (vacunas triple bacteriana, cuádruple, quíntuple y séxtuple tanto celular como acelular) o separados, en cuyo caso deben ser administrados en sitios diferentes. El intervalo mínimo de aplicación entre la vacuna dT y la triple bacteriana acelular es de cuatro semanas entre ambas. La administración de inmunoglobulinas no interfiere con la respuesta inmune al toxoide adsorbido.

Presentación

- Vial monodosis: 0,5 ml.
- Vial multidosis: por 10 dosis.

Conservación

Debe conservarse entre 2 y 8 °C. **No** debe congelarse ya que de esa manera se reduce la potencia del componente tetánico.



Conserva la potencia por 18 a 36 meses.

El frasco multidosis, una vez abierto, puede ser utilizado por cuatro semanas.

2

Triple bacteriana acelular (dTpa)

La dTpa es la vacuna combinada contra el tétanos, la difteria y la tos convulsa (pertussis acelular), compuesta por una asociación de toxoide tetánico y diftérico purificados, a partir de los cultivos de *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio como adyuvante, junto con tres o cinco antígenos purificados de *Bordetella pertussis* (toxina pertussis inactivada, hemaglutinina filamentosa tratada con formaldehído, pertactina y otra de las formulaciones disponibles contiene además aglutinógenos de fimbrias tipo 2 y 3).

La composición de la dTpa, contiene una dosis menor de los componentes antidiftérico y anti-pertussis; que las vacunas utilizadas para menores de 7 años y cada antígeno se encuentra asociado a hidróxido de aluminio. No contienen timerosal.

Composición

- Vacuna dTpa (Boostrix®): contiene no menos de 2,5 Lf. de toxoide diftérico (TD); 5 Lf de toxoide tetánico (TT); Toxoide de *B. pertussis* (TP) 8 µg; hemaglutinina filamentosa (FHA) 8 µg; pertactina (proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 2,5 µg
- Vacuna dTpa (Adacel®): contiene 2 Lf de toxoide diftérico, 5 Lf de toxoide tetánico (TT); toxoide de *B. pertussis* 2,5 µg; hemaglutinina filamentosa (FHA) 5 µg; fimbrias (AGG 2 y 3) 5 µg; pertactina (proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 3 µg.

La potencia de estos toxoides se mide en límites o unidades de floculación (Lf).

En adolescentes y adultos deben tener menor cantidad de toxoide diftérico para evitar reacciones adversas.

Inmunogenicidad y eficacia

La eficacia de los componentes toxoide diftérico y tetánico es similar que la de la vacuna dT, para pertussis la eficacia alcanza a 92%.

La inmunogenicidad del componente pertussis de las vacunas de pertussis acelular es similar o menor a la de las células enteras, pero con menor reactogenicidad en adolescentes y adultos.

La inmunidad que otorga esta vacuna disminuye luego de tres a cinco años de aplicada.

Dosis y forma de administración

La dosis recomendada es de 0,5 ml, aplicada en forma intramuscular en la región anterolateral externa del muslo o brazo (músculo deltoides).

2

Indicaciones

Si bien la carga de enfermedad por tos convulsa disminuyó sustancialmente en el mundo, gracias a la vacunación universal de los niños con DPT, actualmente se pretende incidir en la morbimortalidad de los lactantes no inmunizados o insuficientemente inmunizados. A fin de prevenir la transmisión a estos niños con alto riesgo de padecer enfermedad grave, se han utilizado diversas estrategias en distintos países, que se reseñan a continuación:

- **Adolescentes:** administración de una dosis entre los 11 y los 18 años.
- **Adultos:** remplazo de una dosis de dT por dTPa, especialmente en los contactos de niños recién nacidos, prematuros y lactantes de hasta 12 meses.
- **Estrategia de capullo y vacunación familiar:** la estrategia



de inmunización de la púérpera (efecto capullo) y de los convivientes (vacunación familiar) ha demostrado en Australia, Francia, Alemania, Austria y Costa Rica disminuir la morbimortalidad por esta causa en niños menores de 3 meses. Sin embargo, es difícil obtener la adherencia a esta medida.

- **Vacunación de la embarazada:** la administración de la dTPa durante el embarazo es segura y favorece el pasaje de anticuerpos protectores por vía placentaria para proteger al lactante, hasta que tenga edad de ser vacunado, y además protege a la madre para que de esta manera no le transmita la enfermedad al lactante.

Indicaciones en el embarazo:

- Mujeres embarazadas dTPa, a partir de la vigésima semana de gestación.
- En el manejo de heridas de las embarazadas que hubieran recibido la última dosis de dT más de 5 años antes (profilaxis antitetánica) y no hubieran recibido dTPa en el embarazo, debe indicarse una dosis única de dTPa como refuerzo, si es posible después de la semana 20 de gestación.
- Si estuviera indicada una dosis de refuerzo de dT durante el embarazo (es decir que pasaron al menos diez años desde la última dosis), se aplicará dTPa a partir de la vigésima semana de gestación.
- Para la mujer embarazada de la que se desconoce su antecedente de vacuna antitetánica, el esquema es de tres dosis a los 0, 1 y 6 a 12 meses, 2 dT y una de dTPa, ésta última le será indicada a partir de la vigésima semana de gestación.

La concentración de anticuerpos luego de la vacunación

presenta un pico en el primer mes y cae sustancialmente luego del primer año. Para que la transferencia de anticuerpos al lactante sea óptima, se debería vacunar en cada embarazo entre las 20 y 36 semanas de gestación, independientemente del estado de vacunación antitetánica previo dada la importancia de la protección que otorga el pasaje transplacentario del componente anti-pertussis.

Respecto a la seguridad de la vacuna, hay estudios que muestran la seguridad de la administración de dTpa durante el embarazo y estudios que muestran que un intervalo corto entre dT y dTpa (desde 21 días a 2 años) no aumentaría el riesgo de efectos adversos. De no haber recibido la vacuna durante el embarazo puede administrarse en el puerperio inmediato.

En Argentina desde 2012 se administraron 1.258.723 dosis de vacuna dTpa en embarazadas. Se notificaron 20 ESAVI en este período (tasa 1.59/100.000-DA). De éstos, 7 fueron leves, relacionados a la vacuna. No hubo eventos graves ni fatales notificados. El 60% de los reportes correspondieron a errores programáticos (n=12; tasa 0.95/100.000-DA), tratándose principalmente de administración antes de la edad gestacional recomendada y de revacunación. Ninguno de éstos presentó complicaciones

- **Personal de la salud:** administración de una dosis de dTpa en reemplazo de los refuerzos de doble bacteriana, priorizando a los que atienden niños menores de 12 meses.
- **Manejo de las heridas:** en caso de necesitarse esquema primario de vacunación en individuo con herida sucia o mordedura puede sustituirse una dosis por dTpa.

En todos los casos en que se prevé un contacto futuro con niños (nacimientos, ingreso de personal de salud a servicios



de pediatría, etc.) la vacunación debe ser realizada quince días antes.

El Grupo de Consenso de API plantea como estrategias a utilizar para vacunación contra tos ferina o pertussis:

1. Considerar la situación epidemiológica de cada país y la cobertura vacunal de los niños. Siempre se debe priorizar el mantenimiento de una buena cobertura vacunal con triple baxtriana de los niños.
2. Se sugiere administrar una dosis de dTpa a los adolescentes de 11 a 18 años según calendario de cada país.
3. Vacunación de las embarazadas con dTpa desde la semana 20 de gestación (en cada embarazo).
4. Vacunación del personal de salud, especialmente quienes asisten a lactantes.

Efectos adversos

- Eritema, edema o dolor en el sitio de la inyección entre 20 y 60% de los casos.
- Reacción de Arthus.
- Fiebre (1,5%).
- Cefalea intensa (< 1%).
- Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (3%).

No se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna.

Contraindicaciones

- Antecedente de alergia grave a componentes de la vacuna (p. ej., anafilaxia).
- Antecedente de encefalopatía (p. ej., signos neurológicos focales, alteración grave de la conciencia o convulsiones prolongadas) dentro de los 7 días de recibida una vacuna

con componente antipertussis sin que existiera otra causa probable. Estas personas deberán recibir dT.

La inflamación del miembro superior no es contraindicación para la vacunación.

Precauciones

- Antecedentes de síndrome de Guillain–Barré dentro de las seis semanas de la administración de una vacuna compuesta de toxoide tetánico.
- Antecedente de reacción de Arthus después de la vacunación con toxoides tetánico o diftérico, la aplicación debe diferirse por 10 años .
- Enfermedad neurológica progresiva, incluyendo epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva (deberá postergarse la vacunación hasta que la enfermedad esté controlada).
- Antecedentes de convulsiones con o sin fiebre dentro de los 3 días de haber recibido dTpa.
- Antecedente de fiebre mayor de 40,5°C, episodio de hipotonía–hiporreactividad o irritabilidad persistente de 3 o más horas, dentro de las 48 horas de la aplicación.
- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.

Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, actualmente en uso. Deben ser aplicadas en sitios diferentes.

Presentación

Viales monodosis o jeringas prellenadas 0,5 cc.

Tabla 2.1.

Profilaxis postexposición

ANTECEDENTES DE VACUNACIÓN ANTITETÁNICA (Dosis recibidas)	HERIDA MENOR Y LIMPIA (Bajo riesgo)	CUALQUIER OTRA HERIDA (Alto riesgo)
Desconocido o <3 dosis	dT, 1 dosis, luego completar la serie primaria	dT, 1 dosis y gammaglobulina antitetánica (IGT). Luego completar la serie primaria con dT
3 o más dosis y ≤5 años de la última dosis	Nada	Nada
3 o más dosis y 6–10 años de la última dosis	Nada	dT
3 o más dosis y > 10 años de la última dosis	dT	dT

dT: toxoide tetánico y diftérico tipo adulto; 0,5 ml vía intramuscular en región deltoidea

Conservación

Estas vacunas deben conservarse entre 2 y 8 °C, en la parte central de la heladera, la que debe tener un sistema de control de temperatura de máxima seguridad.

No deben congelarse, aún por cortos períodos, porque precipita el adyuvante con pérdida de potencia de la vacuna.

Conserva la potencia durante 18 a 36 meses, dato que es indicado por el fabricante.

El frasco multidosis, una vez abierto, conservado a la temperatura mencionada, se podrá utilizar por el término de cuatro semanas.

Manejo de heridas y mordeduras

Debe efectuarse una evaluación del estado inmunitario del accidentado y del tipo de heridas. Siempre se debe realizar

lavado profuso y realizar desbridado, para eliminar quirúrgicamente, si fuera necesario, todos los restos necróticos, tejidos desvitalizados y cuerpos extraños. Considerar la necesidad de antibioticoterapia y de vacuna antirrábica en caso de mordeduras.

Las lesiones de mayor riesgo de contaminación por *Clostridium tetani*, heridas de alto riesgo o “heridas con potencial tetánico”, son aquellas contaminadas con suciedad, heces, tierra y/o saliva; las heridas que contienen grandes zonas de tejidos desvitalizados; las heridas necróticas o gangrenosas; las heridas por punción, proyectil, congelamiento, aplastamiento, quemaduras, explosión, mordeduras.

La profilaxis post exposición podemos observarla en la Tabla 2.1.

La inmunoglobulina humana antitetánica: se administrarán 250 U.I. por vía intramuscular. Si hubieran transcurrido más de 24 horas desde el accidente, en quemaduras o sospecha de herida que tiene realmente un potencial alto de producir tétanos, o frente al caso de adultos cuyo peso sea superior de lo normal, podrá también considerarse la duplicación de la dosis a 500 UI. La dosis no debe ser menor a 5 UI/kg.

Los pacientes con infección por VIH o inmunocompromiso grave, deberán recibir gammaglobulina antitetánica, además de la vacuna doble bacteriana siempre que la herida sea de alto riesgo, independientemente de su situación previa de inmunización antitetánica.

Cuando se administre toxoide y gammaglobulina, utilizar jeringas distintas e inocular en sitios diferentes.

Encefalitis japonesa y centro-europea

H. VÁZQUEZ, J. TORRES

Encefalitis japonesa

Agente, enfermedad y epidemiología

La encefalitis japonesa (JE, por sus siglas en inglés) es una infección potencialmente grave causada por un Flavivirus, transmitida por la picadura de mosquitos del género *Culex*, los cuales abundan en arrozales y mantienen su ciclo vital en pájaros y cerdos. Es una enfermedad de áreas rurales de Asia, incluyendo el este de Rusia, Japón, China, India, Pakistán y el sudeste asiático. El riesgo varía en función del destino, la duración y la temporada de los viajes y actividades. Los viajeros que permanecen por períodos prolongados en las zonas rurales pueden tener un riesgo similar a la población residente susceptible. Se estima un caso por cada 5000 viajeros por mes, motivo por el que se indica la vacunación de forma especial a viajeros con estancias superiores a un mes, sobre todo si coinciden con los monzones (junio–octubre). La mayoría de las infecciones son subclínicas, pero si la enfermedad se desarrolla tiene una *tasa de letalidad de 20% a 30%, y hasta el 50% de los casos tiene secuelas neurológicas a largo plazo.*

Vacunas

En Estados Unidos se encuentra licenciada una vacuna derivada de cultivo celular Vero JE (Ixiaro®). Está constituida por virus inactivados y se administra en dos dosis los días 0 y 28 por vía intramuscular. Tiene una eficacia superior al 99% después de la segunda dosis. Se la indica a partir de los 2

años de edad. Para los adultos, si se administró previamente la serie primaria hace un año, debe administrarse una dosis de refuerzo si hay una reexposición o si hay un riesgo continuo de infección por virus de la JE. En los niños, los refuerzos no están definidos aún.

Puede ser dada al mismo tiempo que otras vacunas.

Hasta un 20% de los vacunados puede tener cefalea y un 13%, dolores musculares. Está contraindicada en individuos alérgicos al aluminio o con reacciones de hipersensibilidad previas, en pacientes con enfermedades graves y en mujeres embarazadas o que dan lactancia.

Existe otra vacuna inactivada (JE-VAX®) que se administra por vía subcutánea en 1 dosis a partir del año de vida.

Encefalitis centro-europea

Agente, enfermedad y epidemiología

El virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV) tiene tres subtipos: de Europa, de Siberia y del Lejano Oriente. Los roedores son reservorio del virus y si bien más de cien especies de animales se infectan, sólo el hombre enferma.

La mayoría de las infecciones por TBEV son resultado de las picaduras de garrapatas en las zonas boscosas durante el período primavera-verano, por realizar actividades como camping, senderismo, pesca, ciclismo o trabajo al aire libre. También puede ser adquirida por la ingestión de productos lácteos no pasteurizados (leche y quesos) de cabras, ovejas o vacas infectadas.

Las regiones endémicas comprenden Alemania, Austria, la República Checa, Eslovaquia, las repúblicas bálticas (Letonia, Lituania, Bielorrusia, Estonia) y hacia el este hasta Asia.



Vacunas

La vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas Existen cuatro vacunas disponibles contra la encefalitis transmitida por garrapatas (TBE) a nivel mundial. Todas las vacunas son elaboradas con virus inactivado, elaboradas en embrión de gallina y con hidróxido de aluminio como adyuvante:

- FSME–Immun[®], Encepur[®] que utilizan el virus subtipo europeo.
- TBE vaccine Moskow[®] y EnceVir[®] que utilizan el subtipo siberiano.

Tanto para FSME–Immun[®] y Encepur[®] el esquema de vacunación recomendado es de tres dosis por vía intramuscular con diferente intervalo. La protección comienza dos semanas después de la segunda dosis.

- FSME–Immun[®] formulación pediátrica se utiliza a partir del año de vida; la de adultos a partir de los 16 años. Dosis: 0, 3 meses y tercera a los 8 a 15 meses después de la segunda dosis.
- Encepur[®] formulación pediátrica se utiliza entre 1 y 11 años. Esquema recomendado: 0,3 meses tercera a los 9 a 12 meses después de la segunda dosis. Existe un esquema acelerado: 0–7–21 días y refuerzo al año o 0–14 días con refuerzo al año.

Si la exposición fuera frecuente, se considera la administración de dosis de refuerzo cada tres a cinco años. Los efectos secundarios más frecuentes son locales, mucho menos frecuentes son el malestar general, la fiebre, el dolor de cabeza o el dolor muscular pasajeros. EnceVir y TBE Moskow[®] se utilizan en esquema primario de dos dosis, a partir de los 3 años con 1 primer refuerzo al año y luego cada 3 años.

Las vacunas contra la encefalitis transmitida por garrapatas están indicadas para:

- Personas residentes en áreas endémicas, trabajadores de alto riesgo y viajeros a zonas forestales o rurales del centro–norte–este de Europa (República Checa, Austria y Alemania), países bálticos (Letonia, Suecia), Rusia y países del centro de Asia.
- Viajeros que se dirigen a zonas rurales y boscosas de esos países durante el período de primavera–verano para hacer actividades al aire libre.

Las vacunas están contraindicadas en individuos con historia de hipersensibilidad a ellas, en menores de 12 meses y en caso de enfermedad grave activa.

Poseen un buen perfil de seguridad.



Fiebre amarilla

H. VÁZQUEZ, J. TORRES

Agente, enfermedad y epidemiología

La fiebre amarilla (FA) es una fiebre hemorrágica viral producida por un virus de ARN que pertenece al género *Flavivirus* y es transmitida por mosquitos, principalmente *Aedes sp* o *Haemagogus spp*. Los primates humanos y no humanos son los principales reservorios del virus.

La FA es endémica en la región ecuatorial de África y América del Sur, donde se encuentra en expansión geográfica desde 2008 con registro de numerosas epizootias en monos y casos humanos de adquisición en personas expuestas no vacunadas en relación con dichos brotes zoonóticos. A pesar de la presencia de vectores apropiados, nunca ha sido reportada en Asia.

En América existen dos ciclos de transmisión, uno selvático y otro urbano, mientras que en África, además de estos dos, existe uno intermedio que enlaza el selvático con el urbano.

En las Américas durante los años 2015–2016 circuló el virus de la fiebre amarilla en Brasil, Bolivia y Perú. En este último hubo un brote epidémico con más del doble de casos (43 sospechosos, 14 confirmados, 4 muertos). Mientras que en África (Angola, República Democrática del Congo y Uganda) sucedió una gran epidemia con 3867 casos probables y 415 muertes a junio 2016, lo cual motivó una gran campaña de vacunación.

La FA puede ser asintomática, leve (85%) o grave (15%), esta última con manifestaciones hemorrágicas y letalidad entre 50 y 60%.

La incubación es de tres a seis días y la enfermedad típica evoluciona en tres períodos: infección (fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor de espalda, mialgias, postración, náuseas y vómitos), remisión (corta mejoría, leucopenia, neutropenia, aumento de las transaminasas y albuminuria) e intoxicación (ictericia, síntomas hemorrágicos y falla multiorgánica).

No existe un tratamiento específico y la forma más efectiva de protección es la vacunación. La vacuna está indicada para vacunación sistemática en países donde es endémica y para los viajeros.

A los viajeros se les indica en las siguientes circunstancias:

- Exposición a la enfermedad en zonas endémicas de África y Sudamérica.
- Porque el país a visitar lo solicita como requerimiento para el ingreso a su territorio en aplicación del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) 2005 (protección de los países vulnerables a la importación de la infección).

Por lo tanto, se considera una vacuna recomendada o requerida.

Vacunas disponibles y sus características

Tipos y composición de las vacunas disponibles

Las vacunas actuales contra la fiebre amarilla tienen como base lotes derivados de la cepa original atenuada 17D. Son vacunas liofilizadas y termoestabilizadas obtenidas en huevos embrionados de pollo exentos de agentes patógenos específicos. Cada dosis debe contener como mínimo 1000 DL50 (dosis letal 50%) en ratones, o su equivalente en unidades formadoras de placas (UFP), que cada laboratorio productor debe determinar.



Actualmente se fabrican dos vacunas de subcepas 17 D: la 17DD y la 17 D-204.

Ambas contienen 1000 DL50 por cada dosis de 0,5 ml. No contienen adyuvantes.

Immunogenicidad y eficacia

La eficacia es mayor a 95%. La inmunidad es duradera.

En mayo de 2014, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS examinó las últimas pruebas científicas y determinó que una única dosis de la vacuna es suficiente para inmunizar de por vida contra la fiebre amarilla. Debido a ello ya no es necesaria la revacunación cada 10 años en países endémicos ni en viajeros.

A partir del 11 de julio de 2016, el período de validez del certificado de vacunación contra FA acorde al Reglamento Sanitario Internacional cambió de los 10 años hasta la duración de por vida, incluyendo los certificados ya expedidos como los nuevos. No obstante, ante esta nueva reglamentación el profesional médico deberá corroborar con OMS previo a la consejería del viajero si el país por el cual consulta ha implementado el nuevo RSI.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la vacuna pueden ser leves o graves. Los efectos adversos leves se presentan entre tres y siete días post vacunación y entre ellos se encuentran cefalea, mialgias, fiebre, malestar general y dolor en el sitio de la aplicación. Se observan en $\leq 25\%$ y solo el 1% es invalidante.

Los efectos adversos graves comprenden:

- Reacciones de hipersensibilidad: tienen una incidencia de 0,8–1,8 eventos por 100.000 dosis distribuidas y se mani-

fiestan por rash, urticaria o síntomas respiratorios (por ejemplo, broncoespasmo, edema faríngeo).

- Enfermedad neurotrópica: es un efecto adverso grave pero muy pocas veces mortal. Incluye diferentes síndromes neurológicos: meningoencefalitis (enfermedad neurotrópica), síndrome de Guillain–Barré, encefalomielitis diseminada aguda y parálisis bulbar. La enfermedad neurológica se presenta, por lo general, entre uno y treinta días posteriores a la aplicación de la vacuna. La incidencia de enfermedad neurológica en mayores de 60 años es de 17 casos por cada millón de dosis aplicadas.
- Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna: constituye una complicación potencialmente fatal. Se presenta en personas mayores de 60 años (se cree que por senescencia del sistema inmune), en pacientes con antecedentes de enfermedad benigna o maligna del timo, miastenia gravis y en pacientes inmunocomprometidos. Se presenta solo con la primovacunación y puede desencadenarse a partir del primer día de realizada. La incidencia estimada es de uno a tres casos por cada millón de dosis aplicadas. En mayores de 60 años la incidencia es alta: un caso por cada 40.000 a 50.000 dosis aplicadas, y por encima de los 70 años de edad es aún mayor: un caso por cada 20.000 a 30.000 dosis aplicadas.

Indicaciones

Por exposición al riesgo

- Toda persona mayor de nueve meses de edad que viva en área endémica.
- Viajeros a zonas endoepidémicas (al menos diez días antes del ingreso).



Por requerimiento sanitario internacional

- Viajeros a países que no tienen ciclos de transmisión, pero tienen un riesgo teórico de importación por presencia del vector y proceden de un área donde hay enfermedad por aplicación del RSI (una sola vez en la vida).

Vacunación en poblaciones especiales

- *VIH*: pueden recibirla con $CD4 \geq a 200 \text{ mm}^3$
- *Receptores de trasplante órganos sólidos*: solo en el pre-trasplante (por lo menos 1 mes previo).
- *Receptores de trasplante hematopoyéticos*: en general contraindicada. Podría aplicarse en residentes de áreas con FA (pocos datos) a partir de los 24 meses post trasplante, cuando el receptor no padezca enfermedad de injerto contra hésped activa ni reciba inmunosupresores en consulta con infectólogo y hematólogo.
- *Pacientes con dosis bajas de inmunosupresores o corticoides*. Se puede considerar en situaciones especiales (ver capítulo de *Inmunizaciones en inmunocomprometidos* por corticoides, inmunosupresores y biológicos).
- *Embarazadas*. Solo si fuera impostergable, y en el tercer trimestre de embarazo.

Dosis y vías de administración

- Esquema: se aplicará una dosis de 0,5 ml tanto en niños como en adultos.
- Vía: intramuscular.
- Lugar de aplicación: en la región anterolateral del muslo o parte superior del brazo (músculo deltoides).

Revacunación

Solo requieren dosis adicionales:

- Pacientes que hayan sido vacunadas durante el embarazo, con riesgo de adquirir la enfermedad.
- Pacientes que luego de ser vacunados hayan recibido trasplante de células hematopoyéticas (vacunar pasados los 24 meses).
- Pacientes VIH con CD4 > de 200 cada 10 años si persiste el riesgo.
- Personal de laboratorio que manipule el virus si no se miden anticuerpos neutralizantes o si los niveles de anticuerpos medidos han disminuido por debajo del nivel de protección.

Contraindicaciones

- Niños menores de seis meses de vida.
- Personas con antecedentes de enfermedades del timo (de cualquier estirpe).
- Miastenia gravis.
- Reacción anafiláctica a la ingestión de huevos y sus derivados.
- Inmunocomprometidos (VIH con < 200 CD4, oncohematológicos, pacientes bajo inmunosupresores alto grado, receptores de trasplante de órgano sólido, receptores de trasplante hematopoyético en los primeros 24 meses post trasplante o con EICH).
- Embarazo. En caso de no poder evitar el riesgo de exposición, aplicarla luego del sexto mes de embarazo.
- Se recomienda evitar la vacunación en los seis primeros meses de la lactancia. Esto es debido al reporte de transmisión del virus 17DD a través de la leche materna.



Precauciones

- Mayores de 60 años que se vacunen por primera vez.
- Niños entre seis y nueve meses de edad.

Interacciones

La vacuna contra la fiebre amarilla se puede administrar simultáneamente con cualquier vacuna, incluso con otras vacunas inyectables de virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela), siempre y cuando sean aplicadas en sitios diferentes. La única excepción es la vacuna contra el cólera inactivada, que no se debe administrar simultáneamente con la vacuna antiamarilica. Estas dos vacunas deben ser aplicadas con un intervalo de por lo menos tres semanas para que generen una buena respuesta inmunitaria. Si la vacuna antiamarilica no se administra simultáneamente con las vacunas inyectables de virus vivos (sarampión, rubéola, paperas, varicela), estas se deberán aplicar respetando un intervalo mínimo de cuatro semanas. Las gammaglobulinas no interfieren la respuesta inmunitaria de la vacuna.

Conservación

Debe conservarse entre 2 °C y 8 °C. Luego de reconstituida, solo permanece viable por 6 horas. Los viales multidosis de vacuna reconstituida deben almacenarse a 2 °C y 8 °C y también deben utilizarse dentro de las 6 horas. Cualquier vacuna que no se utilice dentro de una hora de reconstitución debe ser desechada.

Fiebre hemorrágica argentina

H. VÁZQUEZ

Agente, enfermedad y epidemiología

La fiebre hemorrágica argentina (FHA) es una zoonosis viral aguda que afecta principalmente a los trabajadores rurales de la pampa húmeda de Argentina, donde existen los roedores reservorios, los *Calomys musculinus*.

El área endémica comprende el sudoeste de la provincia de Córdoba, noroeste de la provincia de la Pampa, sur de Santa Fe y norte de Buenos Aires, aproximadamente 150.000 km², con una población en riesgo estimada de 5.000.000 de personas

El agente etiológico de la enfermedad es el virus Junín; pertenece a la familia *Arenaviridae* y dentro de ella, al denominado grupo del Nuevo Mundo.

La principal fuente de contagio es la inhalación de aerosoles de las excretas de los roedores infectados que contaminan las áreas que habitan. La enfermedad presenta estacionalidad, con picos en otoño que coinciden con la estación de cosecha mayor y con el aumento de la densidad de roedores. Se reconocen tres formas clínicas en el ser humano: leve, moderada y grave. Las formas graves pueden ser hemorrágicas, neurológicas o mixtas. La letalidad sin tratamiento oscila entre 15 y 30% y se reduce al 1% cuando se aplica el tratamiento específico (plasma inmune en dosis estandarizadas de anticuerpos neutralizantes) dentro de la primera semana del inicio de los síntomas.



Vacuna disponible y sus características

Tipo y composición de la vacuna disponible en América Latina

La vacuna emplea como agente inmunizante el virus Junín vivo atenuado, cepa Candid #1 obtenida por pasajes sucesivos en células de pulmón de mono (FRhL-2) y contiene neomicina. Tiene una potencia de 104 UFP/ml, medida en prueba de neutralización de placas de virus Junín en células Vero.

La vacuna se fabrica actualmente en Argentina en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas de Pergamino (INEVH).

El desarrollo de esta vacuna es el resultado de un proyecto internacional que involucró al Ministerio de Salud de Argentina, al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH-ANLIS), a la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) y al *United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases* (USMRIID). Los ensayos preclínicos y clínicos se llevaron a cabo en EE.UU. y Argentina, con vacuna producida en el Instituto Salk, de Swifwater, Pensilvania, EE.UU. El INEVH de Pergamino, Argentina, desarrolló el proyecto de producción de Candid #1 en ese país y realizó entre 2005 y 2006 un ensayo de comparabilidad en 946 voluntarios humanos sanos entre la vacuna nacional y la producida en los EE.UU., demostrando la equivalencia entre ambas vacunas.

Inmunidad y eficacia

A los quince días posvacunación, ya se detectan anticuerpos en un porcentaje significativo de los vacunados, mientras que a los dos meses más del 90% ha desarrollado respuesta inmune. Esta inmunidad específica podría mantenerse apa-

rentemente de por vida, ya que se ha demostrado la persistencia de los anticuerpos hasta por más de quince años luego de la vacunación en el 90% de los casos estudiados. Los estudios de persistencia de la respuesta inmune se continúan realizando en el INEVH. La vacuna tiene una eficacia de 95,5% en personas de 15 a 65 años de edad.

Efectos adversos

La tolerancia a la vacuna Candid #1 es muy buena. Los efectos adversos son leves, poco frecuentes, de duración limitada y de resolución espontánea o con tratamiento sintomático. Se presentan dentro de las tres semanas posteriores a la inmunización y dentro de ellos podemos mencionar: cefalea, decaimiento, mialgias, fiebre, náuseas o vómitos, dolor retroocular, mareos, lumbalgia y exantema. También, leucopenia leve (< 4.000 blancos/mm³), plaquetopenia leve (< 150.000 plaquetas/mm³) y microhematuria. Estas alteraciones pueden ocurrir aisladas o asociadas.

2

Indicaciones

La vacuna se indica a partir de los quince años de edad a

- Residentes de áreas endémicas de la enfermedad de las provincias de Santa Fé, Córdoba, Buenos Aires y La Pampa.
- Viajeros a la región por lo menos un mes antes de que realicen actividades de riesgo, a fin de asegurar la protección.

Dosis y vía de administración

Una sola dosis de 0,5 ml de producto reconstituido por vía intramuscular en el deltoides.

98



Revacunación

La revacunación no ha sido evaluada aún, dado que transcurridos quince años desde una única dosis hay persistencia de la respuesta inmune específica en el 90% de los vacunados que se han estudiado.

Contraindicaciones

No se debe administrar en:

- Pacientes con inmunocompromiso congénito o adquirido.
- Embarazo: no se conocen los efectos de la vacuna durante el embarazo.
- Lactancia: se ha aislado virus Junín en la leche de mujeres con FHA que se encontraban lactando.

Usos simultáneos con otras vacunas

No se dispone de datos. Deberá ser utilizada sola hasta nuevos estudios.

Conservación, presentación

Presentación en frasco ampolla liofilizado para aplicación de diez dosis acompañadas de una ampolla de diluyente de 5,5 ml de agua estéril para inyección.

El frasco puede conservarse entre -18 a -22 °C protegido de la luz solar por cinco años, y durante 30 días entre 2 y 8 °C. El diluyente se conserva entre 2 y 8 °C. Una vez reconstituida, debe ser utilizada dentro de las 12 horas y mantenida entre 2 y 8 °C.

Fiebre tifoidea. *Salmonella typhi*

H. VÁZQUEZ

Agente, enfermedad y epidemiología

La fiebre tifoidea es una enfermedad bacteriana, febril y aguda, potencialmente mortal. Se adquiere por transmisión fecal-oral, mediante el consumo de agua o alimentos que han sido contaminados con deyecciones de una persona con síntomas o convaleciente o un portador asintomático crónico de *Salmonella typhi*.

La bacteria es un bacilo negativo, anaerobio facultativo, con flagelos, que desarrolla cápsula, pero no esporas. Se caracteriza por sus antígenos flagelar H, lipopolisacárido O (LPS) y polisacárido capsular de virulencia (Vi), que se encuentra en la superficie de cepas recién aisladas.

Tras la ingestión, las bacterias penetran en la mucosa del intestino delgado por transcitosis y son recogidas por los macrófagos o se difunden en los ganglios linfáticos mesentéricos. Luego se produce una bacteriemia primaria y el patógeno penetra rápidamente en todo el sistema retículoendotelial. Esto es seguido por una bacteriemia secundaria asociada con la enfermedad clínica. *Salmonella typhi* muestra también una notable predilección por la vesícula biliar, donde la infección tiende a convertirse en crónica, especialmente en individuos con una afección vesicular previa.

Se estima que cada año se producen 22 millones de casos y 216.000 muertes por fiebre tifoidea en todo el mundo, por lo que la OMS la identifica como un problema serio de salud pública. Su incidencia es mayor en personas de edades comprendidas entre los 5 y 19 años. La enfermedad está casi



ausente en los países desarrollados, pero aún es frecuente en los países en desarrollo. El riesgo es mayor para los viajeros a Asia del Sur (seis a treinta veces mayor que todos los demás destinos). Otras áreas de riesgo incluyen este y sudeste de Asia, África, y América Central y del Sur (incidencia de 50 casos cada 100.000 habitantes). Países como Chile han logrado en pocos años reducir eficazmente la incidencia. Fue así como en el año 2006 este país logró una tasa histórica de 1,2 casos cada 100.000 habitantes.

Los viajeros que visitan amigos o familiares están en mayor riesgo. Aunque este aumenta con la duración de la estancia, la enfermedad puede adquirirse aún durante visitas cortas a países donde la enfermedad es endémica.

Los viajeros a Asia meridional tienen un riesgo mayor de infecciones por *Salmonella typhi* resistente al ácido nalidíxico o con resistencia antibiótica múltiple, es decir, resistencia a la ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol.

Vacunas disponibles y sus características

Tipos y composición de las vacunas disponibles

Existen dos vacunas disponibles contra fiebre tifoidea:

- Vacuna oral atenuada de *Salmonella typhi* (cepa Ty21a), que se presenta en cápsulas entéricas de 200 mg, conteniendo en forma liofilizada $2-6 \times 10^9$ UFC de Ty21a.
- Vacuna parenteral de polisacárido Vi: vacuna parenteral que contiene el polisacárido capsular Vi purificado de *Salmonella typhi*.

Cada dosis de 0,5 ml contiene 25 µg del polisacárido capsular purificado y fenol como preservante. Se prepara a partir de un polisacárido capsular purificado de *Salmonella typhi* cepa Ty2.

Inmunogenicidad

Vacuna oral atenuada de *Salmonella typhi* (cepa Ty21a)

- Un posible mecanismo de prevención de esta enfermedad puede ser por provocación de una respuesta de inmunidad local en el tracto intestinal. Esta inmunidad local puede ser inducida por la ingestión oral de una cepa viva atenuada de *S. typhi* que crea una pseudoinfección.
- La inmunidad aparece entre los diez y los catorce días después de la tercera dosis.
- La duración de la inmunidad se estima entre tres y cuatro años.

Vacuna parenteral de polisacárido Vi

- Se detectan anticuerpos a los siete días después de la inyección y el título protector estimado, 1 µg/ml, persiste durante aproximadamente tres años.
- La tasa de seroconversión es aproximadamente de 90% en países no endémicos y a veces menor en países endémicos. Esta última observación ha sido relacionada con el estado de mala nutrición y una muy alta incidencia de enfermedades concomitantes.

Eficacia

Vacuna oral atenuada de *Salmonella typhi* (cepa Ty21a)

- La eficacia es del 50%. Se ha demostrado que la eficacia es mayor en personas que reciben cuatro dosis que en las que reciben esquemas con menos dosis.

Vacuna parenteral de polisacárido Vi

- La eficacia es de 55% a 74%.



Ambas vacunas protegen alrededor del 55% de los receptores, por lo cual los viajeros deben recordar que la vacunación contra fiebre tifoidea no es 100% efectiva, y continuar con las medidas de cuidado en el consumo de agua y alimentos.

Efectos adversos

- Vacuna parenteral de polisacárido Vi: los más frecuentes son dolor, eritema e induración en el sitio de aplicación que se resuelven en 48 horas, ocasionalmente puede aparecer fiebre (0–1%), síndrome tipo gripe, cefalea (1,5–3%) y dolor abdominal.
- Vacuna oral atenuada de *Salmonella typhi*: suelen ser menos frecuentes que con la vacuna polisacárida; rara vez ocurren náuseas, dolor abdominal, vómitos y calambres.

Indicaciones

- Vacuna oral contra fiebre tifoidea: las cápsulas están indicadas a partir de los 6 años de edad en los siguientes casos:
 - Viajeros a regiones donde la fiebre tifoidea es endémica.
 - Convivientes de portadores de *S. typhi*;
 - Trabajadores de laboratorio en contacto con la bacteria.
- Vacuna parenteral de polisacárido Vi: indicada a partir de los 2 años de edad en los siguientes casos:
 - Viajeros a regiones donde la fiebre tifoidea es endémica.
 - Convivientes de portadores de *S. typhi*.

- Habitantes de zonas con alta incidencia de infección.
- Trabajadores de laboratorio en contacto con la bacteria.

Pacientes inmunocomprometidos, incluyendo VIH

Solo pueden recibir la vacuna parenteral. Tener en cuenta que tanto la respuesta a la vacuna como la duración de la misma puede ser menor que en huéspedes.

Dosis y vías de administración

- Vacuna oral: una cápsula por vía oral cada 48 horas (el envase contiene tres). Cada cápsula debe ingerirse con líquidos fríos, una hora antes de las comidas. No debe ingerirse con leche ni con bebidas alcohólicas. No debe administrarse junto con las drogas antimaláricas o antibióticos, pues inhiben la cepa vacunal. El esquema debe completarse como mínimo una semana antes del ingreso a un área de riesgo.
- Vacuna parenteral de polisacárido Vi: una sola dosis de 0,5 ml por vía intramuscular o subcutánea. La dosis es igual para niños y adultos.

Revacunación

Para los viajeros a países endémicos, se aconseja la vacunación cada dos o tres años con la vacuna oral y cada tres años con la parenteral.

Contraindicaciones

Ambas vacunas no pueden administrarse en niños menores a las edades para las cuales fueron licenciadas. La vacuna oral no debe aplicarse en inmunodeprimidos y está contraindicada.



da en el embarazo. La vacuna parenteral está contraindicada en personas con hipersensibilidad a componentes de la vacuna.

Precauciones

En personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, pueden presentarse hemorragia leve en el sitio de la aplicación de la vacuna parenteral.

Interacciones

El crecimiento de la CEPA Ty21a vivo es inhibido *in vitro* por diversos agentes. Al indicar esta vacuna, debe evitarse la administración de antibióticos y drogas antimaláricas, las cuales deben suspenderse por lo menos 24 horas antes de la administración y no pueden reiniciarse hasta un día después de finalizada la vacunación.

Los datos disponibles sugieren que la administración simultánea de la vacuna oral contra la poliomielitis o fiebre amarilla no disminuye la inmunogenicidad de Ty21a. Si se justifica la vacunación de fiebre tifoidea, no debe retrasarse debido a la administración de vacunas virales.

Pueden aplicarse junto con otras vacunas en uso.

La administración simultánea de Ty21a e IG no está contraindicada.

Conservación

Tanto las cápsulas como las ampollas deben conservarse entre 2 y 8 °C, en la parte central de la heladera.

Haemophilus influenzae tipo B, Hib. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* J. PRIETO, E. SAVIO

Agente, enfermedad y epidemiología

La implementación de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en los programas de inmunización infantil en la década de 1990 resultó en una reducción dramática de la incidencia de la enfermedad invasiva por Hib. Para el año 2000, cerca de 90% de los países latinoamericanos ya habían incluido esta vacuna en sus programas nacionales de vacunación en la infancia. Esta vacuna solo protege contra cepas capsuladas tipo b.

H. influenzae es un agente bacteriano coco bacilo gram-negativo anaerobio facultativo. En 1931 Margaret Pittman identificó la presencia de cepas capsuladas, tipificadas de acuerdo al polisacárido de cápsula en 6 tipos (a, b, c, d, e, f) que determinan un importante factor de virulencia y cepas no capsuladas.

El mecanismo patogénico de este agente se inicia con la colonización a nivel de la nasofaringe; a partir de aquí se transmite persona a persona mediante inhalación o contacto directo con las secreciones respiratorias.

Posteriormente, pueden ocurrir dos tipos de fenómenos, según estemos ante cepas capsuladas o no. En el primer caso, ocurrirá invasión sanguínea y posterior diseminación, pudiendo generar cuadros de meningitis, neumonía, artritis, epiglotitis; en el segundo caso, las cepas no capsuladas afectan por contigüidad los senos paranasales, provocando sinusitis y otitis media.



Las formas invasivas son secundarias a cepas capsuladas tipo b en un 95% de los casos. Las cepas capsuladas de tipo no b, particularmente la tipo a, pueden ser responsables de provocar enfermedad invasiva.

García S et al. (2012) señalaron un franco descenso en la incidencia de meningitis por Hib en cuatro países latinoamericanos (Argentina, Chile, Colombia, Uruguay) luego de la implementación de la vacuna para Hib. También disminuyó la incidencia del estado de portación de Hib en la población vacunada.

En relación con el fenómeno del descenso en la incidencia de meningitis por Hib, se ha comenzado a evidenciar un incremento de otros tipos capsulares (principalmente tipo a y f), así como aislamientos de cepas no capsuladas. La emergencia de otros tipos capsulares debe ser objeto de vigilancia, ya que no se cuenta en la actualidad con una vacuna que abarque otros tipos de cepas capsuladas diferentes a las b.

En los adultos la ausencia del bazo, quirúrgica o funcional condiciona un déficit en la generación de inmunoglobulinas e incremento de la mortalidad relacionada con infecciones por microorganismos encapsulados como *Haemophilus influenzae*.

Vacunas disponibles y sus características

En todas las vacunas se utiliza el fosfato de polirribosil ribitol (PRP) aislado de la cápsula de Hib.

Existen cuatro tipos de vacunas conjugadas disponibles, las cuales se diferencian por el contenido de polisacárido:

- PRP-D (conjugada con toxoide diftérico) 25 µg.
- Hb-OC (proteína CRM197 mutante de la proteína de *Corynebacterium diphtheriae*) 10 µg.

- PRP–OMP (complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* grupo B) 15 µg.
- PRP–T (toxoides tetánico) 10 µg.
La conjugación potencia la respuesta inmunológica al antígeno PRP.
La dosis de todas ellas es de 0,5 ml.

Administración intramuscular

La producción de anticuerpos posvacunación se da, aproximadamente, a las dos semanas de la administración.

El nivel de eficacia es alto en individuos inmunocompetentes.

Si bien existen diferencias de inmunogenicidad entre las vacunas, la eficacia clínica es semejante.

2

Efectos adversos

Globalmente es considerada una vacuna segura, para la que no se reportan prácticamente efectos adversos graves.

Eventos adversos locales (dolor, sensibilidad) se presentan en un 20–25% de los vacunados. Se destaca que rápidamente evolucionan a la autorresolución (48–72 horas después de vacunado el paciente).

A nivel sistémico la presencia de fiebre puede presentarse en un 2% de los pacientes.

En el embarazo estas vacunas son categoría C.

Indicaciones

La vacuna contra *H. influenzae* está indicada en poblaciones que presentan mayor riesgo de presentar enfermedad invasiva. Estas son:

- Adultos que no han sido inmunizados y presentan asple-

nia funcional o anatómica, incluida anemia drepanocítica y déficit persistente del complemento. (Algunos expertos sugieren administrar una dosis a pacientes que se someterán a esplenectomía electiva, sin importar la historia previa de vacunación del paciente).

Dosis indicada: una dosis.

Los pacientes que planean esplenectomía electiva preferentemente deben recibirla por lo menos catorce días antes de la cirugía. De no haberla recibido antes de la misma se debe aplicar a los 15 días. En caso de asplenia funcional debe aplicarse tan pronto sea posible.

- Receptores de trasplante de células hematopoyéticas (sin importar si el paciente ya ha sido inmunizado para Hib previamente).

Dosis indicada: se debe iniciar a los 6 meses del trasplante. El número de dosis son tres y deben administrarse cada 8 semanas.

Deben conservarse entre 2 y 8 °C, en un sistema de control de temperatura de máxima seguridad.

No deben congelarse.

Una vez abierto el frasco multidosis, se lo podrá utilizar por cuatro semanas.

Contraindicaciones

- Personas con antecedentes de reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna.
- Personas con antecedentes de reacción alérgica severa al látex de caucho natural.

Las tapas de las puntas de las jeringas precargadas Hiberix pueden contener látex de caucho natural y los tapones de los viales de ActHIB y PedvaxHIB contienen látex



de caucho natural que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

2



Hepatitis A

E. SAVIO

Agente, enfermedad y epidemiología

El virus de la hepatitis A (VHA) es un picornavirus de tipo ARN con una cadena positiva de 27 nm. Se transmite por vía fecal-oral, ya sea por ingestión de comida o agua contaminada como por contacto con una persona infectada.

Se replica exclusivamente en el hígado y se encuentra en las heces, bilis y ocasionalmente en la sangre.

En los países en desarrollo la infección se produce en la infancia.

La enfermedad puede ser sintomática o asintomática, puede durar de una a dos semanas a varios meses pero no evoluciona a la cronicidad. En términos generales, su gravedad con la edad del paciente, pudiendo aparecer casos fulminantes en adultos.

El curso clínico de la enfermedad consta de cuatro períodos: incubación, prodrómico, estado y convalecencia. La mayor transmisibilidad se da en la segunda mitad del período de incubación.

La incubación es de quince a cincuenta días. El período prodrómico tiene una duración de tres a cinco días, pero puede llegar a varias semanas o incluso no estar presente. En éste, el paciente se encuentra cansado, inapetente, con intolerancia a la grasa, a veces con náuseas y vómitos. Muchos pacientes refieren dolor en el hipocondrio derecho junto con una sensación de distensión abdominal y otros presentan diarrea.

En el período de estado con frecuencia hay fiebre, que puede alcanzar los 39 °C. La intensidad de la ictericia es variable y puede oscilar desde una leve coloración amarillenta de las escleróticas hasta un intenso color amarillo verdoso de piel y mucosas. La duración de la ictericia varía entre dos y seis semanas.

El período de convalecencia se inicia con la desaparición de la ictericia y por lo común es prolongado.

