



# Vacunaciones de los adultos

MANUAL PRÁCTICO

**Eduardo Savio**

**Ana Paulina Celi**

**Graciela Pérez Sartori**

**Hebe Vázquez**

Editores

Segunda Edición

**2015**

ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE INFECTOLOGÍA



© Asociación Panamericana de Infectología (API)  
Mayo, 2015.

Impresión: COLLAGE Diseño & Impresión.  
Impreso en Ecuador. Print in Ecuador

Tiraje: 5000 ejemplares

## PREFACIO. Segunda edición, 2015

En la medida que aumenta en las Américas la población adulta, se hace necesario actualizar el conocimiento sobre enfermedades prevenibles por vacunas dirigidas a la referida población. También internacionalmente se dan cambios periódicos en la incidencia de las enfermedades inmunoprevenibles, tal como está sucediendo con sarampión, tos ferina, o la expansión de poliomielitis en algunas áreas geográficas, por citar solamente algunos ejemplos. Nuevas vacunas se van incorporando y se modifican o amplían sus indicaciones para las ya disponibles.

En esta segunda edición de **“Vacunaciones de los Adultos. Manual Práctico API”**, los autores y editores hemos analizado con sentido crítico los contenidos de la obra inicial, efectuado ajustes y actualizaciones a la misma en base a las evidencias científicas actualmente disponibles y al razonamiento y la discusión grupal. Se incorporaron algunas nuevas vacunas y se optimizó y actualizó el calendario de inmunizaciones de adolescentes y adultos.

Se está dejando atrás los tiempos en que se pensaba y planificaba la vacunación en base a las necesidades de niños y adolescentes, y debe incorporarse en la práctica clínica el manejo de la inmunización en adultos. Queda un camino por recorrer en este sentido y el Manual es un insumo más para el conocimiento de las necesidades específicas de los adultos en lo que hace a su protección por vacunas y una ayuda al



clínico para evitar incurrir en oportunidades perdidas de vacunación cuando en la consulta recibe a un paciente.

EDUARDO SAVIO LARRIERA

# AUTORES

## **FERNANDO ARRIETA**

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**

Presidente de la Sociedad Brasileña de Vacunas – SBIm  
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**

Médico especialista en Medicina Interna e Infectología  
Médico especialista en Farmacología Clínica  
Jefe Unidad de Infectología de Clínica Reñaca de Viña del Mar  
Presidente de Asociación Panamericana de Infectología

## **ANA PAULINA CELI**

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



### **JESÚS FERIS IGLESIAS**

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**

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.  
Presidente del Comité de Investigación Institucional del mismo hospital. Profesora de Microbiología, Universidad Latina de Panamá

### **PABLO HURTADO BUSTAMANTE**

Médico Infectólogo. Clínico Tratante del Instituto del Cáncer Solca Cuenca, Hospital Universitario del Río, Hospital Santa Inés  
Diplomado en Educación Universitaria en Ciencias de la Salud  
Universidad Estatal de Cuenca OPS OMS

### **RENATO KFOURI**

Pediatra e infectólogo del Hospital de Maternidad Santa Joana. San Pablo, Brasil  
Vice Presidente de la Sociedad Brasileña de Inmunización  
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)

### **LUIS ELVIN MOLLINADO PÉREZ**

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



### **GRETA MUÑOZ LÓPEZ**

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

### **BYON NÚÑEZ FREIRE**

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**

Médico especialista en Medicina Interna - Infectología. Magister en Control de Infecciones y Epidemiología hospitalaria  
Coordinadora Unidad de Infectología Adultos. Hospital Universitario de Neiva, Colombia  
Profesora de Pregrado y Posgrado. Departamento de Medicina Interna, Universidad Sur colombiana  
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Epidemiología Hospitalaria (ACEH)

### **GRACIELA PÉREZ SARTORI**

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**

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



### **RICARDO RABAGLIATI**

Profesor Asociado de Departamento de Enfermedades infecciosas  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

### **ROSANA RICHTMANN**

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

### **CARLOS RODRÍGUEZ**

Infectólogo. Jefe del servicio de Infectología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas  
Presidente de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Infectología (ACENCAI)

### **EDUARDO SAVIO LARRIERA**

Especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas  
Ex director Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo. Coordinador Comité de Vacunas API

### **MÓNICA THORMANN PEYNADO**

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**

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, EEUU



### **ROSA TERÁN**

Médica Especialista en Medicina Interna  
Médica Especialista en Infección por VIH  
Magister en Docencia Universitaria e Investigación Educativa  
Médica Tratante de Medicina Interna del Hospital de los Valles  
Coordinadora del post grado de Medicina Interna de la Universidad Católica del Ecuador

### **JAIME TORRES**

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

### **HEBE NOEMÍ VÁZQUEZ**

Médica Infectóloga de Centro Stambouliau, Bs.As., Argentina  
coordinadora de grupo de trabajo de Vacunas del adulto FIDEC,  
Miami, EEUU  
Miembro de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología



# Contenido

- 5      PREFACIO. Segunda edición, 2015
- 7      AUTORES
  
- 17    Generalidades**
- 19    Principios de la inmunización  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 20    Vacunas: definición y clasificación  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 23    Eficacia de las vacunas  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 23    Protección de rebaño  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 24    Intervalos recomendados entre la aplicación de vacunas  
      diferentes  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 25    Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en adultos  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 26    Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en los  
      adultos  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 26    Conservación de las vacunas  
      **F. Arrieta, A. P. Celi**
- 27    Seguridad de las vacunas  
      **F. Arrieta**
- 28    Acciones previas a la vacunación  
      **F. Arrieta**



- 29 Vacunas y exposición a mercurio  
**F. Arrieta**
- 29 Vacunación en situaciones especiales  
**F. Arrieta, A.P. Celi**
- 31 Oportunidades perdidas de vacunación en los adultos  
**G. Pérez Sartori**
- 33 Vacunas**
- 35 BCG: Bacilo Calmette–Guérin. Tuberculosis  
**F. Arrieta**
- 42 Cólera  
**H. Vázquez**
- 46 Difteria, Tos ferina y Tétanos  
**P. Hurtado**
- 59 Encefalitis japonesa  
**J. Torres, H. Vázquez**
- 61 Encefalitis centroeuropea  
**J. Torres, H. Vázquez**
- 63 Fiebre amarilla  
**H. Vázquez, J. Torres**
- 69 Fiebre hemorrágica argentina. Virus Junin  
**H. Vázquez**
- 73 Fiebre tifoidea. *Salmonella typhi*  
**H. Vázquez**
- 79 *Haemophilus influenzae* tipo B, Hib. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*  
**J. Prieto, E. Savio**
- 83 Hepatitis A. VHA  
**B. Núñez**
- 89 Hepatitis B. VHB  
**B. Núñez**



- 97** Herpes zóster. VVZ. Culebrilla  
**C. Rodríguez Taveras**
- 104** Influenza. Gripe  
**D. Stamboulian**
- 111** Meningitis meningocócica y meningococcemia. *Neisseria meningitidis*  
**A. P. Celi, H. Vázquez**
- 117** Enfermedades neumocócicas.  
*Streptococcus pneumoniae*, neumococo  
**M. Thormann, J. Feris**
- 125** Poliomielitis. Poliovirus  
**E. Savio**
- 131** Rabia  
**L. Bavestrello**
- 141** Sarampión, rubéola y parotiditis  
**E. Mollinedo, G. Muñoz**
- 152** Varicela. Virus Varicela Zóster o VVZ  
**C. Rodríguez Taveras**
- 158** Virus del Papiloma Humano. VPH  
**H. Vázquez**
- 169** **Recomendaciones API**
- 171** *Calendario de inmunización en adolescentes y adultos*
- 177** *Inmunización durante el embarazo*  
**D. Stamboulian, R. Ritchman**
- 185** *Inmunización de los adultos inmunocomprometidos*
- 185** Individuos que viven con el VIH  
**G. Pérez Sartori**
- 193** Trasplantes de órganos sólidos (TOS)  
**G. Pérez Sartori**



- 201** Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH)  
**R. Rebagliatti**
- 210** Asplenia  
**J. V. Osorio**
- 214** Inmunizaciones en pacientes oncológicos y hematooncológicos  
**M. E. Gutiérrez, R. Terán**
- 226** Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos  
**R. Rebagliatti**
- 233** *Vacunación ocupacional*  
**R. Kfour, I. Ballalai**
- 247** *Inmunización de los viajeros y migrantes*  
**H. Vázquez, J. Torres**
- 253** Abreviaturas. Bibliografías

# Generalidades



# Generalidades

## Principios de la inmunización

F. ARRIETA, A. P. CELI

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

La 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 la transferencia alternativa de células inmunes del primero al segundo, 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 o atenuar enfermedades debidas a toxinas (mordeduras de reptiles).

La **inmunidad activa** tiene como principio fundamental la exposición 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, A.P. CELI

### 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** son derivadas 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 una sola dosis, excepto aquellas que se administran por vía oral.

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 el 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 varias dosis.