El diagnóstico serológico se realiza con la detección de anticuerpos anti-VHA de la clase IgM.

Desde la perspectiva de la salud pública, la hepatitis A es un indicador de las condiciones de vida de la sociedad, ya que su prevalencia se halla en íntima relación con el estatus socioeconómico y el desarrollo de infraestructura sanitaria de las poblaciones.

2

Los estudios serológicos que estiman la prevalencia de infecciones pasadas (IgG anti-VHA en suero) permiten clasificar los niveles de endemidad como: alta ($\geq 90\%$ a los 10 años de edad); intermedia ($\geq 50\%$ a los 15 años de edad, con $< 90\%$ a los 10 años); baja ($\geq 50\%$ a los 30 años de edad, con $< 50\%$ a los 15 años) y muy baja ($< 50\%$ a la edad de 30 años).

En la mayoría de los países de América Latina la endemidad es intermedia. En ellos, el pico de edad de la infección se da en la adolescencia y adultos jóvenes y se asocia con mayores tasas de manifestaciones clínicas severas. Una relativamente gran proporción de adultos permanece susceptible.



Vacunas disponibles y sus características

Tipo y composición de las vacunas

Existen dos tipos de vacunas que se obtienen de virus en cultivos celulares:

1. Vacunas inactivadas con formaldehído. Son las empleadas habitualmente.
2. Vacunas vivas atenuadas producidas en China, a las que no se hace referencia en este capítulo.

Inmunogenicidad y eficacia

A los quince días después de la administración de la primera dosis, un 88–93% de las personas desarrollan títulos de anticuerpos protectores, y más de un 98% al mes.

Se desconoce la duración de la inmunidad conferida por una dosis. La inmunogenicidad es del 100% después de la administración de la segunda dosis.

Modelos cinéticos de disminución de anticuerpos indican que la protección puede durar como mínimo 20 años, y quizás sea de por vida. Los niveles de anticuerpos entre 10 y 33 UI/ml, utilizando diferentes ensayos, han sido propuestos como umbrales para la protección de la infección por el VHA. Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que la protección posterior a la vacunación puede estar presente incluso en la ausencia de anticuerpos detectables anti-VHA usando inmunoensayos convencionales. Una prueba cualitativa positiva para anticuerpos totales anti-VHA significa inmunidad para hepatitis A.

Efectos adversos

Son vacunas bien toleradas. Las reacciones más frecuentes son de tipo local e incluyen dolor y enrojecimiento en el sitio

de inyección hasta en el 56%. Menos frecuentemente estas vacunas causan náusea, vómito, cefalea, fiebre, mialgias y mareos. Rara vez causan adenopatías, parestesias, exantemas, prurito, urticaria, artralgias, escalofrío, anafilaxia y broncoespasmo.

Indicaciones

Se recomienda la vacuna en:

- Adolescentes y adultos susceptibles con factores de riesgo para adquirir VHA o que de presentarla puedan tener complicaciones severas:
 - Hombres que practiquen sexo con hombres.
 - Personas que trabajen en laboratorios.
 - Usuarios de drogas ilícitas.
 - Personas con alteraciones de la coagulación.
 - Personas con hepatopatías crónicas.
 - Personal que manipule alimentos y desechos.
 - Trabajadores en contacto con aguas potencialmente contaminadas.
 - Profesores y cuidadores de niños.
- Adultos susceptibles que viajen a zonas de moderada a alta endemicidad.
- Contención de brote.
- Profilaxis post exposición.

En un marco teórico, puede efectuarse con la administración de vacuna, inmunoglobulina o de ambas. En la práctica, rigen los siguientes criterios:

- a) Indicar una dosis de vacuna antes que transcurran 14 días de la exposición. Debe usarse la vacuna VHA y no la combinada VHA-VHB, ya que en ésta la carga antigénica de VHA es 50% menor. En personas de 1 a 40 años se pre-



fiere esta estrategia de profilaxis con una única dosis de vacuna dado que se obtiene rápidamente una protección duradera.

- b) La inmunoglobulina, para la cual no hay datos de eficacia pasados 7 días desde la exposición, se indica en dosis de 0,02 ml/kg en quienes tienen contraindicación a la vacuna, en menores de 1 año o en las personas mayores de 40 años o con hepatopatías crónicas, ya que en ellas la severidad de la enfermedad es potencialmente mayor.

Poblaciones especiales

Embarazadas

Las mujeres susceptibles que tienen riesgo de infección por hepatitis A pueden ser vacunadas durante el embarazo. Especial interés en gestantes expuestas por razones profesionales, como maestras jardineras, trabajadoras en industria de alimentación o viajantes a lugares de alta endemicidad.

En la embarazada, la vacuna —al igual que otras inactivadas— también puede ser indicada en el caso de profilaxis post exposición. En una reciente revisión del Sistema de Vigilancia y Reporte de Reacciones Adversas por Vacunas (VAERS), no se identificaron reacciones adversas asociadas a las vacunas de hepatitis A ni a la combinada A y B.

Pacientes inmunocomprometidos

Los pacientes inmunocomprometidos como VIH, uso de drogas inmunosupresoras, trasplante de órganos sólidos, trasplante de precursores hematopoyéticos, etc., deben recibir la vacuna de hepatitis A si presentan factores de riesgo.

Los pacientes con hepatopatía que se someterán a un trasplante hepático tienen indicada la vacuna. Si no la recibieron antes del trasplante, la deberán recibir en el post trasplante.

Dosis y vías de administración

Las vacunas de hepatitis A se administran por vía intramuscular en el deltoides. Se aplican en dos dosis separadas por seis meses (0–6 meses).

La forma combinada con la vacuna de hepatitis B se administra habitualmente en tres dosis (0–1 mes–6 meses).

En viajeros adultos puede indicarse un esquema de vacunación acelerado, empleando la vacuna antiVHA–VHB 0.5 ml vía i.m. los días 0, 7 y 21, con 1 dosis de refuerzo al mes 12.

2

Interacciones

Puede administrarse en diferentes sitios de inyección con todas las vacunas vivas e inactivadas así como con la inmunoglobulina anti VHA cuando ésta se encuentra indicada

Contraindicaciones

Está contraindicada en las personas con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna (sales de aluminio, fenoxietanol) o antecedente de reacción alérgica grave después de la administración de la primera dosis.

La vacunación debe posponerse en personas con enfermedad aguda, moderada o severa, hasta que la condición haya mejorado.

La seguridad de la vacuna en la mujer embarazada no ha sido evaluada. Sin embargo, como es una vacuna inactivada,



el riesgo teórico para el feto es bajo. En este caso deberá evaluarse el riesgo/beneficio de la vacunación individualmente.

Conservación

Se debe conservar en la heladera entre 2 °C y 8 °C. No debe congelarse ni exponerse a la luz.

Presentación

Para la inmunización de adolescentes y adultos existen viales con el doble de la concentración antigénica para la correspondiente inmunización en niños (tabla 1).

La presentación combinada también se presenta en ampollas únicas conteniendo 720 UE de antígeno A y 20 mcg/ml de antígeno B.

Hepatitis B

B. NÚÑEZ, E. SAVIO

Agente etiológico

El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus hepatotropo ADN de 42 nm de doble cadena de la familia *Hepadnaviridae*. El hígado es el principal sitio de replicación del VHB. Tiene una nucleocápside central de 27 nm (HBc Ag) rodeada por una cubierta de lipoproteínas que contienen el antígeno de superficie (HBs Ag). Los antígenos de superficie determinan la presencia de cuatro subtipos mayores, los cuales se distribuyen de manera diferenciada de acuerdo a las zonas geográficas. La transmisión del virus es predominantemente de tipo sexual, pero son importantes la vía sanguínea (percutánea, por hemoderivados, tatuajes) y la transmisión perinatal.

2

Enfermedad

La infección por el VHB puede ser sintomática o asintomática y puede evolucionar a la cronicidad (en 10% de los adultos inmunocompetentes) con el riesgo potencial de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma. El período de incubación de la enfermedad es de 45 a 180 días.

La infección aguda se caracteriza por la presencia de ictericia, malestar general, febrículas, hiperbilirubinemia y elevación de transaminasas (AST y ALT). Pueden existir variantes de infección aguda con hepatitis colestásicas, insuficiencia hepatocelular y hepatitis fulminante en 1% de los casos.

118

Epidemiología

El virus de hepatitis B tiene una distribución mundial endé-



mica. Según datos de la OMS de 2016, se estima que hay 240 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B y más de 686.000 personas mueren cada año como consecuencia de la misma.

De acuerdo con la prevalencia de infección por VHB, se definen diferentes tipos de regiones:

- Endemicidad baja: aquellas con una prevalencia de HBs Ag <2%.
- Endemicidad intermedia: entre 2 y 7%.
- Endemicidad alta: $\geq 8\%$.

En las zonas de baja endemicidad la transmisión es horizontal en el adulto y el contagio es predominantemente por vía sexual y por el uso de agujas contaminadas en procedimientos médicos o en adictos intravenosos. En países con alta endemicidad el modo de transmisión frecuente es el vertical, en el momento del nacimiento o por transmisión horizontal en la temprana infancia.

América Latina es una zona de mediana endemicidad, donde el 20 al 50% de los sujetos tiene anticuerpos Anti HBS. La prevalencia de portadores crónicos se encuentra entre el 0,5 y el 8% con un total aproximado de 11 millones de portadores:

- México y la mayoría de los países de América Central tienen una endemicidad de baja a intermedia (entre 1 y 2%).
- En Honduras, República Dominicana y Haití la prevalencia es mayor (3–4%).
- En América del Sur, la tasa de portadores es del 8% en la población nativa de la cuenca del río Amazonas (Brasil, Colombia, Perú, Ecuador y Venezuela).
- La prevalencia en Chile, Uruguay, Paraguay y Argentina es menor, estimándose entre 0,5–1%.

Vacunas disponibles

La vacuna contiene el antígeno de superficie (HBs Ag) purificado del virus de la hepatitis B, obtenido por ingeniería genética (utilizando la técnica de ADN recombinante) y adsorbido en hidróxido de aluminio como adyuvante.

Cada dosis contiene 5, 10 o 20 μg de acuerdo con la presentación (pediátrica o de adultos) y según el fabricante. Hay también presentaciones de 40 μg , para pacientes en hemodiálisis.

Los envases habitualmente contienen 0,5 o 1 ml (dependiendo de la forma comercial) e hidróxido de aluminio, que actúa como adyuvante.

Respuesta inmunogénica y eficacia

La eficacia protectora de la vacunación contra la hepatitis B está directamente relacionada con la inducción de anticuerpos anti-HBs. Se considera que una concentración de anticuerpos ≥ 10 mUI por ml, medida entre uno y tres meses después de la administración de la última dosis de la serie primaria de vacunación, es un indicador fiable de protección inmediata y a largo plazo contra la infección.

La serie completa de vacunación induce concentraciones de anticuerpos protectoras en más del 95% de los lactantes, niños y adultos jóvenes saludables. Después de los 40 años de edad, la protección tras la serie primaria de vacunación disminuye hasta menos del 90%; a los 60 años de edad solo el 65–75% de los vacunados presenta concentraciones de anticuerpos protectores. La protección dura al menos 15 años e incluso, según datos recientes, podría mantenerse de por vida.

La inmunidad a la infección no se pierde completamente



aunque los anticuerpos bajen o desaparezcan, dada la persistencia de la memoria inmunológica, la cual reside en la memoria de los linfocitos B sensibilizados a través de una exposición inicial al antígeno, que permanece con la capacidad de una rápida proliferación, diferenciación y producción de anticuerpos específicos.

Hay un pequeño número de pacientes que no son respondedores a la vacuna contra VHB a pesar de cursos sucesivos y completos de inmunización. Actualmente se investigan vacunas con nuevos adyuvantes más inmunogénicos.

Las enfermedades inmunodepresoras, como la infección por el VIH (dependiendo del recuento de células CD4), la hepatopatía crónica, la insuficiencia renal crónica y la diabetes, se asocian a una disminución de la inmunogenicidad de la vacuna.

Efectos adversos

Son vacunas muy bien toleradas, cuyas reacciones más frecuentes son dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección. Menos frecuentes son: pérdida del apetito, náuseas, vómitos, cefalea, irritabilidad, somnolencia, fiebre, mareos y mialgias. Raramente, hay linfadenopatías, parestesias, exantemas, prurito, urticaria, artralgia, escalofríos, hipotensión, anafilaxia o broncoespasmos.

Indicaciones

Está indicada para la inmunización activa contra la infección del VHB causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB.

Grupos identificados de mayor riesgo:

- Pacientes que reciben con frecuencia productos sanguíneos.
- Hombres que practican sexo con hombres.
- Múltiples parejas sexuales, ITS previa.
- Pacientes portadores de VIH.
- Contactos sexuales y convivientes con portadores del virus de hepatitis B.
- Usuarios de drogas inyectables.
- Personas con enfermedad hepática crónica de otra causa distinta que la hepatitis B o en riesgo de desarrollarla (ej.: portadores de VHC, alcohólicos, etc.).
- Paciente en lista de trasplante de órgano sólido.
- Pacientes hemato oncológicos.
- Pacientes que recibirán inmunosupresión de alto grado como rituximab, entre otros.
- Pacientes en hemodiálisis y pacientes con enfermedad renal crónica antes del inicio de la diálisis.
- Diabetes.
- Residentes de instituciones de cuidados prolongados.
- Viajeros a áreas con alta endemia de VHB.
- Riesgo laboral: personal de la salud, personal de instituciones de cuidados prolongados, personal militar, de la policía, brigada de bomberos, trabajadores sexuales y cualquiera que por su trabajo o estilo de vida pudiera estar expuesto a VHB.

Más allá de la necesidad de vacunar a los grupos de mayor riesgo de infección, los países con endemicidad media o baja pueden optar por vacunación universal de los adultos susceptibles.



Dosis y vías de administración

- La pauta básica de vacunación es de tres dosis administradas por vía intramuscular deltoidea según el esquema 0–1–6 o cualquier otro que respete el intervalo de un mes entre la primera y segunda dosis, y un mínimo de dos meses entre la segunda y la tercera.
- Cuando es necesario una inmunización rápida se emplea el esquema 0–1–2, como por ejemplo en viajeros, hemodializados, pacientes que iniciarán inmunosupresores. Dado que en esta pauta los títulos finales pueden ser más bajos, se recomienda una cuarta dosis a los 6–12 meses.

En esquemas incompletos se debe completar la vacunación con las dosis faltantes, no es necesario reiniciar el esquema.

En los adultos en hemodiálisis y en otros inmunocomprometidos, como los portadores de VIH, dosis mayores a las habituales pueden ser más inmunogénicas, pero no se han realizado recomendaciones específicas. Sin embargo, en los adultos en diálisis se considera administrar el doble de la dosis habitual y en algún caso, además, una cuarta dosis (0, 1, 2 y 6 meses).

La realización de pruebas serológicas para conocer el estado inmune de la persona a vacunar **no está indicada rutinariamente**. Solo estaría indicada en grupos con mayor probabilidad de infección por el VHB, a saber:

- Politransfundidos.
- Usuarios de drogas por vía intravenosa.
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Convivientes de portadores del VHB.
- Personas que tienen contactos sexuales con portadores de VHB.

- Personas que comparten agujas con portadores del VHB.
- Personas VIH (+).

Al mes a tres meses post administración de las 3 dosis se recomienda dosificar anticuerpo Anti HBs a los pacientes inmunocomprometidos, trabajadores de la salud, a los contactos sexuales de parejas de portadores de hepatitis B. Si los títulos de anti HBs son de 10 mU/ml o mayor se considera correctamente inmunizado; de ser menores se debe realizar una segunda serie de vacunación y nuevamente medir los títulos. Si siguen bajos se considera que no está protegido.

La revacunación de rutina en personas inmunocompetentes no está indicada. En los pacientes hemodializados y otros inmunocomprometidos se recomienda la administración de una dosis de refuerzo cuando el título de anticuerpos, en el control anual, desciende por debajo de los niveles protectores.

2

Vacunación post exposición

La exposición accidental al virus de hepatitis B puede darse en el plano laboral y en el no laboral

Transmisión laboral: es la que ocurre o surge como consecuencia de la exposición de un trabajador sanitario en su ocupación laboral, a sangre, fluidos o tejidos potencialmente contaminados. En general se efectúa accidentalmente por vía percutánea, y también puede darse por exposición de mucosas o piel no intacta.

En caso de exposición sexual en víctimas de violación también se debe realizar profilaxis post exposición.

Para prevenir la transmisión laboral o no laboral, evaluando si la persona requerirá profilaxis post exposición, se debe definir en forma inmediata al accidente:



1. Marcadores virales en el caso fuente.
2. En caso que el caso fuente no acepte hacerse la determinación de marcadores virales se le considerará como si estuviese infectado.
3. Si el caso fuente no es identificable, deberá conceptualizarse como si estuviese infectado.
4. Si el expuesto está o no vacunado. Si lo está, determinar títulos de HBsAC. Tanto en el escenario de la transmisión laboral como no laboral, se considera a la persona expuesta como susceptible si:
 - a) No tiene vacunación previa.
 - b) Está vacunado pero el título de HBsAC es < 10 UI/ml.

Indicaciones de profilaxis post exposición

1. *Caso fuente HBsAg(+) o desconocido.*
 - En expuesto no vacunados o incompletamente vacunado:
 - 1 dosis de inmunoglobulina anti VHB + vacunación completa VHB o completarla si no lo estuviera
 - En expuesto vacunado y con títulos de HBsAC >10 UI/ml: no requiere PPE
2. *Caso fuente HBsAg (-).*
 - En expuesto no vacunado o vacunado en forma incompleta: vacunar o completar vacunación
 - En expuesto vacunado con HBsAC > 10 UI/ml: no requiere PPE. Si solo tenía previamente 1 dosis, deber administrarse una nueva dosis de vacuna.

La dosis de inmunoglobulina anti VHB es de 0,06 ml/kg (11–20 UI/kg) por vía i.m., preferentemente en las primeras 24 horas de ocurrido el accidente. No hay evidencias de eficacia luego del 7º día de ocurrido. Puede administrarse simultáneamente con vacuna VHB en el deltoides contralateral.

Contraindicaciones

La vacuna contra la hepatitis B está contraindicada en las personas con historia de reacciones alérgicas a cualquiera de los componentes de la vacuna.

La administración no está contraindicada durante el embarazo ni en la lactancia. Las embarazadas que lo necesiten pueden ser vacunadas.

Interacciones

No se han encontrado interferencias, interacciones ni aumento de efectos secundarios cuando se administró concomitantemente la vacuna anti-VHB con otras vacunas, ya sea de forma combinada (pentavalente, hexavalente) o asociadas, es decir, administrada en el mismo momento pero por separado, en lugares distintos de aplicación.

2

Conservación

Debe conservarse refrigerada entre +2 y +8 °C. No debe congelarse.

Presentación

Para su aplicación en adultos, se presentan en vials de 10 o 20 microg (acorde al laboratorio productor).



Herpes zóster

C. RODRÍGUEZ TAVERAS

Agente, enfermedad y epidemiología

Herpes zóster (HZ) es un virus de distribución mundial. La mayoría de los adultos del mundo a los 40 años son seropositivos para el virus de la varicela-zóster (VVZ), y se estima que de ellos el 20–35% puede reactivar el virus y desarrollar zóster.

Si bien la edad avanzada es el factor de riesgo más frecuente (5–10 casos/1000 en personas mayores de 50 años), los pacientes con compromiso de la inmunidad celular tienen una incidencia que puede llegar a ser 20 a 100 veces superior a la observada en huéspedes normales. También se ha demostrado que personas menores a 60 años con ciertas condiciones de base, son más vulnerables a la enfermedad.

El HZ es expresión clínica de la reactivación endógena del virus varicela zóster (VVZ) que persiste en forma latente en los ganglios de las raíces sensoriales después de la varicela. La enfermedad comienza con dolor en el área afectada, que precede a las lesiones eritematosas maculopapulares, las cuales evolucionan rápidamente a vesiculares. En los adultos, las manifestaciones sistémicas son principalmente las asociadas con el dolor agudo y, más tarde, con la neuralgia post herpética (NPH), frecuente en los pacientes mayores de 50 años, especialmente mayores de 60 años.

El 50% de los afectados tiene dolor debilitante por más de un mes. El dolor neuropático puede persistir por años y ser incapacitante. Excepcionalmente el HZ puede dar formas diseminadas o extracutáneas, incluyendo el sistema nervioso central, principalmente en inmunodeprimidos.

El impacto del HZ agudo sobre la calidad de vida de los pacientes puede ser considerable y equipararse al que se observa con enfermedades crónicas como insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, depresión clínica, dolor facial atípico, osteoartritis y artritis reumatoide.

Vacunas disponibles y sus características

Composición

La única vacuna disponible contiene al reconstituirse VVZ producidos en células diploides humanas (MRC-5), cepa Oka/Merck (vivos, atenuados) > 19.400 unidades formadoras de placa (UFP). El disolvente es agua estéril.

Inmunogenicidad

Las formulaciones refrigerada y congelada indujeron respuestas similares de anticuerpos contra el virus de varicela-zóster:

- La media geométrica de los títulos estimada fue de 727,4 unidades/ml de gpELISA para la formulación refrigerada, y de 834,4 unidades/ml de gpELISA para la formulación congelada.
- La media geométrica de los títulos para ambas formulaciones aumentó de manera sustancial desde antes de la vacunación hasta 28 días después (la media geométrica del incremento de anticuerpos fue de 2,6 veces para la formulación refrigerada y de 2,9 veces para la formulación congelada).

Efectos adversos

Los más frecuentes son locales y leves (35–38%): eritema, dolor local, prurito. Se resuelven en 3 a 4 días. Los efectos



adversos graves y rash asociado a la vacuna son mínimos (<0,1%).

Eficacia/Efectividad

El *Shingles Prevention Study* (Estudio de Prevención del Herpes Zóster o SPS) fue un estudio clínico, con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 22 centros: 38.546 adultos de 60 años en adelante recibieron una dosis única de vacuna Oka/Merck (vacuna de virus vivos contra el herpes zóster) (n=19,270) o placebo (n=19,276) y se los vigiló durante una mediana de 3,1 años (rango, 1 día a 4,9 años). En cada grupo, la mediana de edad al momento de la vacunación era de 69 años.

Las variables de eficacia (puntos finales) fueron el efecto de la vacuna sobre:

- Incidencia de herpes zóster.
- Incidencia de neuralgia posherpética, definida como dolor asociado con el herpes zóster calificado con 3 puntos o más en una escala de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor imaginable), que apareció o persistió hasta más de noventa días después de la aparición de la erupción cutánea.
- Carga de enfermedad del herpes zóster, un puntaje compuesto que incorpora la incidencia, intensidad y duración del dolor agudo y crónico asociado con el herpes zóster a lo largo de un periodo de seguimiento de seis meses.

La vacuna redujo 51,3% la incidencia global de herpes zóster en comparación con placebo. Los participantes de 60 a 69 años mostraron una reducción de 63,9% en la aparición de casos de zóster en comparación con los participantes del grupo con placebo, mientras que los participantes mayores

de 70 años que recibieron la vacuna padecieron 37,6% menos casos de herpes zóster en comparación con los que recibieron placebo.

El promedio de duración del dolor y molestia en los pacientes con casos confirmados de herpes zóster fue significativamente menor en el grupo con la vacuna que en el grupo con placebo (21 días vs. 24 días, $P=0.03$).

El puntaje promedio de gravedad del cuadro en los participantes con casos confirmados de herpes zóster fue significativamente menor en el grupo con la vacuna que en el grupo con placebo (141,2 vs. 180,5, $P=0.008$) para casi todos los niveles del puntaje de gravedad del cuadro. Hubo menos casos de herpes zóster en el grupo con la vacuna que en el grupo con placebo. El efecto de la vacuna contra el herpes zóster sobre la gravedad de la enfermedad fue mayor en los participantes de mayor edad.

Los puntajes de carga de enfermedad fueron significativamente menores en el grupo con la vacuna que en el grupo con placebo ($P<0,001$). En términos generales, la eficacia de la vacuna sobre la carga de enfermedad fue de 61,1% (intervalo de confianza [IC] de 95%, 51,1%–69,1%), lo cual cumplió con los criterios de éxito previamente especificados. No hubo diferencias significativas en la carga de enfermedad del herpes zóster por sexo o por estrato de edad.

Con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad en adultos de 50 a 59 años se llevó a cabo un estudio con diseño idéntico al SPS que incluyó 11.211 vacunados y 11.228 sujetos que recibieron placebo. Se evaluó eficacia para la prevención de herpes zóster durante un seguimiento promedio de 1,3 años y la misma fue de 69,8%. En este mismo estudio se observó que, en aquellos sujetos vacunados que presentaron herpes



zóster, se redujo significativamente el dolor agudo asociado, con una reducción relativa estimada de 73,0% en la media del puntaje de “gravedad por duración” del dolor, en comparación con placebo.

Acorde a los estudios de eficacia a corto plazo y largo plazo, la protección de la vacuna es estadísticamente significativa hasta 8 años para la prevención del zóster y 10 años para la prevención de la carga de enfermedad. Estudios recientes también indican que la efectividad de la vacuna contra la enfermedad disminuye con el tiempo, especialmente declina a los 8 años, planteándose en la actualidad la necesidad de dosis de refuerzo.

Indicaciones

La vacuna está aprobada para la prevención de herpes zóster y la neuralgia pos herpética en personas inmunocompetentes de 50 años o mayores, hayan o no padecido zóster. No está indicada para prevenir varicela.

El grupo de consenso en Vacunas de API recomienda la vacunación en:

- Adultos inmunocompetentes mayores de 60 años.
- Considerar la administración de la vacuna contra herpes zóster en personas de más de 50 años que por su condición de base sean más vulnerables a la enfermedad (HZ) tales como:
 - Insuficiencia renal crónica terminal – hemodiálisis.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal con bajo o moderado nivel de inmunosupresión. Está contraindicada cuando reciben alto nivel de inmunosupresión (altas dosis de corticoides, anti TNF). Ver capítulo correspondiente.

- Enfermedad reumatológica (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico) con bajo o moderado nivel de inmunosupresión. Está contraindicada cuando reciben alto nivel de inmunosupresión (altas dosis de corticoides, altas dosis de metotrexate, anti TNF, anti CD20). (Ver capítulo correspondiente).
- Depresión.
- Enfermedad pulmonar crónica y asma en tratamiento con corticoides inhalatorios.
- En plan o lista de espera de trasplante de órgano sólido (2 a 4 semanas antes).
- Asplenia funcional y anatómica.
- Deficiencia crónica de complemento.
- Insuficiencia cardíaca congestiva CF III-IV.
- Enfermedad hepática crónica.
- Alcoholismo.

2

Otras poblaciones

Si por decisión médica se indica la vacuna viva atenuada en pacientes oncológicos, se administrará una dosis cuatro semanas antes del inicio de la quimioterapia (QT) o luego de tres a seis meses de finalizada, siempre y cuando esté estable; en hemato-oncológicos, tres a seis meses después de finalizada la QT y con enfermedad en remisión; en pacientes VIH solo aquellos con $CD4 > 200/mm^3$, carga viral no detectable y con un mínimo de tratamiento antirretroviral de 3 a 6 meses.

Dosis y vías de administración

Se administra como una dosis única subcutánea de 0,65 ml, preferentemente en la región deltoidea del brazo, dentro de



los 30 minutos de su reconstitución. El volumen de vacuna no utilizado dentro de los 30 minutos de la reconstitución debe descartarse.

No debe aplicarse por vía intravascular.

Deben usarse solamente jeringas estériles sin conservantes, antisépticos ni detergentes para cada inyección o reconstitución porque conservantes, antisépticos y detergentes pueden inactivar el virus de la vacuna.

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacción anafiláctica/anafilactoide a la gelatina, la neomicina o cualquier otro componente de la vacuna.
- Inmunosupresión o inmunodeficiencia.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Embarazo.

No está contraindicada en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos–inhalados o dosis bajas de corticosteroides sistémicos, o en los que los reciban como terapia de sustitución, por ejemplo, para la insuficiencia adrenal.

Uso simultáneo con drogas u otras vacunas

El uso concomitante de la vacuna contra el zóster y medicación antiviral efectiva contra VZV no ha sido evaluado. Puede ser dada de forma concomitante con una vacuna antigripal inactivada y la vacuna antineumocócica.

Presentación y conservación

Se presenta en ampolla única de 0,65 ml para inyección subcutánea o en cajas de 10 ampollas únicas. Dado que los países de América Latina poseen solo la formulación congelada, debe conservarse en heladera entre 2 y 8 °C.

Nuevas vacunas

La vacuna de sub unidades del virus VZ (glicoproteína E) + ASO 1B ha demostrado un perfil de seguridad aceptable, una respuesta inmunogénica robusta (fase 1 y 2) y eficacia global de 97,2% (95% IC: 93,7–99,0; $p < 0,001$.) en personas inmunocompetentes de 50 años o más luego de un seguimiento medio de 3,2 años.

Esta vacuna aún no ha sido aprobada. Se aguardan además, los resultados de estudios de inmunogenicidad, seguridad y eficacia en huéspedes inmunocomprometidos, en quienes la vacuna, al ser inactivada, sería de utilidad para disminuir la alta carga de enfermedad de esta población.



Influenza. Gripe

D. STAMBOULIAN

Agente, enfermedad y epidemiología

La gripe o influenza es una enfermedad respiratoria de importancia mundial, causada por los virus de la influenza, pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* e incluyen los tipos A, B y C. Los virus A y B, son los causantes de las epidemias anuales. Una de las propiedades más notables del virus es la capacidad para cambiar sus características antigénicas, que pueden ser menores (*drifts*) o mayores (*shifts*). Estas variaciones explican las epidemias y pandemias, y la necesidad de formular la composición de la vacuna anualmente de acuerdo con las cepas prevalentes.

La gripe puede ser asintomática o presentarse con las manifestaciones clásicas tales como fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, dolor de garganta, tos seca y malestar general. El periodo de incubación es de 1 a 4 días y la enfermedad dura de 5 a 7 días hasta dos semanas. En los adultos mayores se puede presentar sin fiebre asociada con manifestaciones neurológicas como confusión y astenia.

En los pacientes inmunocomprometidos las complicaciones pulmonares son más frecuentes y el virus se excreta durante más tiempo. Los mayores de 65 años, las embarazadas, los diabéticos y los pacientes con enfermedades cardiovasculares y broncopulmonares suelen tener mayores complicaciones y/u hospitalizaciones. Entre las complicaciones respiratorias se destaca la neumonía viral o bacteriana. Entre las no respiratorias se observan manifestaciones cardíacas (infarto, miocarditis, insuficiencia cardíaca), la encefalitis y la descom-

pensación diabética. En las epidemias de gripe la mayoría de las complicaciones, hospitalizaciones y muertes se presentan en los mayores de 65 años, pero durante la última pandemia A (H1N1) 2009 se observaron en jóvenes sin factores de riesgo, embarazadas y obesos.

Las epidemias de gripe ocurren durante los meses de otoño–invierno en las zonas templadas de los hemisferios norte y sur, comienzan de manera abrupta y duran entre 2 a 3 meses. En zonas tropicales, hay casos de gripe durante todo el año.

La emergencia de un nuevo virus de influenza puede provocar una pandemia, como ocurrió en 2009. Este virus contiene una combinación de genes de cerdos, aves y humanos que no habían sido reportados previamente. Desde 1977 hasta 2010 los virus de Influenza A (H1N1) y A (H3N2) junto al B han circulado globalmente. En 2013, se detectó un nuevo virus de influenza aviar A H7N9 en China.

La circulación del virus de Influenza B se ha incrementado en los últimos años, representando ~ 20–25% de las cepas circulantes (linajes B Victoria y B Yamagata). Estas son causa de epidemias de gripe cada 2 a 4 años.

El linaje B predominante puede variar de una región a otra en una misma temporada. En los últimos 12 años, en un 50% de las veces, la cepa B incluida en la vacuna no coincidió con el linaje predominante, por lo tanto la incorporación de nuevas vacunas que contengan ambos linajes B es una buena herramienta para aumentar la protección.

Vacunas disponibles

Actualmente se dispone de vacunas trivalentes y cuadrivalentes. Por ejemplo, los componentes de las vacunas para la



temporada 2016 para el hemisferio sur fueron las cepas análogas a: A/California/7/2009 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (Linaje Victoria).

En las vacunas cuadrivalentes el virus de influenza que se agregó fue el tipo B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

La mayoría de las vacunas de influenza son inactivadas trivalentes o cuadrivalentes, utilizan virus fraccionados (*split virus vaccines*) o antígenos de superficie (*subunit vaccines*). Estas mantienen las propiedades inmunogénicas pero son menos reactogénicas que las de virus enteros.

Las vacunas contienen las cepas de virus recomendadas anualmente por la OMS con los tipos que circularon recientemente en el hemisferio norte y en el hemisferio sur. En general se presentan en jeringas pre-llenadas de 0,5 ml con 15 microgramos de antígeno de hemaglutinina de cada una de las tres o cuatro cepas.

Además de las vacunas a dosis estándar (15 microgramos), hay un tipo de vacuna inactivada en altas dosis (60 microgramos) que se indica en adultos mayores de 65 años. Estudios clínicos demuestran que esta produciría una mayor respuesta inmune y también mayor protección particularmente en los mayores de 85 años. Las vacunas inactivadas se administran por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda en el deltoides.

Existe también una vacuna intradérmica inactivada que utiliza una menor concentración de antígeno (9 microgramos) y una aguja más pequeña (1,5 mm) disponible para adultos de hasta 59 años. Hay una presentación intradérmica con 15 microgramos para mayores de 60 años.

Por otro lado, hay una vacuna viva atenuada (LAIV) que se aplica por aerosol nasal. Esta se indica en adultos de hasta

49 años en ausencia de embarazo, inmunosupresión y otros factores de riesgo.

Todas estas vacunas se desarrollan en embriones de pollo, y pueden o no contener adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad.

Existe una vacuna hemaglutinina recombinante (RIV3), elaborada utilizando tecnología de ADN recombinante; está indicada para adultos de 18 a 49 años y, como no contiene huevo, es una buena opción para la vacunación de personas con alergia severa al huevo. También se aprobó una vacuna preparada en cultivos celulares de riñón de perro, que si bien no utiliza huevo durante su desarrollo, el virus en su origen se obtiene de pasajes en huevos de embrión de pollo; por lo tanto no es totalmente libre de huevo. Su indicación es para mayores de 18 años.

Las vacunas deben conservarse entre 2 y 8 °C evitando la congelación.

La posibilidad de poder contar con una mayor diversidad de vacunas es un avance importante. Actualmente existen dos vacunas contra la influenza aviar H5N1, una sin adyuvante y otra con adyuvante-AS03, que podrían ser de utilidad en situaciones de una pandemia.

Inmunogenicidad

La mayoría de los adultos sanos menores de 60 años desarrollan altos títulos de anticuerpos después de la vacunación contra influenza. Los pacientes inmunocomprometidos, aquellos con enfermedades crónicas y los adultos mayores tienen menor respuesta inmunogénica y menor protección que los adultos sanos y menores. Las embarazadas tienen buena respuesta. La transmisión pasiva de anticuerpos al



feto brinda protección a los recién nacidos durante los primeros 6 meses de vida.

Eficacia y efectividad

La eficacia protectora de la vacuna depende principalmente de la relación entre las cepas contenidas en la vacuna y las circulantes. Un meta análisis de estudios de eficacia de la vacuna inactivada trivalente en adultos sanos de 18 a 64 años mostró una eficacia promedio de 59% (IC95% 51% – 67%) para prevenir la gripe confirmada por laboratorio. La vacuna también previene las hospitalizaciones por gripe (60% efectividad) y los cuadros graves (89% efectividad).

En adultos mayores de 64 años también es efectiva. En ensayos clínicos aleatorizados, la eficacia de la vacuna fue de 58% para prevenir la enfermedad confirmada por laboratorio y de 41% para prevenir la enfermedad tipo influenza; mientras que en los estudios de cohorte la efectividad de la vacuna contra la enfermedad clínica osciló entre 24 y 56%. También se demostró que la vacunación disminuye en un 46% las neumonías y algunos estudios mostraron que previene las muertes por influenza (efectividad entre 30% y 48%).

En los estudios clínicos y en los primeros años después de su aprobación, la eficacia de LAIV fue similar a la de la vacuna inactivada (alrededor de 50%). Sin embargo, en las últimas temporadas de gripe, la efectividad de la vacuna atenuada fue menor.

En un estudio clínico aleatorizado controlado doble ciego en adultos mayores, la vacuna en alta dosis mostró una eficacia más elevada (un 24% mayor) que la de dosis estándar, para la prevención de la gripe confirmada por laboratorio y

también para la prevención de hospitalizaciones por influenza.

Comparado con las vacunas inactivadas, las vacunas con adyuvante MF59 inducen mayor inmunogenicidad y son más efectivas porque la respuesta inmune es más amplia y protege contra cepas no incluidas en la vacuna.

En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, la vacunación antigripal también previene los eventos cardiovasculares.

La vacuna contra Influenza reduce el ausentismo laboral y el costo en salud en forma significativa.

Se aprecian beneficios a los adultos por la vacunación de los niños en edad escolar.

Reacciones adversas

Las vacunas inactivadas son seguras y la mayoría de las reacciones observadas son locales incluyendo molestias, dolor e induración o enrojecimiento en el sitio de aplicación. Se observan en 10 a 64% de los vacunados y duran entre 2 y 3 días. Menos del 3% desarrolla manifestaciones sistémicas como fiebre, mialgias y excepcionalmente cuadros de hipersensibilidad. La vacuna intradérmica provoca más reacciones locales y las personas que reciben vacunas con adyuvantes también presentan reacciones adversas locales y sistémicas con mayor frecuencia.

Indicaciones

Se recomienda la vacunación a los grupos de riesgo que se expondrán más adelante. Los países que deseen ampliar la vacunación a todos los grupos de edad pueden hacerlo. En caso de pandemia la vacunación universal es recomendable.



El grupo de Consenso de API recomienda la vacunación antigripal anual, en la temporada otoño–invierno, especialmente a los grupos que se detallan a continuación.

1. *Personas con alto riesgo de complicaciones de Influenza.*
 - Personas mayores de 50 años
 - Residentes de instituciones de cuidados prolongados (geriátricos, hogares).
 - Adolescentes y adultos con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas.
 - Adolescentes y adultos con enfermedades metabólicas (incluida la diabetes mellitus), renales, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluidos los pacientes con VIH).
 - Embarazadas en cualquier momento de la gestación, en época de gripe.
 - Lactancia y puerperio, si no fue vacunada durante el embarazo.
 - Personas con obesidad mórbida (IMC mayor a 36).
 - Personas menores de 18 años que reciban tratamiento prolongado con aspirina.
2. *Personas que pueden transmitir la gripe a otras de alto riesgo.*
 - Trabajadores de la salud.
 - Convivientes de personas de alto riesgo.
 - Empleados de instituciones de cuidados prolongados.

Contraindicaciones

Para las vacunas inactivadas las contraindicaciones son escasas. Entre ellas se destaca la alergia grave a las proteínas del huevo y antecedentes de síndrome de Guillain Barré.

La LAIV no debe administrarse a mujeres embarazadas,

personas con asma, enfermedades crónicas (pulmonares, cardíacos, hepáticos, renales y metabólicas), con inmunosupresión, a los convivientes de inmunosuprimidos y personas con alergia al huevo.

Las personas afectadas con cuadro de vías aéreas superiores pueden vacunarse. Las vacunas antigripales pueden administrarse junto a otras.



Meningitis meningocócica y meningococcemia. *Neisseria meningitidis*

A. P. CELI, H. VÁZQUEZ

Agente, enfermedad y epidemiología

Neisseria meningitidis es un diplococo gramnegativo que se clasifica a través de su cápsula de polisacáridos en trece serogrupos. Las cepas de los serogrupos A, B, C, W e Y son las que más frecuentemente causan enfermedad sistémica.

El reservorio de la bacteria es el hombre. La portación nasofaríngea es más frecuente en adolescentes y en personas que conviven en grupos cerrados, como reclutas militares o dormitorios escolares, y oscila entre el 5 y 25% en los períodos interepidémicos. En los convivientes de un caso de enfermedad meningocócica la portación puede superar el 30%.

La transmisión se produce por vía respiratoria por contacto directo con secreciones nasales de enfermos o portadores sanos.

Los principales factores de riesgo para la enfermedad son: edad (menor 5 años), infección respiratoria viral previa, exposición a humo de tabaco, asplenia anatómica o funcional, déficit de complemento / properdina, contacto con enfermo / portador, infección por VIH. Sin embargo, también puede afectar a personas sanas.

Aunque la distribución del meningococo es mundial, la incidencia de brotes de enfermedad meningocócica es mayor en situaciones de pobreza, hacinamiento y contacto cercano (guarderías, colegios, dormitorios, peregrinaciones, barracas militares entre otros) y en la región subsahariana (el cinturón de meningitis) del África. Esta región es considerada el lugar

con mayor incidencia anual de enfermedad meningocócica en el mundo. El serogrupo A, ha sido tradicionalmente la causa más importante de la enfermedad, si bien han existido brotes por los serogrupos C y W, y más recientemente por el serogrupo X. Este último serogrupo causa un número considerable de casos de enfermedad meningocócica invasiva en países africanos, pero es muy poco frecuente en otros continentes. En América Latina la incidencia de enfermedad invasiva meningocócica (EIM) es de 0,3 a 4 casos por 100.000 habitantes con brotes epidémicos a intervalos irregulares. Los serogrupos predominantes son B y C, variando su proporcionalidad en los diferentes países de la región; por ejemplo, Brasil reportaba en 2015 predominancia de C con un 20% de B, fundamentalmente en los estados del sud este. Uruguay, Chile, Argentina, Paraguay con predominio de B sobre el C. En los últimos datos de vigilancia de SIREVA, Bolivia reporta predominio de serogrupo B. También en los últimos años hubo una emergencia de serogrupo W, sobre todo en los países del Cono Sur. Además, el serogrupo Y se ha observado en Colombia, donde en 2006 representó casi el 50% de los aislados identificados. Venezuela también ha informado recientemente un aumento en la proporción de casos por serogrupo Y.

Considerando que la epidemiología del meningococo es impredecible, dinámica, con cambios en corto tiempo y brotes epidémicos, requiere de una vigilancia sistemática y estricta en cada país. La meningitis meningocócica y la meningococemia son enfermedades agudas, generalmente graves, potencialmente fatales y con alta probabilidad de dejar secuelas severas y permanentes en los sobrevivientes. La meningitis se caracteriza por cefalea severa, fiebre y rigidez



de nuca, frecuentemente acompañadas de náuseas y vómito, fotofobia y alteración del estado mental. Hasta un 20% de los pacientes presenta sepsis.

La meningococemia causa fiebre y una erupción pete-
quial que puede progresar a púrpura fulminante. Cursa con
hipotensión, hemorragia adrenal aguda y falla multiorgáni-
ca.

La tasa de fatalidad de la enfermedad meningocócica es
alta y las secuelas neurológicas, así como la pérdida de extre-
midades y de audición, son dramáticas y permanentes.

Vacunas disponibles y sus características

Las vacunas actualmente disponibles contra la enfermedad
meningocócica son:

- Vacunas polisacáridas.
- Vacunas conjugadas.
- Vacunas recombinantes contra meningococo B.

Vacunas de polisacáridos

Tipos y composición de las vacunas

Estas vacunas están constituidas por polisacáridos capsulares
liofilizados, purificados, termoestables. Están disponibles en
sus formas bivalentes (A y C), trivalentes (A, C y W) y tetrava-
lentes (A, C, Y y W135).

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad es buena en adolescentes y adultos,
pero tienen el inconveniente de que impactan poco en la
portación y no se genera inmunidad de rebaño. Además, el
polisacárido C induce tolerancia inmunológica con dosis re-
petidas (menor respuesta a ulteriores estímulos antigénicos
que en la primovacunación).

Eficacia – Efectividad

Su eficacia oscila entre el 85% a 100% pero por un período corto de protección y se ha comprobado una muy buena efectividad cuando se la utiliza en comunidades cerradas como reclutas militares o en dormitorios escolares

Efectos adversos

Son seguras en cuanto a efectos adversos severos. El efecto adverso más frecuente es el dolor en el sitio de aplicación.

Actualmente han sido superadas y reemplazadas por las vacunas de polisacáridos conjugados.

Vacunas conjugadas

Las vacunas conjugadas licenciadas para adultos son monovalentes (A o C) o tetravalentes (A, C, W e Y).

2

Vacunas monovalentes

Vacuna conjugada contra meningococo A

Fue licenciada en 2010. Actualmente se utiliza principalmente en países del cinturón africano, donde la enfermedad invasiva por meningococo A causaba la mayoría de los casos.

Una única dosis (i.m.) de vacuna conjugada con toxoide tetánico contra meningococo A en mayores de 1 año induce anticuerpos funcionales que son significativamente mayores y más persistentes que los inducidos por la vacuna polisacárida. Fue licenciada para ser aplicada hasta los 29 años. La necesidad de dosis de refuerzo no se ha establecido.

146

Vacuna conjugada contra meningococo C

La respuesta protectora contra infección por meningococo



C es del 91 al 100%. Es suficiente una dosis de esta vacuna por vía i.m. en adultos previamente vacunados o no con la vacuna polisacárida.

Puede utilizarse en caso de brotes epidémicos en esta población.

Vacunas tetravalentes

Tipos y composición de las vacunas

Las vacunas meningocócicas conjugadas de polisacárido–proteína tetravalente se encuentran disponibles para su utilización a partir de los nueve meses o de los dos meses de edad (según fabricante y licencia).

- Antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico: la dosis de 0,5 ml contiene 4 µg de cada polisacárido capsular conjugados con el toxoide diftérico.
- Antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico: está preparada con 5 mcg de cada polisacárido capsular, conjugado con el toxoide tetánico. Dosis 0,5 ml.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Al mes de completado el esquema de vacunación, las vacunas producen una respuesta de anticuerpos bactericidas séricos adecuada en el 98–100% de los casos. Además, reducen la portación nasofaríngea del meningococo y tienen efecto de inmunidad de rebaño. La inmunogenicidad de la vacuna antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con CRM197 no es inferior a la vacuna antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico. La efectividad de ambas vacunas a los 4 años es del 80% al 85%.

Tabla 2.2.

Dosis, vía de administración y necesidad de refuerzos en adolescentes y adultos de vacunas conjugadas

Vacunas	Adolescentes	Adolescentes y adultos con factores de Riesgo*	Personal de salud expuesto	Viajeros. Por lo menos 10 días previos al viaje	Adolescentes y Adultos en brotes	Post exposición dudosa su utilidad transcurridas 4 semanas tras el comienzo de la enfermedad
Mono-valente conjugada C					1 dosis IM	1 dosis IM en no vacunados o más de 1 año de dosis previa
Cuadri-valentes conjugadas	Dependiendo de endemicidad. 1 dosis entre 11 y 12 años. Refuerzo: 1 dosis a los 16 años. Alternativas. <i>1 dosis primaria entre 12–15 años</i> <i>Refuerzo: 1 dosis 16–18 años</i> <i>Dosis primaria a los 16 años.</i> <i>No refuerzo.</i>	2 dosis administradas con dos meses de separación Refuerzo cada 5 años si persiste el riesgo	1 dosis Refuerzo a los 5 años si el riesgo persiste	1 o 2 dosis acorde al huésped Refuerzo a los 5 años si persiste el riesgo	1 o 2 dosis IM acorde al huésped	No vacunado o no vacunado correctamente, iniciar/completar acorde a huésped, 1 dosis IM si han pasado más de 5 años post vacunación

* deficiencia persistente de componentes del complemento (por ejemplo, C5–C9, properidín, el factor H, D), asplenia funcional o anatómica, VIH.

No se recomienda la vacunación sistemática de las personas sanas mayores de 21 años a menos que se expongan a riesgo.



Efectos adversos

Los efectos secundarios vacunales más comunes son náuseas, cefalea, mareo, reacciones locales y fiebre. Las reacciones anafilácticas y otros efectos adversos graves son infrecuentes.

No se ha confirmado ningún caso de fallecimiento relacionado directamente con la vacunación.

Indicaciones de Vacunas conjugadas

La introducción en el Calendario de Inmunización para vacuna contra meningococo en menores de 2 años no será tratada en este manual. La recomendación de OMS es que la misma debería ser incorporada en países de endemicidad media y alta.

Para adolescentes y adultos API recomienda:

- En países donde la incidencia es baja (< 2 casos/ 100.000 habitantes) se deberán vacunar los grupos con factores de riesgo (personal de laboratorio, reclutas militares, dormitorios escolares, personas con asplenia funcional u orgánica o déficit de complemento, fístulas de LCR, implante coclear, viajeros a áreas endémicas o con brotes epidémicos, considerar en personas con VIH).
- En países donde la incidencia es media o alta, se deberán vacunar los adolescentes en edades comprendidas entre 11 a 21 años (ver tabla 2.2).

Indicaciones en otras poblaciones

- *Embarazadas o mujeres en período de lactancia*: si bien no se ha establecido su inocuidad, no están formalmente contraindicadas y deben considerarse en casos de riesgo.
- *Pacientes inmunocomprometidos* (HIC): pueden aplicarse

en caso de presentar factores de riesgo o en brotes o área de moderada o alta endemicidad. Tanto los pacientes con VIH, trasplantados o con inmunosupresión por drogas pueden recibirla (ver capítulo correspondiente).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a algunos de los componentes de la vacuna y procesos febriles (temperatura mayor de 38 °C en las 24 horas antes de la vacunación) o enfermedades agudas graves, que impliquen compromiso del estado general.

En embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, si bien no se ha establecido su inocuidad, no están formalmente contraindicadas en casos de riesgo.

Precauciones

Se recomienda postergar la administración de la vacuna si la persona presenta fiebre de más de 38 °C, enfermedad aguda, trombocitopenia o cualquier alteración de la coagulación.

Uso simultáneo con otras vacunas

Pueden administrarse junto con otras vacunas, pero en sitios anatómicos separados. Las vacunas conjugadas no son compatibles actualmente con la vacuna antimeningocócica B, por lo que no deben utilizarse en simultáneo hasta conocer los resultados de los estudios de compatibilidad que están en marcha. En caso de tener que administrar ambas se deben aplicar por lo menos con *dos (2) semanas de diferencia*.

Conservación

Son vacunas estables si se conservan a entre 2 y 8 °C; no de-

ben congelarse y hay que evitar la exposición a agentes físicos como luz solar intensa, calor y radiaciones. Estuches con 5 viales monodosis.

Vacunas recombinantes contra meningococo B

Tipo y composición de las vacunas

Existen actualmente dos vacunas disponibles frente a la enfermedad invasora por meningococo B. Cada vacuna fue desarrollada con un enfoque diferente. Ambas generan anticuerpos protectores.

- *Vacuna bivalente*: es una vacuna que incluye la lipoproteína de superficie fHbp (factor H bindingprotein) y GNA1870, de cada subfamilia de meningococo B (factor H binding protein o factor H de ligación proteico). El fHbp es una molécula expresada en la superficie bacteriana de más del 97% de las cepas B en cantidad variable durante procesos invasores y colonización faríngea. Aún no está disponible en países de América Latina.
- La *vacuna tetraantigénica* frente al meningococo B (4CMenB): está compuesta por cuatro componentes, tres proteínas obtenidas por una tecnología denominada vacunología reversa o inversa que consiste en la identificación desde el genoma de la bacteria y una vesícula de proteínas de membrana externa que contiene mayoritariamente una proteína PorA.

Inmunogenicidad

- *Vacuna bivalente*: 83,9% de los sujetos mayores de 10 años presentaron una buena respuesta inmunogénica al componente hSBA de las cuatro cepas estudiadas de meningococo B (que son diferentes de la cepa incluida en la vacuna), al mes de la aplicación de la serie de tres dosis.

- *Vacuna cuadrivalente*: la inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos, con el esquema de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno u dos meses mostraron respuestas inmunes similares, tanto en adultos como en adolescentes. Después de la vacunación, un alto porcentaje de pacientes eran seropositivos y los títulos de hSBA aumentaron hasta cuatro veces independientemente del estado previo a la vacunación.

Eficacia y efectividad

La eficacia clínica de ambas vacunas no se evaluó mediante ensayos clínicos, se dedujo demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos d, estableciéndose en base a la inmunogenicidad generada y mediante parámetros subrogados de protección, obteniéndose una respuesta adecuada en los distintos grupos de edad ensayados.

En estos momentos se desconoce la efectividad de las vacunas, la persistencia de los niveles protectores de anticuerpos a medio y largo plazo y su trascendencia en la práctica clínica.

Efectos adversos

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentes son: dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea, que se resuelven dentro de los 3 a 7 días. Las vacunas contra el meningococo B son más reactogénicas que otras vacunas aplicadas en adolescentes como VPH y Tdap (especialmente dolor en el sitio de aplicación). Las reacciones adversas severas son inusuales con ambas vacunas.



Indicaciones

Cada país deberá evaluar la necesidad de su implementación teniendo en cuenta las condiciones epidemiológicas locales. Se tendrán en cuenta las mismas consideraciones realizadas para A, C, W, Y.

Dosis, vías de administración y necesidad de refuerzos

Vacuna basada en 2 fHBP

Se aplica en 3 dosis i.m. desde los 10 años (> 0 y 6 meses o 0,1 a 2 meses y 6 meses).

Vacuna cuadrivalente

Se aplica en 2 dosis i.m. desde los 11 años separadas al menos un mes.

Para ambas vacunas no se ha establecido la dosis de refuerzo.

Contraindicaciones y precauciones

Al igual que con otras vacunas, no deben administrarse en el caso de que el paciente sufra enfermedad febril aguda grave, infecciones menores no son motivo para aplazar la vacunación.

En individuos inmunocomprometidos, la vacunación puede no provocar una respuesta de anticuerpos protectores. Tampoco existen datos sobre su uso en mayores de 50 años. Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica.

Lactancia: no hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y en sus hijos durante la lactancia.

Administración simultánea con otras vacunas

Pueden ser administradas simultáneamente (en diferente sitio de aplicación) con cualquiera de las siguientes vacunas: difteria, tétanos y tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, neumocócica conjugada, sarampión, paperas, rubéola, varicela.

Las vacunas conjugadas no son compatibles actualmente con la vacuna antimeningocócica B, por lo que no deben utilizarse simultáneamente hasta conocer los resultados de los estudios de compatibilidad que están en este momento en marcha. En caso de tener que administrar ambas, se deben aplicar por lo menos con dos (2) semanas de diferencia

Conservación

Ambas vacunas deben ser conservadas entre +2 y +8 °C.



Enfermedades neumocócicas.

Streptococcus pneumoniae, neumococo

M. THORMANN, J. FERIS

Agente, enfermedad y epidemiología

Streptococcus pneumoniae representa la causa más frecuente de muerte prevenible con vacunación en el adulto. La bacteria es un diplococo grampositivo, alfa hemolítico, catalasa negativo, provisto de cápsula polisacárida y de distribución universal. La transmisión de la bacteria es de persona a persona por gotitas provenientes del tracto respiratorio y menos frecuente por autoinoculación. Algunas condiciones ambientales favorecen la transmisión y la incidencia de enfermedad, entre ellas, las estaciones frías, las infecciones virales del tracto respiratorio y algunas comorbilidades como la inmunosupresión, las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas y renales crónicas, y la asplenia funcional o anatómica.

La colonización del tracto respiratorio superior es común, y la portación nasofaríngea es requisito para la invasión al individuo y para su transmisión. Aunque la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la forma más frecuente de presentación de las infecciones por el neumococo en la edad adulta, la enfermedad neumocócica invasiva (ENI; definida como el aislamiento de la bacteria de sitios estériles como la sangre, la pleura, el líquido cefalo raquídeo [LCR], etc.) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre las personas de edad. Así, la carga de la enfermedad neumocócica invasiva, ya sea medida en morbimortalidad y cos-

to o según el impacto, expresado como el número de años de discapacidad o muerte temprana (DALY), es muy alta en América Latina. La tasa de mortalidad global por neumonía neumocócica bacteriémica oscila entre 10 y 30%, y entre 16 y 37% por meningitis, siendo más elevadas en ancianos.

Vacunas

El polisacárido capsular es un componente esencial para las vacunas antineumocócicas. Están disponibles dos vacunas antineumocócicas para su utilización en los adultos, las cuales son subutilizadas. Una polisacárida de 23 serotipos (PPV23), otra conjugada de 13 serotipos (PCV13).

Vacuna polisacárida de 23 serotipos (PPV23)

La vacuna polisacárida ha sido utilizada por los países de la región durante décadas. Consiste en material capsular de los 23 serotipos responsables del 85–90% de las enfermedades neumocócicas.

Esta vacuna contiene por cada dosis (0,5 ml): 0,025 mg (25 µg) de cada uno de los siguientes 23 serotipos de polisacáridos purificados de *Streptococcus pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

Inmunogenicidad

La vacuna se caracteriza por generar una respuesta inmune T independiente, por lo que produce una pobre respuesta en niños menores de 2 años, no induce inmunidad de memoria ni protección de rebaño y la exposición a una segunda dosis de la vacuna no genera el efecto *booster* deseado (tolerancia).



La respuesta inmunogénica es edad y serotipo–dependiente, y luego de la vacunación, los niveles de anticuerpo serotipo–específico declinan entre los 5 a 8 años. La disminución es más rápida en ciertos grupos como los niños y huéspedes inmunocomprometidos.

Eficacia y efectividad

- La vacuna PPV23 ha demostrado ser efectiva en prevenir las infecciones invasivas por *S. pneumoniae*:
 - Global: 56%–81% en determinados estudios de casos y controles.
 - En pacientes inmunocompetentes mayores de 65 años.
 - En grupos de riesgo (diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], insuficiencia cardíaca congestiva, asplenia anatómica): 65%–84%.
- Para NAC no bacteriémica, su efectividad solo se ha podido demostrar en adultos jóvenes y sanos.
- En cuanto a la población inmunocomprometida, la eficacia y efectividad para NAC y ENI es sustancialmente menor que en la población inmunocompetente.

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacción alérgica severa con la vacunación previa.
- En el embarazo, aunque no existe experiencia sobre potenciales efectos teratogénicos, su aplicación debe evitarse. Su uso se limita a embarazadas con alto riesgo de infección neumocócica severa y siempre luego del primer trimestre.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son locales y en general leves (30–50%). Está descrita la reacción de Arthus (local) ante la revacunación. La fiebre se presenta raramente.

Uso simultáneo con otras vacunas

Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, como la antigripal (con la cual comparte indicaciones), pero siempre en sitios de aplicación distintos.

Presentación

La vacuna de polisacáridos 23 valente está disponible en envases monodosis y envases que contienen múltiples viales de 0,5 ml para aplicación intramuscular.

2

Vacuna conjugada PCV13

Esta vacuna contiene polisacáridos capsulares de los 13 serotipos de neumococo que causan 60–70% de las enfermedades neumocócicas del adulto (serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F), unidos covalentemente a una proteína no tóxica que es casi idéntica a la toxina de la difteria.

Dado que induce una respuesta T dependiente, origina una muy buena respuesta inmunogénica en niños menores de 2 años, por lo que puede aplicarse en esta población. Adicionalmente, su uso universal en niños (en los cuales la eficacia para prevenir la enfermedad neumocócica invasora causada por un serotipo contenido en la vacuna es de 95%) ha resultado en disminución de su portación nasofaríngea, con reducción de la enfermedad neumocócica en los adultos como efecto rebaño. Por ejemplo, en EUA en todos los grupos de adultos, la ENI por los serotipos 19A y 7F declinaron en 58–72% desde la implementación de PCV13 en niños.



Inmunogenicidad

Adultos no inmunocomprometidos

Estudios de inmunogenicidad que miden anticuerpos funcionales no han demostrado inferioridad de PCV13 para ningún serotipo en común y superioridad para la mayoría de los serotipos en común, comparada con PPV23.

En adultos de 60 a 64 años de edad, las concentraciones de anticuerpos funcionales a un año de la vacunación son mayores después de PCV13 comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de PPV23 para 8 de los 12 serotipos en común. Adicionalmente, en adultos mayores de 70 años de edad vacunados previamente con PPV23 cinco o más años antes, la vacunación con PCV13 mejoró la respuesta inmune en comparación con la revacunación con PPV23.

También otorga mayor respuesta inmunogénica para los serotipos comunes con PPV23 cuando se administra en primer lugar PCV13 y luego PPV23.

Inmunocomprometidos

- Cuatro estudios de inmunogenicidad llevados a cabo en EUA y Europa, demostraron inmunogenicidad comparable de 1 dosis de PCV7 en pacientes VIH con CD4 > a 200 células/mm³ con respecto a 1 dosis de PPV23. La respuesta inmunogénica aumentaba si PCV7 se administraba seguida luego de PPV23 en esta población.
- El estudio Cordonnier C y col. que un régimen de 4 dosis de PCV13 produce un título de anticuerpos en trasplante de precursores hematopoyéticos comparable al obtenido con una sola dosis de PCV13 en adultos inmunocompetentes. La dosis de PPV 23 permitiría aumentar el espectro de cobertura de serotipos.

Eficacia

Adultos no inmunocomprometidos

El estudio *Community Acquired Pneumonia Immunization Trials in Adults* (CAPITA), con la participación de 84.496 adultos mayores de 65 años mostró:

- La eficacia de la vacuna de PCV13 en la prevención de un primer episodio confirmado de NAC de tipo vacunal confirmado (TV) en un 45,6%.
- La eficacia de la vacuna en la prevención de un primer episodio confirmado no bacteriémico/no invasivo (NB/NI) de NAC neumocócica en un 45,00%.
- La eficacia de la vacuna en la prevención de un primer episodio ENI de TV en 75,00%.

Inmunocomprometidos

Los resultados del estudio con vacuna conjugada 7 valente (VCN7) que contiene los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* permitió demostrar reducción en la tasa de enfermedad invasiva comparada con PPV 23 en población que vive con VIH. Eficacia (74%).

Efectos adversos y seguridad

La mayoría de los efectos adversos asociados a PCV13 son locales (dolor en el sitio de aplicación). En el embarazo debe evitarse aunque no existe experiencia sobre potenciales efectos teratogénicos en esta población. Debe restringirse a situaciones de alto riesgo de infección neumocócica severa y siempre luego del primer trimestre de embarazo.

PCV13 es segura en poblaciones geriátricas y puede administrarse con las vacunas inactivadas contra la influenza en distinto sitio.

Presentación

La vacuna PCV13 está disponible en envases monodosis para su aplicación por vía intramuscular.

Indicaciones para el uso de PCV13 y PPSV23. Recomendaciones de API

- a) **Paciente inmunocomprometido de cualquier edad o con otras condiciones que se detallan:** VIH, oncológicos, hematoológicos, asplenia, tratados con corticoides altas dosis o biológicos, trasplantados de órgano sólido, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, implante coclear.
- **Pacientes naive (no vacunado previamente con ninguna vacuna neumocócica):** una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPV 23 a los 2 (dos) meses como intervalo mínimo. Administrar otra dosis de PPV 23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).
 - **Pacientes previamente vacunados con PPSV23:** una dosis de PCV13 al menos un año después de la administración de PPSV23. Administrar una segunda dosis de PPV 23 luego de 1 año de la PCV13 y a los 5 años de la PPV 23 si no la ha recibido previamente (dos dosis en total previo a los 65 años). Una última dosis de PPV 23 a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).
 - **Receptores de trasplante de células hematopoyéticas:** tres dosis de PCV13 separadas por al menos un mes cada una, comenzando 3 a 6 meses post trasplante. Se puede administrar una cuarta dosis de PCV13 a los 6 meses de la tercera dosis de PCV 13 en caso de enfermedad de injerto contra huésped. En todos los recep-

tores se debe administrar una dosis de PPV 23 a los 2 meses de la última dosis de PCV 13.

- b) **Paciente mayor de 60 años:** PCV13 + PPV 23, doce meses después. Si ya fue vacunado con PPV 23, esperar doce meses para colocar PCV13.
- c) **Personas entre 18 y 60 años con enfermedades crónicas no inmunosupresoras:**
- Personas con una comorbilidad: Una dosis de PPV23. y repetir a los 60 años
 - Personas con más de una comorbilidad: una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPV 23 a los 2 meses como espacio mínimo. Administrar otra dosis de PPV23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).

2

Comentario: *esta recomendación se basa en los datos que muestran un riesgo incrementado de ENI, neumonía neumocócica y neumonía de todas las causas en pacientes con dos o más comorbilidades, y que es similar a los huéspedes inmunocomprometidos.*

Tener en cuenta la vigilancia epidemiológica a futuro de los serotipos circulantes en países con vacunación universal y altas tasas de cobertura con PCV13 en niños.



Poliomielitis. Poliovirus

E. SAVIO

Epidemiología, agente y enfermedad

La poliomiелitis fue una enfermedad endémica en la primera mitad del siglo XX a nivel internacional. Predomina en niños, pero también hay adultos que pueden enfermar, como:

- quienes ingresan a áreas endémicas,
- personal de salud en contacto con pacientes en áreas de endemidad o de brotes,
- personal de laboratorio que trabaja con muestras que contienen el virus.

Todos estos adultos deben ser vacunados.

América fue la primera región en el mundo declarada libre de polio en el año 1994 gracias a la alta cobertura vacunal lograda en los niños y a la vigilancia epidemiológica. El último caso de polio salvaje sucedió en setiembre de 1991. A nivel internacional, poliovirus 2 se erradicó en 1999 y la última notificación de enfermedad por poliovirus 3 se registró en 2012.

Recientemente, la enfermedad estaba confinada a Afganistán, Pakistán y África Central. En 2013 comenzó una expansión de dicha enfermedad hacia otros territorios. En mayo de 2014, el Comité de Emergencia de la OMS emitió el anuncio de situación de emergencia sanitaria mundial al verificar que la enfermedad estaba ya presente en diez países. Desde junio de 2014 se habían registrado casos en Afganistán, Pakistán, África Central (desde Guinea Ecuatorial hasta Camerún) y en Siria e Irak en Cercano Oriente. La mayor parte de los casos que se estaban registrando a nivel mundial

se originaban en la propagación del virus por adultos infectados en áreas endémicas. La situación epidemiológica cambió nuevamente en 2015, estando restringida actualmente a Afganistan, Pakistan y Nigeria. No hay circulación actual de PV 2 ni transmisión sostenida de PV2 vacunal.

Este nuevo y cambiante escenario epidemiológico experimentado en la década en curso modificó las condiciones de vacunación para personas que viajen hacia áreas endémicas, así como para los residentes en áreas endémicas que viajen hacia el exterior.

El agente es el poliovirus, un enterovirus del grupo C que comprende los serotipos 1, 2 y 3 (PV 1, PV 2, PV3). Se transmite por vía fecal–oral o por contacto con secreciones nasales u orales, penetrando en células de boca, nariz o de orofaringe. Durante una a dos semanas se da el periodo de incubación mientras el virus se replica en el tejido linfático gastrointestinal.

El 90–95% de estas infecciones son asintomáticas. En otros casos hay formas mínimas dadas por fiebre, malestar general, cefaleas y náuseas. Algunas de estas personas progresan hacia una diseminación del poliovirus al sistema nervioso central, sea por vía de viremia o por transporte axonal retrógrado desde el músculo hacia la médula y el cerebro. Condiciona parálisis de fibras musculares. Cursa con parálisis flácida de varios grupos musculares, hiporreflexia y puede progresar a la insuficiencia respiratoria. Determina una mortalidad de 4 a 6% y severas secuelas.

Vacunas disponibles y sus características

J. Salk generó la vacuna de polio inactivada (IPV) en 1952, la que comenzó a usarse en 1954 en niños, contando con



80–90% de eficacia. En 1960 se contaba con la vacuna oral inactivada (OPV), creada por Sabin. La administración de esta puede causar polio en una de cada 2,5 millones de dosis administradas, así como originar brotes de polio vacunal o portación de poliovirus en inmunodeprimidos.

Por esta razón, entre otras, se tendió en los últimos años a remplazar el uso de OPV por IPV.

Vacunas orales

La vacuna trivalente antipolio oral internacionalmente tiende a ser sustituida por el uso de IPV y bOPV.

Como ventajas, tiene un costo accesible, es de fácil aplicación y genera inmunidad local en el intestino y buena respuesta humoral. Su desventaja es la potencial capacidad de inducir polio paralítica. Debe considerarse como una desventaja de su uso el hecho de que, aunque raramente, al circular en poblaciones con baja cobertura vacunal, puedan ocurrir mutaciones y generarse virus derivados del contenido en la vacuna, capaces de originar brotes de polio.

Desde abril 2016, rige la recomendación de OMS de sustituir OPV trivalente (tOPV) por OPV bivalente (bOPV). Esto obedece en parte que en zonas endémicas circula PV 1 y en menor escala un poliovirus relacionado genéticamente al tipo salvaje 2, habiéndose certificado la erradicación de PV2 en 2015 y no habiendo evidencias de PV3 desde 2012. Además, el componente 2 de la antipoliomielítica atenuada trivalente (tOPV) causa más del 80% de los casos de parálisis por poliovirus derivados de la vacuna (VDPV), aproximadamente el 40% de los casos de parálisis asociada a la vacuna (PAV) e interfiere con la respuesta inmune a los poliovirus-vacunales (PVV) de tipo 1 y 3 contenidos en la tOPV. Una

vez que todos los países estén administrando bOPV, las dosis remanentes de tOPV serán destruidas.

Vacuna inactivada

Está constituida por una suspensión con los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus cultivado en células Vero, purificados e inactivados con formaldehído. Es de elección para aplicar en países libres de polio, como sucede en América desde 1994, luego de la certificación de la OMS. Proporciona una buena inmunidad humoral y es equivalente a OPV en cuanto induce inmunidad en la cavidad oral, siendo ambas vacunas igualmente efectivas para disminuir la transmisión oral–oral. Como potenciales desventajas, se señalan su mayor costo, el requerimiento de la vía parenteral para su aplicación y la no prevención de la replicación.

Cada dosis de 0,5 ml contiene 40 UD de poliovirus tipo 1, 8 UD de tipo 2 y 32 UD de tipo 3. Puede contener trazos de neomicina, polimixina B y estreptomina. En este capítulo solo haremos referencia a IPV utilizada en adultos y no a otras vacunas en las que se asocia IPV con otros antígenos para prevenir diversas enfermedades, usadas en niños en algunos países.

Inmunogenicidad y eficacia

Luego de dos dosis de IPV, se obtienen anticuerpos neutralizantes a títulos elevados en 94–100% de los vacunados, y luego de la tercera dosis, en 99–100%. Los niveles protectores pueden persistir de por vida.

Efectos adversos

Con IPV los efectos adversos son leves, pudiendo presentarse



rubor y dolor en el sitio de inoculación por un período breve. Es una vacuna segura, con la que no se registran efectos adversos severos.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Dosis: 0,5 ml, vía intramuscular. Tienen indicación los viajeros a áreas endémicas, así como personal de salud que asiste pacientes con poliomielitis y personal de laboratorio que potencialmente pudiese manipular muestras de poliovirus.

Esquema de administración en adultos

1. Una dosis de IPV en las semanas 0, 4–8 y al mes 6 o 12 de la segunda dosis si la persona nunca recibió previamente vacunación antipoliomielítica. Si se requiere obtener protección en forma más rápida antes del viaje en adultos no vacunados previamente, puede recurrirse:
 - Una dosis de IPV cada cuatro semanas si hay más de ocho semanas disponibles antes del viaje.
 - Una dosis de IPV si el viaje se inicia en menos de cuatro semanas.
 - Dos dosis de IPV, una cada cuatro semanas, cuando el viaje se iniciará entre las cuatro y las ocho semanas
2. Una dosis de IPV si había recibido vacunación completa en la infancia.

Contraindicaciones

IPV contiene trazas de polimixina B, neomicina y estreptomina. El antecedente de reacción anafiláctica a neomicina o polimixina B puede contraindicar la vacuna.

No se le puede administrar OPV a un niño que conviva con personas inmunosuprimidas.



Conservación

IPV debe conservarse refrigerada entre +2 y +8 °C.

2



Rabia

L BAVESTRELLO, R. VERGARA FISHER

Enfermedad

La rabia, también denominada hidrofobia, es una enfermedad zoonótica (enfermedad infecciosa viral transmitida por un animal que está sufriendo la enfermedad). Los animales que principalmente han reportado casos de rabia son: perros, murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros. La mayoría de los casos transmitidos por perros se han producido en poblaciones vulnerables y con malas condiciones de vida y de trabajo.

Agente etiológico

El agente etiológico responsable del proceso es un virus de tipo ARN lineal y cadena simple, no segmentado, con polaridad negativa y morfología baciliforme o filamentosa

El virus de la rabia pertenece al orden Mononegavirales, familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*, que infecta a numerosos animales domésticos y salvajes, especialmente mamíferos. El virus es muy sensible a solventes orgánicos, desinfectantes, calor y pH.

Se describen varios genotipos dentro del género.

Epidemiología

Hay rabia en más de 150 países y territorios. Cada año mueren por esta enfermedad más de 55.000 personas, principalmente en Asia y África. El 40% de las personas mordidas por animales presuntamente rabiosos son menores de 15 años. En la gran mayoría de los casos fatales de rabia humana, los

perros han sido la fuente de infección. Cada año más de 15 millones de personas en todo el mundo reciben tratamiento profiláctico post-exposición con la vacuna, para prevenir la enfermedad. Se calcula que de este modo se previenen cientos de miles de muertes anuales por rabia. La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida, pero más del 95% de las muertes humanas se registran en Asia y África.

Los perros y gatos son los principales huéspedes y transmisores de la rabia (rabia urbana). La presencia de virus rábico en murciélagos puede causar casos esporádicos de rabia en animales domésticos e incluso en el hombre, constituyendo un problema de salud pública. Los murciélagos son la principal fuente de infección en Estados Unidos y Canadá

La rabia del murciélago se ha convertido en una amenaza para la salud pública en Australia, América Latina y Europa Occidental. Sin embargo, en estas regiones el número de muertes por rabia transmitida por murciélagos es pequeño en comparación con las provocadas por mordeduras de perros infectados. Los casos mortales en humanos por contacto con zorros, mapaches, mofetas, chacales, mangostas y otros huéspedes carnívoros salvajes infectados son muy raros.

A pesar de que las evidencias muestran que el control de la rabia canina mediante programas de vacunación en animales y la eliminación de los perros callejeros pueden reducir la incidencia de rabia en los seres humanos, la exposición a perros rabiosos es todavía la causa de más del 90% de las exposiciones a la rabia y más del 99% de las muertes por esta enfermedad en personas de todo el mundo.

La región de las Américas tiene el conocimiento y las herramientas necesarias para la eliminación de la rabia transmi-



tida por perros, lo cual ha sido demostrado por una notable disminución de la incidencia de los casos de rabia humana y canina en gran parte de las Américas en los últimos 30 años.

En los últimos años la rabia transmitida por perros se detectó en Bolivia, Brasil, Guatemala, Haití, Perú y República Dominicana. Los últimos casos se concentran en la periferia de ciudades y en zonas de frontera internacional y se relacionan con la pobreza y ambientes desfavorecidos.

Por otro lado, en los últimos años la rabia humana transmitida por animales silvestres es considerada como un problema de salud pública en las Américas. Los reservorios animales más importantes de rabia silvestre en la Región son la mangosta (Cuba y la República Dominicana), murciélagos insectívoros y fructíferos (Chile), y los murciélagos hematófagos (Brasil, Ecuador y Perú). Brasil, Ecuador y Perú son los países de la Región que han notificado más casos de rabia humana de origen silvestre.

Mecanismo de transmisión

La transmisión al ser humano se produce por mordeduras o arañazos profundos de un animal infectado. También se describe la transmisión por contacto directo de material infeccioso (generalmente saliva) con mucosas o heridas cutáneas recientes. Aunque menos frecuente, se ha descrito en circunstancias especiales la transmisión aerógena a través de aerosoles inhalados con una elevada concentración de virus en suspensión, generalmente en cuevas donde habitan numerosos murciélagos en los que una considerable proporción se encuentran infectados, dado que el agente puede ser excretado por la orina.

Patogénesis

El período de incubación de la rabia en las especies humana y animal es largo y variable, normalmente entre 20 y 90 días; sin embargo, en los seres humanos este período puede, en raros casos, durar más de un año. Luego de la mordida, por un animal infectado, la saliva conteniendo el virus de la rabia se inocula en los tejidos y músculos subcutáneos. Estudios han demostrado que el transporte axonal del virus de la rabia ocurre exclusivamente en el sentido retrógrado. La infección cerebral ocasiona cambios de comportamiento, probablemente debido a la infección de neuronas en áreas límbicas. Hay una diseminación del virus de la rabia distante del SNC (diseminación centrifuga) por vías neuronales, particularmente involucrando al sistema nervioso parasimpático, que es responsable por la infección de las glándulas salivares, de la piel, del corazón y de una variedad de otros órganos. El virus de la rabia infeccioso es secretado en la saliva de vectores de la rabia, lo que se configura importante para la transmisión para otros reservorios.

Clínica

Las primeras manifestaciones son la fiebre, que a menudo se acompaña de dolor o parestesias luego se produce una inflamación progresiva del cerebro y la médula espinal que acaba produciendo la muerte.

La enfermedad puede adoptar dos formas. En la primera, la rabia furiosa, con signos de hiperactividad, excitación, hidrofobia y, a veces, aerofobia, la muerte se produce a los pocos días por paro cardiorrespiratorio. La otra forma, la rabia paralítica, representa aproximadamente un 30% de los casos humanos y tiene un curso menos dramático y generalmente



más prolongado que la forma furiosa. Los músculos se van paralizando gradualmente, empezando por los más cercanos a la mordedura o arañazo. El paciente va entrando en coma lentamente, y acaba por fallecer. A menudo la forma parálitica no se diagnostica correctamente, lo cual contribuye a la subnotificación de la enfermedad.

Los primeros síntomas de la rabia pueden ser muy similares a los de la influenza o gripe, como debilidad o malestar general, fiebre o dolor de cabeza. Estos síntomas pueden durar varios días. También pueden presentarse malestar, punzadas o picazón en el sitio de la mordedura, y en días evolucionar a síntomas de disfunción cerebral, ansiedad, confusión y agitación. Conforme avanza la enfermedad, la persona puede presentar delirios, comportamiento anormal, alucinaciones e insomnio. El periodo agudo de la enfermedad termina normalmente después de 2 a 10 días. Una vez que aparecen los signos clínicos de la rabia, la enfermedad es casi siempre mortal y por lo general, el tratamiento es de apoyo.

Diagnóstico

No se dispone de pruebas para diagnosticar la infección por rabia en los humanos antes de la aparición de los síntomas clínicos.

El diagnóstico sólo se puede confirmar mediante pruebas de laboratorio, preferiblemente realizadas post mortem en el sistema nervioso central retirado del cráneo. La enfermedad se diagnostica observando las partículas fluorescentes específicas del virus en muestras de biopsia de cerebro, por el aislamiento de virus de la saliva del paciente por la presencia de anticuerpos antirrábicos en suero o LCR en pacientes no inmunizados. Dentro del diagnóstico epidemiológico, la

Inmunoglobulinas antirrábicas (suero antirrábico) de origen humano

Nombre comercial	Hyper RAB® S/D	Imogam Rabies® – HT
Laboratorio	Talecris Biotherapeutics	Sanofi Pasteur
Producto	Inmunoglobulina humana	Inmunoglobulina humana
Composición	Solución estéril de Inmunoglobulina antirrábica (15–18% de proteína) preparado de un grupo de voluntarios hiperinmunizados con vacuna antirrábica. Sin preservantes	Solución estéril de Inmunoglobulina antirrábica (10–18% de proteína) preparado de plasma venoso, obtenido de voluntarios inmunizados con HDCV ¹ . Sin preservantes
Otros ingredientes	Glicina	Glicina 22.5 mg, Cloruro de Sodio 1 mg.; Agua para inyección 1 mL
Indicación	Profilaxis post-exposición	Profilaxis post-exposición
Edades	Todas las edades	Todas las edades
Dosis	20 UI/ Kg de peso corporal	20 UI/ Kg de peso corporal
Vía de administración	Administración IM	Administración IM
Presentación	Vial de 2 mL – 300 UI (150 UI/mL) Vial de 10 mL – 1,500 UI (150 UI/mL)	Vial de 2 mL – 300 UI (150 UI/mL) Vial de 10 mL – 1,500 UI (150 UI/mL)

2

OMS recomienda el estudio de tres sitios diferentes del SNC del animal aparentemente causante.

No existe una terapia específica establecida para pacientes humanos con rabia.



Prevención

Inmunoglobulinas antirrábicas humanas (HRIG) y equinas (ERIG)

La inmunización pasiva o suero antirrábico se aplica a pacientes expuestos que no fueron previamente vacunados. Estos sueros son producidos localmente en muchos países. El suero antirrábico de origen humano o inmunoglobulina humana, de tipo IgG, es obtenido purificando un pool de plasma de donantes inmunizados con vacuna antirrábica. Es policlonal y contiene otros anticuerpos. Se están desarrollando anticuerpos monoclonales. El suero de origen equino es seguro y de bajo costo. La inmunoglobulina antirrábica humana se inyecta de inmediato en el área de la mordedura, ataca el virus y reduce la velocidad o detiene la progresión viral a través de los nervios. El tiempo y la capacidad del paciente para responder con una buena respuesta inmune es clave para la supervivencia del paciente.

Vacunas

Las vacunas actuales consisten en virus inactivados cultivados en líneas celulares y vacunas de huevos embrionados. Ellas se consideran seguras y bien toleradas

Vacunas en cultivo celular (CCV)

- Vacuna de células diploides humanas (HDCV), contiene cepa de virus de la rabia Pitman – Moore L503 o Flury, cultivado en células MRC– 5, células diploides, se concentra por ultrafiltración y se inactiva con β – propiolactona. Esta vacuna está autorizada para uso intramuscular. No contiene ningún conservante o estabilizante.
- Vacuna de células de embrión de pollo purificada

Vacunas antirrábicas de cultivos celulares comercialmente disponibles en la región

Nombre comercial	Imovax®	Verorab®	RabAvert/ Rabipur®
Laboratorio	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	Novartis
Tipo de vacuna	Virus inactivado	Virus inactivado	Virus inactivado
Composición	Cepa PM-1503-3M Células diploides humanas (MRC-5) Inactivadas en Beta-propionolactona Contenido antigénico $\geq 2,5$ UI	Cepa Wistar Rabies PM/WI 38-1503-3M) Células Vero Inactivada en Beta-propionolactona Contenido antigénico $\geq 2,5$ UI	Cepa Flury LEP Fibroblastos de embrión de pollo purificado Inactivados en Beta-propionolactona Contenido antigénico ≥ 2.5 UI
Excipientes y contaminantes	Albúmina (< 100mg), Neomicina (< 150 mcg) y Rojo de Fenol (20 mcg)	Albúmina, Maltosa	Poligelina (< 12 mg), albúmina sérica humana (< 0,3 mg), glutamato de Potasio (1 mg), EDTA sodio (0,3 mg), ovoalbúmina (< 3 ng), neomicina (< 1 mcg), clorotetraciclina (< 20 ng), anfotericina B (< 2 ng)
Indicación	Profilaxis Pre exposición y post exposición	Profilaxis Pre exposición y post exposición	Profilaxis Pre exposición y post exposición
Edades	Todas las edades	Todas las edades	Todas las edades
Dosis	1 mL	0,5 mL	1 mL
Vía de administración	Administración IM	Administración IM	Administración IM
Esquema Pre exposición	Serie primaria: días 0, 7, 21 o 28 Refuerzos periódicos	Serie primaria: días 0, 7, 21 o 28 Refuerzos periódicos	Serie primaria: días 0, 7, 21 o 28 Refuerzos periódicos
Esquema Post exposición en vacunados	Días 0 y 3 No necesita inmunoglobulina	Días 0 y 3 No necesita inmunoglobulina	Días 0 y 3 No necesita inmunoglobulina
Esquema Post exposición en no vacunados	Días 0, 3, 7, 14, 28 Necesario Inmunoglobulina	Días 0, 3, 7, 14, 28 Necesario Inmunoglobulina	Días 0, 3, 7, 14, 28 Necesario Inmunoglobulina



(PCECV), es una vacuna liofilizada estéril obtenida por el crecimiento de la cepa de virus de la rabia Flury LEP-25 en cultivos primarios de fibroblastos de pollo. El virus se inactiva con β – propiolactona, purificada y concentrada por centrifugación zonal.

- Vacuna antirrábica purificada de células Vero (PVRV), contiene la cepa Wistar inactivada y liofilizada de virus de la rabia, crece en cultivos de células Vero. Estos son inactivados por β – propiolactona y se purifican por ultracentrifugación.
- Vacuna de células renales de hámster Primaria (PHKCV), utiliza la cepa Beijing, se inactiva con formol y se adsorbe en hidróxido de aluminio. También contiene 0,01 % timerosal y 10 mg de albúmina humana.

Vacunas basadas en huevos embrionados (EEV)

- Vacuna de embrión de pato purificada (PDEV), utiliza células de embrión de pato como sustrato. Estas son inactivadas por β – propiolactona y se purifican por ultracentrifugación. PDEV contiene timerosal.

Profilaxis preexposición

Las personas que se consideran como grupo de alto riesgo requieren la profilaxis pre-exposición. Estos grupos incluyen a veterinarios, cuidadores de animales y los trabajadores de los laboratorios, personas cuyas actividades los ponen en contacto con el virus de la rabia o animales rabiosos, viajeros internacionales con probabilidades de entrar en contacto con animales con rabia. Todos estos grupos deben ser tratados con vacunas contra la rabia para evitar las posibilidades de infección repentina.

Inmunización Pre-exposición

VACUNA	DOSIS (ml)	NÚMERO DE DOSIS	ESQUEMA (días)	VÍA
HDCV, Imovax (Sanofi)	1.0	3	0, 7, y 21 o 28	i.m.
PCEC, RabA-vert (Novartis)	1.0	3	0, 7, y 21 o 28	i.m.

La serie primaria de profilaxis pre-exposición para adultos y adolescentes consta de una dosis de 1 ml o 0,5 ml (depende del tipo de vacuna) IM los días 0, 7 y 21 o 28. Las vacunas de la rabia no deben ser administradas en la región glútea, la respuesta inmune podría no ser satisfactoria. En el caso de mordedura de un animal con rabia en una persona que ha recibido la serie primaria, se deberá administrar dos dosis de vacuna con tres días de diferencia. En personas con riesgo continuo se recomienda un refuerzo al año luego de la serie primaria. Los títulos de anticuerpos se pueden medir a los 14 días del refuerzo. Un título de 130 UI indican la presencia de una seropositividad prolongada. Se debe evaluar frecuentemente a las personas con títulos bajos, a fin de mantener un valor de protección por encima de 10,5 IU.

2

Profilaxis post exposición

La profilaxis posexposición se basa en tres elementos:

- El lavado profuso de la herida.
- La administración de suero antirrábico.
- La inmunización activa.

El lavado de la herida tiene que ser con un volumen abundante de agua y jabón sin cepillar la herida. Luego que la herida ha sido lavada se debe decidir si se justifica la vacunación.



La decisión clínica se fundamenta en los siguientes factores:

1. Presencia de signos clínicos de rabia en el animal mordedor.
2. Cuando la mordedura no es cercana al cuello o en cara y si el animal mordedor es una mascota doméstica, como gato o perro, se puede observar por diez días. Si el animal permanece sano no es necesaria la vacunación de la víctima de la mordedura. Sin embargo, en áreas donde la rabia es enzoótica la profilaxis debe ser iniciada inmediatamente y sólo se descontinuaría si el animal permanece sano.
3. Si el animal mordedor es salvaje y ha sido sacrificado, el cerebro podría ser útil para examinar la búsqueda de signos de rabia. Los anticuerpos fluorescentes para detección de antígeno en cerebro son altamente sensibles y específicos.
4. Si un animal ha escapado o no se identifica, se aconseja vacunar.
5. Si el animal implicado es un murciélago, se debe vacunar.
6. La decisión de vacunar no se debe descartar por el hecho que el afectado haya provocado el ataque del animal mordedor.
7. La exposición de las membranas mucosas a secreciones de un animal con rabia no es de tanto peligro como una mordida, pero no se debe pasar por alto.
8. Casos especiales a considerar lo constituye el ingreso a cuevas de animales silvestres o áreas habitadas por murciélagos en los que podría considerarse el riesgo de inhalación.

Tratamiento del accidente por mordedura de animal con sospecha de rabia o contacto con murciélago sospechoso de rabia

Ver la tabla de la siguiente página.

Eventos adversos de las vacunas

Eventos adversos locales: Dolor, hinchazón, sensibilidad, coquecón, manchas eritematosas puede desarrollarse después del inicio del tratamiento antirrábico, desvaneciéndose en 6–8 horas y reapareciendo después de la dosis siguiente.

Vacunas en cultivos celulares y vacunas basadas en huevos embrionados

Eventos locales

- HDCV – reacciones locales leves, transitorias (por ejemplo, dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento, hinchazón e induración) entre 60 a 89,5% personas vacunadas. Dolor en el sitio de la inyección ocurre en 21 a 77% vacunados.
- PCECV – Similar, pero las reacciones locales son menos frecuentes que HDCV; se han observado con una frecuencia de 4% vacunados.
- PVRV – Similar, pero las reacciones locales son menos frecuentes que HDCV; se han observado en 7% vacunados en una evaluación de seguridad posterior a vacunación post-exposición.

Eventos adversos sistémicos

Las reacciones sistémicas se producen con menor frecuencia en comparación con las reacciones locales.

- HDCV – reacciones sistémicas leves, transitorias, que in-

Tratamiento del accidente por mordedura de animal con sospecha de rabia o contacto con murciélago sospechoso de rabia

ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN	CONDUCTA	ESQUEMA
Sin vacunación previa	<i>Limpieza de herida</i>	Lavado profuso de la herida con agua y jabón. De ser posible irrigar con Yodo povidona por acción vicrucida. No cepillar
	<i>Inmunoglobulina antirrábica</i>	Administrar 20 IU/Kg de peso corporal. Infiltrar alrededor de la herida y el remanente administrarlo IM. Considerar siempre una extremidad diferente de la que se aplicó la vacuna. No utilizar la misma jeringa con la vacuna. No exceder la dosis recomendada
	<i>Vacuna antirrábica</i>	Individuo sano: una dosis 1 ml o 0,5 ml los días 0,3,7 y 14 Inmunocomprometido: una dosis 1 ml o 0,5 ml los días 0,3,7,14, y 28
Con vacuna previa	<i>Limpieza de herida</i>	Lavado profuso de la herida con agua y jabón. De ser posible irrigar con Yodo povidona por acción vicrucida. No cepillar
	<i>Inmunoglobulina antirrábica</i>	No debe ser administrada
	<i>Vacuna antirrábica</i>	Administrar 1 ml IM los días 0 y 3

cluyen fiebre, cefalea, mareos y síntomas gastrointestinales que se han reportado entre 7–55,6% vacunados.

- PCECV – 15% vacunados reportaron síntomas generales.
- PVRV – reacciones leves y moderadas, poco frecuentes. Fiebre se observó en menos del 6% vacunados.

Eventos adversos graves

Los eventos adversos graves son poco frecuentes. Son más comunes con las vacunas de tejido nervioso que con CCEEV.

Recomendaciones

La prevención de la rabia humana debe ser un esfuerzo conjunto en el que participen los servicios veterinarios y los servicios de salud pública. Hay vacunas seguras y eficaces para prevenir la rabia tanto en los animales como en los humanos, antes y después de la sospecha de exposición a la rabia. Es fundamental actuar también sobre los reservorios, en especial sobre los animales domésticos.



Sarampión, rubéola y parotiditis

E. MOLLINEDO, G. MUÑOZ

Sarampión

Enfermedad

El sarampión es una enfermedad viral muy contagiosa y grave, con una incubación de 7 a 21 días, promedio 11 días. Habitualmente presenta las siguientes manifestaciones clínicas: fiebre, rinorrea, conjuntivitis y tos. Al cabo de tres días aparece un exantema maculopapular que se inicia en la cara y se distribuye en forma centrifuga a todo el cuerpo, se acompaña de un enantema bucal patognomónico (pequeñas manchas blancas en la mucosa de los carrillos) llamadas manchas de Koplik, los síntomas duran entre cuatro y siete días.

La mayoría de las muertes por complicaciones del sarampión suceden más frecuentemente en menores de 5 años y adultos de más de 20 años. Las complicaciones más graves son la ceguera, la encefalitis, la diarrea grave (que puede condicionar deshidratación), las infecciones del oído y las infecciones respiratorias severas, como la neumonía viral o bacteriana sobreagregada. Los casos graves son especialmente frecuentes en niños pequeños y malnutridos. Los infectados por VIH, también tienen mayor riesgo de desarrollar sarampión grave. En ellos la letalidad puede alcanzar hasta el 5–10% de los pacientes.