Son vacunas que no contienen gérmenes vivos, por lo tanto no replican en el organismo y no causan enfermedad infecciosa aun 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



## 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 de las vacunas

F. ARRIETA, A.P. CELI

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.

## Protección de rebaño

F. ARRIETA, A.P. CELI

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

# 1

## 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 de vacunación perdidas. 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 con otra vacuna inactivada o atenuada.

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 por falta de vacuna), se deberá respetar un lapso de cuatro semanas entre las aplicaciones, para no ver disminuida su eficacia.

**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 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

- Precaución es una condición en el potencial receptor que puede aumentar la probabilidad o severidad de una reacción adversa o comprometer la inmunogenicidad del producto que debe ser administrado.
- Contraindicación es una condición en el potencial receptor 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.

## Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en 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 o convalecencia de enfermedades;
- convivencia con personas embarazadas o inmunosuprimidas;
- lactancia;
- alergia a productos no contenidos en la vacuna;
- historia familiar de efectos adversos;
- aplicación de PPD;
- vacunas múltiples.

1

## 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, siendo diferentes las temperaturas a las cuales se mantienen las va-



cunas y el equipamiento necesario para lograrlo, pero similar la importancia de los tres niveles.

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.
  - Inherente a la vacuna (efecto adverso). Pueden ser:
    - leves: por lejos, los más frecuentes son 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.

# 1

## Acciones previas a la vacunación

F. ARRIETA

Antes de la vacunación, debe completarse un cuestionario sobre la posible historia de reacciones anteriores y alergias.

Debe contarse 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 deben permanecer en el área médica por al menos 15 minutos después de recibir la vacunación.

La firma de consentimiento informado, para la inmunización, del paciente o representante, puede ser requerida en algunos países.



## 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 inmunocompromiso no deben recibir vacunas vivas, por el riesgo de sufrir in-



fecciones graves. En el caso de que se trate de personas bajo terapia inmunosupresora, si esta es:

- de corta duración (<14 días), se aconseja diferir la aplicación de vacunas vivas hasta después de finalizada la terapia inmunosupresora;
- prolongada, se aconseja diferir la aplicación de vacunas vivas hasta tres meses después de finalizada la terapia.

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 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 la 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 subcutánea (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 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.
- 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.
- Falsas contraindicaciones para la vacunación (ver «Capítulo 1, Generalidades»).

La información contenida en estas guías tiene como objetivo principal favorecer el acceso a la vacunación de los adultos, lo cual se logra con servicios ambulatorios de horarios amplios y accesibles, auspiciando la vacunación en el hospital (protocolos de vacunación automática antineumocócica y antiinfluenza previo al alta de pacientes internados con indicación de recibirlas) y los programas de vacunación en otros ámbitos, tales como centros educativos, hogares de ancianos, la comunidad, así como durante el control preventivo de salud. En estas instancias es importante la revisión y el registro rutinario del estado vacunal de los adultos, aconsejar sobre las vacunas indicadas para cada paciente y valorar si existen contraindicaciones o precauciones válidas, así como comunicar los beneficios y los riesgos de las inmunizaciones.

Adicionalmente, es de ayuda educar a la población a través de los medios de comunicación masiva para aumentar la demanda de vacunas de los adolescentes y adultos.

Idealmente la vacunación debe ser gratuita o con costos reducidos.

# 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 dos mil millones de personas, está infectada por el bacilo de Koch.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que durante el año 2012, 8,6 millones de personas enfermaron de tuberculosis, esto incluye 1 a 1,2 millones de personas VIH positivas (12–14%).

Asia y la región del Pacífico Occidental concentraron el 58% de los casos, África el 27%, la región del Mediterráneo Este el 8%, Europa el 4% y la región de las Américas el 3%.

Las mayores tasas de incidencia se encuentran en África.

Se calcula que durante 2012, 1,3 millones de personas murieron por esta causa (940.000 personas VIH negativas y 320.000 VIH positivas).

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

La tuberculosis ocupa actualmente el segundo lugar en el mundo como causa de muerte de personas por una enfermedad infecciosa.

Aproximadamente el 75% de las muertes por tuberculosis (incluyendo y excluyendo a las personas VIH positivas) ocurren en las regiones de África y del Sudeste Asiático.

## 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. canettii*, *M. microtti*, *M. pinnipedi* y *M. caprae*).

La gran mayoría de los casos son causados por *M. tuberculosis*, y 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. 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.

Las formas clínicas de tuberculosis 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.



## Vacuna BCG – *Bacillus 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 que la administración de dosis múltiples de la vacuna BCG presente ventaja alguna.

La vacuna puede causar positividad del Derivado Proteico Purificado (PPD), pero no afecta los estudios que utilizan interferón gamma.

### Vía de administración

Se recomienda su administración por vía intradérmica.

### Edad de aplicación

1. En países con carga de morbilidad se recomienda su aplicación lo más cercano posible al nacimiento.
2. Ya se hizo referencia a la única indicación de administración en adultos.

### 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 micobacterias 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 pro-



gresivamente hasta alcanzar niveles no significativos 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,
- 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 administradas a personas inmunocomprometidas, etc.

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

Las líneas de investigación que más apoyo reciben son vacunas BCG modificadas por recombinación genética, cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN.

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

- vacunas que deben administrarse tempranamente en la vida, antes de que se produzca el contacto con *M. tuberculosis*. Se trataría de crear vacunas vivas más eficaces, sustituyendo la actual vacuna BCG.
- Vacunas tendientes 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.

Las dos vacunas que están más avanzadas en términos de su evaluación clínica están en fase IIb, es decir, pruebas clínicas para estimar protección: Aeras 402 y MVA-85<sup>a</sup>.

Asumiendo que alguna de estas dos vacunas demuestre suficiente eficacia, la primera nueva vacuna antituberculosa en cien años podría estar pronta alrededor del año 2018.

Se plantea también el desarrollo de vacunas terapéuticas para uso en individuos con una tuberculosis activa. Serían una herramienta terapéutica más, administradas junto con la quimioterapia antibiótica, y permitirían acortar la duración del tratamiento.

### 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 concentra-



ción de bacilos que el utilizado para la vacunación de los recién nacidos.



## 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 2001 hasta 2009, más de 90% de los casos de cólera se registraron en África, incluido el 98% de los casos y el 99% de las muertes durante el año 2009. En 2010 se registraron más de 300.000 casos de cólera y 7.500 defunciones, lo



que se debió a la introducción del cólera en Haití y República Dominicana. En 2013 se registraron brotes en Cuba y México a partir de la llegada de portadores procedentes de Haití y República Dominicana.

En 2011, 58 países notificaron 589.854 casos de cólera y 7.816 muertes por cólera a la OMS. Históricamente, la mayoría de los casos de cólera han sido informados desde África, pero esto probablemente sea atribuible al subregistro en los países de las regiones endémicas de Asia.

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.

## 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
Indicaciones <sup>1</sup>	A partir de los dos años de edad. En viajeros de corta estadía, como mínimo una semana antes del contacto	A partir del año de edad
Revacunación	Cada 2 años (cada 6 meses en niños de 2–5 años)	Cada tres años



	Vacuna oral inactivada	Vacuna de células muertas sin subunidad B
Contraindicaciones	Enfermedad gastrointestinal aguda. No usar en menores de dos años. Podría utilizarse en embarazadas evaluando riesgos–beneficios	Enfermedad gastrointestinal aguda. No ha sido evaluada su eficacia en inmunodeprimidos y embarazadas
Precauciones	Hipersensibilidad conocida al formaldehído	Hipersensibilidad conocida al formaldehído
Uso simultáneo con otras vacunas	No usar con la vacuna de fiebre tifoidea oral	

**1. 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.**

## Conservación

Ambas vacunas se almacenan entre 2–8 °C.

## Presentación

VACUNA ORAL INACTIVADA (Dukoral®)	VACUNA DE CÉLULAS MUERTAS SIN SUBUNIDAD B (Shanchol®)
Suspensión y granulado efervescente	1 dosis vial. Suspensión oral



## Difteria, Tos ferina y Tétanos

P. HURTADO

Todas las personas deben estar vacunadas contra la difteria, la tos ferina y el tétanos.

### Difteria

#### Agente

La difteria es una enfermedad de distribución universal, producida por *Corynebacterium diptheriae*, un bacilo grampositivo aerobio no esporulado que produce toxinas solo si es infectado por un virus bacteriófago que porta la información genética (tox gene), por lo que no todas las cepas son toxigénicas.

#### Epidemiología

La incidencia ha disminuido en el mundo occidental durante los últimos 50 a 75 años. En los últimos años se han confirmado brotes en algunos países de América Latina en relación con condiciones socioeconómicas deficientes, hacinamiento, desnutrición y escasa cobertura de inmunización.

Entre 1994 y 2011 se han producido brotes en Ecuador, Colombia, Bolivia y Paraguay.

#### Enfermedad

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



uno a diez días. Puede tener varias formas clínicas según su localización. Las más comunes son la tonsilar, la faríngea y la laríngea, secundarias a una gran absorción de toxina.

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) u obstrucción respiratoria. La mortalidad es de 5 a 10%.