En los adultos las complicaciones son mucho más frecuentes que en los niños. En las mujeres embarazadas puede ser causa de aborto, mortalidad fetal y partos prematuros. Un recién nacido de madre que cursa sarampión puede presentar sarampión congénito en los diez días siguientes al naci-

miento, en estos casos el neonato puede evolucionar de la simple erupción a una neuropatía severa o una panencefalitis esclerosante subaguda.

El ser humano es el único huésped del virus, la fuente de infección la constituyen únicamente las personas enfermas con formas típicas o atípicas; no existen portadores sanos del virus y puede ser transmitido por un individuo infectado desde 4 días antes hasta 4 días después de la aparición del exantema. En pacientes inmunodeprimidos, la excreción del virus es más prolongada.

La transmisión ocurre fundamentalmente a través de la tos y los estornudos. La susceptibilidad es universal en personas que no han tenido la enfermedad y no han sido vacunadas. La inmunidad natural después de la enfermedad es sólida y suele durar toda la vida.

No existe a la fecha ningún tratamiento antiviral específico contra el virus del sarampión.

Agente etiológico

El virus del sarampión es un paramixovirus que puede permanecer viable durante 34 horas a temperatura ambiente. Es frágil a las variaciones extremas de temperatura, humedad, iluminación y se inactiva en contacto con la mayoría de los agentes desinfectantes.

Epidemiología

El sarampión sigue siendo endémico en muchos lugares como las regiones de África, Mediterráneo oriental y Europa que aún no han alcanzado la eliminación de esta enfermedad.

Antes de comenzar la vacunación masiva en 1980, el sarampión causaba cerca de 2.6 millones de muertes al año en



el mundo. En las Américas entre 1971 y 1979 ocasionó cerca de 101,800 muertes. El último brote endémico sucedió en el año 2002 en nuestra región y gracias a las campañas masivas de vacunación universal de los niños se logró llegar a la eliminación que se confirmó el año 2016. En los últimos años sucedieron brotes a partir de casos importados.

En Brasil, a partir de casos importados se observó un extenso brote entre 2013 y 2015 con 971 casos confirmados de sarampión, que predominaron en niños menores de 1 año, no vacunados. En Estados Unidos se han registrado brotes desde el año 2015, la mayoría de estos casos fueron parte de un gran brote multiestatal vinculado a un parque de diversiones en California, con casos distribuidos entre menores de un año y adultos.

El 27 de septiembre de 2016 la OPS–OMS declaró a la región de las Américas como la primera del mundo libre de sarampión. Para hacer esta declaración el Comité Internacional de Expertos esperó a que se presentaran las evidencias de la interrupción del brote de Brasil. Las Américas deben ahora fortalecer la vigilancia activa y mantener la inmunidad de su población a través de la vacunación para que se mantenga este logro en un mundo globalizado, siendo que el virus circula en otras regiones.

Rubéola

Enfermedad

La rubéola es una infección viral aguda, en general con una presentación sintomatológica leve en los niños. Durante el cuadro agudo es altamente contagiosa, se caracteriza por generar síntomas respiratorios leves (50% de los casos tienen presentación subclínica), adenopatías, predominantemente

retroauriculares, suboccipitales y cervicales, fiebre intermitente, exantema micropapular de corta duración y alteraciones sanguíneas de evolución benigna.

Su importancia en salud pública se debe a las consecuencias graves que puede condicionar la infección aguda en las mujeres embarazadas cuando es adquirida en los primeros meses del embarazo, porque puede causar muerte fetal o defectos congénitos que se engloban en el llamado “síndrome de rubéola congénita”.

Epidemiología

La rubéola causó brotes generalizados a lo largo de las Américas antes de la introducción de la vacuna SRP. Antes de la vacunación a gran escala contra la rubéola, se estima que cada año nacían entre 16.000 y más de 20.000 niños con síndrome de rubéola congénita en América Latina y el Caribe. En los Estados Unidos, unos 20.000 bebés nacieron con el síndrome de rubéola congénita durante el último mayor brote de rubéola (1964–1965).

En la región de las Américas se logró la eliminación de la circulación del virus de la rubéola desde 2009 gracias a la vacunación ampliada de SRP.

En abril de 2015, la Región de las Américas fue la primera del mundo en ser declarada por la OMS libre de transmisión endémica de rubéola.

Agente etiológico

La rubéola es producida por un virus ARN de la familia *Togaviridae* del género *Rubivirus*, la transmisión es fundamentalmente por vía aérea, la susceptibilidad es universal en personas sin vacunación y que no hayan tenido la enfermedad.



Parotiditis

Enfermedad

Llamada también fiebre o parotiditis urleana, es más conocida entre nosotros como paperas. Es una enfermedad endemo-epidémica aguda con fiebre, inflamación y dolor al tacto de una o más glándulas salivales, habitualmente la parótida, y menos veces las sublinguales o las submaxilares. Un 20–30% de los hombres pospúberes padece orquitis, que suele ser unilateral y en un 5% de las mujeres ovaritis. En el SNC puede producir meningitis aséptica, casi siempre sin secuelas y ocasionalmente encefalitis. En el 4% de los casos surge pancreatitis por lo regular leve. Otras complicaciones son sordera, neuritis, artritis, mastitis, nefritis, tiroiditis, pericarditis y riesgo de aborto en el primer trimestre del embarazo. La esterilidad es una secuela muy rara. La mortalidad por parotiditis infecciosa es de 1/10.000 casos, aproximadamente.

El reservorio es el ser humano y la transmisión se realiza por aerosoles y microgotas de saliva y por contacto directo con las personas infectadas.

El periodo de incubación de la enfermedad es de 2–3 semanas y el periodo de transmisión es desde seis a siete días antes de la parotiditis manifiesta hasta nueve días después de ella.

La inmunidad luego de una infección manifiesta o sibclínica suele ser permanente.

Epidemiología

El invierno y la primavera son las estaciones de mayor incidencia. Al igual que en el sarampión o la rubéola, desde que se generalizó el uso de vacuna triple vírica el descenso de la enfermedad ha sido muy marcado. Sin embargo aún suceden

brotos, sobre todo en comunidades cerradas, escuelas y dormitorios escolares donde hay contacto estrecho. Los brotes son mayores cuando hay baja cobertura vacunal, pero también se observan en vacunados con contacto cercano. Pero si se observan las tasas de ataque en grupos con baja cobertura vacunal versus alta cobertura vacunal se encuentra una mayor tasa de ataque en aquellos con menor cobertura. Es decir que la vacuna sigue mostrando su efectividad. Esto puede vincularse también posiblemente a una eficacia de la vacuna del 60–70% para una dosis y 70–90% para dos dosis y a una posible declinación de los títulos de anticuerpos con el tiempo.

Agente etiológico

El agente etiológico es un *Paramyxovirus*, virus RNA perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, cuyo reservorio es la persona enferma.

Vacunas disponibles

Vacunas trivalentes

Está constituidas por virus vivos atenuados obtenidos en cultivos en células de embrión de pollo. Todos los componentes de las vacunas triples víricas inducen anticuerpos protectores detectables (sarampión 96–98%, rubéola 90–95% y parotiditis 75–90%) con duración de veinte años o más. Sin embargo, los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo, pudiendo llegar a ser indetectables.

La inmunidad se refuerza al administrar una dosis de vacuna o por contacto con el virus salvaje. Las coberturas incompletas en nuestras regiones justifican la revacunación de algunos individuos.



Indicaciones, dosis y vías de administración

Si no se documenta antecedente de recepción previa de dos dosis de vacuna, los adultos deben recibir la vacuna SRP de la siguiente forma:

En adolescentes y adultos

- Las personas nacidas en 1957 y después pueden no ser inmunes. Deben recibir dos dosis en total (contabilizando las recibidas en la infancia), salvo contraindicación o documentación clínica confiable de haber padecido la enfermedad.
- Si ya recibieron la vacuna en un esquema de vacunación incompleto de una administración, deben recibir una dosis más.

En mujeres

- Es importante que tengan vacunación completa previa al embarazo. No puede ser administrada durante la gestación.

En personal de Salud

Debe documentar enfermedad previa o haber recibido dos dosis de SRP. De lo contrario, se administrará una o dos dosis.

Viajeros

Viajeros a zonas donde sarampión o rubeola es endémica o hay brotes deben asegurar dos dosis de SRP. Ante un brote o caso importado de sarampión se recomienda la administración de una dosis a los contactos en las primeras 72 horas.

Se administran 0,5 ml vía subcutánea en el área inferior externa de la región deltoides.

Efectos adversos

Entre las reacciones adversas se encuentran:

- Fiebre, usualmente debida al componente sarampión.
- Exantema transitorio, hasta en 4–5% de los vacunados.
- Trombocitopenia, complicación rara que puede presentarse hasta dos meses después de la vacunación (un caso cada 30.000 a 40.000 dosis).
- Artralgias y otros síntomas articulares. Están asociados al componente rubéola y son más frecuentes en adultos jóvenes.
- Reacciones alérgicas, erupciones y urticaria en el lugar de la inyección. Son poco importantes y tienen una frecuencia muy baja (aproximadamente 0,6 cada 100.000).
- En raras ocasiones pueden suceder síntomas característicos de rubeola, parotiditis o sarampión.
- La evidencia actual demuestra que no hay asociación entre la vacuna SRP y el autismo, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Guillain Barré.

2

Contraindicaciones

Se sugiere diferir la vacuna triple viral en presencia de enfermedad grave o fiebre alta.

Se contraindica en pacientes con historia de reacción anafiláctica grave a dosis previa o a alguno de los componentes.

Para personas con reacción anafiláctica al huevo, existe cada vez más evidencia de que pueden ser vacunadas normalmente derivándolas a un servicio de alergia. En los casos de verdadera contraindicación a la vacuna triple vírica cultivada en células de embrión de pollo, deberá utilizarse la vacuna bivalente Moruviraten® (Berna Biotech) que no contiene ni proteínas de huevo, ni neomicina ni gelatina hi-



drolizada, aunque debe tenerse en cuenta que no inmuniza contra la parotiditis.

Personas con inmunodeficiencias severas o terapia inmunosupresora, incluyendo los corticoides a altas dosis, no deben recibir SRP. Para reducir el riesgo de exposición de estos pacientes, deben ser vacunados sus contactos familiares susceptibles.

Personas infectadas por VIH pueden recibir la vacuna si presentan población linfocitaria ≥ 200 CD4/mm³. Las personas que reciben esteroides sistémicos a dosis superiores de 20 mg (equivalente de prednisona) o en días alternos por más de 14 días, deberían evitar la vacunación hasta un mes tras el cese de la terapia corticoidea. Las personas con tratamientos corticoides tópicos de larga duración también deberían evitarla.

Cuando se ha administrado inmunoglobulinas en altas dosis, se aconseja diferir por tres meses la vacunación, si se ha administrado sangre o derivados, se debe diferirla seis a siete meses. Si se requiere la aplicación de inmunoglobulinas después de la vacunación con triple viral, se debe esperar un mínimo de dos semanas.

Ante la presencia de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), puede ser prudente aplazar la administración de la vacuna si el episodio de trombocitopenia tuvo lugar en las seis semanas previas. Las personas con enfermedades hematológicas no deben recibir la vacuna mientras presenten la enfermedad o estén bajo quimioterapia, luego de 3 a 6 meses post quimioterapia dependiendo de cual recibe, y si está en remisión, en consulta con especialista puede considerarse su administración.

Los receptores de trasplante de órgano sólido deben

completar las dosis antes del trasplante dado que luego está contraindicada dado la terapia inmunosupresora que reciben. Los receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos no deben recibir vacunas vivas atenuadas por al menos dos años post trasplante. Luego y en consulta con especialista, si están en remisión y sin enfermedad de injerto versus huésped puede considerarse su administración.

La SRP no debe administrarse a mujeres embarazadas por el potencial riesgo de afectación fetal.

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con SRP y se debe evitar un embarazo durante un mes posterior a la administración de la vacuna. Sin embargo, si una mujer embarazada es vacunada en forma inadvertida, no es indicación de terminación del embarazo dado que no se han encontrado casos de malformaciones congénitas en 2894 mujeres que recibieron la vacuna de la rubéola en etapas tempranas del embarazo.

Los estudios han demostrado que las mujeres posparto en periodo de lactancia, inmunizadas con vacuna de virus vivos atenuados de rubéola pueden secretar el virus en la leche materna y transmitirlo a los niños alimentados con lactancia natural. De los lactantes con evidencia serológica de infección por rubéola, ninguno tuvo enfermedad sintomática.

Se desconoce si el virus de la vacuna de sarampión o de parotiditis es segregado en la leche humana.

En sujetos que hayan recibido gammaglobulinas o transfusión de sangre total, la vacunación debe ser postergada por lo menos por tres meses por el riesgo de que falle el efecto inmunogénico (protector) de la vacuna por la transferencia pasiva de anticuerpos.



No administrar inmunoglobulina (Ig) o inmunoglobulina de varicela zóster (IgVZ) concomitantemente con la vacuna SRP.

Conservación

La vacuna triple vírica en forma liofilizada es estable, aún a temperaturas bajo cero, y no se daña por procesos de congelación. Debe conservarse entre 2 y 8 °C

Varicela. Virus Varicela Zóster o VVZ

C. RODRÍGUEZ TAVERAS

Agente, enfermedad y epidemiología

El virus varicela zóster (VVZ) es un miembro de la familia *Herpesviridae*.

La varicela es la infección primaria por el VVZ, una enfermedad típica de la infancia que afecta también a los adultos jóvenes y en menor grado al adulto mayor. Se caracteriza por un exantema vesicular generalizado, con vesículas en diferentes estadios, fiebre y malestar general y se transmite de persona a persona por vía respiratoria o por contacto con líquido de las vesículas cutáneas. Aunque menos frecuente, puede adquirirse de un individuo que sufra herpes zóster.

Aproximadamente el 10% de los mayores de 15 años son susceptibles a la infección por VVZ.

Los seres humanos son los únicos reservorios conocidos para el VVZ. Cuando afecta a los adultos es más seria y en los pacientes inmunodeprimidos suele ser muy grave. La mortalidad en adultos es 15 veces mayor que en niños.

Las complicaciones neurológicas son ataxia cerebelosa aguda o encefalitis, potencialmente mortal. La neumonitis se ve con mayor frecuencia en adultos, en inmunodeprimidos y en embarazadas durante el segundo o tercer trimestre. Se estima que ocurre en 1 de cada 400 casos. Se asocia con taquipnea, tos, disnea, fiebre y radiográficamente como una neumonitis intersticial. La hepatitis por VVZ es una complicación frecuente. Las infecciones secundarias por *Staphylococcus aureus* y el shock tóxico por especies de *Streptococcus* son potencialmente mortales.



Las embarazadas presentan mayor riesgo de neumonitis y enfermedad severa, así como de embriopatía varicelosa con riesgo de graves malformaciones y muerte fetal.

En cuanto a la situación epidemiológica, en los países donde no hay vacunación universal de los niños, es una enfermedad endemoepidémica muy prevalente, con brotes en primavera y que genera alta carga para el sistema de salud. La mayoría de los casos ocurren en niños pequeños.

En los países donde se implementó una dosis de vacuna en los niños se observó un descenso del 71–84% de los casos, 88% de las internaciones y 92% de la mortalidad de niños de 1 a 4 años de edad con gran impacto para el sistema de salud. Sin embargo, muchos de esos niños presentan cuadros oligosintomáticos de varicela y transmiten la enfermedad a sus pares y adultos susceptibles. Esto motivó la incorporación de una segunda dosis a su esquema vacunal. También justificó la vacunación de los adultos en riesgo.

Vacunas disponibles y sus características

Composición

Es una vacuna viva atenuada. Todas las presentaciones usan la cepa Oka del VVZ, que fue aislada de un niño sano japonés con varicela y atenuada por el paso secuencial en cultivos celulares. La preparación para adultos es monovalente.

Inmunogenicidad y eficacia

En los adultos la inmunogenicidad es menor que en los niños y se requieren dos dosis administradas con un intervalo mínimo de uno a dos meses.

La eficacia de dos dosis en los adultos es de 75%.

Efectos adversos

Los eventos adversos más comunes son dolor, eritema y edema en el sitio de administración (15 a 25%); fiebre (14%) y exantema leve (4%) son menos frecuentes. El exantema puede aparecer de una a tres semanas después de la vacunación, en el sitio de la administración o en otros sitios. El número de vesículas después de la vacunación es en general menor a diez. Cuando es mayor que 30, debe sospecharse de una infección por virus salvaje, sobre todo cuando aparecen dentro de las dos primeras semanas de la vacunación.

Otros eventos adversos incluyendo las reacciones anafilácticas son muy poco comunes; con frecuencia, están asociadas con la gelatina utilizada como estabilizador. La transmisión del virus vacunal a los contactos no inmunes es excepcional.

2

Indicaciones

Vacunación preexposición

- Todos los adultos que no demuestren evidencia de inmunidad por historia o serología deberían recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna por vía subcutánea, con un intervalo de 4–8 semanas. Si transcurren más de ocho semanas después de la primera dosis, la segunda dosis se puede administrar sin necesidad de reiniciar el programa.
- Adultos que podrían estar en mayor riesgo de exposición o transmisión o de presentar cuadro grave del VVZ y que no tienen evidencia de inmunidad.
- Personal del área de la salud.
- Contactos familiares de personas inmunocomprometidas.
- Personas que viven o trabajan en ambientes en los que la



transmisión del VVZ es probable (ej. maestros, empleados de guarderías), residentes y personal de instituciones (ej. asilos).

- Personas que viven o trabajan en ambientes en los que se reconoce un mayor riesgo de la transmisión (ej. universitarios, reclusos, funcionarios carcelarios y personal militar).
- Mujeres no embarazadas en edad fértil.
- Adolescentes y adultos que viven en hogares donde hay niños.
- Personas con VIH y población linfocitaria mayor a 200 CD4/ mm³.
- Candidatos a trasplante de órgano sólido hasta cuatro semanas antes del trasplante.
- Pacientes con enfermedad autoinmune estables candidatos a recibir biológicos.
- Viajeros internacionales.

La puesta al día en vacunación antivariela puede implementarse durante la rutina de atención de salud y como requisito para entrar a la escuela o a la universidad.

Vacunación posexposición

- Las personas no inmunes expuestas a la varicela en los últimos cinco días pueden beneficiarse de la vacunación. En brotes en grupos cerrados se recomienda la segunda dosis en los que previamente recibieron una.
- Los pacientes susceptibles (sin evidencia de vacunación, diagnóstico médico, historia de varicela) y expuestos que tienen contraindicación de recibir la vacuna (embarazadas e inmunocomprometidos) deben recibir antes de diez días inmunoglobulina antivariela zóster.

Dosis. Via de administración

Todos los adultos que no demuestren evidencia de inmunidad por historia o serología deberían recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna por vía subcutánea, con un intervalo de 4–8 semanas. Las vacunas deben ser reconstituidas de acuerdo a las instrucciones y solo usar el diluyente suministrado. Una vez reconstituida, debe utilizarse inmediatamente y desecharse si no se utiliza dentro de los 30 minutos.

La administración debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. En los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Contraindicaciones

La vacuna está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad sistémica a la neomicina, no así cuando hay antecedentes de dermatitis por contacto a la neomicina.

Está contraindicada durante el embarazo.

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.

Está contraindicada en sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1.200 por mm³ o que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunidad celular, como por ejemplo leucemia, linfoma, discrasias sanguíneas, SIDA (menor a 200 CD4) o en pacientes recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo corticosteroides a altas dosis.

En niños se describe el síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela, por lo que



es prudente evitar usarlos durante las seis semanas siguientes a la vacunación.

Administración con otras vacunas

Se puede co-administrar con otras vacunas inactivadas o vivas, en diferente sitio de aplicación. En el caso de vacunas vivas, de no hacerlo en forma simultánea se debe respetar un intervalo de un mes entre ambas.

Virus del Papiloma Humano. VPH

H. VÁZQUEZ

Agente, enfermedad y epidemiología

Los virus del papiloma humano (VPH) son de las causas más frecuentes de infecciones de transmisión sexual en el mundo. Se calcula que al menos la mitad de las mujeres y hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de sus vidas. La prevalencia global en Latinoamérica y el Caribe oscila entre 15% y 25% en mujeres \leq 25 años, luego decrece con la edad aumentando nuevamente en mayores de 45 años. Entre hombres, la tasa de infección se mantiene constante a lo largo de su vida sexual activa y puede alcanzar cifras del 70%.

El 90% de las infecciones por VPH son asintomáticas, subclínicas o no reconocidas y el virus es eliminado del organismo sin producir enfermedad. Sin embargo, ciertos grupos de personas como los diabéticos, las embarazadas, los hombres que practican sexo con otros hombres y los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo los pacientes con VIH y trasplantados, tienden a desarrollar más frecuentemente lesiones por estos virus.

Existen dos grupos de VPH genital. Los virus no oncogénicos son responsables de las verrugas genitales. Estas lesiones son frecuentes en la población sexualmente activa de ambos sexos. Una revisión sistemática ha reportado una incidencia anual (hombres y mujeres) de verrugas genitales entre 160 a 289/100.000, con una mediana de 194,5/100.000.

Aunque benignas, requieren tratamientos costosos, en su mayoría dolorosos y además suelen recurrir. Los genotipos más frecuentes son el 6 y el 11. El otro gran grupo, denomi-



nado de alto riesgo, produce lesiones premalignas y malignas.

La infección persistente por los VPH oncogénicos de alto riesgo se conoce como la causa principal y prácticamente única del cáncer cervical y de sus precursores, como las NIC (neoplasias intraepiteliales cervicales) I, II y III. Se define como infección persistente al aislamiento viral en el cérvix por más de seis a doce meses.

En América Latina y el Caribe, el cáncer de cuello de útero es la segunda causa más común de cáncer entre mujeres de 15 a 44 años, con tasas anuales que se mantienen altas, por encima de 20 casos por cada 100.000 mujeres. Las tasas de mortalidad oscilan entre 12 a 16 casos por cada 100.000 mujeres, la segunda causa de muerte por cáncer en esta población. Los genotipos oncogénicos 16 y 18 son responsables de más del 70% de las lesiones neoplásicas cervicales en todo el mundo. Otros tipos de alto riesgo en frecuencia son 45, 31, 33, 52 y 58. También a los VPH de alto riesgo se los asocia con el 90% de los casos de cáncer anal, con el 40% de los de órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y con el 30 a 60% de los de cáncer orofaríngeo.

Vacunas disponibles y sus características

Composición

Se han desarrollado tres vacunas para la prevención primaria de la infección por VPH: la vacuna bivalente (VPH2) contra los tipos 16 y 18, la vacuna cuadrivalente (VPH4) contra los tipos 6, 11, 16, 18 y la nonavalente (VPH9) contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Las tres vacunas son recombinantes purificadas no infecciosas. Se elaboran a partir de la proteína principal de la cápsula.

side (L1) de los tipos 16 y 18 del VPH para la vacuna bivalente, 6,11,16 y 18 para la cuadrivalente y 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 para la nonavalente. Las L1 se sobreexpresan en células huésped y se autoensamblan en partículas similares a virus (VLP por sus siglas en inglés), que son morfológicamente indistinguibles de viriones auténticos. Estas VLP inducen la formación de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección y el desarrollo de lesiones ante la exposición posterior a los tipos de VPH incluidos en la vacuna..

Composición de vacunas contra el VPH

	VACUNA BIVALENTE	VACUNA CUADRIVALENTE	VACUNA NONAVALENTE
Tipos incluidos	16 – 18	6 – 11 – 16 – 18	6 – 11 – 16 – 18 – 31 – 33 – 45 – 52 – 58
Cada dosis (0,5 ml) contiene en mcg	20/20	20/40/40/20	30 – 40 – 60 – 40 – 20 – 20 – 20 – 20 – 20
Tecnología para producir VLP	Insecto vector, baculovirus	Hongo: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Hongo: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	ASO4 mezcla de sales de aluminio más mono-fosforil lípido A, hidróxido de aluminio 500 mcg	Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo 225 mg	Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo 500 mg

Inmunogenicidad

Las tres vacunas fueron originalmente estudiadas y licenciadas para su administración en tres dosis.

La inmunogenicidad de las vacunas cuadrivalente vs. bi-

valente fue comparada en un estudio *head to head*. Los títulos de anticuerpos contra VPH16 y 18 fueron 3,7 veces y 7,3 veces mayores respectivamente para la vacuna bivalente comparada con la cuadrivalente en mujeres entre 18 a 26 al mes 7 posterior al inicio de la vacunación. Al cabo de 48 meses, los títulos contra VPH16 y VPH18 eran significativamente más altos para la vacuna bivalente. **Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce ya que ambas vacunas tienen alta eficacia, inducen títulos de anticuerpos superiores a la infección natural y no se conoce su correlato de protección.**

Inmunogenicidad Vacunas contra VPH

INMUNOGENICIDAD	VACUNAS VPH		
	VPH2	VPH4	VPH9
<i>Seroconversión</i>			
Mujeres	Altas tasas entre 9 y 55 años	Altas tasas entre 9 y 45 años	Altas tasas de seroconversión entre 9 y 26 años en ambos sexos para los 9 genotipos
Varones	Altas tasas entre 10 y 18 años	Altas tasas entre 9 y 45 años	Criterios de no inferioridad inmunogénica para los VPH 6,11,16,18 cuando se la compara con VPH4
<i>Persistencia de anticuerpos</i>	Por lo menos 10 años en menores de 25 años Por lo menos 4 años en mujeres \geq de 25 años	Por lo menos 10 años en menores de 25 años Por lo menos 4 años en mujeres \geq de 25 años	—

Eficacia

La eficacia de las vacunas fue evaluada en estudios de fase III.

Vacuna bivalente

Eficacia en mujeres de 15 a 25 años

Población no expuesta a VPH 16 /18

- 94,9% (87,7–98,4) para NIC2 o más.
- 91,7% (66,6–99,1) para NIC3.
- 100% (–8,6 a 100%) AIS.
- 94,3% (92,0; 96,1) para infección persistente a los 6 meses.
- 92,9% (89,4; 95,4) para infección persistente a los 12 meses.
- 75,1% (IC 95%: 22,9; 94,0) para VIN1+ o ValN1+ asociados con VPH–16/18.
- 83,6% (66,7; 92,8) para infección prevalente anal.

Población con por lo menos 1 dosis de vacuna ADN neg. a los 14 genotipos VPH y serología neg. para VPH 16,18, citología neg. (Semeja población pre-adolescente previo inicio relaciones sexuales).

- Eficacia NIC2+: 99% (94,2–100); NIC3: 100% (85,5–100); AIS: 100% (15,5–100).

En el grupo de personas con o sin infección previa o actual por cualquier tipo de VPH, la eficacia de la vacuna bivalente para prevenir NIC 2+ por VPH16, VPH18 fue del 60,7% (49,6 a 69,5%) y para NIC3 45,7% (22,9–62,3).

Eficacia en mujeres de 25 años o más sin historia de enfermedad por VPH con 3 dosis de vacuna con citología negativa o lesiones de bajo grado en la citología de inicio

- 81,1% (52,1; 94,0%) de eficacia contra infección persistente a los 6 meses por VPH16/18 en todos los grupos en mujeres ADN neg. y serología neg. y ADN neg. a los 6 meses.

Vacuna cuadrivalente

Eficacia en mujeres entre 16 y 26 años

Población no expuesta a los tipos relevantes en protocolos combinados

- Contra la NIC (1, 2, 3) y AIS relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue de 96% (IC 95%: 92,3–98,2).
- Contra NIC 2, 3 y AIS relacionadas al VPH 16 y 18 fue de 98.2 (93.5, 99.8)
- La eficacia para VaIN 2/3 y la VIN 2/3 relacionadas al VPH 16 y 18 fue del 100% (IC 95%: 55,4–100) y (IC 95%: 49.5, 100.0), respectivamente.
- 99% en la prevención de verrugas genitales en población no previamente expuesta a genotipos 6,11,16,18 (IC 95%: 96,2–99,9).

Población con por lo menos 1 dosis de vacuna ADN neg a los 14 genotipos VPH y serología neg para VPH 6,11,16,18, citología neg. (Semeja población pre-adolescente previo inicio relaciones sexuales) FUTURE I y II.

- Eficacia 100% para NIC2, NIC3 Y AIS respectivamente por genotipos vacunales.

En el grupo de personas con o sin infección previa o actual por cualquier tipo de VPH, la eficacia de la vacuna para prevenir NIC2, 3 o AIS relacionados al VPH 16 y 18 fue del

51,8 (41,1 – 60,7%). Para NIC 3 relacionados a los 4 genotipos vacunales 45,1 (29,8– 57,3).

Eficacia en mujeres entre 26 y 45 años

- Para evitar infecciones persistentes de seis meses o más y enfermedad cervical o de genitales externos por VPH 6, 11, 16, 18, la eficacia fue del 88,7 (78,1–94,8) en población no previamente expuesta a enfermedad relevante.

Eficacia en hombres entre 16 y 26 años

- 89,35% (66,3 –97,9%) para prevenir verrugas genitales en hombres no previamente expuestos a VPH 6,11,16,18.
- Reducción de un 77,5% (39,8–93,3%) en la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (NIA) 1, 2 y 3 relacionadas con los VPH vacunales en población no previamente expuesta.
- La eficacia contra los grados 1, 2 y 3 de la neoplasia (PIN) o cáncer de pene, perineal y perianal no ha sido aún demostrada.

Vacuna nonavalente (VPH9)

En el estudio aleatorizado de fase III comparando la VPH9 con la VPH4 en mujeres de 16 a 26 años sin exposición previa a los genotipos relevantes, la eficacia fue la siguiente:

- Prevención de \geq NIC2, VIN2/3, VAIN2/3 por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96,7%.
- Prevención de \geq NIC2 por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96,3%.
- Prevención de infección persistente a los 6 meses por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96%.
- Eficacia comparable en la prevención de verrugas genitales entre el grupo vacunado con VPH9 y VPH4.



Estudios puente de inmunogenicidad indican eficacia no inferior a los 9 genotipos en varones de 9 a 26 años y mujeres de 9 a 15 años.

Las vacunas son profilácticas, no hay evidencias que aplicadas en presencia de enfermedad o infección por un determinado tipo vacunal de VPH alteren el curso de las mismas.

Protección cruzada

- Las vacunas bivalente y cuadrivalente mostraron alguna protección cruzada (infección persistente o lesiones) contra algunos genotipos no vacunales en población naïve utilizando tres dosis de vacuna:
 - VPH4: eficacia VPH 31.
 - VPH2: eficacia contra VPH31–33 y 45.
 - Poca eficacia en ambas vacunas contra VPH 52 y 58.
 - Disminución de la eficacia (de ambas vacunas) cuando se excluye la coinfección con los genotipos 16 y 18.

Efectividad

Los estudios de impacto pos vacunación con tres dosis de VPH2 o VPH4 demostraron una reducción en la prevalencia de VPH a nivel poblacional y de lesiones precancerosas en mujeres adultas jóvenes. También, años después de la aplicación de VPH4 se documentó un descenso importante de verrugas genitales tanto en mujeres vacunadas como en hombres heterosexuales no vacunados (efecto rebaño) en varios países, dependiendo del nivel de cobertura en la población objetivo. Estos datos avalan aún más la incorporación de estas vacunas a los calendarios nacionales de inmunización de nuestros países.

Efectos adversos

La reacción adversa más frecuentemente observada en los estudios clínicos ha sido la reacción local en el sitio de aplicación como dolor, enrojecimiento y tumefacción (mayor tasa con VPH9 y con el número de dosis). También ocasionalmente cefaleas, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria, fiebre.

Luego de la implementación de VPH4y VPH2 en diversos programas de vacunación universal en Norteamérica, Europa, Australia y Latinoamérica, se ha documentado su amplia seguridad en millones de dosis administradas.

Indicaciones

Con la inmunización previa al inicio de la actividad sexual, se obtiene una mayor eficacia en la prevención de las enfermedades por VPH.

El Grupo de Consenso API recomienda administrar las vacunas contra el VPH a mujeres entre los 9 y 26 años (especialmente a partir de los 11 años) y considerarla en mujeres entre 27 y 45 años. Igualmente recomienda administrar la vacuna a varones entre 9 y 26 años de edad (especialmente a partir de los 11 años y pertenecientes a poblaciones con alta carga de enfermedad, como varones que practican sexo con otros varones).

En cuanto a la vacuna a administrar, dependerá del objetivo propuesto (protección contra cáncer o protección contra cáncer y verrugas).

Asimismo, adhiere a las recomendaciones de ACIP, Consensos Internacionales Europeos y Recomendaciones de Sociedades Científicas de países de América Latina, en vacunar



a varones y mujeres que vivan con VIH o quienes hayan sido trasplantados basados en la alta carga de enfermedad, estudios de seguridad e inmunogenicidad.

La mayoría de los expertos recomiendan su aplicación rutinaria entre los 11 y 12 años de edad y en los que no la recibieron entre los 13 y 26 años.

Dosis y vías de administración

Las vacunas contra el VPH pueden administrarse en un esquema de dos dosis o de tres dosis por vía intramuscular en el deltoides. La elección de dichos esquemas depende del grupo etario y el tipo de huésped acorde a las evidencias científicas actuales.

En abril de 2014, el SAGE recomendó el uso de esquemas de dos dosis de las vacunas contra el VPH en mujeres adolescentes, basado en estudios de seguridad e inmunogenicidad, con la finalidad de favorecer la adherencia, reducir costos y aumentar las coberturas. Posteriormente, en el mes de julio, el Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud avaló las recomendaciones del SAGE para armonizar las recomendaciones regionales y globales sobre los esquemas de vacunación contra el VPH.

Población no inmunocomprometida entre 9 y 15 años

Vacuna bivalente

- Esquema de dos dosis con un intervalo mínimo de seis meses entre dosis para menores de 15 años de edad. Esto aplica también para poblaciones con 15 años de edad o más al momento de recibir la segunda dosis. Si por cualquier razón el intervalo entre la primera y la segunda

dosis es inferior a cinco meses cumplidos, se debe administrar una tercera dosis seis meses o más después de la primera.

- Esquema de tres dosis: 0, 1 y 6 meses.

Vacuna cuadrivalente

- Esquema de dos dosis con un intervalo mínimo de seis meses entre dosis para menores de 15 años de edad. Esto aplica también para poblaciones con 15 años de edad o más al momento de recibir la segunda dosis. Si por cualquier razón el intervalo entre la primera y la segunda dosis es inferior a cinco meses cumplidos, se debe administrar una tercera dosis seis meses o más después de la primera.
- Esquema de tres dosis: 0, 2 y 6 meses.

2

Vacuna nonavalente

- Esquema de dos dosis, 0 y 6 meses.

Población no inmunocomprometida \geq 15 años

- Para las tres vacunas esquemas de tres dosis. Por el momento, no hay resultados con vacunación VPH9 en población de hombres y mujeres $>$ a 26 años.

Población inmunocomprometida

No son vacunas a virus vivo y pueden administrarse a las personas que estén inmunocomprometidas por enfermedad (incluyendo el VIH) o medicamentos. La respuesta inmune y la eficacia a largo plazo de ambas vacunas podrían ser menores que en las personas inmunocompetentes

Se recomienda la vacunación contra VPH (ambos sexos) con un **esquema de tres dosis** a pacientes VIH, y a aquellos



sometidos o que serán sometidos a trasplante de órganos sólidos o hematopoyéticos preferentemente entre los 9 a 26 años, basados en la alta carga de enfermedad, estudios de seguridad e inmunogenicidad.

- **VIH:** considerar que la respuesta a la vacunación es mayor en etapas tempranas de la infección y/o cuando han pasado de 3 a 6 meses de tratamiento antiviral, especialmente cuando los CD4 son $< 200/\text{mm}^3$. (Recordar que la supresión de la carga viral mejora las tasas de respuesta a las vacunas, y la duración en el tiempo de los anticuerpos)
- **Pacientes con trasplante de órganos sólidos:**
 - Deben de aplicarse preferentemente antes del trasplante.
 - La inmunización previa al trasplante permite lograr mejores respuestas a las vacunas aunque disminuidas por las insuficiencias de órganos en etapas terminales con respecto a la población general.
 - Luego del trasplante podrá inmunizarse aproximadamente a partir del 3° – 6° mes ya que en los primeros meses la respuesta es pobre debido a las altas dosis de inmunosupresores. Además es el período en que se presenta mayor disfunción y rechazo del injerto (aunque no se ha demostrado asociado a vacunas).
- **Pacientes con trasplante de médula ósea:**
 - Un consenso internacional europeo reciente recomienda la vacunación contra VPH en receptores de TCH a iniciarse entre 6 y 12 meses post trasplante con evidencia C.
- **Cuando el esquema de tres dosis de estas vacunas se interrumpe por cualquier lapso, puede ser continuada sin**

necesidad de recomenzar la serie de vacunación. De ser posible completar con el mismo producto. Si no es posible, podrán emplearse las otras vacunas disponibles, priorizando así las coberturas para los VPH 16 y 18.

- **Revacunación**

No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo.

- **Revacunación**

No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo.

La aplicación de estas vacunas no exime a las mujeres del tamizaje periódico para detectar cáncer cervical o sus precursores.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o luego de haber recibido una dosis de la vacuna. En caso de enfermedad febril se debe posponer su aplicación hasta la resolución del cuadro.

Embarazo y lactancia

Por el momento no hay datos suficientes que avalen su uso en embarazadas.

Ninguna de las vacunas contra VPH contiene el virus vivo; han sido clasificadas como drogas de la categoría B por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés). Los estudios clínicos realizados hasta el momento no han demostrado anomalías obvias atribuibles a las vacunas. Sin embargo, su uso no se recomienda por el momento en el embarazo, debido a que los datos sobre seguridad son limitados. Si una mujer recibe la vacuna de VPH estando embarazada, no debe interrumpir el embarazo y deberá continuar su serie en el posparto.



La lactancia no es contraindicación para la inmunización.

Conservación y presentación

Las vacunas se deben conservar entre 2 y 8 °C. No se deben congelar. Una vez retiradas de la heladera, no deben permanecer a temperaturas mayores de 25 °C y deben protegerse de la luz y aplicarse lo antes posible.

Las vacuna cuadrivalente y nonavalente se presentan en frascos monodosis y en jeringa prellenada con 0,5 ml cada una, y la bivalente se presenta en jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión).

Recomendaciones API



Calendario de inmunización en adolescentes y adultos

Consenso entre editores y autores

Se presenta el calendario de vacunación para adolescentes y adultos propuesto para las Américas. Refleja las recomendaciones para los grupos de edad y también para condiciones médicas específicas. Para recomendaciones detalladas de cada vacuna y de la vacunación de grupos especiales vea los capítulos específicos.

Con el cumplimiento de los calendarios de vacunación por la población se obtiene no sólo un beneficio individual, sino que también se puede proteger a la comunidad reduciendo la transmisión por el fenómeno de la protección de rebaño.

Es responsabilidad de las autoridades sanitarias planificar y proveer las vacunas necesarias a los adolescentes y adultos, teniendo en cuenta la epidemiología y posibilidades de cada país, pero también es imprescindible que los médicos de adultos promuevan la vacunación. Todo contacto de un adulto con su sistema de salud debe ser considerado una ocasión propicia para promover sus inmunizaciones.

Calendario

Vacunas	11–26 años	26–49 años	50–59 años	≥ 60 años
Influenza (1)	1 dosis anual		1 dosis anual	
dT/dTpa (2)	1 dosis dTpa	dT Cada 10 años.		
Varicela (3)	2 dosis			
Zoster (4)			Considerar	1 dosis
VPH Mujeres (5)	2 o 3 dosis	Considere 3 dosis hasta 45 años		
VPH hombres (6)	2 o 3 dosis			
SRP (7)	1–2 dosis			
Antineumocócica PPSV23, PCV13 (8)	Según FR PPSV23 o esquema combinado (PCV13 + PPSV23)			Esquema combinado (PCV13 + PPSV23)
Antimeningocócica (9)	2 dosis ≤ 21 Dependiendo endemici- dad	1–2 dosis		
Hepatitis A (10)	2 dosis			
Hepatitis B (11)	3 dosis	3 dosis si FR y susceptible		
	Sólo susceptible			
	Recomendada si hay factores de riesgo			
	Universal			

3

FR: Factores de Riesgo

dT: Difteria, Tétanos

dTpa: Difteria, Tétanos, Pertussis acelular

VPH: Vacuna Papiloma virus humano

SRP: Sarampión, Rubéola y Paperas

PCV13 Vacuna Conjugada 13 Valente

PPSV23 vacuna polisacárida 23 valente



Notas al pie

- 1) Influenza: los países que deseen ampliar la vacunación a todos los grupos de edades pueden hacerlo. En caso de pandemia la vacunación universal es recomendable.
- 2) dTpa: Adolescentes: administrar 1 dosis de dTpa entre los 11 y los 18 años. Considerar la edad óptima según calendario de cada país. Para otras indicaciones vea el capítulo correspondiente.
- 3) Varicela: enfatizar en familiares susceptibles de inmunodeprimidos, mujeres en edad reproductiva antes del embarazo, puérperas, previo a la inmunosupresión, personal de salud, personal que trabaja con niños. Contraindicada en pacientes inmunosuprimidos severos.
- 4) Zóster: recomendar a partir de los 60 años. Recordar que está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos severos. En pacientes de 50 a 59 años con comorbilidades (asma, EPOC, insuficiencia cardíaca, etc.) y en aquellos pacientes que aún no presentan inmunosupresión pero se prevee que la presentarán (previo a trasplante de órgano sólido, enfermedades inflamatorias antes de recibir biológicos, etc.) se puede considerar la vacunación.
- 5) VPH: entre los 11 y los 15 años pueden aplicarse dos dosis separadas 6 meses de vacuna bivalente o cuadrivalente. Aún no hay estudios que avalen dos dosis con la nonavalente. Mayores de 15 años deben recibir tres dosis.
- 6) VPH: entre los 11 y los 15 años pueden aplicarse dos dosis separadas 6 meses de vacuna bivalente o cuadrivalente. Aún no hay estudios que avalen dos dosis con la nonavalente. Mayores de 15 años deben recibir tres dosis.
- 7) SRP: es conveniente completar dos dosis de SRP a quienes no documenten dos dosis.

8) Vacunación antineumocócica:

a) Paciente inmunocomprometido de cualquier edad o con otras condiciones que se detallan: VIH, oncológicos, hematooncológicos, asplenia, tratados con corticoides altas dosis o biológicos, trasplantados, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, fístula de líquido cefalorraquídeo, implante coclear:

- Pacientes *naïve*: PCV13 seguida de PPSV23 (con un intervalo mínimo de administración de ambas vacunas de 8 semanas).
- Pacientes previamente vacunados con PPSV23: una dosis de PCV13 al menos un año después de la administración de PPSV23.
- En ambos casos y en pacientes en los que está recomendado revacunar con PPSV23, la misma se deberá administrar 5 años luego de la primera dosis de PPSV23. De haber recibido la PPSV23 previamente, se deberá mantener el intervalo de un año entre PPSV23 y PCV13 como se señala más arriba.

b) Pacientes de 11 a 60 años con otros FR (fumador, asmático, EPOC, alcoholismo, patología cardiovascular, diabetes):

- Personas con una comorbilidad: una dosis de PPSV23.
- Personas con más de 1 comorbilidad: una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 a los 2 meses como espacio mínimo. Administrar otra dosis de PPSV 23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).



- c) Pacientes de 60 años y mayores: PCV13 + PPSV23, doce meses después. Si ya fue vacunado con PPSV23, esperar doce meses para colocar PCV13.

9) Antimeningocócica:

- En países donde la incidencia es baja (< 2 casos / 100.000 habitantes) se deberán vacunar los grupos con factores de riesgo: personal de laboratorio, reclusas militares, dormitorios escolares, personas con asplenia funcional u orgánica o déficit de complemento, fístulas de LCR, implante coclear, viajeros a áreas endémicas o con brotes epidémicos.
- En países donde la incidencia es media o alta, se deberán vacunar los adolescentes en edades comprendidas entre 11 a 21 años y los adultos con factores de riesgo.
- Se recomienda el uso de la vacuna conjugada A, C, W, Y dos dosis y/o vacuna contra el serogrupo B, 2 dosis dependiendo de los serogrupos circulantes. Los pacientes que continúan en riesgo deben recibir refuerzo de A, C, W, Y cada 5 años.
- Cuando la indicación de vacunación es por brote, se puede usar la vacuna polisacárida.

10) Hepatitis A. Especialmente indicada en pacientes susceptibles con FR. Ver capítulo correspondiente.

11) Hepatitis B:

- Indicado si presenta los siguientes FR: pacientes que reciben con frecuencia productos sanguíneos; sexo no protegido, usuarios de drogas inyectables; enfermedad hepática crónica, candidatos a trasplante de órgano sólido y precursores de células hematopoyéticas, personas que viven con VIH, pacientes con enfermedad renal crónica y en hemodiálisis, pacientes oncológicos y hemato oncoló-

gicos, pacientes que recibirán drogas inmunosupresoras, conviviente de paciente con hepatitis aguda o crónica, pareja sexual de paciente con hepatitis B aguda o crónica, viajeros a áreas con alta endemia de VHB, personal de la salud, personal militar, de la policía, brigada de bomberos, personal y residentes de instituciones.

- Adolescentes que no hayan recibido la vacunación en la infancia deben recibir el *catch up* correspondiente.
- Los países pueden optar por vacunación universal a los susceptibles.

Inmunización durante el embarazo

D. STAMBOULIAN, R. RITCHMAN

La inmunización de las embarazadas tiene un rol especial en el control de enfermedades prevenibles ya que además de evitar que las madres adquieran infecciones, previene su transmisión al hijo por nacer y el contagio durante los primeros meses de vida. Las embarazadas constituyen un grupo de riesgo porque tienen mayor probabilidad de padecer cuadros más graves de ciertas enfermedades.

Las vacunas virales inactivadas, como la de la gripe, o las desarrolladas a partir de bacterias o sus toxinas, como la vacuna doble bacteriana (dT), pueden aplicarse durante el embarazo o antes del mismo. No se ha demostrado que representen un riesgo para el feto. Tampoco se observaron riesgos para el feto utilizando inmunoglobulinas para la inmunización pasiva de sus madres.

Sin embargo, la mayoría de las vacunas a virus vivos están contraindicadas en el embarazo. Algunos ejemplos son la de sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Recomendaciones antes del embarazo

Algunas vacunas son muy importantes en mujeres en edad fértil porque previenen enfermedades que pueden ser muy graves si ocurren durante la gestación, tanto para la madre como para el feto.