El tratamiento consiste en el uso de antitoxina diftérica y antibioticoterapia. Los contactos también deben recibir prevención a través de antibióticos.

## Tétanos

Enfermedad producida por *Clostridium tetani*, un bacilo grampositivo esporulado anaeróbico que se encuentra en los suelos y en el tracto intestinal de animales y humanos.

## Epidemiología

La incidencia de tétanos en el continente americano ha disminuido gracias a la vacunación universal. Se siguen notificando casos de tétanos neonatal y en individuos mayores de 60 años debido a una incorrecta cobertura vacunal.

## Enfermedad

Se adquiere por contaminación de heridas (aparentes e inaparentes). Las exotoxinas producidas por *Clostridium tetani* interfieren con la producción de neurotransmisores, produ-



ciendo 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, trismus, opistótonos y rigidez abdominal asociada a hipertermia, sudoración, taquicardia e hipertensión. El cuadro clínico dura de tres a cuatro semanas. Existen también formas localizadas. El tétanos puede complicarse con laringoespasma, fracturas, hipertensión, infecciones nosocomiales, tromboembolismo de pulmón y neumonía aspirativa. La mortalidad es de 11 hasta 25% en pacientes no inmunizados.

El tétanos neonatal se presenta en recién nacidos de madres no inmunizadas. Ocurre habitualmente a través de infecciones del cordón umbilical, sobre todo si éste ha sido cortado con material no estéril.

## 2

### Tos ferina

La tos ferina o coqueluche es una enfermedad producida por *Bordetella pertussis*, cocobacilo aeróbico.

### Epidemiología

La tos ferina 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 (90%) de su incidencia y mortalidad comparada con el período prevacunación en los países con altas coberturas vacunales. Sin embargo, continúa siendo causa de muerte de los niños y un problema de salud pública, aún en países con alta cobertura vacunal de los niños.



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.

## Enfermedad

La transmisión es por vía inhalatoria.

La incubación es de una a tres semanas, después de las cuales se inicia el período catarral (rinorrea, lagrimeo, infección conjuntival leve, febrícula o fiebre de bajo grado y malestar general).

Esta fase puede durar pocos días hasta una semana. En la fase siguiente o paroxística, aparece la típica tos en accesos con quejido inhalatorio o tos emetizante o cianozante, seguido de una fase de convalecencia.

Los adolescentes, adultos y las personas vacunadas suelen presentar cuadros atípicos con tos prolongada, lo cual dificulta el diagnóstico y favorece su transmisión.

La enfermedad no deja inmunidad de por vida y la vacunación tampoco. Por ello, los adolescentes y adultos pueden presentar más de un episodio, generalmente atípico, con tos prolongada no paroxística.

Los adultos son, en la era pos vacunación, el reservorio y fuente de transmisión para los niños y lactantes.

Los lactantes no inmunizados pueden presentar cuadros severos y mortales.



## Vacunas disponibles

### dT

dT es la vacuna combinada del tétanos y de la difteria indicada para la inmunización de los adolescentes y adultos.

### 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).

### 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.

### 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).

### Inmunogenicidad y eficacia

Luego de una serie primaria completa casi todos los pacien-



tes 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.

### Indicaciones

#### 1) Para iniciar o completar esquema (utilizar dT)

- En adolescentes o adultos que no hayan sido vacunados con DTP o DT 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 sugiere sustituir una de las dosis por dTpa. Si el esquema de vacunación fue completo y el tiempo transcurrido desde el último refuerzo es mayor de diez años, se debe administrar dTpa.

#### 2) Refuerzo posherida o mordedura: puede ser necesario un refuerzo de dt luego de heridas o mordeduras (ver tabla)

### Efectos adversos

1. Reacciones locales: edema e induración en el lugar de la administración.
2. Fiebre y síntomas sistémicos: poco frecuentes.
3. 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.



#### 4. Urticaria u otras reacciones por anafilaxia.

##### Contraindicaciones

No se debe utilizar en las siguientes situaciones:

1. alergia severa a la vacuna o alguno de sus componentes;
2. enfermedad aguda moderada o severa;
3. debe tenerse precaución en personas que tengan antecedentes de haber padecido síndrome de Guillain–Barré en las seis semanas luego de haber sido vacunados.

La vacuna doble bacteriana puede utilizarse en inmunocomprometidos y embarazadas.

##### 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.

La administración de inmunoglobulinas no interfiere con la respuesta inmune al toxoide adsorbido.



## dTpa

La dTpa es la vacuna combinada contra el tétanos, la difteria y la tos ferina (acelular) en dosis de adultos.

### Composición

- Toxoide tetánico 5Lf: no menos de 20 UI.
- Toxoide diftérico 2Lf: no menos de 2 UI.
- Antígenos de *pertussis* acelular (2,5 a 8 mcg PT, 5 a 8 mcg FHA, 2,5 a 3 mcg PRN, 5 mcg FIM).
- Toxoide pertúsico1: 8 microgramos.
- Hemaglutinina filamentosa1: 8 microgramos.
- Pertactina1: 2,5 microgramos.

### Presentación

Viales monodosis o jeringas prellenadas 0,5 cc.

### 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).

### 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.

## Eficacia

La eficacia de los componentes toxoide diftérico y tetánico es similar que la de la vacuna dT.

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. Hay que tener en cuenta que la inmunidad que provee esta vacuna cae en tres a cinco años.

## Indicaciones

Si bien la carga de enfermedad por tos ferina 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 transmisión a los lactantes no inmunizados o insuficientemente inmunizados 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 púerpera (efecto capullo) y de los convivientes (vacunación familiar) ha demostrado en Australia, Francia, Alemania, Austria y Costa Rica disminuir en un 70% el número de casos 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 favorecería el pasaje de anticuerpos protectores por vía placentaria para proteger al lactante, hasta que tenga edad de ser vacunado, y además protegería a la madre para que de esta manera no le transmita la enfermedad al lactante. La concentración de anticuerpos luego de la vacunación hace 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 27 y 36 semanas de gestación. En cuanto a la seguridad, 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 la lactancia.

- 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 DPT de los niños.**

- 2. Se sugiere sustituir una dosis de dT por dTpa en adolescentes de 12 a 18 años.**
- 3. Vacunación de las embarazadas con dTpa (en cada embarazo o en los embarazos cada 3 a 4 años, teniendo en cuenta el período intergenésico habitual de cada país).**
- 4. Vacunación del personal de salud sobre todo el que asiste lactantes.**

### Efectos adversos

- Eritema, edema o dolor en el sitio de la inyección entre 20 y 60% de los casos.
- Reacción de Arthus.
- Fiebre en aproximadamente 1,5% de los pacientes.

### Contraindicaciones

- No deben recibir vacuna dTpa aquellos individuos que presenten antecedentes de anafilaxia por alguno de los componentes de la vacuna o cuadro de encefalopatía dentro de los siete días de haber sido vacunados sin otra causa demostrable.
- Deben tomarse precauciones en el caso de antecedentes de síndrome de Guillain–Barré dentro de las seis semanas de la administración de la vacuna y los cuadros de enfermedad neurológica progresiva, en los que deberá postergarse la vacunación hasta la estabilización de la enfermedad.
- No debe administrarse a pacientes que presentaron encefalopatía en los siete días siguientes a una dosis de dTpa.
- En caso de una reacción tipo Arthus, la vacuna debe



Situación de inmunización antitetánica	Herida de bajo riesgo	Herida de alto riesgo
No vacunado, esquema primario incompleto, vacunación incierta	Una dosis de dT Luego completar la serie primaria	Una dosis de dT y gammaglobulina antitetánica Luego completar la serie primaria
Esquema primario completo, último refuerzo hace más de cinco años pero menos de diez	No requiere	Una dosis de dT
Esquema primario completo, último refuerzo hace más de diez años.	Una dosis de dT	Una dosis de dT

postergarse hasta cumplir diez años de la última dosis de toxoide tetánico o diftérico. La inflamación extensa del miembro superior no es contraindicación para la vacunación.

### Uso simultáneo con otras vacunas

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

### Manejo de heridas y mordeduras

Siempre se debe realizar lavado profuso, retirar tejido desvitalizado, considerar la necesidad de antibióticoterapia y de vacuna antirrábica en caso de mordeduras.

- Herida de riesgo: sucia, anfractuosa, mordedura, tejidos desvitalizados, congelamiento, proyectil.
- dT: toxoide tetánico y diftérico tipo adulto; 0,5 ml vía intramuscular en región deltoidea.



- 250 UI en general. Si han transcurrido más de 24 horas de la herida, el riesgo de contaminación es alto y en quemaduras, 500 UI. En personas inmunodeprimidas debe administrarse gammaglobulina antitetánica 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.
- En general no es necesario reiniciar la vacunación con aquellas vacunas en las que se aplica más de una dosis, pero debe asegurarse que se completa el esquema vacunal en el plazo más corto posible respetando los intervalos mínimos entre dosis sucesivas.



## Encefalitis japonesa

J. TORRES, H. VÁZQUEZ

### 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 de adquirir la enfermedad aumenta con la duración de la estancia; 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).