Se debe evaluar la historia o última aplicación de la vacuna antitetánica o doble adultos (antitetánica-antidiftérica) y administrar, ya sea el esquema primario si no demuestra haberlo recibido, o el refuerzo dT de haber transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

También se debe evaluar la historia vacunal de la triple viral (SRP). Si no hay documentación de haber recibido dos dosis a lo largo de su vida, se debe completar o realizar el esquema de dos dosis, o bien solicitar dosaje de anticuerpos contra la rubeola y sarampión y administrar de ser negativos. De requerir la vacunación con SRP, debe recibirla un mes o más antes del inicio del embarazo.

En cuanto a la varicela, debe preguntarse sobre el antecedente de varicela clínica o historia vacunal y solicitar serología en aquellas con antecedentes negativos. Se debe vacunar (con dos dosis) a las mujeres susceptibles hasta un mes previo a la gestación.

En cuanto a la hepatitis B, se debe interrogar sobre historia vacunal o antecedentes de hepatitis B y solicitar serología. Las mujeres no vacunadas previamente y seronegativas, deben vacunarse.

En el caso de las vacunas contra la hepatitis B y la antidiftérica-antitetánica, no hay restricciones respecto al tiempo entre la vacunación y la concepción.

3

Vacunas recomendadas durante el embarazo **Vacuna triple bacteriana acelular (dTpa)**

Dado el aumento en la incidencia de tos ferina en algunos países de Latinoamérica, y que los casos más graves y las



muerres por coqueluche son en bebés menores de 6 meses, se recomienda vacunar con dTpa a todas las mujeres embarazadas a partir de la semana 20 de gestación. Los bebés cuyas madres fueron vacunadas en el embarazo tienen concentraciones de anticuerpos elevados que los protegen contra la enfermedad en los primeros meses de vida, si bien no está claro el nivel de anticuerpos que se considera protector.

Vacuna antitetánica-antidiftérica (doble adultos) (dT)

Las mujeres embarazadas que nunca recibieron la vacuna antitetánica o que no completaron el esquema primario, deben recibir una serie de 3 dosis (meses 0, 1 y 6) o las dosis faltantes para completar el esquema. Se debe sustituir una dosis por la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa), que debe administrarse después de la semana 20 de gestación.

Influenza

La influenza es una enfermedad que puede complicarse y ser grave en el curso de la gestación debido a múltiples factores. Como la embarazada sufre cambios cardíacos, respiratorios y de su sistema inmunológico, en particular durante el segundo y tercer trimestre, los cuadros clínicos de la gripe en este contexto pueden ser graves y producir complicaciones, como neumonía viral o bacteriana. Además, la embarazada con gripe tiene mayores probabilidades de padecer parto prematuro. Durante la pandemia de H1N1 de 2009, se observó mayor morbilidad por gripe en las embarazadas y en las púerperas.

La vacuna de influenza inactivada es segura y puede aplicarse durante cualquier trimestre del embarazo. Está indicada siempre para toda mujer que curse su embarazo en época

de gripe. Esta recomendación se mantiene independientemente de que haya o no pandemia.

Además, se ha demostrado que la vacunación de la embarazada protege al recién nacido y a los lactantes durante los primeros 6 meses de vida, período en el cual no pueden recibir la vacuna antigripal. Los estudios clínicos mostraron una efectividad de la vacuna entre 40 y 91% para proteger al bebé de infecciones respiratorias por influenza. Un estudio reciente mostró que las mujeres embarazadas que recibieron la vacuna contra la influenza tuvieron un riesgo 51% menor de muerte fetal.

La vacuna antigripal a virus vivo atenuado (LAIV) está contraindicada en el embarazo.

Otras vacunas recomendadas en embarazadas con factores o situaciones de riesgo

3

Vacuna contra hepatitis A

Las mujeres susceptibles que tienen riesgo de infección por hepatitis A pueden ser vacunadas durante el embarazo. Especial interés en gestantes expuestas por razones profesionales, como maestras jardineras, trabajadoras en la industria de la alimentación o viajantes a lugares de alta endemicidad. La vacuna está indicada también en el caso de profilaxis post-exposición. En una reciente revisión del sistema de vigilancia de reporte de reacciones adversas por vacunas (VAERS), no se identificaron reacciones adversas asociadas a las vacunas de hepatitis A ni a la combinada A y B.

Vacuna antimeningocócica

Su seguridad en la embarazada o durante la lactancia no ha sido evaluada en estudios clínicos. No obstante, no se han



reportado reacciones adversas en mujeres que recibieron la vacuna durante el embarazo. Dado la gravedad de la enfermedad meningocócica y por ser vacunas inactivadas, pueden administrarse en situaciones de riesgo, tanto la de polisacáridos como las conjugadas.

Vacuna antineumocócica

La vacuna antineumocócica polisacárida está recomendada en mujeres embarazadas (después de primer trimestre) con co-morbilidades que aumenten el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. Por el momento no hay datos disponibles del uso de PCV13 durante el embarazo.

Vacuna de fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla solamente debe administrarse a mujeres susceptibles en caso de epidemia o viaje impostergable a zonas con endemia o epidemia. Aunque se recomienda fuertemente evitar viajar a dichas zonas durante la gestación. En caso de administrar la vacuna, sólo hágalo durante el tercer trimestre de embarazo.

Seguridad de las vacunas en el embarazo

El Comité Asesor Global sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS realizó una revisión exhaustiva de este tema y estableció que no hay evidencia de efectos adversos de las vacunas bacterianas y virales inactivadas, las acelulares o las de toxoides en mujeres embarazadas. Con relación a las vacunas a virus vivos atenuados, como la de sarampión, rubéola y papera, el GACVS concluyó que aunque existe un riesgo teórico para el feto, no se ha reportado ningún efecto adverso por el uso de este tipo de vacunas en el embarazo.

Estudios en mujeres embarazadas que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla no mostraron riesgo de malformaciones o muerte o muerte fetal.

Vacunas contraindicadas durante el embarazo

VPH

No se recomienda la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano durante el embarazo porque no hay datos suficientes de seguridad. Las mujeres que hayan iniciado el esquema de vacunación y queden embarazadas, deben posponer el esquema y completar las dosis restantes después del parto.

Vacunas a virus vivo atenuado: sarampión, rubéola, paperas, varicela, antigripal (LAIV) y herpes zóster

Estas vacunas no deben administrarse durante el embarazo.

3

Vacunas recomendadas en el puerperio

Las vacunas administradas después del parto son seguras, incluso durante la lactancia materna. No producen efectos nocivos al recién nacido, con excepción de la vacuna de la fiebre amarilla, que solo se indicará cuando el riesgo de la infección sea muy elevado y después de detallada evaluación y discusión. Se han descrito casos de transmisión del virus a través de la leche materna. Si es posible, la vacunación debe posponerse.

Idealmente, las embarazadas deben recibir dTpa durante la gestación para contribuir a prevenir hospitalizaciones y muertes en los menores de 6 meses. Si no la recibieron durante el embarazo, la pueden recibir en el puerperio.

Las púerperas y las madres de niños menores de 6 meses

deben vacunarse contra la gripe si no la recibieron durante el embarazo. También deben vacunarse después del parto las mujeres que no estén protegidas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y varicela.

Calendario de vacunación de la mujer embarazada y puérpera

VACUNAS	EMBARAZADA	PUÉRPERA
Influenza (gripe)	Recomendada	Recomendada si no la recibió durante el embarazo
Difteria, tétanos y tos ferina (dTpa)	Recomendada en cada embarazo luego de la semana 20	Recomendada si no la recibió durante el embarazo
Difteria tétanos (dT)	Si no tiene el esquema primario o está incompleto debe recibirlo (sustituir una dosis dT por dTpa)	Completar esquema primario si lo requiere
Hepatitis A	Recomendada en pacientes susceptibles con FR	Recomendada en pacientes susceptibles con FR
Hepatitis B	Recomendada en pacientes susceptibles con FR	Recomendada en pacientes susceptibles con FR
Anti meningocócica ACWY conjugada y meningocócica B	Puede recibirla si FR o brote epidémico	Recomendada si FR o brote epidémico
Antineumocócica	PPV23 si presenta FR en segundo o tercer trimestre	PCV13 y/o PPV23 si presenta FR
Varicela	Contraindicada	Recomendada en pacientes susceptibles



VACUNAS	EMBARAZADA	PUÉRPERA
Fiebre amarilla	En general contraindicada. Considerarla en caso de epidemia durante tercer trimestre gestación	Puede recibirla si no está amamantando (contraindicada en la lactancia)
VPH	Contraindicada	Recomendada si 12 a 26 a y no la recibió antes
SRP	Contraindicada	Recomendada en pacientes susceptibles e insuficientemente vacunadas (completar esquema de dos dosis)

Immunización de los adultos inmunocomprometidos

Individuos que viven con el VIH

G. PÉREZ SARTORI

La inmunodepresión causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) predispone a los individuos a presentar enfermedades infecciosas o a que ellas tengan mayor severidad.

Si bien la infección por VIH puede disminuir la eficacia de las vacunas, la vacunación es considerada una estrategia útil y segura también para estos pacientes.

Se deben recomendar las vacunas pertinentes a las personas con VIH, sus familiares y convivientes y al equipo de salud que los asiste.

Eficacia de las vacunas

La inmunogenicidad de las vacunas, medida con los títulos de anticuerpos, es menor en las personas con VIH que en los inmunocompetentes y los anticuerpos protectores caen antes. Sin embargo, la pérdida de anticuerpos no necesariamente implica la pérdida de protección clínica dado que la respuesta inmune puede persistir. La terapia antiretroviral (TARV) prolonga la duración de la seroprotección para la mayoría de las vacunas. En varios trabajos de investigación se encontró también que la carga viral de VIH al momento de

la vacunación es un importante predictor independiente de persistencia de la seroprotección. La supresión de la carga viral en pacientes con TARV mejora las tasas y la persistencia de la respuesta inmune a las vacunas. Si bien hay pocos ensayos controlados de la eficacia y efectividad de las vacunas en personas recibiendo TARV, los datos actuales sugieren que esta restaura la inmunogenicidad de las vacunas, aunque parecen ser subóptimas respecto a no infectados.

Seguridad

Las vacunas inactivadas tienen el mismo perfil de seguridad en pacientes con VIH que en individuos inmunocompetentes.

Son una excepción las vacunas vivas atenuadas que están contraindicadas por riesgo real o teórico de aparición de enfermedad por el virus vacunal. En el caso de la vacuna de polio oral se demostró poliomielitis por virus vacunal en sujetos inmunodeprimidos, por lo cual está contraindicada en pacientes con VIH.

Otras vacunas vivas atenuadas como la vacuna de la varicela, herpes zóster, la del sarampión, rubéola y paperas y la de la fiebre amarilla se pueden administrar si el nivel de CD4 es mayor a 200 cel/mm³ y está recibiendo TARV.

Oportunidad de vacunación

El momento óptimo para vacunar es en etapas precoces de la infección, con buena inmunidad o luego de tres a seis meses de iniciada la terapia antirretroviral en individuos más inmunocomprometidos para obtener mejor eficacia. La respuesta a la vacunación depende del recuento de CD4; los adultos con CD4 menor a 200/mm³ tienen respuestas serológicas más



pobres a las vacunas y la persistencia de anticuerpos protectores luego de la inmunización es inferior al de la población no infectada por el virus.

La vacuna antiinfluenza, que se administra anualmente previo a la estación en la que circula el virus de la gripe, debe administrarse independientemente del nivel de CD4 o carga viral. Su eficacia podría ser menor en pacientes muy inmunosuprimidos, pero esperar en este caso haría perder la oportunidad de vacunar.

Vacunas indicadas

Se deben considerar las vacunas habituales correspondientes al grupo etario, las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes y las indicadas en caso de viaje a zonas con enfermedades inmunoprevenibles endémicas o epidémicas.

Como en otros grupos de inmunodeprimidos, debe considerarse además la vacunación del grupo familiar y convivientes.

Se presentan aquí las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes.

Antineumocócica

La incidencia de neumonía bacteriana es mayor en individuos infectados por el VIH que en la población general. Previo a la era de terapia antirretroviral de gran actividad era de 22,7 episodios por 100 personas por año; descendió posteriormente a 9,1 episodios por 100 personas por año, pero se mantuvo por encima de la incidencia en la población general. Los microorganismos causales más frecuentes son *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Asimismo, es más frecuente la bacteriemia acompañando a la neumonía neumocócica.

La enfermedad neumocócica tiene una incidencia 30 a 100 veces mayor en personas con VIH sin TARV que en la población general.

Basándose en estudios de inmunogenicidad y eficacia con vacunas antineumocócicas (conjugada 7 valente y polisacárida 23 valente) y en estudios de eficacia con la vacuna polisacárida; se recomienda administrar la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13) y la polisacárida 23 valente (PPSV23). Se recomienda administrar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de vacuna PPSV23 a las ocho semanas, y dar un refuerzo de PPSV23 a los cinco años. En caso de ya haber recibido la PPSV23 previamente, entonces se debe esperar un año para administrar la PCV13.

Influenza

3

La gripe puede ser más grave en pacientes con VIH. La vacuna inactivada es segura en estos pacientes y su eficacia encontrada en varios ensayos controlados fue de entre 27 y 78%. Es mayor cuando el paciente está bajo terapia antirretroviral y cuando la población linfocitaria es mayor. Sin embargo, esta vacuna debe administrarse independientemente de la población linfocitaria o carga viral dado que, como se trata de una vacuna estacional, esperar puede significar perder la oportunidad de vacunar. Dado que la eficacia es menor, se debe recordar que un paciente puede presentar gripe a pesar de estar vacunado y que puede requerir tratamiento anti virus influenza. La vacuna viva atenuada intranasal está contraindicada en estos pacientes.



Hepatitis B

Se recomienda administrar la vacuna de hepatitis B a los pacientes con VIH susceptibles. Se consideran susceptibles aquellos individuos que no hayan presentado hepatitis B y que no hayan recibido la vacuna. Es deseable confirmar el estatus serológico y vacunar a los que tengan antígeno HBs negativo, anticuerpo anti-HBc negativo y anticuerpo anti-HBs negativo.

Se deben administrar tres dosis en los meses 0, 1 y 6. Se recomienda que uno a dos meses después de completar la vacunación, se cuantifiquen niveles de anticuerpos anti-HBs. Si la concentración es < 10 mIU/ml, se recomienda una segunda serie de tres dosis. Se debe considerar el uso de doble dosis (40 mg en lugar de 20 mg). Es recomendable evaluar periódicamente los anticuerpos anti-HBs y revacunar si estos caen por debajo de 10 mIU/ml.

Hepatitis A

Recomendada en los adultos susceptibles con situación de riesgo: hombres que practican sexo con hombres y quienes mantienen sexo anal-oroanal, enfermedad hepática crónica, coinfectado con VHB o VHC, brote de hepatitis A, viven o viajan a área de intermedia y alta endemicidad o riesgo laboral o ambiental. Se deben administrar dos dosis (0 y 6 meses).

Papilloma virus

La infección por VIH predispone a presentar infección persistente por virus de papiloma humano (VPH), displasia y cáncer. A pesar de la TARV y los programas de tamizaje, la prevalencia de lesiones ano genitales no ha descendido. Las mujeres con VIH tienen mayor riesgo de presentar lesiones

de cérvix y lesiones multicéntricas. Los hombres que practican sexo con hombres (HSH) con VIH tienen 60 veces más riesgo de lesiones intraepiteliales anales (AIN).

Hay tres vacunas para VPH: la bivalente (que contiene antígenos para los genotipos 16 y 18), la cuadrivalente (que posee antígenos para el 6, 11, 16 y 18) y la nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Varios estudios realizados con hombres y mujeres VIH positivos con la vacuna cuadrivalente han demostrado que esta es segura e inmunogénica en esta población, con tasas de seroconversión mayores al 85% a 90% en estos pacientes. Un estudio realizado con la vacuna bivalente de inmunogenicidad demostró que todas las mujeres VIH positivas seroconvirtieron si bien los títulos eran menores a la población general.

Estas vacunas son profilácticas, no hay evidencias de que aplicadas en presencia de enfermedad o infección por un determinado tipo vacunal de VPH, sean capaces de alterar el curso y consecuencias de la infección.

Si bien la prevalencia de infección por VPH en personas viviendo con VIH es alta, se recomienda fuertemente la vacunación de hombres y mujeres VIH positivos dado que las vacunas contra VPH han demostrado buena inmunogenicidad y no necesariamente una persona con VIH tiene o tuvo infección por todos los genotipos de la vacuna.

Se recomienda indicar 3 dosis de la vacuna VPH a varones y mujeres de 12 a 26 años. Vacunar a adultos con VIH mayores de 26 años no parece ser efectivo. No está recomendado el esquema de dos dosis para personas con VIH.

Se recomienda usar cualquiera de las tres vacunas disponibles para prevenir cáncer relacionado al VPH. Para prevenir además verrugas genitales se debe administrar la vacuna cuadrivalente o nonavalente.



Varicela

Los pacientes con VIH pueden presentar cuadros más severos de varicela con un mayor número de lesiones en piel y mucosas y complicaciones como neumonitis varicelosa, sobreinfección bacteriana, etc., por ello la prevención de la misma mediante vacunación es una estrategia útil a considerar.

La vacuna es a virus vivo atenuado. En niños con VIH, la efectividad de la vacuna contra la varicela es del 82%, mientras que en adultos con VIH la efectividad no ha sido aclarada.

Por ser una vacuna a virus vivo atenuado está contraindicada en personas con menos de 200 CD4/mL. Se recomienda vacunar a los adultos susceptibles (con serología negativa para virus varicela zoster) que presenten más de 200 CD4/mL y no presenten otra condición de inmunosupresión (corticoides a altas dosis, enfermedad hemato-oncológica, etc.). Se deben indicar dos dosis con un intervalo de 3 meses.

Si no fue vacunado previamente, tuvo varicela en la infancia y tiene contacto con una persona con varicela, debe recibir profilaxis post exposición. Si tienen un conteo de CD4 de 200 CD4/ml o menor se debe realizar profilaxis post exposición con inmunoglobulina específica anti VVZ I/M: 1 ampolla 125 U/10 kg peso, dosis máxima 5 ampollas lo más precozmente posible, idealmente antes de las 96 horas de la exposición, hasta los 10 días post exposición. En caso de presentar más de 200 CD4/ml se debe administrar la vacuna anti-varicela lo antes posible (antes de 5 días). En pacientes fuera de oportunidad de vacuna o inmunoglobulina o si la inmunoglobulina no está disponible se debe administrar valaciclovir 1 g v.o. cada 8 h, o aciclovir 800 mg v.o. 5 veces al día durante 5 a 7 días.

Zóster

El 8% al 11% de los pacientes viviendo con VIH suele presentar herpes zóster.

Las reactivaciones se presentan más frecuentemente, sobre todo en pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4/ μ L. Además, las recurrencias de dichas reactivaciones se observan en el 25% de los casos.

Estos pacientes presentan mayor riesgo de herpes zóster multimetamérico, neuralgia postherpética, compromiso neurológico, meningoencefalitis, mielitis, retinitis, etc.

La vacuna de herpes zóster disponible actualmente es una vacuna a virus vivo atenuado que está contraindicada en pacientes con severa inmunodepresión (menos de 200 CD4).

Benson encontró que la vacuna era segura en pacientes con CD4 mayor a 200 y bajo tratamiento antirretroviral. Si bien no hay datos suficientes para recomendar fuertemente esta vacuna, puede considerarse en pacientes estables, con buen nivel inmunitario y carga viral indetectable que hayan presentado varicela previamente confirmada por serología.

3

Vacuna antimeningocócica

Estudios recientes realizados en EUA, Reino Unido y Sud África han mostrado un riesgo relativo aumentado de enfermedad meningocócica en niños, adolescentes y adultos con VIH respecto a la población general, por ello algunas guías han incorporado la vacunación de personas con VIH con vacuna antimeningocócica conjugada A, C, W, Y con dos dosis y *booster* cada 5 años. Cada país, dependiendo de su epidemiología local, debería considerar esta medida.

Vacunación de adolescentes y adultos con VIH

VACUNA	
Influenza inactivada	Recomendada anual
Difteria, tétanos (dT)	Recomendada cada diez años
Difteria, tétanos y pertussis acelular (dTPa)	Recomendada una dosis entre los 11 y 18 años Recomendada en los embarazos
Antineumocócica	Recomendado esquema combinado (PCV13+PPSV23)
Hepatitis B	Recomendada si es susceptible
Hepatitis A	Recomendada si es susceptible y situación de riesgo
Papilloma virus (VPH)	Recomendada 3 dosis a mujeres y varones de 9 a 26 años
Varicela	Contraindicada con <200 CD4 Recomendada si >200 CD4 y susceptible
Zóster	Contraindicada con <200 CD4
Sarampión, rubéola y paperas (SRP)	Contraindicada con <200 CD4 Recomendada si >200 CD4 y no presentó la enfermedad ni recibió dos dosis de SRP.
Fiebre amarilla	Contraindicada si <200 CD4 Recomendada si >200CD4 y vive o viaja a zona endémica
Vacuna antimeningocócica	Considerar 2 dosis y booster cada 5 años según epidemiología local

Vacunación de viajeros con VIH

En la tabla que sigue consta qué vacunas puede recibir el viajero con VIH según su inmunidad. Se deberá valorar la pertinencia de cada una según el tipo de viaje.

VACUNA	< 200 CD4	> 200 CD4
Fiebre amarilla	Contraindicada	Puede recibirla con precaución si es menor a 60 años y no presenta otra condición de inmunosupresión (consulta con especialista)
Poliomielitis inactivada	Puede recibirla	Puede recibirla
Poliomielitis oral	Contraindicada	Contraindicada
Tifoidea oral	Contraindicada	Contraindicada
Tifoidea inyectable	Puede recibirla	Puede recibirla
Hepatitis A y hepatitis B	Puede recibirla	Puede recibirla
Antimeningocócica	Puede recibirla	Puede recibirla
Antirrábica	Puede recibirla	Puede recibirla
Sarampión, rubéola y paperas	Contraindicada	Puede recibirla si no presenta otra condición de inmunosupresión

3

Vacunación de familiares y convivientes

Dado que la respuesta inmunológica a las vacunas puede ser menor en las personas con VIH, es útil que sus familiares y convivientes estén correctamente vacunados para disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades a los pacientes inmunocomprometidos.



Se recomienda que reciban la vacuna antigripal en forma anual y que tengan vigentes las vacunas recomendadas según su edad.

Es también recomendable la vacuna de varicela si los familiares no han presentado la enfermedad ni han recibido la vacuna previamente.

Se recomienda que las personas con VIH no cambien los pañales de los niños que hayan recibido recientemente la vacuna de rotavirus.

Se recomienda que los familiares y convivientes no reciban la vacuna de polio oral por riesgo de transmisión del virus vacunal. Deben recibir la polio inactivada parenteral.

Trasplantes de órganos sólidos (TOS)

G. PÉREZ SARTORI

En los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) aumenta la incidencia y severidad de las enfermedades infectocontagiosas. Esto es debido a que los pacientes presentan comorbilidades, reciben terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo (que disminuye la inmunidad B y T dependiente), el órgano trasplantado está anatómicamente comprometido y es frecuente sitio de infección, y los receptores de TOS están en contacto con el sistema de salud.

Las infecciones en este grupo de pacientes se asocian con aumento de mortalidad, rechazo y disfunción del injerto. La inmunización activa es una estrategia útil para la prevención de las enfermedades infecciosas después del TOS.

Para que esta estrategia alcance la mayor eficacia posible deben vacunarse los pacientes y también quienes los rodean, sus familiares y el personal de salud que los asiste.

Debe evaluarse el estado vacunal de los pacientes y proveer las vacunas necesarias en todas las etapas tales como durante la enfermedad crónica, la evaluación pretrasplante y postrasplante.

No hay hasta el momento estudios a larga escala de la eficacia de las vacunas en pacientes trasplantados. Existen sobre todo estudios de inmunogenicidad en estas poblaciones que encuentran respuesta reducida y caída más rápida de los anticuerpos. A pesar de estas limitaciones, todos los grupos de expertos plantean la vacunación de estos pacientes como una estrategia útil.



Cuándo vacunar

La respuesta inmunológica es menor en la enfermedad crónica avanzada (enfermedad renal crónica en etapa dialítica y en pacientes con hepatopatía crónica avanzada) y es menor aún en el paciente trasplantado. El período crítico abarca de los primeros dos a los seis meses postrasplante en virtud de la mayor inmunosupresión. En consecuencia, el mejor momento para vacunar es antes del TOS, lo más precozmente posible, para de esa manera alcanzar mayor inmunogenicidad, poder dar vacunas vivas atenuadas que están contraindicadas luego del trasplante y para que la fiebre posvacunación no genere confusión. Dado que entre los dos a seis primeros meses pos-TOS es el periodo de mayor inmunosupresión, se recomienda recomenzar con las vacunaciones después. De todos modos, hay que evaluar caso a caso, ya que si el paciente presenta episodios de rechazo es posible que reciba mayor tratamiento inmunosupresor que prolongue el período de máxima inmunosupresión.

Se deben tener en cuenta las vacunas del esquema habitual para los adultos, las vacunas especialmente indicadas en este grupo y la eventual necesidad de otras vacunas. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas luego del TOS.

Vacuna antiinfluenza

La influenza puede ser más grave en el receptor de TOS. Además se asocia a disfunción del injerto y rechazo.

La respuesta a la vacuna es variable en los trabajos de investigación, dependiendo del tipo de trasplante e inmunosupresores utilizados. Sin embargo, varios trabajos de investigación encontraron que más del 70% de los pacientes trasplantados vacunados con vacuna antiinfluenza presenta-

ban títulos protectores de anticuerpos. Hay factores que se asocian a peor respuesta inmunológica, primeros seis meses pos-TOS, vacunación en etapa de inducción de inmunosupresión y al uso de micofenolato mofetil.

El receptor de TOS debe ser vacunado en el momento en que cada país realiza la campaña de vacunación, a partir de uno a tres meses luego del trasplante, dado que se trata de una vacuna estacional y pueden perderse oportunidades de vacunar si se espera el período habitual postrasplante. Las vacunas inactivadas con adyuvante podrían ser más eficaces, pero esto debiera ser confirmado por estudios más extensos.

Puesto que la vacuna es menos eficaz en los pacientes trasplantados, es importante vacunar además del paciente a los convivientes para disminuir el riesgo de transmisión.

3

Vacuna antineumocócica

La enfermedad neumocócica invasiva es más frecuente en TOS (28–36/1000 pacientes por año). La vacunación ha demostrado ser útil, aunque es menos eficaz que en los inmunocompetentes.

Existen actualmente dos vacunas aprobadas para uso en adultos: la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23) y la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13).

La PPSV23 ha mostrado eficacia en reducir la enfermedad neumocócica invasiva en varios metaanálisis, siendo menor en pacientes inmunodeprimidos.

No hay aún estudios en trasplantados con la PCV13, pero estudios realizados con la vacuna conjugada 7 valente (PCV7) mostraron una tendencia a mayor respuesta inmunológica comparada con la PPSV23 en estos pacientes.



Se plantea vacunar al paciente lo antes posible previo al trasplante con la vacuna PCV13, seguido de una dosis de PPSV23 a las ocho semanas para proveer mayor cobertura de serotipos de *S. pneumoniae*, y administrar un refuerzo de PPSV23 a los 5 años.

Si no se administró antes del trasplante, se debe administrar este esquema luego seis meses post trasplante.

Vacuna antihepatitis B

La hepatitis B tiene un curso más rápido y potencialmente más grave en TOS. La vacuna da protección contra la infección transmitida desde el donante o por transfusiones y además está indicada en pacientes con enfermedad renal y hepática crónica, y en el pretrasplante.

Debe medirse HBsAg, HBcAc y anti-HBs en la valoración pretrasplante para determinar susceptibilidad a la infección y vacunar a los susceptibles.

La eficacia de la vacuna es menor en los pacientes en hemodiálisis y en los pacientes trasplantados. Además los anticuerpos caen más rápidamente. La tasa de respuesta serológica en los adultos es de 90 a 95% y en pacientes en hemodiálisis de 64%. En los candidatos a TOS susceptibles a hepatitis B, la respuesta encontrada a tres dosis de 40 µg fue de 74,5%.

La dosis indicada en el paciente en hemodiálisis o trasplantado es el doble que la del paciente sano, 40 µg a los 0, 1 y 6 meses. Se aconseja dosificar los anticuerpos entre el primer y tercer mes posterior a completar las tres dosis de vacunación. Si los anticuerpos son menores a 10 mU/ml, se deben dar tres dosis más.

En los sujetos inmunocompetentes se observa que los

niveles de anticuerpos disminuyen luego de la vacunación, pero se mantiene la inmunidad por memoria inmunológica. No se sabe qué sucede en los pacientes en hemodiálisis y trasplantados, pero se ha visto que no aparece infección por virus de hepatitis B si se mantienen los niveles de anticuerpos por encima de 10 mU/ml. Se recomienda dosificar los anticuerpos anualmente y dar un refuerzo si caen por debajo de estos niveles.

Hepatitis A

La vacuna de hepatitis A es una vacuna inactivada. Está recomendada para los pacientes susceptibles portadores de hepatopatía crónica y candidatos a trasplante de hígado y también para quienes tienen otros factores de riesgo como laborales, viajeros a zonas de alta endemicidad, etc.

En los trasplantados se ha encontrado bajas tasas de seroconversión (26 a 27% en TOS renal e hígado) y una pérdida más rápida de la inmunogenicidad.

Vacuna antivariicela y vacuna contra el herpes zóster

Cerca del 90% de los receptores de TOS adultos son seropositivos para el virus varicela zóster (VVZ), por lo que la varicela es rara en los trasplantados; sin embargo, si sucede, puede ser devastadora. La reactivación en forma de zóster es más frecuente en los receptores de TOS y puede ser más grave y diseminada.

Consecuentemente, es importante recabar, en la evaluación pretrasplante, el antecedente de varicela previa y realizar una prueba serológica para varicela. De ser negativa, se deberá vacunar al candidato a TOS con la vacuna para varicela.



Esta es una vacuna a virus vivo atenuado, por lo que está contraindicada en el postrasplante. Se aconseja administrar al menos cuatro a ocho semanas antes del trasplante.

Actualmente, han surgido algunos trabajos que muestran seguridad de la vacuna administrada luego del trasplante en pacientes pediátricos estables con dosis bajas de inmunosupresores y buenos niveles de linfocitos totales y CD4. Sin embargo, aún falta evidencia y la vacuna no se recomienda luego del trasplante.

Si los receptores de TOS susceptibles a la varicela (no han presentado varicela y no han sido vacunados en el pre trasplante) tienen contacto con una persona con varicela deben recibir inmunoglobulina específica lo más precozmente posible. De no estar disponible la misma, entonces deben recibir aciclovir o valaciclovir profiláctico.

La vacuna del herpes zóster contiene la misma cepa de la varicela pero con una potencia 14 veces mayor. Se plantea su utilidad en aquellos individuos que tienen evidencia de varicela previa y que se prevé que presentarán inmunosupresión posterior, como sucede en los candidatos a TOS. Debe administrarse al menos treinta días antes, dado que se trata de una vacuna a virus vivo atenuado. Actualmente están en desarrollo vacunas inactivadas contra zóster, resta evaluar su eficacia y seguridad en el pre y post trasplante.

Vacuna papiloma virus

Algunos estudios indican hasta 20 veces mayor riesgo de cáncer de cuello de útero, vaginal, anal y orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) y verrugas anogenitales en los receptores de TOS. La incidencia se incrementa con el tiempo transcurrido postrasplante.

Si bien hay aún pocos estudios de inmunogenicidad, por tratarse de una vacuna inactivada y por ende segura en el postrasplante, se recomienda fuertemente administrar la vacuna cuadrivalente, nonavalente o bivalente a los pacientes de 9 a 26 años. Un estudio realizado en 47 trasplantados adultos de 18 a 35 años con la vacuna cuadrivalente mostró una respuesta inmunológica entre 52,6 y 68,4%, dependiendo del genotipo. En las mujeres no vacunadas de 27 a 45 años se puede también considerar la vacunación.

Se aconseja administrar la vacuna lo más tempranamente posible en los candidatos a TOS, y continuar con el tamizaje anual con PAP cervical. Si no se hubieran vacunado antes de recibir el trasplante, entonces se recomienda vacunar pasado el período de máxima inmunosupresión y fuera de episodios de rechazo del injerto.

3

Convivientes y personal de salud

Quienes conviven con los pacientes trasplantados pueden transmitirle enfermedades infectocontagiosas al mismo o disminuirle el riesgo de presentarlas si se encuentran inmunizados. Es aconsejable que los familiares y convivientes reciban anualmente la vacuna antigripal y que, de no haber presentado varicela, reciban esta vacuna. En cuanto a la vacuna de la varicela, es aconsejable que no tengan contacto estrecho con el trasplantado los días posteriores de recibirla si presentan erupción cutánea debida a la vacuna, porque es posible un pequeño riesgo de contagio.

Por otro lado, pueden recibir todas las vacunas indicadas para su grupo de edad con excepción de la polio oral que puede transmitirse al trasplantado. Es conveniente que los

niños que conviven con un paciente inmunosuprimido reciben la polio inactivada.

En cuanto a la vacuna anti-rotavirus, también existe riesgo de contagio por las materias fecales del niño, por lo que es aconsejable que no le cambie los pañales las semanas siguientes luego de que el niño reciba dicha vacuna.

El personal de salud tiene contacto directo con los pacientes y puede adquirir y transmitir enfermedades. Es frecuente que concurren a trabajar con enfermedad leve que luego transmiten a los pacientes. Aproximadamente 23% del personal de salud tiene evidencia serológica de infección por influenza luego de una estación leve de influenza, pero el 59% no se dio cuenta de que la presentó y el 28% estuvo asintomático. Es así que la inmunidad del personal de salud es esencial para prevenir enfermedades en los programas de control de infecciones hospitalarias. Lamentablemente, la tasa de vacunación en ese grupo es baja. Las vacunas indicadas para quienes trabajan en una unidad de trasplante son la antiinfluenza anual, hepatitis B y varicela para los susceptibles.

VACUNA	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Gripe inactivada	Indicada anual	Indicada anual
Gripe viva atenuada	Contraindicada	Contraindicada
PPV23 y PCV13	Una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 a las ocho semanas. Refuerzo PPSV23 a los 5 años	Una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 a las ocho semanas. Refuerzo PPSV23 a los 5 años
Hepatitis B	Indicada	Indicada

VACUNA	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Hepatitis A	Indicada en pre-trasplante de hígado u otros FR	Indicada si FR
Varicela	Indicada si anticuerpos negativos	Contraindicada
Zóster	Indicada si anticuerpos positivos	Contraindicada
Td	Indicada	Indicada
Fiebre amarilla	Si viaja o vive en zona endémica, excepto en hepatopatía severa	Contraindicada
Rabia	Indicada si exposición	Indicada si exposición
VPH	Indicada en mujeres y hombres de 9 a 26	Indicada en mujeres y hombres de 9 a 26
Antimeningocócica	Si tiene FR	Si tiene FR

PPSV 23: vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente

PCV 13 vacuna antineumocócica conjugada 13 valente

VPH Vacuna papiloma virus humana

Td: tétanos difteria



Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH)

R. RABAGLIATI

El régimen de acondicionamiento pretrasplante produce la ablación de los componentes inmunohematológicos del hospedero y lo prepara para la recepción de los precursores hematopoyéticos para la formación de la nueva médula ósea.

En el hospedero se produce una disfunción inmunológica prolongada, que persiste más allá de un año. Se destaca la pérdida de la memoria inmunológica, ya sea la adquirida por exposición a patógenos por enfermedad o por inmunizaciones acumuladas durante la vida. La repoblación del sistema inmune depende del apropiado anidamiento, proliferación, maduración y diferenciación de las células infundidas del donante. La recuperación de los linfocitos es un proceso prolongado que se encuentra influido por la cantidad de precursores linfoides incluidos en el injerto.

Los títulos de anticuerpos de enfermedades inmunoprevenibles (tétanos, polio, sarampión, rubéola, parotiditis) declinan progresivamente en el período de 1 a 10 años después de trasplante autólogo o alogénico si el receptor no es revacunado, por lo cual la revacunación es necesaria para todos los receptores de TPH. El 100% de los receptores de trasplante alogénico no tienen niveles protectores de anticuerpos contra tétanos y polio, 90% no tienen niveles protectores contra neumococo luego de dos años post trasplante y el 60 al 75% para difteria y *Haemophilus influenzae*-b al año post TPH alogénico. En el trasplante alogénico, el 20 a 50% de los receptores no tienen valores protectores al año.

Una situación muy particular del TPH es la enfermedad de

injerto contra hospedero (EICH) que se manifiesta como un trastorno multiorgánico, asociado con inmunodeficiencia prolongada de etiología múltiple y asplenia funcional y que frecuentemente requiere el uso de inmunosupresores. Todo ello tiene implicancias sobre la indicación de vacunas en este periodo y contraindica el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes con EICH activo.

Las estrategias de inmunización para estos enfermos incluyen:

- Vacunas al receptor del trasplante.
- Vacunas al donante.
- Vacunas al grupo familiar y contactos cercanos.

3

Vacunas al receptor

La eficacia de las vacunas en los receptores de TPH está limitada por la exposición previa a citotóxicos y la disfunción inmune propia del periodo post-trasplante. La respuesta a vacunas está significativamente reducida durante el periodo inicial que sigue al trasplante, etapa que coincide con el mayor riesgo de infecciones. Ante estos desafíos se ha buscado identificar la mejor estrategia y momento más precoz para lograr recuperar la inmunidad específica de las enfermedades inmunoprevenibles.

Si bien existen diferencias de compromiso del sistema inmune entre los distintos tipos de TPH, las recomendaciones existentes no diferencian específicamente el esquema según el TPH recibido. Se ha sugerido medir el recuento de linfocitos T CD4+ para definir el momento de inicio de la vacunación con el fin de asegurar una mejor respuesta, sin embargo



parece poco práctico por lo que se prefiere continuar con esquemas de vacunación según temporalidad post trasplante.

Los receptores de TPH deberían recibir vacunas anti tétanos, difteria, *B. pertussis*, poliomielitis, hepatitis B, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*-b (Hib), influenza y varicela. Adicionalmente puede considerarse meningococo.

Difteria-tétanos-pertussis

Se requieren dosis repetidas de vacuna de tétanos para recuperar la inmunidad, su inicio al sexto mes logra los mismos resultados inmunogénicos que si se inicia al mes 18, por lo que se prefiere la primera opción. En relación a difteria y pertussis la formulación DTPa logra mejor inmunogenicidad pero genera más reactividad local, aunque es poco frecuente en TPH. Sin embargo, por disponibilidad suele usarse dTpa con más frecuencia. La recomendación es administrar ya sea dTpa o DTPa a todos los pacientes post TPH a partir del sexto mes, con frecuencias mensuales o bimensuales las primeras 3 dosis, en caso de solo disponer de dTap incluir refuerzo a los 18 meses. Alternativamente, la segunda dosis en adelante puede ser DT o dT. Cada 10 años se debe administrar un refuerzo.

Poliomielitis

Existen estudios que demuestran la efectividad y seguridad de la vacuna inactivada contra la poliomielitis en pacientes post TPH, con la misma inmunogenicidad cuando se administra a los 6 o a los 18 meses. Por lo tanto se debe iniciar al sexto mes, algunos señalan que podría iniciarse a partir del tercer mes, repetir mensual o bimensualmente las primeras 3 dosis, la necesidad de refuerzo a los 18 meses no se ha con-

siderado en las recomendaciones basadas en opiniones de expertos más recientes.

Hepatitis B

Indicada en aquellos que son negativos para antígeno de superficie y anticuerpo anti-core. Pero también se debe considerar en aquellos pacientes que presentan anticuerpos anti-core positivos por el riesgo de seroconversión reversa post trasplante.

La vacuna puede iniciarse a partir del sexto mes, se indica un total de 3 dosis y es posible verificar la inmunidad midiendo los anticuerpos anti-antígeno de superficie, en caso de no alcanzar el nivel ≥ 10 mIU/ml se puede repetir esquema de vacunación con dosis estándar o doble dosis.

3

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae es causa de morbilidad significativa en TPH, especialmente después del día 100, con mayor frecuencia de presentación después del primer año. En general su incidencia es mayor en receptores de TPH alogénico vs. autólogos (12.20 vs. 4.60/1000 trasplantes) y con vs. sin EICH (18.85 vs. 8.25/1000).

Existen dos vacunas contra el neumococo, la conjugada y la polisacárida. Por años la indicación fue la vacuna polisacárida 23 valente al año post TPH. Sin embargo, en consideración de la estimulación de anticuerpos dependientes de linfocitos T, la vacuna conjugada resulta especialmente inmunogénica en el escenario de reconstitución inmune incompleta. Por lo tanto, si bien existen pocos datos en población adulta, en diferentes centros se ha incorporado la estrategia de iniciar inmunización precoz con vacuna conjugada



para las tres primeras dosis y una cuarta dosis polisacárida al año, basado en que se ha demostrado que la dosis de vacuna polisacárida 23-valente aumenta la cobertura de serotipos de neumococo. Se puede considerar una cuarta dosis de conjugada al año en pacientes con EICH crónica.

En relación a la oportunidad de la primera dosis de vacuna conjugada en los centros que incorporan su uso, se inicia entre 3 y 6 meses post TPH en base a estudios que avalan el inicio precoz con vacuna conjugada, a partir del tercer mes, en vista de la similar inmunogenicidad que la obtenida al vacunar a partir del noveno mes, 79% vs. 82%. Completada la serie de vacuna conjugada se debe administrar una dosis de polisacárida.

Haemophilus influenzae tipob (Hib)

La vacuna está indicada en todos los pacientes. Existen datos que demuestran la inmunogenicidad de la vacuna conjugada. Corresponde administrar 3 dosis a partir del sexto mes.

Influenza

Desde los 6 meses y cada año los pacientes post TPH deben recibir la vacuna anti-influenza inactivada. En caso que hubiese sido vacunado entre los 4 y 6 meses post trasplante debería administrarse una segunda dosis separada por 4 semanas. La eficacia clínica de la vacuna se ha estimado en 80%. Según estudios fase I, dosis altas serían más inmunogénicas que las estándar, sin embargo la recomendación actual es usar las dosis habituales recomendadas en la población general.

Administrar la vacuna anti-influenza en el pretrasplante al receptor permite mantener más elevados los niveles de an-

ticuerpos durante los 180 días post trasplante, que cuando se administra la vacuna al donante (estudio publicado en 2015). Por ello, se puede considerar su uso en la fase pretrasplante.

Varicela

La inmunidad a varicela zóster se pierde post TPH resultando frecuente reactivaciones que pueden incluir manifestaciones graves de enfermedad. No existe información de seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna en adultos. Sí existen series publicadas en niños post TPH, en quienes se recomienda considerar después de los 24 meses, sin EICH activo y que no esté recibiendo inmunosupresores. En adultos, en ausencia de información clara para sustentar recomendación a pacientes, se debe asegurar la vacunación de su entorno en caso que se identifique algún susceptible. La recomendación más reciente de la IDSA 2013 incluyen su prescripción en adultos seronegativos cumplidas las condiciones enumeradas más arriba a recibir 2 dosis a partir del mes 24 post TPH.

3

Meningococo

Se estima que la vacuna conjugada contra el meningococo debe generar respuestas inmunogénicas más estables que la polisacárida aunque no hay estudios comparativos entre ambas. Existen datos que avalan el uso de vacuna meningocócica C conjugada en niños receptores de TPH, no así para adultos. En la literatura las recomendaciones son variadas, desde incluir a todos o limitar su indicación hasta los 18 años de edad. La recomendación es que es posible incorporarla en el calendario con dos dosis de vacuna meningocócica conjugada a partir del sexto mes, incluyendo la opción de la trivalente. Si bien no existen datos suficientes acerca de esta



vacuna, algunos expertos la están incluyendo en el esquema de pacientes con asplenia que reciben eculizumab, viajes a zonas endémicas o brotes epidémicos.

Otras vacunas

Las vacunas de hepatitis A y virus papiloma humano (VPH), pueden ser indicadas post TPH, si bien no existe mayor información respecto a su inmunogenicidad. Considerando la prevalencia de hepatitis A puede incluirse en el esquema de vacunación 2 dosis de vacuna de hepatitis A a partir del sexto mes. Respecto a VPH, también debe considerarse su inclusión teniendo en cuenta los beneficios de prevenir infección y posterior desarrollo de cáncer, puede iniciarse el esquema de vacunación con las dosis estándar a partir del sexto mes post TPH en hombres y mujeres menores de 26 años.

La vacuna anti-rábica también puede ser usada; sin embargo, si la indicación es pre-exposición debería ser después de 12 a 24 meses post TPH.

En relación a vacuna anti sarampión, rubeola y parotiditis, también deben recibirla aquellos seronegativos para sarampión. En consideración que se trata de una vacuna viva, sólo debe administrarse después de haber logrado la inmunoreconstitución post-trasplante; por lo que habitualmente se recomienda 2 dosis después de los 24 meses, en ausencia de enfermedad injerto contra hospedero y sin estar usando inmunosupresores. Sin embargo, se debe destacar, que existe un estudio realizado durante un brote epidémico de sarampión en Brasil, en el cual se administró esta vacuna entre 9 y 18 meses post-TPH, inclusive en pacientes bajo terapia inmunosupresora. Se observaron efectos adversos leves e inmunogenicidad disminuida en aquellos que se encontraban

recibiendo inmunosupresores, pero se logró seroconversión en los susceptibles. En base a este estudio es posible considerar anticipar la vacuna en algunos pacientes en situación de brote epidémico.

En relación a vacuna de fiebre amarilla existe poca información, eventualmente podría administrarse por viaje o residencia en área endémica pero nunca antes de los 24 meses post trasplante, ni con enfermedad de injerto contra hospederio activa o con uso de inmunosupresores.

Vacunas contraindicadas

Por tratarse de vacunas vivas con riesgo de producir enfermedad diseminada o por falta de datos como BCG, fiebre tifoidea oral, cólera, polio oral, rotavirus, influenza intranasal y zóster, estas vacunas no deben administrarse en ningún momento post-trasplante.