### Vacunas

La vacuna de la 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. Inicialmente su uso estaba indicado en personas de edad  $\geq 17$  años y en mayo de 2013 se autorizó el uso en niños de 2 meses a 16 años.

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®, IMOJEV®) que se administra por vía subcutánea en tres dosis a los 0, 7 y 30 días.



## Encefalitis centroeuropea

J. TORRES, H. VÁZQUEZ

### 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, solo el hombre se enferma.

La mayoría de las infecciones 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 está indicada para:

1. 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.
2. Viajeros que se dirigen a zonas rurales y boscosas de esos países durante el período de primavera-verano para hacer actividades al aire libre.

Es una vacuna de virus inactivados. Como efectos secun-

darios pueden aparecer reacciones locales ocasionales o generales como náuseas, cefalea, astenia o dolor de la extremidad. Raramente, provoca fiebre  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  de corta duración, vómitos o exantema transitorio.

La protección empieza dos semanas después de la segunda dosis.

Es recomendable iniciar la vacunación al menos dos meses antes del viaje.

Las vacunas de la ECE se administran en tres dosis el día 0, 1–3 meses y 9–12 meses por vía intramuscular en el deltoides. Se puede hacer una administración rápida a los 0–7 y 21 días. Encepur® está indicada a partir de los 12 años de edad.

FSME–IMMUN Inject® está indicada en adultos y la dosis es de 0,5 ml. En ambas vacunas, pueden observarse reacciones locales en la zona de la inyección y en algunas personas, febrícula.

En los individuos que mantienen la residencia o viajan reiteradamente a las zonas endémicas, se recomiendan 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.

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



## 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 de *Aedes sp.*, 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.

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 periodos: 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 contra FA es indicada en los viajeros por dos motivos: por exposición a la enfermedad en zonas endémicas de África y Sudamérica o 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, puede considerarse 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.

### Inmunogenicidad y eficacia

La eficacia es mayor a 95%. La inmunidad es duradera, aunque no se conoce con certeza si persiste toda la vida.

Recientemente, 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.

A pesar de esta determinación del SAGE, el RSI requiere revacunaciones cada diez años para validar el Certificado Internacional de Vacunación contra la fiebre amarilla.

## Efectos adversos

Los efectos adversos de la vacuna pueden ser leves o graves. Los efectos adversos leves se presentan entre tres y siete días posvacunación 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:

- 1) Reacciones de hipersensibilidad: tienen una incidencia de 0,8–1,8 eventos por 100.000 dosis distribuidas y se manifiestan por rash, urticaria o síntomas respiratorios (por ejemplo, broncoespasmo, edema faríngeo).
- 2) Enfermedad neurotrópica: es un efecto adverso grave pero muy pocas veces mortal. Incluye diferentes síndromes neurológicos: meningoencefalitis (enfermedad neurotrópica), síndrome de Guillain–Barré, encefalomiелitis 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.
- 3) Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna anti-amarilla: 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 esta. 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 50000 dosis aplicadas, y por encima de los 70 años de edad es aún mayor: un caso por cada 20000 a 30000 dosis aplicadas.

## Indicaciones

### Por exposición al riesgo

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

### Por requerimiento sanitario internacional

- Viajeros a países que no tienen ciclos de transmisión, pero tienen un riesgo teórico de importación por presencia del vector por aplicación del RSI.

## 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).
- La revacunación es cada diez años en caso de viajes desde zonas endémicas o epidémicas, solo por el RSI.



## 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 (en especial oncohematológicos).
- 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, rubeola, 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 in-

tervalo 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 1 hora. Los viales multidosis de vacuna reconstituida deben almacenarse a 2 °C y 8 °C y también deben utilizarse dentro de la hora. Cualquier vacuna que no se utilice dentro de una hora de reconstitución debe ser desechada.

## Presentación

Nombre comercial	Presentación
Stamaril®	1 dosis de 0,5 ml cada diluyente
	5 dosis de 0,5 ml cada una cada diluyente
Vacuna contra fiebre amarilla Bio-Manguinhos®	5 dosis
	10 dosis de 0,5 ml cada una
	50 dosis cada diluyente



## Fiebre hemorrágica argentina. Virus Junin

### 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 km<sup>2</sup>, 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/mm<sup>3</sup>), plaquetopenia leve ( $< 150.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) y microhematuria. Estas alteraciones pueden ocurrir aisladas o asociadas.

### 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. También a viajeros a la región por lo menos un mes antes de que realicen actividades de riesgo, a fin de asegurar la protección.

### 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.

### **Dosis y vía de administración**

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

### **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 compren-

didadas entre los 5 y 19 años de edad. 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.

## 2

### 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 x 10<sup>9</sup> 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 y eficacia

### 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.
- 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

- 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.
- 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.

## 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 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.

## Presentación

Marca comercial	Presentación
Vivotif®	Envase con 3 cápsulas de 200 mg con recubrimiento entérico.
Typhin vi®	Solución inyectable de 0,5 ml en envases de 1 o 10 dosis.



## ***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, así como reportaron casos de meningitis luego de la implementación. 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.

## 2

### 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 produce 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.

### 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 asplenia funcional o anatómica, incluida anemia drepanocítica y déficit persistente del complemento. (Algunos expertos sugieren administrar una dosis a pacientes que se some-

terán 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.

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

Dosis indicada: tres dosis separadas cada una por cuatro semanas.

Se administran en el postrasplante, idealmente entre seis y doce meses luego de este.

Se considera paciente no inmunizado a aquel que no ha recibido la serie primaria y el booster o al menos una dosis de Hib en un período mayor a catorce meses.

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 podrá utilizar por el término de 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 Hibe-rix 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.



## Hepatitis A. VHA

### B. NÚÑEZ

#### Agente etiológico

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 a partir de alimentos contaminados. Se replica exclusivamente en el hígado y se encuentra en las heces, bilis y ocasionalmente en sangre.

#### Enfermedad

En los países en desarrollo, la infección se produce en la infancia de manera asintomática o leve. La enfermedad puede ser sintomática o asintomática. Puede durar de una a dos semanas a varios meses. En términos generales, la enfermedad aumenta su gravedad con la edad del paciente, pudiendo aparecer casos fulminantes en adultos. La mayor transmisibilidad se da en la segunda mitad del período de incubación. La expresión clínica de la hepatitis vírica aguda es muy variada y el curso clínico de la enfermedad consta de cuatro períodos: incubación, prodrómico, estado y convalecencia.

El período de 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 este, el paciente se encuentra cansado, inapetente, con intolerancia a la grasa y pérdida de su capacidad olfatoria, 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 aparece fiebre,

que puede alcanzar los 39 °C. Cuando aparece la ictericia, el paciente suele encontrarse, paradójicamente, mejor ya que desaparecen la mayoría de los síntomas presentes durante el período prodrómico. 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 prolongada.

El diagnóstico serológico se realiza con la detección de anticuerpos anti-VHA de la clase IgM, los cuales ascienden desde el período prodrómico para descender paulatinamente en la fase de convalecencia, en la que inician su ascenso los anticuerpos anti-VHA de la clase IgG.

## 2

### Epidemiología

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 desarrollo de infraestructura sanitaria de las poblaciones.

En el año 2009 se consideraba que para ese año hubo casi un millón y medio de casos de hepatitis A en el mundo.

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 endemi-



cidad suele ser intermedia. El pico de edad de la infección es en la adolescencia y adultos jóvenes y se asocia con mayores tasas de manifestaciones clínicas severas. Una relativamente gran proporción de adultos permanece susceptible y se presentan importantes brotes epidémicos. La OMS considera que estos países son los que pueden beneficiarse más de programas de vacunación a gran escala de hepatitis A. La vacunación universal en la infancia debe ser considerada como un suplemento de la educación para la salud y de las mejoras sanitarias.

### Vacunas disponibles

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.

### Respuesta inmunogénica

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. Se recomienda aplicar la segunda dosis (refuerzo) para obtener una protección prolongada (estimada por modelos matemáticos hasta los 25 años de edad). Se ha definido la respuesta inmunogénica adecuada cuando los títulos de anticuerpos se hallan en el rango de 10 a 33 UI/ml. 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 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 no inmunizados en países con endemicidad intermedia;
- adultos no inmunizados que viajen a zonas de moderada a alta endemicidad de riesgo;
- hombres que practiquen sexo con otros hombres;
- personas que trabajen en laboratorios con biológicos de hepatitis;
- 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;
- acciones de bloqueo en brotes limitados a áreas y con



- población blanco seleccionada por grupo de edad (indicación de la autoridad sanitaria);
- profilaxis posexposición.

### 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.

En los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con VIH, la respuesta a la vacuna puede ser subóptima.

Las vacunas a virus vivos atenuados no están recomendadas para su uso en la mujer embarazada ni en inmunocomprometidos.

### 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).



## Interacciones

La vacuna de la hepatitis A puede administrarse concomitantemente en diferentes sitios de inyección con la vacuna de la fiebre amarilla y de la fiebre tifoidea y con otras vacunas.