Esquema del calendario de dosis de vacunas recomendadas post TPH

Vacuna	Meses post TPH											
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	18	24
dTpa				x		x		x			x	
Poliomielitis inactivada				x		x		x				
Hepatitis B				x	x					x		
<i>S. pneumoniae</i> ¹	x		x		x					x		
<i>H. influenzae</i> tipo b				x		x		x				
Influenza ²				x								
Varicela ³												x
Meningococo ⁴				x		x						
Hepatitis A ⁵				x						x		
Papiloma humano ⁶										x		
Rabia ⁷												x
Sarampión-rubéola-parotiditis ⁸												x
Fiebre amarilla ⁹												x

1. Vacuna antineumocócica 3 primeras dosis conjugada, 4ª dosis polisacárida.
2. Influenza considerar 1 dosis pretrasplante. Reiniciar a los 6 meses post trasplante y continuar vacunación anual.
3. Varicela. Considerar administrar vacuna anti varicela en pacientes seronegativos, sin inmunosupresores y sin EICH a los 24 meses post trasplante. Se debe tener precaución dado que es vacuna viva atenuada.
4. Meningococo pacientes con asplenia, que reciben ecilizumab, viajes a zonas endémicas o brotes epidémicos. Administrar dos dosis y refuerzos cada 5 años en caso de asplenia
5. Hepatitis A. Considerar según factores de riesgo individuales y prevalencia en cada país.
6. Papiloma humano. Tres dosis a hombres y mujeres (0, 1 y 6 meses) hasta los 26 años de edad.
7. Rabia. Post exposición cuando sea necesario. Pre exposición después de 12 a 24 meses.
8. Sarampión, rubéola y paperas. Considerar en seronegativos, sin inmunosupresores y sin EICH. Se debe tener precaución dado que es vacuna viva atenuada.
9. Fiebre amarilla. Considerar en pacientes que viven o viajan a zonas endémicas o epidemia a partir de los 24 meses post TPH. Se debe tener precaución dado que es vacuna viva atenuada.

Vacunas al donante

Esta estrategia favorece la transmisión de inmunidad al receptor y la respuesta del receptor ante la revacunación. Está demostrada para: toxoide tetánico, neumococo y Hib conjugada; sin embargo, no existen recomendaciones claramente consensuadas.

Vacunas al grupo familiar y contactos cercanos

Siempre se debe considerar la vacuna contra la influenza estacional y en aquellos susceptibles varicela, sarampión, rubéola y parotiditis.

En caso de existir en el grupo familiar o contactos cercanos indicación de vacunación polio, la vacuna oral debe evitarse privilegiando la vacuna polio inactivada. Otra opción es evitar el contacto las cuatro semanas siguientes entre quien recibe la vacuna polio oral y el paciente TPH. También debe evitarse el contacto por el mismo periodo de tiempo entre quien recibe vacuna de rotavirus y el paciente post trasplante.



Asplenia

J. V. OSORIO

El bazo es el mayor órgano linfático y cumple funciones de filtro fagocítico y de producción de anticuerpos; por tanto, su ausencia congénita, quirúrgica o funcional, condiciona déficit en la generación de inmunoglobulinas e incremento en la morbimortalidad relacionada con enfermedades infecciosas, especialmente por bacterias encapsuladas. El papel del bazo en la respuesta inmune frente a agentes encapsulados se hace evidente por la reducción de las células B de memoria de los isotipos Ig M e IgG tras la remoción del órgano, así como de los macrófagos presentes en su tejido, encargados de facilitar la opsonización de partículas cubiertas con IgG, lo cual se traduce en incapacidad para responder adecuadamente a las infecciones producidas principalmente por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, ya que su cápsula les permite evadir la fagocitosis y la lisis mediada por complemento.

Existe una amplia variedad de enfermedades que cursan con hipoesplenismo o asplenia, de índole congénito, gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal), hepático (hepatopatía alcohólica), oncohematológico (desórdenes mieloproliferativos), autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), infeccioso (VIH), iatrogénico (esplenectomía), vascular (trombosis o embolización de vasos esplénicos) y misceláneas (amiloidosis).

En Estados Unidos, cerca de 25.000 personas son llevadas a esplenectomía electiva o de urgencia cada año. El riesgo de sepsis catastrófica (septicemia severa y meningitis) y de muerte por esta causa en el paciente esplenectomizado es

50 y 600 veces más alto respectivamente, que en la población general. *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuente, hasta en 90% de los casos de sepsis; sin embargo, no se ha documentado un serotipo predominante. *H. influenzae* tipo b es el serotipo más virulento y previo a la inmunización de rutina, era responsable de 80% de las infecciones invasivas por *H. influenzae*. Los individuos hipoesplénicos tienen mayor riesgo de presentar infecciones invasivas por este microorganismo, aunque en menor proporción que pneumococo. Como agentes causantes de sepsis catastrófica en el paciente esplenectomizado también se cuentan en un pequeño porcentaje *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Capnocytophaga canimorsus*.

En un análisis de 19680 pacientes esplenectomizados de 78 estudios con un periodo de seguimiento promedio de 7 años, la prevalencia de infecciones invasivas fue 3.2%, similar entre niños y adultos, pero con mayor mortalidad en los primeros. Muchas infecciones ocurren en los dos primeros años postesplenectomía pero permanece algún grado de riesgo a lo largo de la vida, que se ha estimado en 5%, con casos reportados de infección fulminante hasta 20 años después de la cirugía. Para reducir este impacto deletéreo se han utilizado estrategias de prevención de sepsis catastrófica basadas en:

- Profilaxis antibiótica.
- Autoadministración de antibióticos y consulta temprana a los servicios de salud en caso de fiebre.
- Vacunación.



Vacuna antineumocócica

Las vacunas disponibles para ser utilizadas en los pacientes a riesgo de infección invasiva por pneumococo son la polisacárida 23-valente (PPV23) y la 13-valente conjugada (PCV13). No hay estudios que comparen la eficacia de estas dos vacunas en la población de pacientes asplénicos. Sin embargo, varios investigadores han evaluado la respuesta de anticuerpos IgG específicos para los serotipos de *S. pneumoniae* en pacientes asplénicos que recibieron inmunización con PPV23 y la vacuna conjugada (PCV7, PCV13). En un estudio realizado en Suecia con la intención adicional de evaluar la adherencia a las guías de vacunación en los pacientes esplenectomizados, se incluyeron 79 individuos con mediana de edad de 61.5 años al momento de la esplenectomía; 81% recibieron vacuna pneumocócica, 51,9% contra *Haemophilus influenzae* tipo b y 22,8% fueron vacunados contra meningococo. Se observaron elevados niveles de anticuerpos contra serotipos específicos en el grupo previamente vacunado con PPV23, más pronunciados aun en el grupo que había recibido PCV13. Los datos obtenidos de este estudio sugieren que la PCV13 es inmunogénica para los serotipos 1, 3, 4, 5, 7F, 18C, 19A, 19F y 23F si se utiliza como “booster” en pacientes asplénicos previamente vacunados con PPV23.

Se sabe que cerca del 50% de las infecciones relacionadas con sepsis catastrófica en adultos inmunocomprometidos son producidas por serotipos de pneumococo contenidos en la vacuna conjugada; sin embargo, 21% adicional están relacionadas con serotipos presentes únicamente en la vacuna polisacárida. Por esta razón, entre otras, actualmente se recomienda que las personas con condiciones de riesgo por inmunosupresión, reciban los dos tipos de vacuna según los

esquemas establecidos, puesto que pese a la mayor capacidad inmunogénica de la vacuna conjugada, existe una importante proporción de infecciones invasivas producidas por serotipos no incluidos en esta, comprendidos en la PPV23.

Se recomienda en los adultos > 19 años con inmunocompromiso, asplenia funcional o anatómica, fístula de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares que no hayan recibido ninguna de estas vacunas, la aplicación inicial de una dosis de PCV13 seguida al menos 8 semanas después por una dosis de PPV23. La segunda dosis de PPV23 se administrará 5 años después de la primera para personas de 19 a 64 años y a los 65 años (o después), solamente una dosis adicional, si han transcurrido al menos 5 años de la última dosis (hasta 3 dosis de PPV23).

No hay contraindicación para recibir la vacuna PPV23 en el embarazo, si la gestante debe hacerlo.

Por otra parte, en el caso de que la dosis inicial haya sido de la vacuna polisacárida, se aconseja la administración de la dosis de PCV13 al menos un año después de ésta.

La inmunización de estos pacientes sigue unos principios esenciales. En los casos de remoción quirúrgica del bazo, la primera dosis de la vacuna debe ser aplicada de ser posible dos semanas antes del procedimiento o en esplenectomía de urgencia, dos semanas después.

Haemophilus influenzae tipo b

En los pacientes hipoesplénicos o asplénicos también se recomienda inmunización con la vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo b (Hib). Esta vacuna les proporciona a los pacientes adultos asplénicos protección a largo plazo; de allí que deba administrarse una sola dosis independiente del tiempo tras-



currido desde la esplenectomía (aunque preferiblemente 2 semanas antes) y de la disponibilidad para la determinación de anticuerpos.

Vacuna antimeningocócica

En el mundo se reportan anualmente cerca de 1.2 millones de casos de infección invasiva por meningococo, con una tasa de letalidad que alcanza el 15% en la población general y hasta 70% en pacientes asplénicos. Tradicionalmente en Arabia Saudita y países de África Subsahariana (cinturón de la meningitis) los serotipos de meningococo predominantes han sido A y W135. En Latinoamérica esta enfermedad se considera endémica y su incidencia anual es usualmente inferior a un caso por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en los últimos 20 años se han registrado epidemias relacionadas con los serogrupos B y C, siendo el primero actualmente más frecuente en Uruguay, Chile, Argentina, Paraguay, Bolivia y Colombia; mientras que en el sureste de Brasil predomina el serogrupo C.

En los últimos años se ha observado la emergencia del serogrupo W en los países del Cono Sur, así como del Y en Colombia y Venezuela. Tomando en consideración el perfil epidemiológico local, las personas con asplenia deben recibir un esquema de dos dosis de vacuna recombinante contra el meningococo serotipo B con el fin de ofrecer protección frente a la enfermedad invasiva por este serogrupo. Del mismo modo, deben contar con dos dosis de la vacuna conjugada ACWY, separadas una de la otra al menos dos meses y ser revacunados cada 5 años. Se recomienda que las vacunas ACWY y la recombinante B no sean administradas concomitantemente hasta tener más datos de compatibilidad. Por el

momento se recomienda administrarlas separadas dos semanas.

Vacuna contra influenza

Por el riesgo de complicaciones con infecciones bacterianas secundarias, se recomienda la vacunación anual contra influenza en pacientes asplénicos. Sin embargo, la vacuna con virus vivos de influenza se encuentra contraindicada.

Otras vacunas

Otras vacunas en el paciente adulto con asplenia como tétanos, varicela, zoster, sarampión–rubéola–paperas, virus de papiloma humano, hepatitis A y B, deberán administrarse siguiendo los criterios de universalidad o susceptibilidad, según sea el caso.



Imunizaciones en pacientes oncológicos

M. E. GUTIÉRREZ

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de complicaciones y muerte por enfermedades prevenibles por vacunación. Las alteraciones en los mecanismos básicos de la inmunidad celular y los efectos secundarios al tratamiento los predisponen a un mayor riesgo de desarrollar infecciones, a un curso más agresivo de la enfermedad infecciosa y a una respuesta menos efectiva de la terapia antimicrobiana. Los pacientes con enfermedades hematooncológicas tienden a estar más comprometidos que aquellos con tumores sólidos, no obstante, estos últimos están también en alto riesgo de infección por desnutrición, debilidad y en algunos casos obstrucción anatómica que ocasiona estasis de fluidos biológicos y predispone a infecciones.

Las estrategias de prevención de infecciones en este grupo de pacientes son de vital importancia, y entre ellas, las inmunizaciones surgen como una necesidad obvia. Debe considerarse el hecho que pueden presentar respuestas disminuidas a las vacunas y que algunas de ellas —las vacunas atenuadas— representan riesgos.

Imunizaciones en pacientes oncológicos

El clínico debe individualizar el esquema de inmunizaciones que debe y puede recibir el paciente y determinar el mejor momento de aplicación a fin de obtener una respuesta inmunológica óptima. En términos generales, es aceptado que idealmente todas las vacunas indicadas debieran ser administradas antes del inicio de la quimioterapia, de la terapia con otras drogas inmunosupresoras y antes de radioterapia o esplenectomía, siempre que esto sea posible.

Las vacunas inactivadas son seguras; sin embargo, para que alcancen la mayor eficacia deben idealmente ser administradas hasta catorce días antes del inicio de la quimioterapia o tres meses luego de los ciclos de quimioterapia. Debe destacarse que el inicio del tratamiento quimioterápico no debe ser retrasado para administrar vacunas. Cuando se usan anticuerpos antilinfocitos B, deben pasar seis meses entre la última dosis y el inicio de la vacunación.

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en los pacientes durante el máximo período de inmunodepresión (durante la quimioterapia y hasta tres a seis meses luego de completada). Pueden ser administradas hasta cuatro semanas antes de iniciar la quimioterapia o luego de tres meses de finalizada la quimioterapia o seis meses si se utilizaron anticuerpos anti linfocitos B.

3

Vacunas especialmente indicadas en pacientes oncológicos

Vacuna contra influenza

Los pacientes con cáncer con inmunosupresión secundaria a quimioterapia están en mayor riesgo de complicaciones atribuibles a la influenza. La respuesta a la vacuna varía dependiendo del tipo de cáncer, estimada en un 66% para cáncer de mama y 78% para cáncer de pulmón; valores estos similares a los encontrados en la población general y mucho mayores que los observados en pacientes con malignidades hematológicas.

De las presentaciones disponibles deben utilizarse las vacunas inactivadas. Están contraindicadas las vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas no pueden causar influenza dada la no patogenicidad del virus inactivado, por consiguiente no

representan riesgo para pacientes inmunocomprometidos.

Se debe administrar una dosis anual y el tiempo óptimo de aplicación se debe determinar tomando en cuenta el inicio de la temporada de influenza y el de la quimioterapia. Idealmente más de 14 días previos al inicio de la quimioterapia o 3 meses después de su finalización. Si estos plazos no se pueden cumplir dado que la vacuna se aplica durante períodos específicos cada año, se administrará de todos modos sabiendo que la eficacia será menor.

Para mejorar la inmunogenicidad de la vacunación contra influenza se han intentado nuevas estrategias sin que ninguna alcance categoría de estándar hasta ahora. El uso de vacunas en dosis más altas ha mostrado tasas de respuesta mayores sin poder determinar la significancia estadística de esa diferencia debido a lo pequeño de la población estudiada. También se ha ensayado el uso de dos aplicaciones de la vacuna observándose respuestas significativamente mayores que con una sola aplicación.

Debe asegurarse la vacunación de los contactos cercanos de estos pacientes y del personal de salud que los atiende.

Vacuna antineumocócica (PCV13 y PPSV23)

Los pacientes con inmunosupresión secundaria a quimioterapia son más susceptibles a desarrollar infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. La administración de la vacuna antineumocócica debe evitarse durante ciclos de quimioterapia por la pobre respuesta inmunogénica anticipable. Idealmente la vacuna debería aplicarse antes de que el paciente inicie el tratamiento.

Ambos tipos de vacunas disponibles son inactivadas: la que incluye 23 polisacáridos capsulares neumocócicos purifi-

cados (PPSV23) y la que incluye 13 serotipos del neumococo conjugados con una toxina diftérica no tóxica. Aquellos pacientes que no hayan recibido una dosis previa de PCV 13 o PPSV23, deben recibir primero una dosis de PCV 13, seguida de una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 cinco años después de la primera. A los pacientes que previamente hayan recibido una o más dosis de PPSV23 se les debe administrar una dosis de PCV13 un año después de la última dosis de PPSV23.

Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 cinco años después de la primera. Además, aquellos pacientes que recibieron PPSV23 antes de los 65 años, deben recibir otra dosis a esta edad.

3

Vacuna contra difteria, tétanos y pertussis (Td/Tdap)

Contienen toxinas y subunidades bacterianas tratadas químicamente. En los pacientes con cáncer se debe evaluar el estatus de vacunación y ofrecer la protección que esté indicada. La evaluación de la evidencia serológica de inmunidad en pacientes con cáncer ha demostrado una disminución de la inmunidad para estas enfermedades después de la quimioterapia.

Las contraindicaciones para la aplicación de dichas vacunas en pacientes oncológicos son las mismas que para el resto de los pacientes, y se discuten en otro capítulo de este manual.

El resto de las vacunas inactivadas de los adolescentes y adultos pueden administrarse teniendo en cuenta el período de máxima inmunosupresión, como se dijo.



Vacunas contraindicadas durante el período de máxima inmunosupresión

Las siguientes son vacunas que contienen virus vivos atenuados con lo cual su uso en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia está contraindicado por el riesgo de que desarrollen la enfermedad

1. **Vacuna contra varicela.** La varicela puede presentarse con más severidad en pacientes con cáncer e inmunosupresión secundaria a quimioterapia. Dado que estos pacientes no son elegibles para vacunación de virus varicela-zóster, cuando exista exposición a varicela sin evidencia de inmunidad previa, estaría indicada la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela zóster. La inmunoglobulina debe aplicarse lo más pronto posible luego de la exposición. Los contactos susceptibles en el hogar del paciente deben estar vacunados contra varicela. Igualmente el personal de salud susceptible debe ser vacunado para disminuir el riesgo de transmisión del virus asociada a la atención sanitaria.

Con la enfermedad en remisión y habiendo pasado seis meses desde la quimioterapia puede considerarse su administración.

2. **Vacuna contra herpes zóster.** La incidencia de herpes zóster en pacientes oncológicos es considerablemente mayor que en la población general. La magnitud del riesgo se relaciona con la naturaleza del cáncer y el tipo de tratamiento. Además puede ser más severo, más extenso, su duración más prolongada e incluso con la posibilidad de diseminación visceral con complicaciones potencialmente fatales como neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. Debieran recibir una dosis

de vacuna mientras su inmunidad está intacta; entre 2 a 4 semanas antes del inicio de la quimioterapia. Sin embargo, una vez iniciado el tratamiento esta vacuna atenuada está contraindicada.

3. **Vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola.** Se trata de una vacuna viva atenuada y no debe ser administrada a pacientes severamente inmunosuprimidos, pero puede ser considerada seis meses después de finalizada la quimioterapia en pacientes con riesgo aumentado de sarampión. En caso de que un paciente con cáncer severamente inmunosuprimido por el tratamiento oncológico resulte expuesto a sarampión se recomienda inmunoprofilaxis con inmunoglobulina.



Inmunizaciones en pacientes hematooncológicos

R. TERÁN

La vacunación en los pacientes hemato-oncológicos es compleja porque el grado de inmunosupresión depende de la enfermedad y del tratamiento realizado. En los últimos años se han introducido nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción, lo cual requiere que se realicen nuevos estudios

A diferencia de las personas inmunocompetentes, los pacientes oncológicos que han recibido quimioterapia o trasplante de células madres hematopoyéticas, pueden tener una respuesta pobre a la vacunación. Existen diferencias con el tipo de quimioterapia (QT) y su duración. La respuesta es menor cuando se administra la vacunación durante períodos de inducción y de consolidación por lo que el momento de la vacunación con respecto al tratamiento juega un rol muy importante.

A pesar de estas observaciones, la vacunación se considera una estrategia útil para prevención de enfermedades infecciosas en estos pacientes. Sin embargo se ha observado que existe una sub utilización de la vacunación en pacientes onco hematológicos.

Existen algunas consideraciones especiales a tener presentes en pacientes con enfermedades onco hematológicas:

1. Cuando es posible, las vacunas deben ser administradas antes del inicio de la QT, de radioterapia (RT), del tratamiento con otras drogas inmunosupresores y de la esplenectomía. El momento óptimo para lograr mejor inmunogenicidad de las vacunas es hasta 15 días antes de

iniciar la quimioterapia. Por lo general es posible administrar las vacunas antes del inicio de la quimioterapia en pacientes con linfoma o mieloma (durante el período de estudio y estadificación), mientras que en las leucemias agudas los pacientes tienen un severo inmunocompromiso causado por la enfermedad y además el tratamiento es una urgencia; por lo cual no hay oportunidad de vacunar previo a la QT.

2. Se debe tener presente no vacunar durante los períodos de máxima inmunosupresión y si no se pudieron administrar las vacunas antes de la quimioterapia, entonces se deben administrar 3 a 6 meses luego de finalizada la misma. La excepción es la vacuna de la Influenza que se debe administrar independientemente de la quimioterapia dado que es una vacuna estacional y de otra manera se puede perder la oportunidad de vacunar
3. Las vacunas con virus vivo atenuado están contraindicadas durante el período de inmunosupresión: enfermedad activa, quimioterapia y hasta 3 a 6 meses después de la quimioterapia (6 meses si recibieron rituximab).
4. Las vacunas inactivadas administradas durante la QT, deben ser readministradas cuando la inmunidad se haya recuperado.
5. Es innecesario revacunar después de QT y RT, cuando la vacunación fue dada antes del tratamiento.

En pacientes con enfermedades oncohematológicas no solo existe el riesgo de contraer enfermedades virales, si no que con mayor frecuencia ocurre una reactivación de infecciones latentes como varicela zóster y hepatitis B. Particular importancia tiene la influenza porque provoca complicaciones por infecciones bacterianas sobreañadidas.



Vacunas especialmente indicadas

Las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes son la vacuna de la gripe o influenza, la antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13), la antineumocócica polisacárida 23 valente (PPV23) y la vacuna contra la hepatitis B (VHB). Los pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional también deben recibir la vacuna antimeningocócica y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* B (ver capítulo de Asplenia).

Influenza

La influenza causa enfermedad severa en pacientes con leucemia, con elevada mortalidad y morbilidad asociadas. Si bien la neumonía es la principal complicación de la influenza, en ocasiones con distress respiratorio; otras manifestaciones pueden presentarse. Otros factores de riesgo para complicaciones asociadas a influenza son: linfopenia, uso de corticoides, edad avanzada, entre otros.

La evidencia existente sobre la efectividad de la vacuna de influenza en adultos con inmunosupresión y malignidad son en su mayoría observacionales, incompletos y de baja calidad. Sin embargo, la vacunación es segura en esta población. La suma de las evidencias encontradas animan a favor de su uso en adultos con cáncer.

La vacuna inactivada trivalente estacional de influenza debe administrarse a todos los pacientes hemato-oncológicos preferentemente previo al inicio de la QT (por lo menos 14 días previos a la misma). Si esto no es posible, se debe administrar incluso entre los ciclos de quimioterapia dado que es una vacuna estacional y de otra forma se perdería la oportunidad de vacunación. Si se administra durante la QT o en los 3 a 6 meses posteriores a la misma, la eficacia estará

muy disminuida por lo que se aconseja la revacunación luego de la QT. Se recomienda la vacunación contra la influenza a los convivientes.

Puede considerarse altas dosis de vacuna trivalente de influenza en niños y adultos con leucemia, con base al estudio realizado por Hakim H. et al., quienes encontraron buena tolerancia y seguridad en un estudio aleatorizado en que valoró seroprotección y seroconversión.

Vacuna antineumocócica

La infección por *Streptococcus pneumoniae* puede causar una enfermedad severa en los pacientes inmunodeprimidos. En EUA, en pacientes de entre 18–64 años con cáncer hematológico, la tasa de enfermedad neumocócica invasiva fue de 186 / 100.000 habitantes en 2010. La tasa es 20 veces mayor que en las personas inmunocompetentes.

La vacuna 23 valente es independiente de células T, por lo cual no crea memoria inmunológica, pero tiene la ventaja de cubrir varios serotipos.

La vacuna 13 Valente (PCV13) debe ser administrada en todas las personas en condiciones de inmunodepresión; ésta es dependiente de células T y dosis repetidas resultan en un efecto *booster*.

La vacunación durante la quimioterapia y radioterapia debe ser evitada; cuando es administrada muy cerca a la quimioterapia puede conducir a la pérdida de la inmunidad duradera. Por ello, lo ideal, es administrar el esquema de las vacunas antes de la QT. Se debe iniciar con PCV13 y al menos 8 semanas después la PPV23. Por lo general esto no es posible antes de la QT, que no se debe diferir por la vacunación. Entonces se puede administrar la PCV13 antes de la QT y la



PPV23 luego de finalizar la misma. La respuesta a la vacunación es pobre durante 6 a 12 meses después del tratamiento con anticuerpos anti células B.

Hepatitis B

Aunque la incidencia de transmisión de hepatitis B debido a transfusiones sanguíneas es muy baja por la rigurosidad de los análisis en bancos de sangre, está recomendada la vacuna antihepatitis B. Se la indica en pacientes susceptibles (no vacunados previamente y que no hayan presentado la enfermedad, con serología negativa). Puede haber una respuesta sub óptima a esta vacuna en pacientes inmunodeprimidos. Se deben administrar tres dosis, teniendo en cuenta el momento óptimo para su administración como fuera referido previamente.

Vacuna antimeningocócica

Esta vacuna debe ser administrada a pacientes con asplenia funcional y anatómica sea cual sea la endemidad del país. La vacuna antimeningocócica conjugada ACWY debe ser administrada en pacientes con asplenia, dos dosis, con un intervalo de 8 semanas. Se recomienda volver a administrarla cada 5 años. También se debe administrar la vacuna recombinante para el meningococo serogrupo B dependiendo de la epidemiología de cada país.

Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)

Los pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional deben recibir una dosis. El resto de las vacunas del calendario inactivadas las pueden recibir teniendo en cuenta las recomendaciones en cuanto al momento óptimo de vacunación.

Vacunas contraindicadas

Vacuna varicela

Está contraindicada debido a que existen reportes de infección diseminada luego de la vacunación. Si los pacientes inmunosuprimidos son susceptibles al virus varicela zoster (no tuvieron varicela previamente y no fueron vacunados) y tienen contacto con un paciente cursando varicela deben recibir profilaxis post exposición con inmunoglobulina específica o de no estar disponible, con antivirales dado que tienen riesgo de enfermedad grave.

La vacunación para varicela debe ser indicada a toda persona (personal de salud y familiares) susceptible que tenga contacto con pacientes con alto riesgo de enfermedad severa (inmunodepresión).

3

Vacuna herpes zóster

La incidencia de herpes zóster es alta en pacientes con inmunodeficiencia, que es particularmente alto en la enfermedad de Hodgkin, con una tasa de alrededor del 30% durante la enfermedad o su tratamiento.

Los datos sobre el uso de vacuna zóster en neoplasias hematológicas son limitados.

La vacuna zóster está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencia severa, como tumores sólidos y hematológicos, quienes reciben quimioterapia y otros inmunosupresores. Sin embargo en pacientes que se encuentran en remisión, sin QT ni RT por un tiempo mayor a 3 a 6 meses, pueden recibir la vacuna.



Sarampión–paperas–rubéola

No debe ser administrada a personas con leucemias, linfomas y otras neoplasias que afectan médula ósea y ganglios linfáticos, debido a que tienen cepas vivas atenuadas y pueden causar graves efectos secundarios. Sin embargo, pacientes con leucemia, linfoma y otras malignidades que se encuentren en remisión y sin QT (por lo menos 6 meses), pueden recibir esta vacuna.

Fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada en personas severamente inmunocomprometidas, neoplasias malignas en actividad, bajo tratamiento, tratamientos con drogas inmunosupresoras o inmunomoduladoras, trasplantes recientes, radioterapias actuales o reciente. Por ello se recomienda que estos pacientes no realicen viajes a zonas endémicas de fiebre amarilla.

Vacunación en pacientes con trastornos de la coagulación

Puede haber riesgo de formación de hematomas con la administración de inyecciones intramusculares y subcutáneas. La vacuna contra la hepatitis B ha sido administrada en pacientes con hemofilia (con aguja calibre 23 o menor y compresión local de 1–2 minutos), con un porcentaje bajo de hematomas, sin requerir terapia de suplementación de factores. Es recomendable usar agujas de bajo calibre, hacer compresión posterior y de ser necesario las vacunas intramusculares y subcutáneas sean administradas cuando los pacientes hayan recibido recientemente terapia de reemplazo.

Familiares y cuidadores de personas con inmunosupresión

Los contactos familiares y otros cercanos a personas inmunodeprimidas, pueden recibir todas las vacunas apropiadas para su edad. Deben recibir la vacuna de influenza anual y si son susceptibles también la vacuna contra la varicela.

Familiares y cuidadores de personas con inmunosupresión

Los contactos familiares y otros cercanos a personas inmunodeprimidas deben recibir todas las vacunas apropiadas para su edad, excepto la polio oral. Deben recibir la vacuna de influenza anual.

Recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedades oncológicas y hematooncológicas

VACUNA	INDICACIÓN
Influenza (vacuna inactivada)	Recomendada
Antineumocócica	Recomendada PCV13 + PPV23
Hepatitis B	Recomendada si susceptible
Antimeningococo	Recomendada si asplenia funcional o esplenectomía
<i>Haemophilus influenzae</i>	Recomendada si asplenia funcional o esplenectomía
Papiloma virus	Recomendada 12 a 26 años
Hepatitis A	Si corresponde
Difteria, tétanos dT	Recomendada según indicación habitual adolescentes y adultos
	Recomendada cada diez años
Sarampión, paperas, rubéola	Contraindicada en enfermedad activa y QT
Varicela	Contraindicada en enfermedad activa y QT
Zoster	Contraindicada en enfermedad activa y QT
Fiebre amarilla	Contraindicada en enfermedad activa y QT

Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

R. RABAGLIATI

En este capítulo se abordan a los pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias que son usuarios de corticoides, inmunosupresores y/o terapias biológicas. En general existe poca información en la literatura, siendo aun más escasa en relación a receptores de biológicos.

Se debe considerar con inmunosupresión de alto grado a pacientes que reciben terapia esteroidal equivalente a prednisona ≥ 20 mg/d por más de 14 días y aquellos que reciben antagonistas de factor de necrosis tumoral o rituximab e inmunosupresión de moderado o bajo grado aquellos recibiendo prednisona < 20 mg/d, metotrexato $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día.

Como principio general todos estos pacientes deben ser evaluados para definir si requieren o no vacunas para evitar enfermedades inmunoprevenibles. De manera similar a otros pacientes inmunocomprometidos se debe considerar la vacunación del grupo familiar y contactos cercanos, en especial influenza anual, y en aquellos susceptibles, varicela, sarampión, rubéola y parotiditis. En caso de existir en el grupo familiar o contactos cercanos indicación de vacunación contra la polio, la formulación oral está contraindicada y debe usarse la polio inactivada.



Usuarios de corticoides e inmunosupresores

Los esteroides determinan su efecto inmunosupresor a través de:

- Activación de genes con efectos anti-inflamatorios
- Inhibición de la síntesis de múltiples proteínas inflamatorias.
- Reducción del número de células inflamatorias en los distintos tejidos: eosinófilos, linfocitos, mastocitos y células dendríticas.

Los pacientes con enfermedades reumatológicas reciben frecuentemente corticoides, pero su efecto inmunosupresor se ve potenciado por el uso concomitante de otros fármacos como azatioprina, metotrexato y cada vez más frecuentemente antagonistas del factor necrosis tumoral (infliximab entre otros) o anticuerpos monoclonales anti CD-20 (rituximab) entre otros. Las infecciones son frecuentes en los pacientes reumatológicos y se estima que la incidencia de infecciones graves es el doble de la población general.

En Lupus eritematoso sistémico (LES) existen varios estudios que reportan la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna de influenza. No se ha demostrado incremento de la actividad de LES luego de la vacunación influenza. Y si bien se logra incremento de los títulos de anticuerpos posterior a la administración de la vacuna, en algunos estudios se destaca una menor respuesta en comparación a la población general, especialmente en pacientes mayores de 50 años, en terapia con prednisona sobre 10 mg/d o azatiopina. En relación a la vacuna antineumocócica, se ha podido establecer su efectividad a través de la medición de anticuerpos luego de la administración de vacuna 23-valente, aunque suele ser de menor magnitud que controles sanos. Al mismo tiempo se

ha evidenciado la seguridad de la vacuna en este grupo sin aumentar su grado de actividad lúpica.

En artritis reumatoidea (AR) también se ha observado la seguridad de la vacuna influenza y neumococo, con incremento de los niveles de anticuerpos mediados post vacunación.

En pacientes con LES, AR, espondilitis anquilosante (EA) y Behçet, la vacuna de hepatitis B ha sido evaluada en pequeño número de pacientes demostrando ser segura.

La vacuna dT también es segura e inmunogénica en pacientes con LES y AR.

Debe evitarse la vacuna vacunas vivas atenuadas, sin embargo puede considerarse en aquellos que reciben bajas dosis de corticoides (prednisona < 20 mg/d), en dosis de reemplazo o de aplicación tópica, o por periodos cortos de menos de 14 días, bajas dosis de metotrexato < 0,4 mg/kg/sem, azatriopina < 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina < 1,5 mg/kg/día. En aquellos sin evidencias de inmunidad para varicela se puede administrar la vacuna previo al inicio de la inmunosupresión para lo cual se requiere administrar 2 dosis separadas por más de 4 semanas. Aquellos que son IgG varicela zóster positivos, idealmente deben recibir la vacuna zóster al menos 4 semanas antes del inicio de los inmunosupresores, una vez iniciada la terapia se recomienda no utilizar esta vacuna especialmente en aquellos con inmunosupresión alto grado.

La Liga Europea de Enfermedades Reumatológica (EULAR) ha publicado recomendaciones de vacunación en este grupo, destacando los conceptos de incorporar la historia de inmunizaciones en la evaluación inicial de los pacientes y administrar las vacunas durante fases estables de la enfermedad.



Las recomendaciones de API a este grupo de pacientes son:

1. Vacuna influenza anual.
2. Vacuna antineumocócica conjugada y después de 8 semanas la polisacárida 23 valente.
3. Difteria tétanos según las recomendaciones generales de la población adulta.
4. Vacuna virus papiloma humano en menores de 26 años considerando el eventual riesgo aumentado de neoplasia por el compromiso del sistema inmune.
5. Vacuna de hepatitis A según riesgo epidemiológico de país.
6. Vacuna de hepatitis B, para lo cual se debe chequear previamente la serología basal del paciente.

Las vacunas vivas como BCG están contraindicadas; en el caso de la vacuna sarampión, rubéola y parotiditis, se puede considerar en pacientes con inmunosupresión de bajo grado.

Usuarios de antagonistas de factor de necrosis tumoral

Suelen ser pacientes con enfermedades reumatológicas, pero sus indicaciones se han ampliado a otros grupos de pacientes como las enfermedades inflamatorias intestinales o psoriasis entre otras. Entre los fármacos de este grupo se encuentran infliximab, etanercept y adalimumab.

Estas drogas pueden tener varios efectos sobre la respuesta inmune a las vacunas:

- Disminución de la migración y maduración de células dendríticas.
- Inhibición de la activación y secreción de interferon- α por linfocitos T.

- Reducción de la supervivencia de células de memoria.

Las vacunas de influenza y neumococo pueden ser administradas, logrando incremento de los niveles de anticuerpos a niveles protectores, aunque menores que los que se observan en población control. Respecto a la segunda, lo más adecuado es el uso de la conjugada y después de más de 8 semanas la polisacárida 23-valente.

En cambio, vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes receptores de estas drogas.

En pacientes con AR recibiendo infliximab la respuesta inmunogénica es similar a los controles sanos, aunque hay algunos estudios que demuestran menores niveles de anticuerpos.

La vacuna de hepatitis B en pacientes con EA recibiendo infliximab la respuesta de anticuerpos ha sido pobre.

En general se recomienda iniciar la inmunización previamente a la administración de anti TNF o en lo posible esperar 3 meses después de haberlos recibido para iniciar la inmunización.

3

Usuarios de anticuerpos monoclonales anti-CD20

El fármaco más utilizado de este grupo es rituximab. Se indica en pacientes reumatológicos, hemato-oncológicos o receptores de trasplantes. Su efecto está dirigido a células con receptor CD20, proteína transmembrana presente en los linfocitos pre-B y LB maduros, lo cual determina su efecto inmunosupresor.

Existen pocos datos en la literatura. En pacientes con artritis reumatoidea (AR) en tratamiento con rituximab, especialmente aquellos en asociación a metotrexato, los estudios desarrollados destacan de manera más consistente una me-



nor respuesta humoral a las vacunas, por lo que idealmente las vacunas deberían administrarse previo al uso de rituximab. Si bien la información específica es escasa, la vacunación contra influenza debe seguirse anualmente y la vacuna antineumocócica debe iniciarse con la vacuna conjugada y después de 8 semanas o más administrar la polisacárida 23 valente. Pero en general, se debería esperar de 6 a 12 meses para iniciar vacunas a quienes han recibido rituximab.

En resumen, siempre se debe evaluar la historia de vacunas recibidas, confirmar la susceptibilidad mediante serología basal y planificar el esquema de vacunas idealmente previo al inicio de inmunosupresores. La vacunación previo al inicio de la inmunosupresión permite alcanzar mejor inmunogenicidad de las vacunas inactivadas y aplicar vacunas vivas atenuadas que luego pueden estar contraindicadas. Las vacunas de influenza y anti neumocócica se consideran seguras e inmunogénicas en este grupo de pacientes. Pueden usarse concomitantemente con el uso de esteroides, inmunosupresores o infliximab, pero deberían administrarse previo al inicio de rituximab. En cambio, las vacunas vivas atenuadas no están recomendadas en estos pacientes durante el uso de terapias inmunosupresoras, aplazando su aplicación por lo menos un mes después de suspender el tratamiento con dosis altas de corticosteroides o 3 meses después de la suspensión de inmunosupresores. Recordar incluir las recomendaciones de vacunas para los familiares cercanos.

Vacunas en pacientes inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

VACUNA	INMUNOSUPRESIÓN DE MODERADO O BAJO GRADO	INMUNOSUPRESIÓN DE ALTO GRADO
Influenza inactivada	Recomendada anual	Recomendada anual
Influenza viva atenuada	Contraindicada	Contraindicada
S. pneumoniae*	Recomendada PCV13 + PPV23	Recomendada PCV13 + PPV23
Hepatitis B	Recomendada	Recomendada
Hepatitis A	Recomendada según epidemiología local o factores de riesgo	Recomendada según epidemiología local o factores de riesgo
Varicela	Considerar si usa fármacos a baja dosis. Precaución	Contraindicada
Zóster	Considerar si usa fármacos a baja dosis. Precaución	Contraindicada
dT	Según las recomendaciones generales de la población adulta	Según las recomendaciones generales de la población adulta
Fiebre amarilla	En principio contraindicada. Considerar si usa fármacos a baja dosis y vive en zona endémica. Precaución. Consulte con especialista.	Contraindicada
Rabia	Indicada si exposición	Indicada si exposición
VPH	Indicada hombres y mujeres 9 a 26 a	Indicada hombres y mujeres 9 a 26 a
Meningococo	Si tiene indicación	Si tiene indicación

* Primera dosis con conjugada (Prevenar 13) y luego de 8 semanas administrar polisacárida

Vacunación ocupacional

R. KFOURI, I. BALLALAI

Un programa adecuado de control médico ocupacional debe tener por objetivo velar por la salud del trabajador y tener como presupuesto prevenir las enfermedades profesionales, preservar la integridad del trabajador, disminuir la incidencia de accidentes y, en consecuencia, bajar los costos operacionales aumentando la eficiencia y la calidad del trabajo.

Este programa presupone la evaluación de los riesgos a los que están sujetos los trabajadores, no solamente relativos a los accidentes, sino también a las infecciones, intoxicaciones, entre otros. Compete al médico del lugar de trabajo, en su programa, definir las estrategias y cuidados necesarios para proteger al trabajador.

El uso sistemático de inmunobiológicos busca prevenir las infecciones relacionadas a los riesgos específicos de cada actividad laboral.

A lo largo de las últimas décadas son innumerables los estudios realizados con el objetivo de cotejar las ventajas de la vacunación en las empresas tanto desde el punto de vista social como económico. Tales estudios consideran los costos de un programa de vacunación como el perjuicio por consecuencia del ausentismo y, más recientemente, del presentismo concepto relativamente nuevo y que caracteriza la

situación en que un empleado va a trabajar sintiéndose mal, en condiciones que comprometen su desempeño y productividad, provocando el riesgo de infección de los compañeros en el caso de que el malestar sea consecuencia de una enfermedad contagiosa.

Así, la indicación de vacuna como forma de disminuir el riesgo de contraer las enfermedades infecciosas a las que están expuestos varios grupos de profesionales también debe integrar el conjunto de medidas de prevención y las recomendaciones del programa, así como el uso de equipamiento de protección individual, evaluaciones laboratoriales y otros cuidados.

Cuando se piensa inmunizar al profesional de la salud dos aspectos deben ser considerados: el profesional como individuo con riesgo aumentado de enfermarse a razón de una mayor exposición a agentes infecciosos; y el profesional como fuente transmisora de esos agentes, poniendo en riesgo a pacientes, especialmente los de alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, y demás funcionarios de su lugar de trabajo.

La recomendación de vacunas para profesionales de la salud está establecida y reglamentada en varios países, mediante normas y decretos, pero no son solamente esos profesionales los que necesitan inmunización. En varias otras actividades existe riesgo aumentado de adquisición y de transmisión de enfermedades infecciosas en el ambiente de trabajo, en el cual se puede contraer la enfermedad o ser el vector de ella en su transmisión. Es necesario, por lo tanto, de acuerdo con la actividad y las características del ambiente de trabajo, definir el grado de riesgo para enfermedades infecciosas en dicho ambiente.



Objetivos de la vacunación de trabajadores

Los objetivos básicos de la vacunación de los trabajadores son:

- Prevención de enfermedades directamente relacionadas con las condiciones y ambientes de trabajo (riesgos ocupacionales).
- Prevención de enfermedades frecuentemente encontradas en la comunidad que puedan afectar la salud del trabajador y comprometer su desempeño profesional.
- Prevención de la transmisión involuntaria de enfermedades infecciosas de trabajadores a su clientela. Por lo tanto, la vacunación de los trabajadores pretende no solo proteger a estos, sino también a las personas que son asistidas por ellos. El médico del trabajo debe, en la definición de las vacunas indicadas para cada área de la actividad dentro de la empresa, tener en consideración:
 - el riesgo biológico de la función;
 - los riesgos individuales (enfermedades crónicas, edad, entre otras);
 - los riesgos del ambiente (situación epidemiológica local, existencia de brotes);
 - los riesgos para la clientela puesto que el trabajador puede ser el vector de transmisión;
 - las vacunas de rutina indicadas para adultos.

Abordaje de los trabajadores

Las recomendaciones para las inmunizaciones de los trabajadores de las distintas áreas tienen en consideración los riesgos especiales para las diferentes enfermedades inmunoprevenibles con relación a varias áreas de actuación profesional.

Cabe destacar que las vacunas con indicación ocupacional

deben ser responsabilidad del empleador, que puede optar entre poner a todos sus funcionarios al día con el calendario del adulto o limitarse a ofrecer las vacunas que protegen de infecciones a los que están sujetos debido a sus actividades o que puedan poner a su clientela en riesgo.

Las vacunas con indicaciones ocupacionales pueden ser clasificadas de la siguiente forma: vacunas generales :aquellas básicas indicadas para todo adulto independientemente de su ocupación; y vacunas específicas relacionadas con los riesgos específicos de cada profesión (para sí o para su cliente), teniendo en cuenta los riesgos de exposición a la actividad, los riesgos de transmisión para su clientela, sus necesidades individuales, la situación epidemiológica del lugar, la existencia de brotes en la comunidad, la necesidad de viajar.

Es importante recordar que las vacunas deben ser aplicadas por servicios reconocidos por el Ministerio de Salud y agencias reguladoras locales, para que el trabajador reciba el certificado de vacunación reconocido en todo el territorio nacional y que sus antecedentes vacunales puedan constar en su historia médica.

Se recomienda solicitar al funcionario que no esté de acuerdo con ser vacunado que firme un documento en el que se expresa consciente de la indicación y de los riesgos consecuentes de su rechazo.

Los exámenes clínicos ocupacionales periódicos son excelentes oportunidades para orientar respecto a las vacunaciones necesarias.

- Durante el examen médico en la admisión del funcionario.
- Definir riesgos individuales y ocupacionales: actividad, clientela, edad, sexo, comorbilidades, epidemiología lo-



cal, evaluar los antecedentes vacunales si no hubiese antecedentes comprobados de vacunación, aplicar todas las vacunas indicadas, considerando el individuo no vacunado.

- Durante exámenes periódicos y de vuelta al trabajo: Indicar refuerzo (si hubiese), indicar las nuevas vacunas del programa, re-evaluar los riesgos individuales y ocupacionales, re-evaluar los antecedentes vacunales e indicar vacunas no recibidas anteriormente.
- Durante el examen de cambio de función. Evaluar las indicaciones de vacuna para la nueva función.
- Durante el examen de despido. Orientar sobre la necesidad de dar seguimiento a los esquemas de vacunación iniciados y de refuerzos (si hubiese).

La elaboración de campañas de vacunación es la estrategia que permite difundir la vacunación, estimular la adhesión de los trabajadores y mejorar la cobertura de vacunación de la empresa en menor tiempo. Para que una campaña de vacunación sea exitosa, son necesarios algunos cuidados estratégicos que posibiliten seguridad, respeto a la cadena de frío y mayor adhesión de los funcionarios.

Vacunación del trabajador

Para que se obtenga mejor resultado en un programa de inmunización es necesario atender a detalles imprescindibles como la calidad de la vacuna, su transporte y manipulación, su conservación, la técnica de aplicación, así como la comunicación adecuada al público objetivo.

Vacunas que pueden estar especialmente indicadas para el trabajador

1. Vacunación de los profesionales de empresas de alimentos y bebidas

Profesionales que tratan con alimentos y bebidas, cocineros, camareros, personal de apoyo, de atención al público, mantenimiento y limpieza, entre otros.

Vacunas generales del calendario de vacunación.

Vacunas específicas —hepatitis A, tétanos e influenza—.

2. Vacunación de quienes trabajan con niños

Profesionales que trabajan con niños: maestros y otros profesionales que trabajan en escuelas, guarderías y orfanatos.

La literatura señala riesgos ocupacionales identificados en adultos involucrados con el cuidado de niños, para hepatitis A, citomegalovirus, varicela, influenza, tuberculosis, infección estreptocócica, enfermedad diarreica, escabiosis, pediculosis e infección herpética.

Las vacunas especialmente indicadas para este grupo de trabajadores son: vacunas generales incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubéola); vacunas específicas : hepatitis A, varicela, influenza y pertussis (dTpa, para aquellos que trabajan con lactantes).



3. Vacunación de profesionales que tratan con aguas servidas o potencialmente contaminadas y recolectores de basura

Profesionales que tratan con desechos o aguas potencialmente contaminadas: buzos, guardavidas, manipuladores de basura, aguas servidas o pluviales y profesionales de la construcción civil.

Los recolectores de basura o basureros, trabajadores involucrados en la recolección y transporte de basura, diariamente se exponen a diversas situaciones de riesgo como: mordidas de canes; accidentes punzocortantes, principalmente en manos y pies, ocasionados por el acondicionamiento inadecuado de la basura; exposición a olores y contacto con restos y sobras mal empacadas; accidentes de tránsito; exposición a enfermedades infecciosas debido al riesgo biológico presente en tal actividad.