## 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.

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



## Hepatitis B. VHB

### B. NÚÑEZ

#### Agente etiológico

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatotropo de ADN de 42 nm de doble cadena. 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 por vía sexual, pero son importantes la vía sanguínea (percutánea, hemoderivados, tatuajes) y la transmisión perinatal.

#### Enfermedad

La expresión clínica de la infección por VHB es muy polimorfa, ya que puede tener una presentación aguda, subaguda o crónica. La infección crónica puede evolucionar a la cirrosis y al hepatocarcinoma.

El período de incubación de la enfermedad es de 45 a 180 días, con un promedio de 60 a 90 días. Esto depende de la cantidad del virus en el inóculo.

Solo un 10% de los niños y hasta un 50% de los adultos tendrán una expresión clínica de la infección. La infección aguda se caracteriza por la presencia de ictericia, hiperbilirrubinemia, malestar general, febrícula y elevación de las transaminasas. El diagnóstico se realiza por la detección del marcador HBs Ag. Pueden existir variantes de infección agu-

da con hepatitis colestásica, insuficiencia hepatocelular y hepatitis fulminante en 1% de los casos.

Todas las personas con presencia de HBs Ag en sangre son potencialmente infectantes.

La inmunidad protectora se define con la presencia de anticuerpo anti-HBs y la desaparición del HBs Ag.

La presencia de portación crónica se define cuando, después de los seis meses del cuadro clínico, no aparece el anticuerpo anti-HBs y persiste el HBs Ag. La posibilidad de desarrollar una infección crónica es mayor en relación inversa a la edad en que se produce la infección.

## Epidemiología

EL VHB tiene una distribución mundial endémica. Se calcula que 2000 millones de personas se han infectado en el mundo, que hay más de 350 millones de portadores de crónicos (HBs Ag positivo) y más de un millón de personas mueren anualmente a causa de la enfermedad. También es la causa del 10% de los trasplantes hepáticos.

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

- endemidad baja: aquellas con una prevalencia de HBs Ag <2%;
- endemidad intermedia: entre 2 y 7%;
- endemidad alta: ≥8%.

Solo el 12% de la población mundial vive en áreas consideradas de baja endemidad, donde el riesgo de infección a lo largo de la vida es menor a 20%. En estos casos, la transmisión es horizontal en el adulto, y el contagio es por vía sexual y por el uso de agujas contaminadas en procedimientos médicos o adictos intravenosos. En países con alta endemidad



(45% de la población mundial) el riesgo de infección durante la vida es de 60% y el modo de transmisión frecuente es el vertical, en el momento del nacimiento o por transmisión horizontal en la temprana infancia. El resto de la población mundial vive en áreas de endemidad intermedia y el riesgo de infección a lo largo de la vida se estima entre el 20 y el 60%.

En América Latina, encontramos variadas prevalencias según el país: la prevalencia 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 de baja a intermedia endemidad (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 del oeste del Amazonas (Brasil, Colombia, Perú 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.

## Respuesta inmunogénica

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  $\geq 10$  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. 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 protectoras. La protección dura al menos 15 años e incluso, según datos recientes, podría mantenerse de por vida.

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.

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.

### **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 en riesgo de infección:

- personal de la salud;
- pacientes que reciben con frecuencia productos sanguíneos;
- personal y residentes de instituciones;
- personas en riesgo debido a comportamiento sexual promiscuo;
- usuarios de drogas inyectables;
- viajeros a áreas con alta endemia de VHB;
- personas originarias de zonas con alta endemia de VHB;
- personas con anemia falciforme;
- candidatos a trasplante hepático;
- miembros del hogar de cualquiera de los grupos mencionados anteriormente y de pacientes con infección aguda o crónica por VHB;
- personas con enfermedad hepática crónica o en riesgo de desarrollarla (ej.: portadores de VHC, alcohólicos);
- otros: personal de la policía, brigada de bomberos, fuerzas armadas y cualquiera que por su trabajo o estilo de vida pueda estar expuesto a VHB.



## 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.

## 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.

## Dosificación

La pauta básica de vacunación es de tres dosis administradas 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 y postexposición. Dado que en esta pauta los títulos finales pueden ser más bajos, se recomienda una cuarta dosis a los 6–12 meses.

En los adultos en hemodiálisis y en otros inmunocomprometidos, 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). Para los menores de veinte años, en estas circunstancias corresponderían las mismas consideraciones, pero la FDA aprobó solo las dosis habituales para la edad.

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 virus de la HB, a saber:

- pacientes politransfundidos,
- adictos intravenosos,
- 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,
- pacientes VIH seropositivos.

La revacunación de rutina en personas inmunocompetentes no está indicada. En los pacientes hemodializados 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.



## Presentación

Nombre Comercial	Dosis	Volumen	Edad de Vacunación	Esquema vacunal
Engerix B				
Adultos	20 mcg	1 ml	> 18 años	0, 1 y 6 meses
Recomvax B				
Adultos	20 mcg	1 ml	> 18 años	0, 1 y 6 meses
H B VAx				
Adultos	20 mcg	1 ml	> 18 años	0, 1 y 6 meses



## Herpes zóster. VVZ. Culebrilla

C. RODRÍGUEZ TAVERAS

### Agente, enfermedad y epidemiología

Herpes zóster (HZ) es un virus de distribución mundial. Afecta alrededor del 20% de la población general con una prevalencia más alta (5–10 casos/1000) en personas mayores de 50 años. Existen estudios de vigilancia de enfermedad, de casos y controles y de costos de las aseguradoras en Australia, Canadá, Francia, Alemania, EE.UU. y países asiáticos. Su gravedad es mayor en personas con inmunidad celular deprimida (8–11% en personas con VIH). Estudios relacionados a severidad de la erupción, en las 72 horas siguientes a la aparición y también a la duración de la neuralgia posherpética, demostraron también que las dos aumentan conforme avanza la edad.

El HZ es expresión clínica de la reactivación endógena del virus varicela zóster (VVZ) que persiste de 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 posherpética (NPH), frecuente en los pacientes mayores de 50 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

La única vacuna, disponible en muy pocos países de la región, 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. Es capaz de reforzar la inmunidad celular, reducir la susceptibilidad al padecimiento de la enfermedad y disminuir la intensidad de la NPH. Es costo–efectiva. Puede indicarse a partir de los 50 años. La vacuna comercializada en EE.UU. debe mantenerse congelada hasta su utilización y la comercializada en Europa solo deberá conservarse refrigerada.

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).



## Eficacia y seguridad

- 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. Se distribuyó al azar a 38.546 adultos de 60 años en adelante 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 les vigiló en busca de la aparición de herpes zóster 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;
  - El *Shingles Prevention Study* incluyó varios subestudios para evaluar además la seguridad y la inmunogenicidad
  - Vacuna Oka/Merck (vacuna de virus vivos contra el herpes zóster) redujo 51,3% la incidencia global de herpes zóster en comparación con placebo.
- Los participantes de 60 a 69 años que recibieron Vacuna

Oka/Merck (vacuna de virus vivos contra el herpes zóster) mostraron una reducción de 63,9% en la aparición de casos de zóster en comparación con los participantes del grupo con placebo. 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,  $P=0.03$ ).<sup>1</sup>
- 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.

La protección de la vacuna permanece estadísticamente significativa hasta cinco años y sugieren cierta eficacia hasta



siete años; un estudio a largo plazo se está analizando y proporcionará datos adicionales.

## Indicaciones

Indicación: prevención de herpes zóster y la neuralgia pos-herpética relacionada con herpes zóster para la inmunización de individuos  $\geq 50$  años de edad. No está indicada para prevenir varicela.

Dosis única administrada inmediatamente al reconstituirse, por vía subcutánea en la región deltoidea. Se desconoce la necesidad de una segunda dosis.

Puede administrarse a los pacientes inmunocompetentes que han padecido herpes zóster, aunque los casos secundarios son infrecuentes. También puede administrarse en pacientes con enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a residuos en cantidades de trazas (ej. neomicina), los estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida debidos a afecciones como leucemias agudas y crónicas, linfoma, otras enfermedades que afectan a la médula ósea o al sistema linfático, VIH/SIDA, deficiencias de la inmunidad celular, terapia con bajas dosis de metotrexato ( $\leq 0,4$  mg/kg/semana), azatioprina ( $\leq 3,0$  mg/kg/d), o 6-mercaptopurina ( $\leq 1,5$  mg/kg/d) para tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis, polimiositis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, así como otras terapias inmunosupresoras (incluyendo altas dosis de corticosteroides).

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.

Está contraindicada en pacientes con tuberculosis activa no tratada y durante el embarazo, así como en pacientes oncológicos en quimioterapia.

Si bien puede ser dada de forma concomitante con una vacuna antigripal inactivada mediante inyecciones separadas y en diferentes sitios, no debe darse de forma concomitante con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, por reducción de la inmunogenicidad. Actualmente no se dispone de datos relativos al uso concurrente con otras vacunas o con drogas antivirales activas contra VVZ.

La respuesta inmunitaria humoral frente al VVZ no se reduce con la administración concomitante de la vacuna antigripal inactivada, lo que permite su administración simultánea.