Los riesgos a los que se exponen estos trabajadores están relacionados, entre otros, al tipo de basura que manipulan. Están expuestos al contacto con líquidos o secreciones corporales, como también eventualmente a fragmentos de tejidos.

Por lo tanto, es necesario destacar las inmunizaciones entre las medidas de prevención involucradas en la protección del trabajador de la recolección de basura. Las vacunas indicadas para este grupo de profesionales son:

- Vacunas generales.
- Vacunas específicas hepatitis A, tétanos (dT), rabia, fiebre tifoidea (en situaciones epidemiológicas que lo justifiquen) e influenza.

4. Vacunación de profesionales que tienen contacto frecuente u ocasional con animales

Profesionales que tienen contacto frecuente u ocasional con determinados animales: veterinarios y otros profesionales que tratan con animales y también los visitantes de cavernas.

Vacunas generales.

Vacunas específicas —rabia, tétanos e influenza—.

El esquema de dosis de la vacuna de la rabia en la pre exposición es de tres dosis: la segunda, siete días después de la primera y la tercera, 14 a 21 días después de la segunda. Según la Comisión de Peritos en Rabia de la OMS, una vez verificada la respuesta inmunitaria al esquema inicial, los pacientes deberán realizarse serología y recibir refuerzos de la vacuna con intervalos de uno a tres años mientras permanezcan bajo riesgo.

3

5. Vacunación de trabajadores sexuales

Estos trabajadores son considerados de riesgo para las enfermedades de transmisión sexual y otras enfermedades infecciosas.

Vacunas generales del calendario.

Vacunas específicas —VPH, influenza y hepatitis A y B—.

6. Vacunación de profesionales administrativos

Profesionales administrativos que trabajan en oficinas, fábricas y otros ambientes cerrados.

Vacunas generales del calendario.

Vacunas específicas —influenza—.



7. Vacunación de profesionales que viajan mucho y de la aviación

Profesionales viajeros frecuentes: aquellos que por viajar en forma frecuente dentro o fuera del país se exponen al riesgo de adquirir enfermedades infecciosas endémicas en esos destinos. Profesionales de la aviación: pilotos y tripulantes de cabina de pasajeros.

Vacunas generales.

Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubeola), hepatitis A y B, varicela, antimeningocócica conjugada ACWY y antimeningocócica B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (en situaciones epidemiológicas que lo justifiquen), influenza y poliomielitis—.

8. Manicuras y podólogos

Están más expuestos a las secreciones y sangre de los clientes, además del riesgo potencial de accidentes con materiales punzocortantes.

Vacunas generales del calendario.

Vacunas específicas —influenza y hepatitis B—.

9. Vacunación de atletas profesionales

Hay periodos en la vida de los deportistas, especialmente quienes practican actividades de alto desempeño, en el que el sistema inmunológico sufre alteraciones con la disminución transitoria de la respuesta inmune, conocida como “ventana abierta” (*open window*). En esa fase se encuentran particularmente propensos a infecciones, algunas de las cuales son inmunoprevenibles. Además pueden realizar viajes frecuentes.

Vacunas generales.

Vacunas específicas —influenza, fiebre amarilla, anti meningocócica conjugada ACWY, anti meningocócica B, hepatitis A y hepatitis B—. Según requerimiento.

10. Vacunación de militares, policías y bomberos

Estos profesionales presentan riesgos especiales de adquisición de enfermedades, especialmente aquellos que actúan en misiones, cuando existe posibilidad de brotes dependiendo del riesgo epidemiológico local.

Vacunas generales incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubéola), doble del tipo adulto (difteria y tétanos) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

Vacunas específicas —influenza, hepatitis A, varicela, meningocócica conjugada ACWY y meningocócica B—.

3

11. Vacunación de trabajadores que reciben extranjeros

En esta categoría profesional están incluidos los operadores y guías de turismo, profesionales de hotelería, transporte público, seguridad de establecimientos como estadios, gimnasios, discotecas, entre otros.

Vacunas generales incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubéola), doble del tipo adulto (difteria y tétanos) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

Vacunas específicas —influenza, hepatitis A, varicela, meningocócica conjugada ACWY y meningocócica B—.

12. Vacunación de aquellos que trabajan en campos de refugiados, situaciones de catástrofe y ayuda humanitaria

Viven situaciones de confinamiento y viajan frecuentemente muchas veces en condiciones sanitarias no adecuadas.

- Vacunas generales.



- Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubéola), influenza, hepatitis A y B, pertussis, poliomielitis, varicela, influenza, anti meningocócica conjugada ACWY, anti meningocócica B, rabia, fiebre amarilla y fiebre tifoidea. De acuerdo con la zona donde desempeñará su actividad.

13. Vacunación del profesional de la salud

Cuando se piensa inmunizar al profesional de la salud, hay dos aspectos que deben ser considerados: el profesional como individuo con riesgo aumentado de enfermarse a razón de una mayor exposición a agentes infecciosos; y el profesional como fuente transmisora de esos agentes, poniendo en riesgo a los pacientes, especialmente los de alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, y demás funcionarios de su lugar de trabajo.

Se entiende por profesional de la salud todo trabajador que tenga contacto no solo de forma directa con el paciente, sino también aquellos que ejercen actividades en contacto con sangre, fluidos y secreciones de los pacientes. En ese contexto están insertos los médicos, enfermeros, técnicos y auxiliares de enfermería, patólogos y técnicos en patología, dentista, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, psicólogos, personal de apoyo, mantenimiento y limpieza de ambientes hospitalarios, camilleros, choferes de ambulancia, técnicos de rayos X y otros profesionales que trabajan o frecuentan asiduamente los servicios de salud, tales como representantes de la industria farmacéutica y otros.

El médico del trabajo y la Comisión de Control de Infecciones Hospitalarias (CCH) deben incluir en conjunto dentro de la rutina de su trabajo la evaluación de los antecedentes

vacunales de cada funcionario y poner a disposición los inmunobiológicos necesarios para su protección.

Estudiantes y académicos del área de la salud también deben tener su esquema de vacunas actualizado al inicio de sus cursos, posibilitando así que ingresen al mercado de trabajo adecuadamente protegidos.

Aunque es ampliamente reconocida la importancia de la completa vacunación del profesional de la salud, muchos estudios evidencian la baja cobertura de vacunación en esta población, lo que refuerza la necesidad de que las instituciones y el propio profesional de la salud busquen medidas más efectivas en la obtención de mejores resultados.

- Vacunas generales.
- Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubéola), influenza, hepatitis A y B, pertussis (para los trabajadores con niños pequeños), varicela, anti meningocócica conjugada ACWY y anti meningocócica B (estas últimas en personal de laboratorio).

3

14. Trabajadores de edad avanzada y/o portadores de comorbilidades

Los trabajadores de edad avanzada y/o portadores de comorbilidades presentan riesgos especiales en relación con enfermedades infecciosas, y puede haber vacunas especialmente recomendadas para ellos.

El envejecimiento de la fuerza de trabajo gracias a los avances en la medicina y a la mejora en la calidad de vida es un hecho comprobado en ámbito mundial, que también se observa en la América Latina.

El envejecimiento de la población también demandó



cambios en las prácticas médicas debido al aumento del número de personas de edad avanzada - un grupo de edad que requiere una atención especial a la salud. Además del alto porcentaje de pacientes con enfermedades crónicas o degenerativas, se sabe que con la edad hay una disminución natural de la función inmune del individuo, con una reducción de la capacidad de respuesta inmune contra las infecciones, fenómeno llamado de inmunosenescencia. Entonces, la vacunación de las personas de edad avanzada tiene como principales objetivos proporcionar protección contra las enfermedades infecciosas potencialmente graves, reducir la susceptibilidad a las infecciones graves por la presencia de comorbilidades comunes en este grupo de edad, y también evitar la descompensación de enfermedades crónicas ante un proceso infeccioso.

Por lo tanto, los gerentes de las acciones de seguridad y salud en el trabajo deben elaborar un programa específico para el trabajador de edad avanzada, que incluya un calendario de vacunación apropiado que tenga en cuenta tanto el riesgo laboral como el riesgo específico del grupo de edad o del estado de salud del individuo.

Vacunas recomendadas para las personas de edad avanzada

- dT, anti neumocócica, influenza, zóster.
- Vacunas específicas acorde a la actividad que realiza.

Inmunización de los viajeros y migrantes

H. VÁZQUEZ, J. TORRES

Un creciente número de personas realiza viajes internacionales, ya sea por motivos profesionales, sociales, de placer o con fines humanitarios. Como consecuencia, los viajeros se exponen a múltiples riesgos ya que cambian su medio ambiente habitual y en corto tiempo pueden visitar áreas con altitud, clima, flora, fauna, microorganismos, costumbres y culturas muy diferentes a su vida cotidiana. Los riesgos de salud asociados con un viaje están relacionados con las características propias de los viajeros (edad, sexo, enfermedades preexistentes) y con las características del viaje (destino geográfico, motivaciones, duración, alojamiento, alimentación, actividades).

Los factores de riesgo más reconocidos para la adquisición de enfermedades prevenibles en viajeros son:

- Viajes de mochila y aventura.
- Visita a zonas rurales y fuera de las rutas turísticas habituales.
- Duración del viaje superior a cuatro semanas.
- Coincidencia con la época de lluvias.
- Viajeros de larga estancia, tales como expatriados y cooperantes.

Los viajes pueden clasificarse como de alto o bajo riesgo. Entre los primeros se encuentran aquellos que incluyen

3

visitas a regiones tropicales o subtropicales, muchas veces en países en vías de desarrollo que carecen de estructuras sanitarias adecuadas, con estadías prolongadas de 4 o más semanas, y/o la realización de actividades poco seguras (turismo aventura, expediciones, misiones de paz o de ayuda humanitaria). Mientras que entre los segundos se encuentran los viajes a áreas urbanas o países desarrollados durante períodos muy cortos (menos de 4 semanas). Planificar un correcto y completo plan de inmunizaciones para los viajeros es uno de los desafíos más importantes de los infectólogos y los especialistas en Medicina del Viajero, debido a que es necesaria una constante actualización médica por la dinámica de las enfermedades infecciosas y las patologías emergentes y reemergentes. Se agrega a esto que muchos viajeros eligen itinerarios cada vez más complejos y destinos exóticos. Además, hay que tener en cuenta los requerimientos internacionales de vacunación, el costo de las vacunas y el tiempo necesario para una correcta inmunización. Es un error pensar que la información y medidas preventivas que se aconsejan son comunes a un grupo. El viaje puede ser el mismo, pero la situación sanitaria personal del viajero es siempre diferente; por lo cual es necesario analizar por separado la situación de todas las personas que vayan a realizar el viaje.

Las vacunas necesitan cierto tiempo después de su administración para desarrollar el efecto protector. La inmunorrespuesta del individuo vacunado llega a ser completa en un plazo de tiempo que varía según la vacuna, el número de dosis requeridas y si el individuo se había vacunado antes contra la misma enfermedad, significando que determina dos viajeros pueden necesitar que se les programe un calendario vacunal. En consecuencia, es aconsejable que antes de



realizar el viaje el viajero acuda a una consulta especializada por lo menos 4 – 6 semanas antes del inicio del mismo. Las vacunas, en el contexto de la Medicina del Viajero, pueden clasificarse en tres categorías:

- a) *Vacunas rutinarias*: forman parte del calendario oficial de vacunación para niños y adultos de cada país.
- b) *Vacunas requeridas u obligatorias*: desde 1988, la única vacuna internacionalmente obligatoria es la de la fiebre amarilla. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es la posible exigencia legal de vacunación, establecida por algunos países para la circulación de viajeros en su territorio, como por ejemplo, la peregrinación a La Meca (vacuna antimeningocócica y antipoliomielítica), o cursar estudios universitarios en países desarrollados (vacuna antisarampión, antimeningocócica).
- c) *Vacunas recomendables*: son las inmunizaciones que requieren los viajeros de acuerdo con las enfermedades a las cuales se pueden exponer durante el viaje. El consejo médico referido a inmunizaciones depende en gran medida de factores relacionados con el viajero y las características del viaje.

El viajero

Son fundamentales la edad, el sexo, las inmunizaciones previas, enfermedades anteriores y estado de salud actual, alergias, medicación, embarazo y la ocupación o profesión. Los antecedentes de viajes anteriores pueden ser de interés para identificar inmunizaciones previas.

La edad y el sexo son variables críticas en la valoración

inicial de las necesidades específicas de inmunización, especialmente cuando no se dispone de documentación objetiva (registros o tarjetas de vacunación), pues en muchos pacientes estas variables hacen posible presumir los antecedentes de vacunaciones recibidas, así como la probabilidad de exposición anterior a la infección natural (ej. la mayoría de los nacidos antes de 1966 han tenido contacto con el virus del sarampión). Igualmente, los viajeros mayores de 65 años y los que padecen una amplia variedad de enfermedades (diabetes, enfermedad pulmonar crónica, etc.), deben recibir vacunas antigripal y antineumocócica.

Ciertas patologías y determinados estilos de vida aconsejan la vacunación contra la hepatitis B, la hepatitis A, o ambas; todo ello con independencia de las eventuales recomendaciones derivadas del viaje en sí.

3

En general, el embarazo contraindica el empleo de vacunas vivas atenuadas y obliga durante el primer trimestre de gestación a adoptar precauciones con el empleo de ciertas vacunas inactivadas. Asimismo, las situaciones de inmunodeficiencia (por enfermedad o tratamiento) contraindican la vacunación con vacunas vivas. No obstante, es aconsejable valorar cada caso en particular (persona y situación), tomando en cuenta los riesgos relativos de adquirir la enfermedad y los asociados con la vacunación.

El costo de las vacunas es otro factor a tener en cuenta porque la mayoría de las vacunas recomendables no se administran gratuitamente por el sistema de salud de los países y por lo tanto es un costo que debe asumir cada individuo, por lo que a veces es necesario establecer una lista de las prioritarias de acuerdo al riesgo del viaje.

También hay que considerar el tiempo previo a la fecha



de partida con el cual se hace la consulta médica, ya que muchas veces el mismo es insuficiente para una correcta inmunización. Una buena proporción de los viajeros sólo se ocupa de los aspectos sanitarios preventivos del viaje en el último momento, con poco o ningún tiempo para realizar las inmunizaciones adecuadas, lo cual obliga a aplicar esquemas rápidos de vacunación de eficacia no comprobada. Por esta razón, el grado de protección alcanzado puede ser subóptimo y los potenciales efectos adversos de alguna vacuna manifestarse en el mismo curso del viaje. Además, es posible que ocurran eventuales interferencias por el uso concomitante de antimaláricos u otra medicación.

Por todos estos motivos, una adecuada inmunización del viajero requiere de suficiente tiempo y planificación, la cual habitualmente requiere de varias semanas.

El viaje

Deben valorarse los sitios a visitar y el itinerario previsto, la duración total del viaje y el tiempo de permanencia en cada área geográfica, el tipo de viaje (urbano, rural), el estilo y condición del alojamiento en cada zona (hoteles, camping, aire libre, etc.) y las actividades que se realizarán en el curso del viaje. Los riesgos de contraer diversos procesos infecciosos, que se pueden prevenir mediante vacunación, incluyen tanto a enfermedades exclusivas o limitadas a los países que se van a visitar, como aquellas que aún existiendo en el país de origen del viajero son altamente prevalentes en el área geográfica de destino.

Además de las posibles exigencias formales de tipo legal, la inmunización básica del viajero comienza con la actuali-

zación de su situación vacunal. La consulta previa a un viaje es una buena ocasión para conocer la historia de vacunación de cada persona y es una excelente oportunidad para actualizar el calendario de vacunaciones rutinarias, tanto en niños como en adultos, indicando las vacunas o refuerzos faltantes.

Las principales vacunas de interés para el viajero son las siguientes:

- Vacuna de la fiebre amarilla.
- Vacuna de la hepatitis A.
- Vacuna de la hepatitis B.
- Vacuna del tétanos–difteria.
- Vacuna de la poliomielitis.
- Vacuna de la fiebre tifoidea.
- Vacuna antirrábica.
- Vacuna antimeningocócica.
- Vacuna del cólera.
- Vacuna de encefalitis japonesa.
- Vacuna de influenza.

Su uso en viajeros puede tener un esquema acelerado y se comenta en cada capítulo.

Abreviaturas / Bibliografía



Abreviaturas

A

AR Artritis reumatoide

C

cc Centímetro cúbico

D

D Difteria, vacunas para los niños

d Difteria, vacunas para los adultos (Contenida en Td o dT)

DALY Años de vida ajustados por discapacidad

dT Toxoides tetánico y difterico

DTP Toxoides diftérico, tetánico y de pertusis

dTpa Toxoides diftérico, tetánico y de pertusis acelular

E

EICH Enfermedad injerto contra hospedero

ERIG Inmunoglobulina antirrábica equina

ETEC *Escherichia coli* entero toxigénica

F

FDA Administración de alimentos y medicamentos (EEUU)

FHA Fiebre hemorrágica Argentina

H

HA Hepatitis A

HA + HB Combinación de vacunas contra HA y HB

HB Hepatitis B

HBsAg Antígeno de superficie de hepatitis B

Hib *Haemophilus influenzae* tipo B

HRIG Inmunoglobulina antirrábica humana

HZ Herpes zóster

I	
ID	Intradérmica o vía intradérmica
Ig	Inmunoglobulina
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IIM	Infección invasora por meningococo
IIP	Infección invasora por neumococo
IM	Intramuscular o vía intramuscular
IRAS	Infección respiratoria severa aguda
IPV	Vacuna inyectable contra la poliomielitis
IV	Intravenosa o vía intravenosa
IVIG	Inmunoglobulina intravenosa
J	
JE	Encefalitis japonesa
L	
LAIV	Vacuna viva intranasal contra la influenza
LCR	Líquido céfalo raquídeo
M	
ml	mililitro
MMR	Sarampión, parotiditis, rubéola
MR	Multi-resistente
N	
NPH	Neuralgia post herpética
NIA	Neoplasia intraepitelial anal
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical (1 a 3 en gravedad)
O	
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Oficina Panamericana de la Salud
OPV	Vacuna oral contra la poliomielitis

**P**

PPD	Derivado Proteico Purificado, tuberculina
P	Parotiditis o Pertusis
Pa	Pertusis acelular
PS23v	Vacuna antineumocócica polisacárida 23 serotipos
PC13v	Vacuna antineumocócica conjugada 13 serotipos
PVVS	Persona(s) viviendo con Sida

R

R	Rubéola
---	---------

S

S	Sarampión
SC	Subcutánea o via subcutanea
SGB	Síndrome de Guillain–Barré
SNC	Sistema nervioso central
SRG	Síndrome de rubéola congénita
SRP	Sarampión, rubéola y parotiditis
SVRP	Sarampión, rubéola, parotiditis y varicela

T

T	Toxoide tetánico mono componente
TARGA	Tratamiento antiretroviral altamente activo
TARMA	Tratamiento antiretroviral muy activo, sinónimo de targa
Td	Toxoides contra tétanos y difteria
TPH	Trasplantes (o trasplantados) de precursores hematopoyéticos
TOS	Trasplantes o trasplantados de órganos solidos
Ty21a	Vacuna oral anti fiebre tifoidea

V

V	Varicela
VCC	Vacuna producida en cultivos celulares
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VIH+	Personas que viven con el VIH



VIT	Vacunas inactivadas contra la influenza
VPH	Virus del papiloma humano
VPH2	Vacuna bivalente contra VPH
VPH4	Vacuna cuadrivalente contra VPH
VTN	Vacuna producida en tejidos nerviosos
VVZ	Virus varicela zoster



Bibliografía

Seguridad, acciones y oportunidades

1. Alving, C.R.; Beck, Z.; Matyas, G.R.; Rao, M. Liposomal adjuvants for human vaccines. *Expert Opinión on Drug Delivery*. Vol. 13. Nº6. Pg. 807–16. Jun 2016.
2. Arrieta, F.; Celi, A.P. Vacunaciones de los Adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. 2ª Edición. Impreso en Ecuador (2015). Pg. 17–30.
3. Asociación Panamericana de Infectología: Vacunaciones de los adultos. Primera edición; 2013
4. Asturias, Edwin J.; Wharton, Melinda; Pless, Robert et al. Contributions and challenges for worldwide vaccine safety: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety at 15 years. *Vaccine* 34 (2016) 3342–3349.
5. Baldrik, P. Dose site reactions and related findings after vaccine administration insafety studies. *Journal of applied Toxicology*. Vol. 36. Nº 8. Pg. 980–90. Aug. 2016.
6. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2011, 60 (Nº RR–2): 1–61.
7. CDC. Guide to Vaccine Contraindications and Precautions.
8. Centres for Disease Control and Prevention: Recomendations regarding the use of vaccines that contains timerosal as a preservative. *MMWR* 1999; 48 (43); 996–998
9. Honigsbaum, Mark. Vaccination: a vexatious history. *Lancet*. Vol. 387 Nº 10032. Pg. 1988–1989. May 2016.
10. ensen, K.J.Benn, C.S.; van Crevel, R. Unravelling the nature of non-specific effects of vaccines – A challenge for innate immunologists. *Seminars in Immunology*. Vol. 28, Nº 4, pg 377–83, Aug. 2016.
11. Marshall, H.; McMillan M.; Andrews R.M.; Macartney, K. and Edwards, K. Human Vaccines & Immunotherapeutics. Vol. 12. Nº 4. Pg. 848–56. Apr 2016.
12. Moxon ER, Siegrist C–A. New decade of vaccines 1. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. *The lancet*. 2011; 378: 348–59
13. O'Brien, Katherine L; Binka, Fred; Marsh, Kevin and Abramson, Jon S. Mind the gap: jumping from vaccine lecessure to routine use. www.thelancet.com VOL 387. May 7, 2016. 1887–1889.
14. Plotkin S, Mortimer E. *Vaccines*. New York: Harper Perennial; 1988
15. Rosselli, R.; Martini, M; Bragazzi, NL. The old and the new: vaccine hesitancy in the era of the Web 2.0. Challenges and opportunities. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. Vol. 57. Nº 1. Pg. E47–50, March 2016.
16. Thimerosal for Vaccines: AAP Endorses WHO Statement. *Medscape*. Dec 17, 2012
17. Tontini, M; Romano, M.R.; Proietti, D et al. Preclinical studies on new proteins as carrier for glycoconjugate vaccines. *Vaccine*. Vol. 34 Nº 35, Pg. 4235–42, Jul 2016.
18. Tsigrelis, C.; Ljungman, P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Bood Reviews*. Vol. 30. Nº2. Pg. 139–147. March 2016.
19. Vacunas del PAI. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). OPS/OMS, 2006

Tuberculosis. Vacuna BCG

1. Abubakar, Ibrahim; Lipman, Marc; Mc Hugh, Timothy D and Fletcher, Helen. *BMC Medicine* (2016) 14:47 DOI 10.1186/s12916–016–0599–1
2. Asociación Panamericana de Infectología: Vacunaciones de los adultos. Manual práctico; Edición 2015.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou–Redorta J, Rouprèt M. Guía clínica del carcinoma urotelial de vejiga no músculo–invasivo de la Asociación Europea de Urología. Actualización de 2011. *Actas Urológicas Españolas*. Vol. 36, Issue 7, July–August 2012, Pages 389–402.

4. Bocanegra García V, Valencia Delgadillo J, Cruz Pulido W, Cantú Ramírez R, Rivera Sánchez G y Prisco Palma Nicolás J. De la genética a la genómica en el diseño de nuevas vacunas contra la tuberculosis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 2011, 29 (8): 609–614.
5. Dheda K; Barry 3rd CE; Maartens G. Tuberculosis. *The Lancet* 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
6. Farga, V y Caminero JA. Tuberculosis. 3ra Edición. Ed. Mediterráneo (2011)
7. La vacuna antituberculosa. Posición de la OMS.
8. Manual de vacunas de Latinoamérica, 2005:65–74
9. Méndez-Samperio. Global efforts in the development of vaccines for tuberculosis: Requiriments for improved vaccines against Mycobacterium tuberculosis. *Scandinavian Journal of Immunology.* July 2016 doi: 10.1111/sji.12465.
10. Montañés, C M y Gicquel B. New tuberculosis vaccines. *Enferm. Infecc. Microbiol. Cli.* 2011; 29 (Supl 1): 57–62
11. Nguipdop-Djomo P; Haldal E; Rodrigues LC et al. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; doi 10.1016/S1473-3099 (15)00400-4.
12. Pitt J, Blankey S, Mc Shane H, O'Garra A. Vaccination against tuberculosis: How can we better BCG? *Microbial Pathogenesis* 58 (2013) 2–16
13. Roy A, Eisenhut M, Harris R J, Rodrigues L C, Sridhar S, Habermann S, Snell L, Mangtani P, Adetifa I, Lalvani A and Abubakar I. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349:g4643 doi: 10.1136/bmj.g4643
14. Satti, Iman; Meyer, Joel; Harris, Stephanie A et al. Safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccine MVA85A delivered by aerosol in BCG-vaccinated healthy adults: a phase 1, double blind, randomized controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases.* Vol 14, N° 10, p939–946, October 2014
15. Spertini, Francois; Audran, Régine; Chakour, Reza; Karoui, Olfa et als. Safety of human immunization with a live-attenuated Mycobacterium tuberculosis vaccine: a randomized, double-blind, controlled phase 1 trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* Volume 3, N° 12, p953–962, December 2015
16. Suliman, Sara; Geldenhuys, Hennie; Johnson, John L.; Hughes, Jane E; et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Revaccination of Adults with Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Induces Long-Lived BCG-Reactive NK Cell Responses. *The Journal of Immunology.* Published online 13 July 22016. <http://www.jimmunol.org/content/early/2016/07/13/jimmunol.1501996>
17. Sumera, Afshan; Chia Inn, Leong and Barua, Ankur. An Update on New Vaccines for Tuberculosis. *Journal of Asian Scientific research,* 2016, 6 (3):41–47
18. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet.* 2013;doi:10.1016/S0140-6736(13)60177-4.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 20th edition. ISBN978924 156505 9 WHO/TB/2015.22 Printed in France.
20. Zumla, Alimuddin; Chakaya, Jeremiah; Centis, Rosella; D'Ambrosio, Lia et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:220–34

1. Seas C, Gotuzzo E. *Vibrio cholerae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.



- Principles and practice of infectious diseases, Philadelphia: Churchill-Livingstone 2010;2777-86.
2. World Health Organization. WklyEpidemiol Rec 2010;85:3293-308
 3. Chin CS, Sorenson J, Harris JB, et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain. *N Eng J Med* 2011; 364:33-42
 4. Shin S, Desai SN, Sah BK, Clemens JD. Oral vaccines against cholera. *Clin Infect Dis* 2011;52:1343-9.
 5. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Filed trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet* 1990;335:270-3.
 6. Lucas MES, DeenJI, von Seidlein L, et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Eng J Med* 2005;352:757-67
 7. Anh DD, Canh DG, Lopez AL, et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccines in adults. *Vaccine* 2007;25:1149-55.
 8. Sur D, Lopez AL, Kanungo S, et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1694-1702.
 9. Longini IM, Nizam A, Ali M, Yunus M, Shenvi N, Clemens JD. Controlling endemic cholera with oral cholera vaccines. *PLoS Med* 2007;4:e336.
 10. Reyburn R, Deen JL, Grais RF, et al. The Case for Reactive Mass Oral Cholera Vaccinations *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011; 5(1):e952
 11. Murray J, McFarland DA, Waldman RJ. Cost-effectiveness of oral cholera vaccine in a stable refugee population at risk for epidemic cholera and in a population with endemic cholera. *Bull World Health Organ* 1998;76:343-52
 12. Jeuland M, Cook J, Poulos C, Clemens H, Whittington D. Group DCES. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccine: a multisite analysis. *Value Health* 2009;12:899-908.
 13. World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper. *WklyEpidemiol Rec* 2010;85:117-28.
 14. World Health Organization (WHO). Cholera 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88: 321-3
 15. Haitian Ministry of Public Health and Population (MSPP). Ministère de la Santé Publique et de la Population. Port-au-Prince, Haiti: Haitian Ministry of Public Health and Population; 2013 [citado 2014 Jun 19]. <http://mspp.gouv.ht>
 16. Organización Panamericana de la Salud Cólera en las Américas. Actualización epidemiológica 9 de marzo de 2016. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=33572&Itemid=999999&lang=es. Consultado el 25/04/2016
 17. CDC the 2016 Yellow Book Online <http://www.wnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/cholera> Acceso 25 abril 2016

Dengue

1. Constenla D, Clark S. Financing dengue vaccine introduction in the Americas: challenges and opportunities. *Expert Rev Vaccines* 2016; 22: 1-13
2. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223
3. Documento de posición de la Internacional Dengue Initiative. Disponible en: http://www.alape.org/documento_%20iniciativa_%20internacional_%20dengue_%20completo.pdf
4. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM. The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control. *Vaccine*. 2015 Jun 26;33(29):3293-Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372:113-123

6. Wilder–Smith A, Ooi EE, Vasudevan SG, Gubler DJ.. 2010, Curr Infect Dis Rep 12:157–164
7. WHO. Weekly epidemiological record – July 2016 [Internet]. who.int. 2016 [citado el 18 de Agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/en/>
8. Sarti E, L’Azou M, Mercado M, Kuri P, Siqueira J, Solis E et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. International Journal of Infectious Diseases. 2016;44:44–49.
9. Una Visión Comprensiva del Dengue en Centroamérica y República Dominicana: Epidemiología y recomendaciones vacunales. Informe final. Noviembre 2016. Disponible en: http://www.apinfectologia.com/wp-content/uploads/2016/12/DENGUE-INFORME-FINAL_AHF_16NOV16.pdf

Difteria, tos convulsa y tétanos

1. OMS. Pertussis Vaccines WHO position paper. 2010 ; No. 40, 85: 385–400 <http://www.who.int/wer>
2. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. 12th ed. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2011.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
4. Farreras Rozman. Medicina Interna. 16a ed. —: Elsevier. Volumen II. 2009.
5. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. Tetanus (Lockjaw) Vaccination; 2011.
6. CDC Immunization Practices Advisory Committee. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures—recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 2011
7. American Academy of Pediatrics. Tetanus. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012.
8. ECDC. Tetanus. Factsheet for health professionals [Consultado el 20 de junio de 2016] Disponible en <http://goo.gl/EnNVEq>
9. Neyro S, Katz N, Perez Carrega ME, Juárez MV, Vizzotti C. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina. Seguridad de la vacunación en embarazadas: la importancia de generar evidencia nacional. Poster XV Congreso SADI, 28 al 30 de mayo 2015, Bs.As.(ABS)–553
10. WHO – Immunization, Vaccines and Biologicals (Consultado 20 de junio 2016) en <http://goo.gl/iZWO6l>
11. Baxter R, Barlett J, Rowhani–Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case–control study. BMJ. 2013;347:f4249.
12. Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. Vaccine. 2015;33:1948–52.
13. Epidemiology and Prevention of Vaccine–Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook – 13th Edition. 2015 (Consultado 20 de junio 2016) en <http://goo.gl/zxCeEa>
14. Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines in Adults (Consultado 20 de junio 2016) en <http://goo.gl/Jxmks8>
15. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. Vizzotti C, Neyro S, Katz, N, Juárez MV, Perez Carrega M.E, Aquino A, Kaski Fullone F. Vaccine 33 (2015) 6413–6419
16. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. Klein N, Bartlett J, Fireman B, Baxter



- R. Pediatrics Volume 137 , number 3 , March 2016 :e 20153326
17. Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. Alison Kent, Shamez N. Ladhani, Nick J. Andrews, Mary Matheson, Anna England, Elizabeth Miller, Paul Heath FRCPCH on behalf of the PUNS study group
 18. WPRO – Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination update. (Consultado 20 de junio 2016) en <http://goo.gl/wQCoHx>
 19. Impact of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccinations on Reported Pertussis Cases Among Those 11 to 18 Years of Age in an Era of Waning Pertussis Immunity A Follow-up Analysis. Tami H. Skoff, Stacey W. Martin. JAMA Pediatr. 2016;170(5):453–458.

Encefalitis japonesa y centro-europea

1. Banzhoff A, Broker M, Zent O. Protection against tick-borne encephalitis (TBE) for people living in and travelling to TBE-endemic areas. Travel Med Infect Dis. 2008; 6 (6): 331–41.
2. CDC. Tick-borne encephalitis among US travelers to Europe and Asia—2000–2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59 (11): 335–8.
3. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, Hills S. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-1): 1–27.
4. Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: exploring the limits of risk. Clin Infect Dis. 2002; 35 (2): 183–8.
5. World Health Organization. Japanese encephalitis vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2006; 81 (34/35): 331–40.
6. World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011; 86 (24): 241–56.
7. Banzhoff A, Broker M, Zent O. Protection against tick-borne encephalitis (TBE) for people living in and travelling to TBE-endemic areas. Travel Med Infect Dis. 2008; 6 (6): 331–41.
8. CDC. Tick-borne encephalitis among US travelers to Europe and Asia—2000–2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010; 59 (11): 335–8.
9. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, Hills S. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-1): 1–27.
10. Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: exploring the limits of risk. Clin Infect Dis. 2002; 35 (2): 183–8.
11. World Health Organization. Japanese encephalitis vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2006; 81 (34/35): 331–40.
12. World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011; 86 (24): 241–5

Fiebre amarilla

1. Monath T, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:959– 1055.
2. Barrett AD, Monath TP. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. Adv Virus Res 2003;61:291—315
3. Tomori O. Yellow fever: the recurring plague. Crit Rev Clin Lab Sci 2004;41:391—427
4. Pan American Health Organization. Update: situation of yellow fever in the Americas 2009. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=568&Itemid=259. July 1, 2010.
5. Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes

- to yellow fever 17D vaccination of humans. *Am J Epidemiology* 1971; 93:122--9.
6. Courtois G. Time of appearance and duration of immunity conferred by 17D vaccine. In: *Yellow fever vaccine. WHO Series*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1956.
 7. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:533-41.
 8. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 1981;59:895-90
 9. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR July 30, 2010 / 59(RR07);1-27.
 10. Mark D. Gershman, Emily S. Jentes, Rhett J. Stoney Y. CDC Health Information for International Travel 2016. *Yellow book chap3* New York: Oxford University Press; 2016
 11. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11(4):427-48
 12. The Sixty-seventh World Health Assembly Implementation of the International Health Regulations (2005) <http://www.who.int/ith/2016-ith-annex1.pdf?ua=1> acceso mayo 2016

Fiebre hemorrágica argentina

1. Programa Nacional de control de la Fiebre Hemorrágica Argentina Instituto Dr. Julio I Maiztegui. 4^{ta} ed., 2007.
2. Normas Nacionales de Vacunación. Ministerio de Salud y Acción Social Secretaría de Programas Sanitarios. Subsecretaría de Programas de Prevención y Promoción. Dirección de Nacional de Programas Sanitarios. Dirección de Epidemiología. Departamento de Inmunizaciones. Edición 2008 (<http://www.msal.gov.ar/html/site/pdf/Normas08.pdf>).
3. Maiztegui J, Levis S y otros. Inocuidad e inmunogenicidad en seres humanos de la cepa Candid 1 de virus Junin. *Medicina* (Buenos Aires) 1998;6:660.
4. Maiztegui JI, McKee KT y otros. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis* 1998;177: 277-283.
5. The role of the vascular endothelium in arenavirus haemorrhagic Fevers. Stefan Kunz. Institute of Microbiology, University Hospital Center and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland. *Thromb Haemost* 2009;102:1024-1029
6. Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. Treatment of Argentine Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res* 2008;78:132-9.
7. Enria DA, Ambrosio AM, Briggiler AM, Feuillade MR, Crivelli E y grupo de estudio de la vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. Vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina Candid #1 producida en la Argentina. *Inmunogenicidad y seguridad. Medicina* (Buenos Aires) 2010;70:215-222

Fiebre tifoidea

1. Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1770-82.
2. CDC. Typhoid immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 1994;43(RR-14):17.
3. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ*. 2004;82(5):346-53.
4. Levine MM. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: Chap 39.



5. Simanjuntak CH, Paleologo FP, Punjabi NH, et al. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet*. 1991; 338(8774):1055–9.
6. Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, et al. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis*. 1997;175(4):871–5.
7. A new typhoid vaccine composed of the Vi capsular polysaccharide. AU Plotkin SA, Bouveret–Le Cam N *SO Arch Intern Med*. 1995;155(21):2293–9.
8. Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhof HJ, et al. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet*. 1987;2(8569):1165–
9. Acharya IL, Lowe CU, Thapa R, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. *N Engl J Med* 1987;317:1101–4.
10. Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Cramton TA, Robbins JB. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine* 1994;12:195–9
11. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):186–91
12. CDC Health Information for International Travel 2010 (The Yellow Book) Chapter 2. www.cdc.org
13. Annual reports on enteric fever in England, Wales, and Northern Ireland. Health Protection Agency. Disponible en : http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1259152344471 Acceso 18/04/2016
14. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005; 366(9487):749–62
15. Bui YG, Trepanier S, Milord F, et al. Cases of malaria, hepatitis A, and typhoid fever among VFRs, Quebec (Canada). *J Travel Med* 2011; 18(6):373–8.
16. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2016. New York: Oxford University Press; 2016.

Haemophilus influenzae tipo B, Hib.

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*

1. Ulanova M, Hawdon N, Nix E, Ferroni G, McCready W, in Immune response of adults with secondary immunodeficiency to pediatric *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Nov 14;7 Suppl 2:A23. [Epub ahead of print]
2. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME ;European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance participants. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996–2006. *Emerg Infect Dis*. 2010 Mar;16(3):455–63.
3. Dickinson FO, Pérez AE, Galindo MA, Quintana I. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Cuba. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Sep;10(3):169–73.
4. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2016. Disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>
5. Cruces R P, Donoso F A, Camacho A J, Llorente H M. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2006 Mar;23(1):50–4.
6. CDC (1993). Recommendations for use of *Haemophilus* by conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b* vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42(RR–13):1–15.

7. Hoja de información sobre las tasas observadas de reacciones a vacunas. Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (HIB). OMS abril 2012. Disponible en http://www.who.int/vaccine_safety/vaccrates/en/index.html.
8. CDC. Interim recommendations for the use of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines related to the recall of certain lots of Hib-containing vaccines (PedvaxHIB and Comvax). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Weekly Report. 2007 21;56(50): 1318–20.
9. Normas nacionales de vacunación. Año 2008. OPS–OMS. Argentina.
10. Rada J, E Mazzi G de Prada. Inmunización parte 3. Rev. Soc. Bol. Ped. 1995; 34(1): 23–26.
11. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011 Jan 28;60(2):1–64.
12. Pineda Solas V. Vacunas conjugadas. Revista Pediatría de Atención Primaria Vol. VII, Suplemento 4, 2005.
13. Geretti AM et al. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Med. 2008 Nov; 9(10):795–848.
14. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Helliwig TR. Vaccinations in asplenic adults. Am J Health Syst Pharm. 2016.1;73(9):e220–8. doi: 10.2146/ajhp150270.
15. Zarei AE, Almehdar HA, Redwan EM. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. J Immunol Res. 2016;2016:7203587. doi: 10.1155/2016/7203587. Epub 2016 Jan 20
16. Allali S, Chalumeau M, Lunay O, Ballas SK, deMontalembert M. Conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 201616;2:CD011199. doi: 10.1002/14651858.CD011199.pub2

Hepatitis A

1. Baez Triana, P., Nevas, M. Infección por el virus de hepatitis A: Epidemiología y diversidad genética. LATREIA Abril–junio 2015; 28 (2) 157–169
2. Murphy T.V, Feinstone, S.M, Bell, B.P. Hepatitis A vaccines. In: Plotkin, S.A, Orentin, V.A, Offit, P.A Editors. Vaccines 6th ed. . pp 183–204. Saunders Elsevier, Philadelphia 2012
3. World Health organization. International travel and Health hepatitis A vaccine. Disponible en: www.who.int/ith/vaccines/hepatitisA Recurso consultado 05–11–2016
4. Hepatitis A. Epidemiología y estrategias de intervención. García Rojas A, Coordinador. Edit Undergraf S.L. España, 2012
5. Simao Ferreira M, Borges, A. Hepatites por Virus (A, B, E) . In: S Cimerman, B. Cimerman. Condutas em Infectologia. 2ª Ed Atheneu. pp 103–120. Sao Paulo, 2012
6. Lenz, J. Hepatitis A– Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss, S, Berg, T, Rocktrroh Ed. " Hepatology. A Clinical Text Book" Flyin Publisher. 1st ed. Chap 1, pp : 3–6 Dusseldorf 2010
7. Bruguera, M. Prevención de las hepatitis virales. *Enf Inf y Microbiol Clin* 2006; (24): 10 doi 10.11.57/13095377
8. World Health Organization. WHO Position Paper. Hepatitis A. Disponible en www.who.int. Recurso consultado 30.07.2016
9. Alonso R, Aguilera, A, Cordoba, J, Fuertes, A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enf inf Microbiol Clin*, 2015: 33(9): e53–e62
10. Center for Diseases Control. Contro, epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Atkinson W, Wolfe, S, Hamborsky, J eds. 13th ed. Washington DC : Public Health Foundation, 2015. En: <http://www.dcd.gov/>



vaccines/pubs./ponkbook/downloads/hepb/pdf. Recurso consultado el 06–04–2016

Hepatitis B

1. Buti M, García–Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez–Tapias JM, Suárez E, Esteban R. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug–Sep;35(7):512–28.
2. CDC. Hepatitis B Vaccination Recommendations for Adults. *MMWR* 2006;55(RR–16)
3. CDC Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2016. *MMWR*. February 5, 2016 / 65(4):88–90
4. Gunn RA, Murray PJ, Ackers ML, Hardison WG, Margolis HS. Screening for chronic hepatitis B and C virus infections in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services. *Sex Transm Dis* 2001;28:166–70.
5. Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Advances in hepatitis immunization (A, B, E): public health policy and novel vaccine delivery. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Oct;25(5):578–83.
6. Filippelli M., Lionetti E., Gennaro A., Lanzafame A., Arrigo T., Salpietro C., La Rosa M., Launay B.O., Floret D. Vaccination contre l'hépatite. *Médecine/Sciences*.2015 ; 31 : 551–8
7. Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol*. 2012 Dec;55(4):296–302.
8. Leroux–Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med Microbiol Immunol*. 2015 Feb;204(1):69–78.
9. Leonardi S. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: An update *World J Gastroenterol* 2014 August 14; 20(30): 10383–10394
10. Núñez Freile B, Beltrán S, Torres F, Tapia M, Núñez I. Respuesta Inmunogénica de un régimen de vacunación doble de cuatro dosis IM vs un régimen estándar de tres dosis para hepatitis B en adultos con infección VIH. XVI Congreso Panamericano de Infectología. Chile 2013. Comunicación Oral No 9. Libro de Resúmenes. pag. 76
11. Pickering L., Baker C., Freed G., Gall S., Grogg S., Poland G., Rodewald L., Schaffner W., Stinchfield P, Tan L, Zimmerman R., and Orenstein W. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:817–40
12. Rubin L, Levin M., Ljungman P, Davies G., Avery R., Tomblyn M., Bousvaros A., Dhanireddy S., Sung L., Keyserling H., Kang I. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2013
13. Sangkomkham US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD0078
14. CDC Guidance for evaluating health–care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recommendations and Report*. Dec.20 2013; 62(10)
15. GeSIDA. Documento de consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH,VHB,VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34(2) 121.e1 – 121.e5 .
16. OPS. Recomendaciones básicas. Profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional al VIH, virus de hepatitis B y C, y normas de bioseguridad. 4ª Ed. Paraguay 2013.

Herpes zoster

1. Heng-Ching Lin, Ching-Wen Chien and Jau-Der Ho. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: A population-based follow-up study. *Neurology* March 9, 2010 74:788-789.
2. Jiunn-Horng Kang, Jau-Jiuan Sheu, Senyeong Kao, et al. Increased Risk of Multiple Sclerosis Following Herpes Zoster: A Nationwide, Population-Based Study. *JID* 2011;204 (15 July):188-192.
3. Salleras L, Salleras M, Prat M, Garrido P, Domínguez A. Vacunas frente al virus de la varicela zoster. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25 Supl 4: 29-47.
4. Vujacich C, Poggi E, Cecchini D, et al: Herpes zoster. *Epidemiología y clínica. MEDICINA* (Buenos Aires) 2008; 68: 125-128.
5. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
6. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008;197:825-35.
7. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ, et al; US Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2009;200:1068-77.
8. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, Stek JE, Xu J, Chan IS, Silber JL. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and adults 60 years and older. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:646-52.
9. Salleras L et al. Vacunación frente al herpes zóster Vacunas. 2010;11(3):110-20
10. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* / January 28, 2011 / Vol. 60 / No. 2
11. Morrison VI, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900-9
12. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 Years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922-928
13. Mills R, Tyring SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine*. 2010;28:4202-4209
14. Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Kangan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911
15. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged 60 years. *J Infect Dis*. 2016;213(12):1872-5.
16. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2087-96.

Influenza

1. CDC. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2010; 59 (Early Release);1-62
2. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges C, Cox N. Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin SA OW, editor. *VACCINES*. Philadelphia: Saunders, 2004: 339-388.
3. Stamboulian D, Bonvehi P, Nacinovich F, Cox N: Influenza. *Infect Dis Clin North*



- Am. 2000; 14: 141–166.
4. Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006;107:1315–22.
 5. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896–902.
 6. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. N Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–15.
 7. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:249–57.
 8. Vizzotti C, Biscayart C, et al. Influenza Pandemic in Argentina: Impact and Control Measures. *Hong Kong SAR* 2009; P–477.
 9. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441–6.
 10. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889–93.
 11. Molinari NA, Ortega–Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086–96.
 12. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza–associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333–40.
 13. Grayson ML, Melvani S, Druce J, et al. Efficacy of soap and water and alcohol–based hand–rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285–91.
 14. Belshe R, Lee MS, Walker RE, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of intranasal, live attenuated influenza vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:643–54.
 15. Belshe RB, Nichol KL, Black SB, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of live, attenuated, cold–adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5–49 years. *Clin Infect Dis* 2004;39:920–7.
 16. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59–adjuvanted versus non–adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;49:6959–65.
 17. Schultze V, D’Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209–3222.
 18. Carmona A, Omeñaca F, Tejedor JC, et al. Immunogenicity and safety of AS03–adjuvanted 2009 influenza A H1N1 vaccine in children 6–35 months. *Vaccine* 2010;36:5837–5844.
 19. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159–69.
 20. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet* 2009;375:41–8.
 21. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009;361:2405–13.
 22. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332–7.
 23. Stambouliau D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, et al. Influenza immunization among elderly people in Argentina [abstract 54.030]. In 8th International Congress on Infectious Diseases. Boston, May 15–18, 1998, p 168.
 24. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute

- coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25–31.
25. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy—antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med* 2010;362:1644–6.
 26. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555–64.
 27. Reichert TA. The Japanese program of vaccination of schoolchildren against influenza: Implications for control of the disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(2):104–111.
 28. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006;166:1121–7.
 29. Sanofi Pasteur, Inc. Fluzone and Fluzone High–Dose [Prescribing information]. Swiftwater, PA: Sanofi Pasteur Inc; 2009.
 30. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez–Baz I et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory–confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):167–75.
 31. Fireman B1, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*. 2009 Sep 1;170(5):650–6. 9.
 32. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, et al. Efficacy of high–dose versus standard–dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug;371(7):635–45.
 33. IzurietaHS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, et al Comparative effectiveness of high–dose versus standard–dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):293.
 34. Black, S. Safety and effectiveness of MF–59 adjuvanted influenza vaccines in children and adults. *Vaccine*. 2015 Jun;33 Suppl 2:B3–5
 35. O’Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, Tsai T, Del Giudice G. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Apr;10(4):447–62.