Para transportar y conservar las vacunas antiherpéticas es indispensable conocer las instrucciones específicas para la vacuna elegida provenientes de la casa que las manufactura y seguirlas estrictamente.

### **Efectos adversos**

Los más frecuentes son locales y muy leves (35–38%): eritema, dolor local, prurito. Los efectos adversos graves y rash asociado a la vacuna son mínimos (<0,1%).

### **Recomendaciones**

**El grupo de consenso en vacunas de API recomienda la vacunación de los adultos mayores de 60 años con una dosis de**



### **vacuna para herpes zóster, cepa Oka/Merck, en los países que la tengan disponible.**

Asimismo, se recomienda administrarla a pacientes que presentaron varicela previamente y en quienes se prevé que presentarán inmunosupresión: pacientes en lista de espera para trasplante de órgano sólido, pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune estables y antes de estar con inmunosupresión de alto grado, pacientes oncológicos u hematológicos estables. Está contraindicada cuando están inmunosuprimidos. (Ver los capítulos correspondientes).

En pacientes oncológicos se administra 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 hematooncológicos se indica tres a seis meses después de finalizada la QT y con enfermedad en remisión.

Los pacientes con patología reumatológica autoinmune pueden recibirla hasta cuatro semanas antes de iniciar inmunosupresión de alto grado (biológicos, alta dosis de metotrexate y alta dosis de prednisona).

Los candidatos a trasplante de órgano sólido pueden recibirla hasta cuatro semanas antes del trasplante. Luego del trasplante está contraindicada.



## 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, que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* e incluyen los tipos A, B y C. 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 (*drift*) o mayores (*shift*). Estas variaciones explican las epidemias y pandemias y la necesidad de formular la composición de la vacuna anualmente de acuerdo con las cepas prevalentes.

2

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

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 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), 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 en 2009 se observaron en jóvenes sin factores de riesgo, embarazadas y obesos.

Las epidemias de gripe ocurren durante los meses de invierno en las zonas templadas de los hemisferios norte y sur, comienzan de manera abrupta y duran entre dos a tres 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 2013, los virus de influenza A H1N1 y 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 aproximadamente un 20–25% de las cepas circulantes (linajes B Victoria y B Yamagata). Estas son causa de epidemias de gripe cada dos a cuatro años.

El linaje B predominante puede variar de una región a otra en una misma temporada. En los últimos doce 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 inmunizaciones trivalentes y

cuadrivalentes. Los componentes de las nuevas vacunas para la temporada 2013–2014 fueron virus tipo H1N1 A/California/7/2009 pdm09, H3N2 A/Texas/50/2012 y B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata). En las vacunas cuadrivalentes el virus de influenza que se agrega es el tipo B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria).

La mayoría de las vacunas de influenza son inactivadas trivalentes o cuadrivalentes (VII3 y VII4), 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 prellenadas 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), existe 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, aunque aún no se conoce si esto implica una mayor protección. Es por esto que la ACIP no expresa preferencia en la utilización de una u otra vacuna. Las VII se administran por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda en el deltoides.

La vacuna intradérmica (ID), por el contrario, utiliza una menor concentración de antígeno (9 microgramos) y una aguja más pequeña (1,5 mm). Esta se indica en adultos de hasta 59 años. También hay una presentación ID con 15 microgramos para mayores de 60 años. Se encuentra disponible



en Argentina y otros países y ha sido muy bien aceptada por vacunados y prescriptores.

Por otro lado, existe una vacuna viva atenuada (LAIV) tetravalente que se aplica por aerosol nasal. Esta se indica en adultos de hasta 49 años en ausencia de embarazo o factores de riesgo.

Todas estas vacunas se desarrollan en embriones de pollo y pueden o no contener adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad. La LAIV aún no se utiliza en Latinoamérica.

En Estados Unidos se han incluido dos nuevas vacunas a su calendario nacional: la vacuna recombinante hemaglutinina (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. Además, se incorporó una vacuna preparada en cultivos celulares de riñón de perro que, si bien no utilizan 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. Las presentaciones y vías de administración de las diferentes vacunas disponibles se detallan al final.

La posibilidad de poder contar con una mayor diversidad de vacunas es un avance importante que podría 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 brinda protección a los recién nacidos durante los primeros seis 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. En adultos sanos de 18 a 64 años, la VII3 mostró una eficacia de 59 a 67% para prevenir la gripe confirmada por laboratorio. La eficacia de LAIV es de alrededor de 50%.

La vacunación también es altamente efectiva en los adultos mayores (> 64 años). En ensayos clínicos aleatorizados, la eficacia de VII3 fue de 58% para prevenir la enfermedad confirmada por laboratorio y de 41% para prevenir la enfermedad clínica, mientras que en estudios de cohorte la efectividad de la vacuna contra la enfermedad clínica osciló entre 24 y 56%. También se demostró que la vacunación disminuyó en 46% las neumonías y en 42% las muertes por gripe en la población mayor.

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

Se aprecian beneficios a la comunidad de adultos por la vacunación de los niños en edad escolar. La vacuna contra influenza reduce el ausentismo laboral y el costo en salud en forma significativa.



## Reacciones adversas

Las vacunas inactivadas son seguras y la mayoría de las reacciones observadas son locales, e incluyen molestias, dolor e induración o enrojecimiento en el sitio de aplicación. Se observan en 10 a 64% de los vacunados y duran entre dos y tres días. Menos del 3% desarrollan 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. El síndrome de Guillain-Barre (SGB) no se asocia a la vacunación antigripal.

## Indicaciones

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, a toda persona mayor de seis meses de edad, especialmente, en los grupos que se detallan a continuación.

- Personas con alto riesgo de complicaciones de influenza.
- Personas mayores de 50 años.
- Residentes de instituciones de cuidados prolongados (geriátricos, hogares).
- Adultos con enfermedades pulmonares o cardíacas.
- Adultos con enfermedades metabólicas (incluida la diabetes mellitus), renales, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluidos los pacientes con VIH).
- Mujeres que cursaran su embarazo durante la época de gripe. Se debe vacunar a todas las embarazadas en áreas en las que circula la gripe durante todo el año.



- Lactancia y puerperio.
- Personas con obesidad mórbida (IMC mayor a 36).
- Personas menores de 18 años que reciban tratamiento prolongado con aspirina.
- 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 SGB. Las personas con infecciones de vías aéreas superiores pueden vacunarse. Las vacunas antigripales pueden administrarse junto con otras.

La LAIV no debe administrarse a mujeres embarazadas, personas con asma o con enfermedades crónicas (pulmonares, cardíacas, hepáticas, renales y metabólicas), con inmunosupresión, a los convivientes de inmunosuprimidos y personas con alergia al huevo.



## 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 los más frecuentes de producir 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.

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 máxima en la región subsahariana (el cinturón de meningitis) del África.

La mayoría de los casos en América Latina son esporádicos con cierta variación estacional y algunos brotes epidémicos a intervalos irregulares. Los serogrupos predominantes son B y C, pero en los últimos años hubo una emergencia de W sobre todo en Argentina, Brasil y Chile. Además, el serogrupo Y se ha observado en Colombia, donde en 2006 re-

presentó casi el 50% de los aislados identificados. Venezuela también ha informado recientemente un aumento en la proporción de casos por serogrupo Y. En el año 2012, en Chile, se presentaron sesenta casos de enfermedad meningocócica causados por serogrupo W.

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 20% de los pacientes presenta sepsis.

La meningococemia causa fiebre y una erupción petequeal que puede progresar a púrpura fulminante. Cursa con hipotensión, hemorragia adrenal aguda y falla multiorgánica.

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

## Vacunas disponibles y sus características

### Vacunas de polisacáridos

Las vacunas de polisacáridos están disponibles en sus formas bivalentes (A y C), trivalentes (A, C y W) y tetravalentes (A, C, Y y W135). Su inmunogenicidad es buena en los adultos, pero el período de protección no excede los cinco años y exhiben tolerancia inmunológica (menor respuesta a ulteriores estímulos antigénicos que en la primovacunación).

Los polisacáridos de los meningococos A, Y y W135 parecen ser más inmunogénicos que el del C.



## Vacunas conjugadas

Las vacunas polisacáridas han sido mayormente sustituidas por las vacunas conjugadas. La OMS propone su uso en casos de epidemias y brotes en concordancia con el serogrupo requerido.

Las vacunas conjugadas licenciadas para adultos son monovalentes (A o C) o tetravalentes (A, C, W135, e Y).

## Vacunas monovalentes

Una única dosis (IM) de vacuna conjugada contra meningococo A induce anticuerpos funcionales que son significativamente mayores y más persistentes que los inducidos por la vacuna polisacárida. La necesidad de dosis de refuerzo no se ha establecido.

La respuesta protectora contra infección por meningococo C es del 91–100%; una dosis en adultos previamente vacunados o no con vacuna polisacárida es suficiente.