Meningitis meningocócica y meningocemia.

Neisseria meningitidis

1. Black SB, Plotkin SA. Meningococcal disease from the public health policy perspective. *Vaccine*. 30S (2012) B37– B39
2. Marco Aurélio P. Sáfadi, Miguel O’Ryan, Maria Teresa Valenzuela Bravo, Maria Cristina C. Brandileone The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations *Vaccine* 33 (2015) 6529–6536
3. Gotuzzo E. Enfermedad meningocócica invasiva: presentación clínica, secuelas y tratamiento. Acta I Simposio Regional sobre el meningococo, Sesión II, 2012:19–20. Disponible en http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/resources/MeningoccalProcSpan_final.pdf
4. López Ely Debbag R. Enfermedad meningocócica: siempre presente. Cambios en los serogrupos en el Cono Sur. *Rev Chilena Infectol*. 2012; 29 (6): 587–594.
5. Granoff DM, Pelton S, Harrison LH. Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). *Vaccines*, 6th Edition. ELSEVIER Saunders; 2012. p. 288–418.
6. Snape MD. Kelly Df, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ*. 2008;336:1487–91.
7. ACIP. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations



- of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013;62(RR02):1–22. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6202a1.htm>
8. Ghanem S, Hassa S, Saad R, Dbaibo S. Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (Men ACWY_TT) : a review. *Expert Opin Biol Ther* (Early Online). 2013;13:1–9.
 9. WHO. Weekly epidemiological record. Meningococcal vaccines. WHO position paper. November 2011. 2011;86:521–540
 10. WHO. Weekly epidemiological record Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015. 2015, 90, 57–68
 11. CDC MMWR Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) March 22, 2013 / VOL 62 N 2 (RR02);1–32
 12. CDC MMWR, Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015 October 23, 2015, Vol 64 (41) ;1171–6
 13. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR*. 2015;64: 608–612.
 14. Ficha técnica Bexsero®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
 15. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garcés M, et al. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 597–607.

Enfermedad neumocócica

1. Anke Huss, Pippa Scott, Andreas E. Stuck, Caroline Trotter, Matthias Egger. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180 (1): 48-58.
2. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-25.
3. Center for Disease Control. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly. 2012; 61 (40): 816-819. Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted_info.html#weekly.
4. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged 2 Years and Older: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis* 2015; 61(3):313-23.
5. Grijalva CG. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1179-1186.
6. Harboe ZB, Thomsen rW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *Plos med*. 2009; 6:e1000081.
7. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*. 14

- (2010): e852-e856.
8. Jackson L, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. 21st ecmid. Milan, Italy. 2011; 17 (24): 17-36.
 9. Knuf, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108
 10. Lynch, Joseph P III; Zhanel, George G. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of Vaccines.* *curr Opin Pulm med.* 2010; 16 (3): 217-225. (Posted: 05/03/2010). Lippincott Williams & Wilkins. Disponible en: www.medscape.com 2010
 11. Matthew R Moore, Ruth Link-Gelles, William Schaffner, Ruth Lynfield, Catherine Lexau, Nancy M Bennett, Susan Petit, Zansky. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar; 15(3): 301-309.
 12. Moberley Sarah, Holden John, Tatham David Paul, Andrews Ross M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue.* 02, 2011.
 13. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Weekly Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) September 4, 2015 / 64(34): 944-947
 14. Ochoa O, Vila A, Rodriguez T, Gomez F, Figueroa E, Raga-Luria, et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against Community-Acquired Pneumonia in the General Population Aged ≥ 60 Years: 3 Years of Follow-up in the CAPAMIS Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2014; 58 (7): 909-17.
 15. Pilišvili t, T., Lexau, C., Farley, M.M., Hadler, J., Harrison, L.H., Bennett, N.M. et al, Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine *J infect Dis.* 2010; 201: 32-41. 8.
 16. Rodrigoa C, Bewicka T, Sheppard C, Greenwooda S, Trotter C, Slack M, et al. Clinical features of adults with seven-valent-conjugated-vaccine-serotype pneumococcal pneumonia. *Vaccine.* 32 (2014): 1460-1465.
 17. Sara Tomczyk, Nancy M. Bennett, Charles Stoecker, Ryan Gierke, Matthew R. Moore, Cynthia G. Whitney, Stephen Hadler, Tamara Pilišvili. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly.* 2014; 63 (37): 822-825.
 18. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1)
 19. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper. 2012; 14 (87): 129-144. Disponible en: <http://www.who.int/wer> Wysocki, et al. *PIDJ.* 2009; 28 (4): s77-88.

Poliomielitis

1. Polio Vaccinatos. Disponible en: www.cdc.gov/vaccines/upd-vac-polio Recurso consultado el 11 de julio 2014
2. Poliomyelitis. Disponible en: www.who.int/ith/vaccines/polio/en Recurso consultado el 23 de noviembre 2014
3. Brown B et al. Complete genomic sequencing shows that polioviruses and members of human enterovirus species C are closely related in the noncapsing coding region. *J Virol.* 2003; 77: 8793.



4. Jubelt B. Enterovirus Infection. En "Viral Infections of the Human Nervous System" Jackson Ac. Ed. Springer, Basel, 2013.
5. Mitka M. Happy 50th Birthday, Salk vaccine. JAMA. 2005; 293: 1581
6. Somogyi T. Poliomielitis. Estrategias vacunales. Arch Pediatr Costarric. 1999; 13 (2): 60–63.
7. Polioviruswww.who.int. Recurso consultado 18.04.2016
8. Köhler C.A. GuíaPráctica de Enfermedades y Vacunas. Disponible en : www.vacunación.com.ar Recurso consultado el 20.04.2016
9. El switch o cambio de la tOPV a la bOPV.Lineamientos para la implementación. Documento PAHO versión 25 de abril 2015. Disponible en www.paho.org

Rabia

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabie. 2004. MM WR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Dec 24;53(50):1171–3.
2. Fuerst HT. Recovery from rabies in man. JAMA . 1966 Jul 18;197(3):224; discussion
3. Jackson AC. Recovery from rabies. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2549–50.
5. Rabies vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007 Dec 7;82(49–50):425–35.
6. Hankins DG, Rosekrans JA. Overview, prevention, and treatment of rabies. Mayo Clin Proc. 2004 May;79(5):671–6.
7. Plotkin SA. Rabies. Clin Infect Dis. 2000 Jan;30(1):4–12.
8. Manning SE , Rupprecht CE , Fishbein D, Hanlon CA , Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention—united states, 2008: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. MM WR Recomm Rep. 2008 May23;57(RR –3):1–28.
9. Rabies vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007 Dec 7;82(49–50):425–35.
10. WHO expert consultation on rabies. World Health Organ Tech Rep Ser. 2005;931:1,88, back cover.
11. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fevre EM , Meltzer MI , Miranda ME , et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa andAsia. Bull World Health Organ. 2005 May;83(5):360–8.
12. Badillo R, Mantilla JC, Pradilla G. Human rabies encephalitis by a vampire bat bite in an urban area of Colombia]. Biomédica. 2009 Jun; 29(2):191–203.
13. Castillo JG, Carnieli P Jr, Durymanova EA , Fahl Wde O, Oliveira Rde N, Macedo CI, et al. Human rabies transmitted by vampire bats: Antigenic and genetic characterization of rabies virus isolates from the amazon region (Brasil and Ecuador). Virus Res. 2010 Oct;153(1):100–5.
14. Ruiz M, Chavez CB. Rabies in Latinoamerica. Neurol Res. 2010 Apr;32(3):272–7.
15. Schneider MC, Aguilera XP, Barbosa da Silva Junior J, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al. Elimination of neglected diseases in Latinoamerica and the Caribbean: Amapping of selected diseases. PLoS Negl Trop Dis. 2011 Feb 15;5(2):e964.
16. Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, da Silva DF, Belotto A, et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: An emerging zoonotic disease in Latinoamerica? Rev Panam Salud Publica. 2009 Mar;25(3):260–9.
17. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper–recommendations. Vaccine. 2010 Oct 18;28(44):7140–2.
18. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: Can it be done without immunoglobulin? Clin Infect Dis. 2002 Feb 15;34(4):477–80.
19. Goudsmit J, Marissen WE, Weldon WC, Niezgodka M, Hanlon CA, Rice AB, et al. Comparison of an anti–rabies human monoclonal antibody combination with human polyclonal anti–rabies immune globulin. J Infect Dis. 2006 Mar 15;193(6):796–801.

20. Prośniak M, Faber M, Hanlon CA, Rupprecht CE, Hooper DC, Dietzschold B. Development of a cocktail of recombinant-expressed human rabies virus-neutralizing monoclonal antibodies for postexposure prophylaxis of rabies. *J Infect Dis.* 2003 Jul 1;188(1):53–6.
21. Champion JM, Kean RB, Rupprecht CE, Notkins AL, Koprowski H, Dietzschold B, et al. The development of monoclonal human rabies virus-neutralizing antibodies as a substitute for pooled human immune globulin in the prophylactic treatment of rabies virus exposure. *J Immunol Methods.* 2000 Feb 21;235(1–2):81–90.
22. Bakker AB, Python C, Kissling CJ, Pandya P, Marissen WE, Brink MF, et al. First administration to humans of a monoclonal antibody cocktail against rabies virus: Safety, tolerability, and neutralizing activity. *Vaccine.* 2008 Nov 5;26(47):5922–7.
23. Bakker AB, Marissen WE, Kramer RA, Rice AB, Weldon WC, Niezgoda M, et al. Novel human monoclonal antibody combination effectively neutralizing natural rabies virus variants and individual in vitro escape mutants. *J Virol.* 2005 Jul;79(14):9062–8.
24. Muhamuda K, Madhusudana SN, Ravi V. Use of neutralizing murine monoclonal antibodies to rabies glycoprotein in passive immunotherapy against rabies. *Hum Vaccin.* 2007 Sep–Oct;3(5):192–5.
25. Goel SK, Sharma S, Singh US. Antibody response to purified chick embryo cell vaccine in equines for production of equine rabies immune globulin. *Biologicals.* 2003 Dec;31(4):233–6.
26. Satpathy DM, Sahu T, Behera TR. Equine rabies immunoglobulin: A study on its clinical safety. *J Indian Med Assoc.* 2005 Apr;103(4):238, 241–2.
27. Assis JL. Neurological complication of antirabies vaccination in Sao Paulo, Brazil. clinical and therapeutic aspects. *J Neuro Sci.* 1975 Dec;26(4):593–8.
28. Bonito RF, de Oliveira NM, Nishioka Sde A. Adverse reactions associated with a fuenzalida-palacios rabies vaccine: A quasi-experimental study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Jan–Feb;37(1):7–9.
29. Navarrete-Navarro S, Aguilar-Setien A, Avila-Figueroa C, Hernandez-Sierra F, Santos-Preciado JI. Improved serological response to human diploid cell rabies vaccine when given simultaneously with antirabies hyperimmune globulin. *Arch Med Res.* 1999 Jul–Aug;30(4):332–7.
30. Deshpande AK, Londhe VA, Akarte S, Briggs D. Comparative evaluation of immunogenicity, reactogenicity and safety of purified chick embryo cell rabies vaccine and neural tissue rabies vaccine. *J Assoc Physicians India.* 2003 Jul;51:655–8.
31. Mahendra BJ, Madhusudana SN, Ashwathnarayana DH, Sampath G, datta SS, Sudarshan MK, et al. A comparative study on the immunogenicity, safety and tolerance of purified duck embryo vaccine (PDEV) manufactured in india (vaxirab) and switzerland (lyssavac-N): A randomized simulated post-exposure study in healthy volunteers. *Vaccine.* 2007 Dec 5;25(50):8405–9.
32. Mahendra BJ, Madhusudana SN, Ashwathnarayana DH, Sampath G, Datta SS, Sudarshan MK, et al. A comparative study on the immunogenicity, safety and tolerance of purified duck embryo vaccine (PDEV) manufactured in india (vaxirab) and switzerland (lyssavac-N): A randomized simulated post-exposure study in healthy volunteers. *Vaccine.* 2007 Dec 5;25(50):8405–9.
33. Franka R, Wu X, Jackson FR, Velasco-Villa A, Palmer DP, Henderson H, et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine.* 2009 Nov 27;27(51):7149–55.
34. Costa WA, Cunha RS, Bolzan VL, Silva Ade C, Caporale GM, Chaves LB, et al. Immunogenicity and safety of a new vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium. *Vaccine.* 2007 Nov 23;25(48):8140–5.



35. Sudarshan MK, Bhardwaj S, Mahendra BJ, Sharma H, Sanjay TV, Ashwathnarayana DH, et al. An immunogenicity, safety and post-marketing surveillance of a novel adsorbed human diploid cell rabies vaccine (rabivax) in indian subjects. *Hum Vaccin.* 2008 Jul-Aug;4(4):275-9.
36. Yanagisawa N, Takayama N, Suganuma A. WHO recommended pre-exposure prophylaxis for rabies using japanese rabies vaccine]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2008 Sep;82(5):441-4.
37. WHO expert consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2005;931:1,88, back cover.
38. World Health Organization. Who expert committee on biological standardization. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2005;927:1-154.
39. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine.* 2007 Nov 1;25(44):7605-9.
40. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S, Jeamanukoolkit A, Udomchaisakul P, Chattranukulchai P, et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan 1;50(1):77-9.
41. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine.* 2010 Oct 18;28(44):7140-2.
42. Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, Wilde H. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop.* 2000 Oct;76(3):289-92.
44. Sudarshan MK, Giri MS, Mahendra BJ, Venkatesh GM, Sanjay TV, Narayana DH, et al. Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. *Hum Vaccin.* 2007 May-Jun;3(3):87-9.
45. Rabia, Marzo 2013, OMS. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/es/>
46. 14ª Reunión de directores de los programas nacionales de control de rabia en América Latina (REDIPRA), OPS, Agosto 2013.
47. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/es/>
48. Oscar Sevillano Fernández. Rabia: Actualización de conocimientos y gestión de las actividades sanitarias. Dirección General de Ordenación e Inspección. CONSEJERÍA DE SANIDAD. Madrid. www.vigilanciasanitaria.es
49. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva N° 99. Rabia. Marzo de 2013.
50. La rabia en los EE. UU. y en el mundo. CDC. <http://www.cdc.gov/rabies/es/localizacion/index.html>
51. Alerta epidemiológica Rabia, OPS, 5 Mayo 2014
52. E. Rupperecht, David R. Shlim. Rabies http://www.caribvet.net/en/system/files/rabia_en_Latinoamerica_paho.pdf
53. Alan C. Jackson, Actualización sobre la patogénesis de la rabia, *Rev Pan-Amaz Saude* 2010; 1(1):167-172.
54. Muhammad Zubair . Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment, *Virology Journal* 2012, 9:50.
55. Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. March 19, 2010 / Vol. 59 / No. RR-2 MMWR.
56. Nitipong Permpalunga, Trend of human rabies prophylaxis in developing countries: Toward optimal rabies immunization. *Vaccine* 31 (2013) 4079- 4083
57. Rabies vaccines, Information sheet. WHO, June 2012.

Sarampión, rubéola y parotiditis

1. OPS. Eliminación del sarampión en las Américas http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afact-sheets&Itemid=40721&lang=es

2. Kaplan LJ. Severe measles in immunodepressed patients JAMA. 1992; 267: 1237.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. MMWR. 2013; 62 (Nº 4).
4. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper Weekly epidemiological record No. 35, 2009; 84: 349–360. Disponible en: <http://www.who.int/wer> Recurso consultado 20.5.2014
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles—United States, January 1–August 24, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013; 62: 741.
6. World health Organization. Global Vaccine Safety. INFORMATION SHEET OBSERVED RATE OF VACCINE REACTIONS MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINES. En: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf Recurso consultado 3.5.2014
7. Castillo–Solorzano C, Reef SE, Morice A, Andrus JK, Ruiz Matus C, Tambini G, et al. Guidelines for the Documentation and Verification of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas The Journal of Infectious Diseases. 2011; 204: S683–S689.
9. G. St–Martina, L. Krause Knudsenb, F. Neess Engsigc, I. Panumd, P. H.S. Andersenb, J. Ronna, Jannik Fonagera, T. Kolsen Fischera. Mumps resurgence in Denmark Journal of Clinical Virology 61 (2014) 435–438
10. Preeta Krishnan Kutty, Jacqueline Lawler, Elizabeth Rausch–Phung, Ismael R Ortega–Sanchez, Stephen Goodell, Cynthia Schulte, Lynn Pollock, Barbara Valure, Jean Hudson, Kathleen Gallagher & Debra Blog (2014) Epidemiology and the economic assessment of a mumps outbreak in a highly vaccinated population, Orange County, New York, 2009–2010, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 10:5, 1373–1381, DOI: 10.4161/hv.28389
11. The Pink Book, 12th Edition, May 2012, www.cdc.gov/vaccines/pinkbook/index.html

Varicela

1. American Journal of Transplantation. 2009; 9 (4): S258–262.
2. CDC Prevention of varicella. MMWR. June 22, 2007; 56 (RR4).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General Recommendations on Immunization Practices (ACIP). MMWR. January 28, 2011; 60 (2).
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR. July 19, 2013; 62 (28).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. June 22, 2007; 56 (RR4).
6. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, LaRussa PS, Gershon AA, Sharrar RG. The Safety Profile of Varicella Vaccine: A 10–Year Review. J Infect Dis. 2008; 197: S165–9
7. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella–vaccination–associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. J Infect Dis. 2005; 191: 1999–2001.
8. Lamont R, et al. Varicella–zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG. 2011; 118: 1155–1162.
9. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med. 2005; 352: 450–8.
10. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005; 352: 2271–84.
11. Quian J, Dall’Orso P, Romero C, Cerisola A, Protasio A. Análisis de los resultados de la inmunización universal a los 12 meses de edad con vacuna de la varicela, a través de las consultas externas y las hospitalizaciones en el Centro de Referencia Pediátrico de Uruguay. Vacunas. 2005; 6: 77–81.



12. Quian J, Romero C, Cerisola A, Dalorso P, Rüttiman R, Verstraeten T. Epidemiology of varicella in Uruguay 4 years since the start of universal mass vaccination. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID. Valencia (Spain). May 18–20, 2005. Abstract 110.
13. Salleras L, Pujals JM, Salleras M. Vacuna antivariçela-zóster. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. 2ª ed. Barcelona: Masson. 2003: 311–30.
14. Salleras L, Salleras M, Domínguez A, Prat A, Navas E. Varicela en el adolescente y adulto. Carga de la enfermedad y potencial de prevención mediante la vacunación. *Vacunas*. 2005; 6: 92–106.
15. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005; 294: 797–802

Virus del Papiloma Humano (VPH)

1. Ali H, Donovan B, Wand H, Tim RH. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data *BMJ*2013; 2013 . Disponible en: www.bmj.com
2. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener HC, Teixeira JC, Jaisamrarn U, Limson G, Szarewski A, Romanowski B. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV–16/18) AS04–adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event–driven analysis of the randomized, double–blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Apr;22(4):361–73
3. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; 32 (supl. 1): S16–24
4. Brotherton J, Fridman M, May C, Chappell G, Saville AM, Gertig D. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study; 2011 []; 377. Disponible en: www.thelancet.com
5. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta–analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799
6. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S. End–of–study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28; 105(1):28–37.
7. D’Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules:Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_ acceso abril 2016)
8. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.
9. Petrosky E, Bocchini Jr, Hariri S, Chesson h, Curtis C. Use of 9–Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR* / March 27, 2015 / Vol. 64 / No. 11
10. Ferris,D, Samakoses, R., Block, S.L, et al, Long Term Study of a quadrivalent HumanPapilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657–e665
11. FUTURE II Study Group Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high–grade cervical lesions. *N.Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1915–27
12. Globocan 2012 : Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx acceso marzo 2016

- 13 Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible en http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf
- 14 Shiller John, Xavier Castellsague, et col. Review of Clinical Trials of Human Papilloma virus Prophylactic Vaccines Vaccine 308(2012)F123–F138
- 15 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9–valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23
16. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis.* 2007; 196 (10): 1447–54
17. Malagón T, Drolet M, Boily MC. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (10): 781
18. McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.
19. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV–16/18 AS04 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014;10(8) Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013; 13: 39
20. Petaja, T, Keranen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)–16/18 AS04–adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health.* 2009; 44: 33.
21. Reisinger K. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 201
22. Sepehr N, Tabrizi et col. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program *JID.* 2012; 206: 1645–1651
23. Hariri S, Bennett N, Nicolaic L, Schaferd S, Parke I, Blochf K, Ungerg E, Whitney E. Reduction in HPV 16/18–associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States –2008–2012. *Vaccine* 33 (2015) 1608–1613 .
24. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006; 24: 5571
25. Who. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014 No. 43, 2014, 89, 465–492.

Embarazo

1. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(2): 1–64.
2. Fox KA, Theiler R. Vaccination in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12 (5): 789–96.
3. Bozzo P, Narducci A, Einarson A. Vaccination during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2011; 57 (5): 555–7.
4. Bruhn K, Tillet J. Administration of vaccinations in pregnancy and postpartum. *Am J Matern Child Nurs.* 2009; 34 (2): 98–105.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion



- No. 438: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt 1): 398–400.
6. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus–diphtheriapertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 334 e1–5.
 7. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 131–5.
 8. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, April 2009–August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1193–6.
 9. Manske JM. Efficacy and Effectiveness of Maternal Influenza Vaccination During Pregnancy: A Review of the Evidence. *Matern Child Health J.* 2014; 18(7):1599–609
 10. Moro PL, Museru OI, Niu M, Lewis P, Broder K. Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(6):561.
 11. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1–28.
 12. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88: 301–12.
 13. Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008; 48(1): 26–33.
 14. Jennifer M. Best. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2007;12: 182e–192.
 15. Brent RL. Risks and benefits of immunizing pregnant women: the risk of doing nothing. *Reprod Toxicol.* 2006; 21(4): 383–9.
 16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101 (1): 207–12.
 17. Keller–Stanislowski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine.* 2014; 32(52):7057–64.
 18. Cavalcanti DP, Salomão MA, Lopez–Camelo J, Pessoto MA, Campinas Group of Yellow Fever Immunization during Pregnancy. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Trop Med Int Health.* 2007;12(7):833.
 19. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaioordanou PM, Campinas Group on Yellow Fever Immunization during Pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine.* 2006;24(9):1421
 20. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1.
 21. Regan AK, Moore HC, de Klerk N, Omer SB, Shellam G, Mak DB, Effler PV. Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population–Based Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;doi: 10.1093/cid/ciw082 [Epub ahead of print]

VIH (+)

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309–1
2. Vázquez H, Chattas A L. Vacunas en VIH. Recomendaciones Vacunas SADI

2010. Consultado 7 mayo 2014 de <http://www.sadi.org.ar/index.php/recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>
3. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1130-39
 4. Geretti AM, Doyle Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Feb; 23(1):32-8..
 5. ACIP. CDC Recommended Adult Immunization Schedule United States - 2016. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf> Consultado 17 marzo 2016
 6. ACIP. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. October 12, 2012 / 61(40):816-819. Downloaded from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm> 26 abril 2014
 7. Pérez Sartori G. Individuos que viven con el VIH. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 152-158
 8. Ministerio de Salud Pública. Coinfecciones, profilaxis y vacunas. En: MSP. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención. Montevideo 2015
 9. Vazquez H. Virus del Papiloma Humano. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage Pág 158-167
 10. Herrero R., González P, Markowitz L.E. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation *Lancet Oncol* 2015; 16: e206-16
 11. Milunka Kojic E, Kang M, Cespedes M. S, Umbleja T, Godfrey C, Allen R.T, Firnhaber C., Grinsztejn B., Palefsky J.M., Webster-Cyriaque J. Y., Saah A., Aberg J. A., Cuvin S. Human Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(1):127-35
 12. Kahn J. A., Xu J., Kapogiannis B. G., Rudy B., Gonin R., Liu N., Wilson C. M., Worril C.I, Squires K. E. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(5):735-44
 13. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A3, Rainone V, Bernazzani G, Bonardi CM, Clerici M, Bedogni G, Zuccotti G. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine* 32 (2014) 5657-5661
 14. Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine* 2013;31:5745-53.
 15. T. J. Wilkin; H. Chen; M. Cespedes; P. Paczuski; C. Godfrey; E. Chiao; A. Luque; J. Y. Webster-Cyriaque; B. Bastow; R. Cranston. ACTG A5298: A Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in Older HIV+ Adults. CROI Conference February 22-25, 2016 | Boston, Massachusetts. Consultado: <http://www.croiconference.org/sessions/actg-a5298-phase-3-trial-quadrivalent-hpv-vaccine-older-hiv-adults> 17/3/2016
 16. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201: 1806-1810
 17. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> Consultado 2/22/2016



18. Dirección General de la Salud División Epidemiología. Manejo de pacientes con varicela. <http://www.msp.gub.uy/comunicado/manejo-de-pacientes-con-varicela>. Consultado 22 de feb 2016
19. Center for Disease Control. Update recommendations for use of VariZIG—United States. *MMWR* 2013; 28: 574–576
20. Pérez Sartori G. Vacunas en el embarazo y puerperio. En: Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud, Área de Salud Sexual y reproductiva, Programa Nacional de ITS–VIH/SIDA. Guía Clínica para la eliminación de la sífilis congénita y transmisión vertical del VIH. Uruguay 2013 pág: 38–39
21. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação da mulher. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2015/2016*. www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2016/03/calend-sbim-mulher-20-59-anos-2015-16-151119-spread.pdf. Consultado 17/3/2016
22. Vázquez H, Torres J. Inmunización de los viajeros y migrantes. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 247–252
23. Pérez Sartori G. Vacunas en pacientes con VIH. En: Cabrera S. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. Manual de Práctica Clínica. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Montevideo. Uruguay. Julio 2016. pag 193–201
24. Benson C, Hua L, Andersen J, et al. (2012) ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 96
25. Cohen C, Singh E, Wu HM, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case–fatality ratios in South Africa. *AIDS* 2010;24:1351–60. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833a2520>
26. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 2014;160:30–7. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00731>
27. Simmons RD, Kirwan P, Beebeejaun K, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med* 2015;13:297. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0538-6>
28. Harris CM, Wu HM, Li J, et al. Meningococcal disease in patients with HIV infection—a review of cases reported through active surveillance in the United States, 2000–2008. *Open Forum Infect Dis* 2016. Epub October 24, 2016. <http://ofid.oxfordjournals.org/content/early/2016/10/24/ofid.ofw226.full.pdf+html>
29. J. MacNeil; L.G Rubin; M Patton,; I.R Ortega-Sanchez, S. W. Martin. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016 *MMWR* / November 4, 2016 / Vol. 65 / No. 43
30. Guidance of Public Health England. Meningococcal: The Green Book. Ch 22 20 Sept 2016. Disponible en: www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22

Trasplante de órgano sólido (TOS)

1. L’Huillier A. G, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive reviewal. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* Volume 11, Issue 12, 201-term care of the transplant recipient.
2. Isao Miyairia, Takanori Funakia, Akihiko Saitohb. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 34 (2016) 1958–1964
3. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13–valent pneumococcal

conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2012; 61:816–819.

4. Chi C, Patel P, Pilishvili T, Moore M, Murphy T, Strikas R. Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. []. Disponible en: www.cdc.gov/vaccines/pubs/.../dialysis-guide-2012 Consultado 17.10.2014
5. Chow J and Joav G. Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates. *CID.* 2009; 49: 1550–6.
6. Dazinger–Isakov L, Kumar D, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *American J Transplant.* 2009 (54): 258–262.
7. Deepali Kumar. Immunizations following solid–organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27: 329–335.
8. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, et al. Randomized, double–blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2003;187: 1639–1645.
9. Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:2411–2417.
10. Kumar D, Welsh B, Siegal D, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients – three year follow–up of a randomized trial. *Am J Transplant.* 2007; 7: 633–638.
11. Kunisaki K, Janoff EN. Influenza in Immunosuppressed Populations. A review of Infection Frequency, Morbidity, Mortality and Vaccine. *Lancet infect Dis.* 2009Aug; 9 (8); 493–504.
12. Laure F. Pittet and Klara M. Posfay–Barbe. Immunization in transplantation: review of the recent literature. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013; 18: 543–548.
13. M.N. Oxman. Zoster Vaccine: Current Status and Future Prospects. *CID.* 2010;51(2): 197–213.
14. Moberley S. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane data Rev* 2008 Issue 02, Art. No. CD000422.
15. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2832–8.
16. Posfay–Barbe KM, Pittet LF, Sottas C, et al. Varicella–zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. *Am J Transplant.* 2012; 12: 2974–2985.
17. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). June 6, 2008/vol57/ RR–5 www.cdc.gov/mmwr
18. Roke S. Prevalence of anal HPV infection in Solid Organ Transplant patients prior to immunosupresion. *Transpl Int.* 2004 Aug; 17 (7): 366–9.
19. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published December 4, 2013.
20. SA Pergan, AP Limaye, The AST Infectious Diseases Community of Practice. *American J Transplant.* 2009; 9 (5 4): S108–S115.
21. Serrano B, Bayer JM, Brun L, Diez C. Solid Organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine.* 2007; 25: 7331–7338.
22. Statement on the use of conjugate pneumococcal vaccine–13 valent in adults (PneuC–13). *Canada Communicable Disease Report.* 2013; 39.



Trasplante de precursores hematopoyéticos

1. Acoutourier P, Barra A, Intrator L, Cordonnier C, Schulz D, Duarte F, Long lasting IgG subclass and antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987; 70: 779–85.
2. Center for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendation of the advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *Morb Mortality Weekly Report*. 2011; 60: 1–64.
3. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara Rde L, Martino R, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) after the 7-valent conjugate vaccine (PCV7) in allogeneic stemcell transplant (SCT) recipients: results of the EBMT IDWV01 trial. *Vaccine*. 2010; 28: 2730–4.
4. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De la Camara R, Martino R et al. Randomized study of early versus late immunization with Pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1392–401.
5. Hata A, Asanuma, H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, Arvin AM. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic–cell transplants. *N Engl J Med*. 2002; 347:26–34.
6. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea–Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011; 29: 2825–33.
7. Lerchenfeldt SM, Cronin SM, Chandrasekar PH. Vaccination adherence in hematopoietic stem cell transplant patients: a pilot study on the impact of vaccination cards and reminder telephone calls. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15: 634–63.
8. Ljungman P, Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42: 637–41.
9. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al., Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44: 521–6.
10. Ljungman P, Duraj V, Magnus L. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7: 89–93.
11. Ljungman P, Fridell E, Lönnngvist B, Bolme P, Böttiger M, Gahrton G, et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis*. 1989; 159: 610–5.
12. Ljungman P, Lewensohn–Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, et al. Long term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1994; 84: 657–63.
13. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dullely LS, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 897–900.
14. Machado CM, de Souza V, Sumita LM, da Rocha IF, Dullely FL, Pannuti CS. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 787–91.
15. Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, Dullely FL, de souza AUF. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. *Blood*. 2002; 99: 83–7.
16. Machado CM. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation *Exp Rev Vaccines*. 2005; 4: 219–28.
17. Mahler M, Kernan NA, Boulad F, et al. Immunogenicity of the tetravalent protein–conjugated meningococcal vaccine in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplants (HCT). *Blood*. 2008; 12: 1163.
18. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides

- early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*.2007; 109: 2322–6.
19. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2003; 101: 831–6
 20. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Wheeler C, Parsons SK, Weinstein HJ, et al. Haemophilus influenzae type b (HIB)–conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*.1996; 17: 1149–55.
 21. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, Okada K, Morita R, Takahata M, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant*.2008; 14: 1226–30.
 22. Parkkali T, Käyhty H, Hovi T, Olander RM, Roivainen M, Volin L, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus–diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39: 179–88.
 23. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*.1997; 19: 933–8.
 24. Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, Kuronen T, Käyhty H, Hovi T, et al. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and Haemophilus influenzae type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS* 1996; 104: 383–8
 25. Parkkali T, Käyhty H, Lehtonen H, et al. Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine is immunogenic in adult allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*.2001; 27: 79–84.
 26. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 309–18.
 27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15: 1143–238.
 28. Halasa NB, Savani BN, Asokan I, Kassim A, Simons R, Summers C, et al. Randomized Double–Blind Study of the Safety and Immunogenicity of Standard–Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine versus High–Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 528–35
 29. Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev*. 2016; 30: 139–47.
 30. Ambati A, Boas LS, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015 ; 50: 858–64.
 31. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13–valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23–valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23–valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2years: an open–label study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 313–23.
 32. L’Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11: 2852–63.



Asplenia

1. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. *Ann Intern Med.* 2016; 164:184–194. doi:10.7326/M15–3005.
2. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health–Syst Pharm.* 2016; 73:e220–8.
3. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:608–12
4. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega–Sanchez IR, Patel M, Martin SW. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:1171–6. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6441a3>.
5. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:944–7. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6434a4>.
6. Papadatou I, Orthopoulos G, Theodoridou M, Spoulou V. Long–lasting hyporesponsiveness induced by the 23–valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in asplenic patients with α -thalassaemia major. *Vaccine.* 2015; 33:3779–3783.
7. Falleiros–Arlant LH, Berezin EN, Avila–Agüero, ML, Pirez MC, Gentile A, Richardson V, et al. Epidemiological burden of invasive pneumococcal disease in children and adolescents with predisposing risk factors. *Int J Infect Dis.* 2015; 38:1–6.
8. Nived P, Jørgensen C, Settergren B. Vaccination status and immune response to 13–valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. *Vaccine.* 2015; 33:1688–1694.
9. Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports. February 28, 2014 / 63(RR01);1–14.
10. Vacunas antimeningocócicas: Vacunas de polisacáridos y conjugadas de polisacáridos. Documento de posición de la OMS. http://www.who.int/immunization/Meningitis_spanish.pdf. Consultado 6 de julio de 2016.
11. Velez–van–Meerbeke A, et al. Epidemiología de la enfermedad por meningococo en Colombia. *Infectio.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2016.02.004>
12. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice: care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014; 371:349–56.
13. Dahyot–Fizelier C, Debaene B, Mimoz O. Gestion du risque infectieux chez le splénectomisé. *Annales Francaises d’Anesthesie et de Reanimation.* 2013;32: 251–256
14. Mikoluc B, Motkowski R, Käyhty H, Heropolitanska–Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to Haemophilus influenzae type–b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31:805–809.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13–valent pneumococcal conjugate vaccine and 23–valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2012; 61:816–9.
16. Grupo De Expertos, Comité De Vacunación Del Adulto Asociación Colombiana De Infectología. Guía de práctica clínica para la vacunación del adolescente y del adulto en Colombia 2012. *Infectio.* 2012;16(S2):55–65.

17. Davies J, Lewis M, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton–Maggs P. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *British Journal of Haematology*. 2011;155: 308–317.
18. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza G. Post–splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011; 378: 86–97.
19. Spoulou V, Tzanakakib G, Lekkaa S, Chouliarasa G, Ladisc V, Theodoridou M. Natural and vaccine–induced immunity to *Neisseria meningitidis* serogroup C in asplenic patients with B–thalassemia. *Vaccine*. 2011; 29:4435–4438.
20. Meerveld–Egginka A, De Weerdta O, Van Velzen–Bladb H, Biesmac D, Rijkersb G. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine*. 2011; 29:675–680.
21. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E, Toro A. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: An Italian retrospective monocentric study. *Hepato–Gastroenterology*. 2008; 55:308–310.

Pacientes oncológicos

1. Hibberd PL. Immunizations in patients with cancer. Up to date. Oct 11, 2011.
2. Donowitz GR, Maki GD. Infections in the Neutropenic Patient–New Views of an Old Problem. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*. 2001:113–39.
3. Marshall G. *The Vaccine Handbook: A Practical Guide for Clinicians*. Fourth Edition. USA, 2012.
4. Istúriz R. *Vacunaciones de los Adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología*. 2013.
5. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports / Vol. 60 / No. 2 January 28, 2011*.
6. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule, United States–2014. Disponible en: <http://cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
7. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014. *MMWR* September 20, 2013 / 62(RR07); 1–43
8. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR*, December 15, 2006/55(RR 17); 1–33.
9. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the advisory Committee on Immunizations Practices, 2010. *MMWR* January 14, 2011/60(01); 13–15.
10. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR* December 15, 2006/55(RR 17); q–33.
11. Use of 13–valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23–valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR* October 12, 2012/61(40); 816–819.
12. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre la eficacia de la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y virus influenza en pacientes oncológicos. Bogotá, diciembre de 2007.
13. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* March 23, 2007 / 56(RR02); 1–24.



14. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* May 28, 2010 / 59(20); 626–629.
15. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Routine Poliovirus Vaccination. *MMWR* August 7, 2009 / 58(30); 829–830.
16. Poliomyelitis Prevention in the United States. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* May 19, 2000 / 49(RR05); 1–22.
17. Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* February 28, 2014 / 63(RR01); 1–14.
18. Hepatitis A. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. The Pink Book: Course textbook. 13th Edition.* Apr 2015
19. Hepatitis B. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. The Pink Book: Course textbook. 13th ed.* Apr 2015
20. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR*. December 8, 2006. 55 (RR 26); 1–25.
21. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* March 22, 2013 / 62(RR02); 1–22
22. Updated recommendations for use of VariZIG, United States 2013. *MMWR* July 19, 2013/Vol 62/ N° 28.
23. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* June 22, 2007/ Vol 56/ N° RR–4.
24. Update on Herpes Zoster Vaccine: Licensure for Persons Aged 50 through 59 Years. *MMWR* November 11, 2011 / 60(44); 1528–1528.
25. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* June 6, 2008 / 57(05); 1–30.
26. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* June 14, 2013 / 62(RR04); 1–34.
27. Ariza–Heredia E, Chemaly R (2015) Practical review of immunizations in adult patients with cancer, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11:11,2606–2614, DOI: 10.1080/21645515.2015.1062189.
28. Eliakim–Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, PaulM. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art.No.: CD008983. DOI: 10.1002/14651858.CD008983.pub2.
29. Alberta Health Services. Influenza immunization for adult and pediatric patients undergoing cancer treatment. *Clinical Practice Guideline* supp–002. Oct. 2014.
30. Sanada Y, Yakushijin K y col. A prospective study on the efficacy of two–dose influenza vaccinations in cáncer patients receiving chemotherapy. *Rev Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016 Vol.46 N° 5.448–52.
31. Meningococcal disease. *Epidemiology and Prevention of Vaccine– Preventable diseases, 13th edition.* April 2015.
32. Ali A, Zehra R y col. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health.* 2014 Jan; 108(1): 11–20.
33. Beck C, Mackenzie B y col. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta–analysis by etiology. *Journal of Infectious Diseases* (2012) 206(8): 1250–1259.

34. Aguado JM, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005>.

Pacientes hematooncológicos

1. ACIP. (2012). Use of 13–Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23–Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults With Immunocompromising Conditions. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61(40): 816–819.
2. ACIP. (3 de February de 2014). <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.
3. Brodtman, D., & al, e. (2005). Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimen. *J Pediatr*, (61): 146–654.
4. CDC. (28 de January de 2011). General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Obtenido de <http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>.
5. Cheuk, D., & al, e. (2011). Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies (Review). *The Cochrane Collaboration*, (3):1– 57.
6. CIBMTR. (2009). Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15(10): 1143–1238.
7. Eliakim–Raz, N., & al, e. (2013). Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *The Cochrane Collaboration*, (10):2–14.
8. Engelhard, D., & al, e. (2013). European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients:summary of ECIL–4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ELN. *Transplant Infectious Disease*, 0: 1–14.
9. Karras, N. A., & al, e. (2013). A Randomized Trial of One vs. Two Doses of Influenza Vaccine Following Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19 (1): 109–116.
10. MMWR. (2013). Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps. *Recommendations and Reports*, (4): 1–40.
11. TSANG, V. (2012). Vaccination Recommendations for the Hematology and Oncology and Post–Stem Cell Transplant Populations. *J Adv Pract Oncol*, 3:71–83.
12. Hakim, H., Allison, K. J., Van de Velde, L.–A., Tang, L., Sun, Y., Flynn, P. M., & McCullers, J. A. (2016). Immunogenicity and safety of high–dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard–dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. *Vaccine*, 34(27), 3141–3148. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.053>
13. Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., ... Kang, I. (2014). 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*, 58(3), e44–e100. <http://doi.org/10.1093/cid/cit684>
14. Terpos, E., Kleber, M., Engelhardt, M., Zweegman, S., Gay, F., Kastritis, E., ... Ludwig, H. (2015). European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma–related Complications Bone disease. *Atenas*. <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>
15. Tsigrelis, C., & Ljungman, P. (2016). Blood Reviews Vaccinations in patients with hematological malignancies. *YBLRE*, 30(2), 139–147. <http://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.001>
16. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013 Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(Supl. 1):7–144
17. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol* 2005;130:96–98.



18. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000;82:1261–1265.
19. Donowitz GR, Maki GD. Infections in the Neutropenic Patient—New Views of an Old Problem. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*. 2001: 113–39.
20. Robertson JD, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer*. 2000; 82 (7): 1261–1265.
21. Löbermann M, Boršo D, Hilgendorf I, Fritzsche C, Zettl UK, Reisinger EC. Immunization in the adult immunocompromised host *Autoimmunity Reviews*. 11 (2012): 212–218.
22. Mufson et al. Clinical features of patients with recurrent invasive *Streptococcus pneumoniae* disease. *European Journal of Immunology*. 2013; 343 (4): 303.
23. Tohru Takata et al. Attenuated Antibody Reaction for de Primary Antigen but not for the Recall Antigen of Influenza Vaccination in Patient with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma after Administration of Rituximab—CHOP. *J Clin Exp Hematopathol*. Mayo 2009; 49 (1).
24. Top K, Pham-Huy A, Price V, Sung L, Tran D, Vaudry W, Halperin S, De Serres G: Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;0(0):1–6, DOI: 10.1080/21645515.2015.1115165.

Pacientes inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

1. Fabrizio Conti, Soheila Rezai, Guido Valesini. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev* 2008; 8: 124–8
2. Bijl M, Kallenberg CGM, van Assen S. Vaccination of immune-compromised patients with the focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med* 2011; 6: 5–13
3. Gluck T, Müller-Ladner U. Vaccination in Patients with Chronic Rheumatic or Autoimmune Diseases. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1459–65
4. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran M F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414–22
5. Visser LG. TNF- α Antagonists and Immunization. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 243–7
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 309–18.
7. Bühler S, Eperon G, Ribí C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015; 145: w14159.

Vacunación ocupacional

1. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO – Brasil. NORMAS REGULAMENTADORAS – NRs no7, no9 e no32. [consultado el 05 de maio de 2016]. Disponible en: http://www.saude.sp.gov.br/resources/crh/ggp/cartilhas/normas_regulamentares.pdf.
2. Ballalai I. Imunização e vacinação na prevenção das doenças infecciosas: perspectiva da medicina do trabalho. In Rene Mendes. *Patologia do Trabalho – 1o. Volumen – 3a Ed.* Editora Atheneu. Rio, 2013.
3. Ballalai I. Vacinação ocupacional. In Ballalai I. *Manual Prático de Imunizações*. Guanabara Koogan. 1a edición. 2013
4. Calendário de vacinação ocupacional da Sociedade Brasileira de

- Imunizações. SBIm 2015/16 [consultado el 05 de maio de 2016]. Disponible en: <http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2015/10/calend-sbim-ocupacional-2015-16-150902-spread.pdf>
5. Gomes A, Ballalai I, Moura M, Azevedo P, Kfoury R, Angerami, R. GUIA PRÁTICO-ATUALIZAÇÃO EM VACINA OCUPACIONAL. ANANT e SBIm. 2007 [consultado el 05 de maio de 2016 Disponible en: http://www.anamt.org.br/site/upload_arquivos/sugestoes_de_leitura_171220131126567055475.pdf
 6. Ballalai I. Vacinação em profissionais das diversas áreas.in Cunha, J. Vacinas e Imunoglobulinas: Consulta Rápida. Artmed. 1a edición. 2009.
 7. Ballalai I. In Vacinação para exposição Ocupacional. In Neto, VA. Imunizações. 1a edición. Segmento Farma. 2011.
 8. Ballalai I. Vacinação de coletores de lixo. In Neto, VA. Imunizações. 1a edición. Segmento Farma. 2011.
 9. Calendário de vacinação idosos da Sociedade Brasileira de Imunizações. SBIm 2015/16 [consultado el 05 de maio de 2016]. Disponible en: <http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2016/03/calend-sbim-idoso-acima-60-anos-2015-16-151119-spread.pdf>.

Viajeros y migrantes

1. Chen LH, Hill DR, Wilder-Smith A. Vaccination of travelers: how far have we come and where are we going? *Expert Rev Vaccines*. 2011 Nov;10(11):1609–20.
2. LaRocque RC, Rao SR, Lee J, Ansdell V, Yates JA, Schwartz BS, et al. Global TravEpiNet: a national c-onsortium of clinics providing care to international travelers—analysis of demographic characteristics, travel destinations, and pretravel healthcare of high-risk US international travelers, 2009–2011. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 15;54(4):455–62.
3. Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. *J Travel Med*. 2005 Jan–Feb;12(1):26–3
4. World Health Organization. International travel and health 2012. Chapter 6: Vaccine-preventable diseases and vaccines. 2014 update. http://www.who.int/ith/ITH_chapter_6_Ingreso10/12/2016