## Vacunas tetravalentes

### Agente inmunizante

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, W135 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, W135 conjugada CRM197: está preparada con 10 µg de polisacárido A y 5 µg de polisacárido de cada uno de los otros serogrupos incluidos conjugados con CRM 197. Dosis: 0,5 ml.

### Inmunogenicidad y eficacia

Al mes de completado el esquema de vacunación, las vacunas producen una respuesta de anticuerpos bactericidas séricos  $>1,8$  (con complemento sérico humano) en el 98-100% de los casos. Además, reducen la portación nasofaríngea del meningococo y tienen efecto de inmunidad de rebaño.

### Dosis y vía de administración

Se recomienda vacunación con vacuna tetravalente conjugada en:

- **considerar la vacunación universal** para quienes no la hayan recibido previamente hasta los 21 años.
  - o **Preferentemente:** una dosis a adolescentes de 11-12 años, con un refuerzo a los 16 años.
  - o **Alternativas**
    - Si la dosis primaria fue a los 12-15 años: una dosis a la edad de 16-18 años.
    - Las personas que reciban su primera dosis a los 16 años o después no necesitan refuerzo.
    - No se recomienda la vacunación sistemática de las personas sanas mayores de 21 años a menos que se expongan a riesgo.
- **Una serie primaria de dos dosis** administrada con dos meses de separación para las personas de hasta 54 años con deficiencia persistente de componentes del complemento (por ejemplo, C5-C9, properidín, el factor H, D) y asplenia funcional o anatómica y para los adolescentes viviendo con VIH, así como para los que tienen fístula de LCR. En caso de esplenectomía programada, la vacuna se administra dos semanas antes o idealmente seis semanas antes. Si se hace una esplenectomía de urgencia, la vacuna se aplica seis semanas después.



- **Una o dos dosis** según huésped para:
  - o contactos íntimos de pacientes con enfermedad invasora por *N. meningitidis*, no vacunados en los años anteriores. Se recomienda administrar la vacuna no más allá de diez días luego del contacto con el caso.
  - o **Viajeros a áreas endémicas** o con brotes epidémicos, quince días antes de iniciar el viaje. El plazo mínimo de aplicación entre el inicio del viaje y la llegada al área endémica es de diez días (Rev Prat 2004).
  - o Trabajadores de la salud expuestos a *N. meningitidis*. Se aplican por vía intramuscular deltoidea. El refuerzo es a los cinco años si persiste o hay riesgo aumentado de exposición a enfermedad.

### 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.

### 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 período 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.

## Conservación y presentación

Son vacunas estables si se conservan a entre 2 y 8 °C; no deben congelarse y hay que evitar la exposición a agentes físicos como luz solar intensa, calor y radiaciones.

# 2

## Vacunas para meningococo B

Hasta el momento no han podido obtenerse vacunas contra el meningococo B mediante la tecnología de conjugación, dada la interferencia inmunológica de este serogrupo con el ácido siálico de las membranas celulares de los humanos. Recientemente se licenció, en la Unión Europea y en Australia, una vacuna contra este serogrupo que se obtuvo por una tecnología denominada **vacunología reversa** que consiste en la identificación, desde el genoma de la bacteria, de proteínas inmunogénicas pertenecientes a la superficie externa capaces de generar anticuerpos bactericidas.

Se espera que durante el transcurso de 2015 se aprueben para su uso en nuestra región.



## 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, 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 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 costo 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-depen-



diente, 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, 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.

Ver las indicaciones para las dos vacunas solas o en combinación abajo

### Contraindicaciones

- a. Antecedentes de reacción alérgica severa con la vacunación previa.
- b. 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.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes son locales y en general son 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 consta de 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.



### **Inmunogenicidad**

Estudios de inmunogenicidad que miden anticuerpos funcionales a partir de 2009 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 7 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.

### **Eficacia**

El estudio 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 45–56%.
- 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%.
- No hubo cambios en el perfil de seguridad de PCV 13.

### **Indicaciones en adultos**

La vacuna PCV 13 ha sido aprobada para su aplicación en personas mayores de 50 años con o sin comorbilidades por la FDA (EE.UU.), la EMEA (Unión Europea) y agencias regulato-



rias de otros países de Latinoamérica. Se señala más adelante en este capítulo sus indicaciones en forma aislada o en asociación con polisacárida.

La revacunación no parece necesaria con la vacuna conjugada en adultos, a excepción de pacientes con trasplante de órganos hematopoyéticos.

### Efectos adversos y seguridad

La mayoría 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, hematooncológicos, asplenia, tratados con corticoides altas dosis o biológicos, trasplantados, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, implante coclear.
  - **Pacientes naive (no vacunado previamente con ninguna vacuna neumocócica):** PCV13 seguida de PPSV23



(con un intervalo mínimo de administración de ambas vacunas de ocho semanas). Se recomienda la vacunación con ambas vacunas para ampliar los serotipos cubiertos por la PCV13.

- **Pacientes previamente vacunados con PPSV23:** una dosis de PCV13 al menos un año después de la administración de PPS23.
  - En ambos casos y en pacientes en los que está recomendado revacunar con PPSV23 (VIH, oncológicos, asplenia, trasplantados, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, leucemias, linfomas, uso de inmunosupresores, incluyendo corticoides sistémicos y terapia radiante, mieloma múltiple), se deberá administrar cinco años luego de la primera dosis de PPSV23. En el caso 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 50 años con otros factores de riesgo (FR)** (fumador, asmático, EPOC, alcoholismo, patología cardiovascular, diabetes): PPSV23 o PCV13 + PPSV23 entre seis y doce meses después (mínimo entre dosis: ocho semanas), la vacunación secuencial con PCV13 se realizará en los países que la tengan aprobada y disponible.
- c) **Pacientes de 50 a 59 años con FR:** proceda como en a o b.  
**Pacientes de 50 a 59 años sin FR conocidos para ENI,** considere vacunación antineumocócica con PCV13.
- d) **Paciente mayor de 60 años:** PCV13 + PPSV23, entre seis y doce meses después (mínimo entre dosis: ocho semanas). Si ya fue vacunado con PPSV23, esperar doce meses para colocar PCV13.



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 poliomielitis 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.

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 han 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 están registrando a nivel mundial se originan en la propagación del virus por adultos infectados en áreas endémicas.

Este nuevo escenario epidemiológico modificó las condi-

ciones 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. 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

### Antecedentes

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.



### Vacuna antipoliomielítica oral viva atenuada (OPV)

Vacuna a virus vivo atenuado. La vacuna antipolio oral internacionalmente tiende a ser sustituida por el uso de IPV. Solamente es indicada en situaciones especiales, como alergia a una dosis previa de IPV. En países de endemia, su uso continúa siendo recomendado por la OMS, al igual que para el control de brotes.

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.

### Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV)

Vacuna inactivada 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 de poliovirus salvaje en el intestino de personas infectadas, pudiendo ser este virus excretado por heces.



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 estreptomycinina.

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 poliomiелitis 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.
2. Una dosis de IPV si había vacunación completa previa en la infancia.



### 3. Puede requerirse de un refuerzo.

Si se requiere obtener protección en forma más rápida antes del viaje en adultos no vacunados previamente, puede recurrirse a:

1. Una dosis de IPV cada cuatro semanas si hay más de ocho semanas disponibles antes del viaje.
2. Una dosis de IPV si el viaje se inicia en menos de cuatro semanas.
3. Dos dosis de IPV, una cada cuatro semanas, cuando el viaje se iniciará entre las cuatro y las ocho semanas.

Todas las personas con vacunación completa tienen la recomendación de recibir una dosis de IPV en forma previa a ingresar al área endémica.

Las personas residentes en área endémica o quienes hayan estado allí por más de un mes, deben tener completa la vacunación antipolio al momento de iniciar el viaje.

Quienes ingresan a un país, procedentes de área endémica, deberían recibir además una dosis extra de IPV dentro de las cuatro semanas hasta doce meses después del arribo. El objetivo es reforzar la inmunidad de la mucosa intestinal, disminuyendo el riesgo de eliminación de poliovirus por heces.

### Contraindicaciones

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

En caso de que por razones excepcionales se debiera usar OPV, son contraindicaciones la corticoterapia o tratamientos inmunosupresores, cáncer, quimioterapia, VIH y la alergia conocida a dosis previa de OPV.



## Conservación

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

2



## Rabia

### L BAVESTRELLO

La rabia, también denominada hidrofobia, es una enfermedad zoonótica de distribución mundial transmitida por perros, murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros. La mayoría de los casos transmitidos por perros se han producido en poblaciones vulnerables y con bajas condiciones de vida y de trabajo.

### Agente etiológico

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.

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 encuentra infectada.



## Epidemiología

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.

Los perros y los gatos son los principales huéspedes y transmisores de la rabia (rabia urbana). 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 todo el mundo.

2

En el continente americano ha sucedido una notable disminución de la incidencia de los casos de rabia humana y canina en los últimos 30 años. Sin embargo, la rabia sigue cobrando vidas en áreas endémicas. 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, donde la población de perros no siempre recibe vacunas y la provisión de la profilaxis posexposición es un reto logístico. Aunque la mayor parte de los casos se notificaron de inmediato, la falta de prescripción de la profilaxis por parte de los servicios de salud que atendieron a los pacientes fue el elemento común de los últimos casos de rabia humana transmitida por perros en la región (fines de 2013 hasta 5 mayo de 2014).

132

Por otro lado, en los últimos años la rabia humana transmitida por animales silvestres es considerada como un pro-



blema de salud pública en el continente americano. Los reservorios animales más importantes de rabia silvestre en la región son la mangosta (Cuba y República Dominicana), los 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.

## Clínica

El período de incubación es largo y variable, habitualmente entre veinte y noventa días, pero puede durar hasta más de un año. La enfermedad puede adoptar dos formas. Una de ellas, la rabia furiosa, presenta signos de hiperactividad, excitación, hidrofobia y, a veces, aerofobia. En esta forma de presentación 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 paralítica no se diagnostica correctamente, lo cual contribuye a la subnotificación de la enfermedad.

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.

## Prevención

Se debe plantear profilaxis pree Exposición mediante vacunación a personas en riesgo y profilaxis posexposición a aquellas que presentan exposición de riesgo a animales.

Para la prevención de la rabia se cuenta con inmunoglobulina antirrábica y vacunas.

### 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

Louis Pasteur fue pionero en este enfoque en 1885, originalmente con médulas espinales derivadas de conejos infectados con rabia. Las vacunas posteriores también se obtuvieron a partir de tejido neuronal de una variedad de animales y han sido eficaces y asequibles en todo el mundo. Sin em-



bargo, el alto contenido de proteína básica de la mielina en este tipo de vacunación se asocia con un pequeño número de casos de encefalitis mortal y, debido a esto, ya no se recomienda este tipo de vacunas para su uso. Todavía se utilizan en un número limitado y en disminución en los países en desarrollo. Las vacunas actuales consisten en virus inactivados cultivados en líneas celulares y vacunas de huevos embrionados. Ellas se consideran seguras y bien toleradas.

### Vacunas tejido nervioso

- Vacuna antirrábica Semple: contiene un fenol o  $\beta$ -propiolactona inactivado de la rabia, homogeneizado, infectado por el virus de cabra o de oveja en tejido cerebral. La vacuna contiene la proteína básica de la mielina y se utiliza en un número cada vez menor de países de Asia y África.
- Vacuna contra la rabia Fuenzalida: se preparó a partir de la succión del tejido de cerebro de ratón y se ha reducido el contenido de la mielina (Nogueira, 1988). Esta vacuna se utiliza en un pequeño número de países de América Latina.

### 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  $\beta$ -propiolactona (Wiktor et al, 1980). Esta vacuna está autorizada para uso intramuscular. No contiene ningún conservante o estabilizante.
- Vacuna de células de embrión de pollo purificada

(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  $\beta$ -propiolactona, purificada y concentrada por centrifugación zonal (CDC, 1998; Dreesen, 1997).

- 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  $\beta$ -propiolactona y se purifican por ultracentrifugación (Jaiaroensup et al, 1998).
- 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% de timerosal y 10 mg de albúmina humana.

## 2

### 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  $\beta$ -propiolactona y se purifican por ultracentrifugación. PDEV contiene timerosal.

### Profilaxis preexposición

Las personas que se consideran como grupo de alto riesgo requieren la profilaxis preexposición. 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 vacunados contra la rabia para evitar las posibilidades de infección repentina.



La serie primaria de profilaxis preexposición 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 personas con riesgo continuo se recomienda un refuerzo al año luego de la serie primaria. Los títulos de anticuerpos se pueden medir a los catorce días del refuerzo. Un título de 130 UI indica 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.

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. La respuesta anamnésica se evidencia a la semana.

## Profilaxis posexposición

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. Se puede o no añadir una solución antiviral (cloruro de benzalconio al 0,1%, alcohol al 70%, yodo povidona al 1%). 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 la 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 solo se descontinuaría si el animal permanece sano.

3. Si un animal ha escapado o no se identifica, se aconseja vacunar.
4. Si el animal implicado es un murciélago, se debe vacunar.
5. La decisión de vacunar no se debe descartar por el hecho de que el afectado haya provocado el ataque del animal mordedor.
6. 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.
7. Un caso especial a considerar es el ingreso a cuevas de animales silvestres o áreas habitadas por murciélagos en las que podría considerarse el riesgo de inhalación.

Si se tomó la decisión de proporcionar profilaxis, la dosis de suero antirrábico humano es 20 UI/kg y de equino, 40 UI/kg. Se debe infiltrar la mayor parte de la dosis alrededor de la herida y extender a toda el área anatómica posible, con cuidado de no producir isquemia. La inmunoglobulina persiste unas 24 horas en el lugar de la inyección.

La inmunización activa contra la rabia se debe realizar de manera simultánea a la aplicación del antisuero. Sin embargo, es importante que el suero antirrábico esté disponible antes de la primera semana de la aplicación de la vacuna, ya que para este momento la respuesta de anticuerpos inducida por la vacuna ya ha comenzado.

Todas las vacunas de cultivos celulares son intercambia-



bles, pero se sugiere usar un solo tipo. En el caso de los viajeros, muchas veces es difícil lograr una coincidencia entre el tipo de vacuna utilizado en una serie primaria y los otros tipos disponibles en el país visitado. En estos casos el esquema podría ser completado con las dosis de otras VCC, pero en el caso que se haya utilizado la vacuna Fuenzalida o derivadas, la vacunación contra la rabia debe iniciarse sin tomar en cuenta las dosis recibidas por esta vacuna.

En los casos de inmunosuprimidos y con infección por VIH, deben titularse los anticuerpos.

El riesgo de morir por rabia supera cualquier contraindicación de inmunización pasiva o activa. En los casos de hipersensibilidad conocida a los componentes de la vacuna, se debe vacunar con todas las precauciones para el manejo de anafilaxia. Las reacciones al suero antirrábico, aun los equinos, son poco comunes. La enfermedad del suero se da en 1% de casos y la anafilaxia es mucho menos frecuente.

El suero antirrábico solo debe administrarse a las dosis recomendadas. No deben administrarse a dosis más elevadas ni repetidamente en virtud de que puede atenuar el efecto de la vacuna administrada concomitantemente. La vacuna y las inmunoglobulinas no deben nunca mezclarse en la misma jeringa o inyectarse en la misma zona. Las vacunas pueden ser conservadas por más de tres años a temperaturas entre +2 °C y +8 °C, protegidas de la luz solar. Luego de su reconstitución deberán utilizarse inmediatamente en las siguientes seis a ocho horas. Todas las VCC tienen que poseer una actividad  $\geq 2,5$  UI por dosis intramuscular (el volumen luego de la reconstitución tiene que ser de 0,5 ml o 1,0 ml según el tipo de vacuna).

## Eventos adversos de las vacunas

Eventos adversos locales: dolor, hinchazón, sensibilidad, coquecún y manchas eritematosas pueden desarrollarse después del inicio del tratamiento antirrábico, desvaneciéndose en seis a ocho horas y reapareciendo después de la dosis siguiente.

Las reacciones sistémicas se producen con menor frecuencia en comparación con las reacciones locales e incluyen fiebre, cefalea, mareos y síntomas gastrointestinales.

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.

La OPS/OMS recomienda que los países de la región del continente americano continúen con sus esfuerzos para inmunizar perros, que estén preparados para responder a eventuales casos de rabia humana y que dispongan de la profilaxis posexposición (vacuna e inmunoglobulina antirrábicas) para cualquier emergencia que aparezca.



## Sarampión, rubéola y parotiditis

E. MOLLINEDO, G. MUÑOZ

### Sarampión

Es una enfermedad infecciosa de presentación aguda muy contagiosa, que se caracteriza por fiebre, coriza, conjuntivitis, enantema bucal patognomónico (manchas de Koplik), fenómenos catarrales, tos y un exantema maculopapular disseminado que se inicia en la cara y que dura entre cuatro y siete días. La incubación es de 7 a 21 días, con promedio de 11 días.

Las complicaciones del sarampión son: neumonía viral (causa más frecuente de muerte), neumonía bacteriana, otitis media (sobreinfección), encefalitis aguda (una cada 1000 niños) y la panencefalitis esclerosante subaguda. En los adultos las complicaciones son más frecuentes que en los niños. El sarampión suele ser leve o moderadamente grave en aquellos cuyo sistema inmunitario se encuentra debilitado por el VIH/SIDA u otras enfermedades.

En el embarazo puede provocar un aumento de abortos, mortalidad del feto y partos prematuros, otras complicaciones pueden ser de laringitis, neuropatía y encefalitis.

El bebé de una mujer que acaba de dar a luz y que cursa sarampión puede presentar sarampión congénito en los diez días siguientes al nacimiento. El sarampión congénito puede evolucionar de la simple erupción a una neuropatía severa o una panencefalitis esclerosante subaguda.

La mortalidad es más frecuente en menores de 5 años y adultos de más de 20 años.

El ser humano es el único huésped del virus, por lo cual la



fuente de infección la constituyen únicamente las personas enfermas con formas típicas o atípicas; no existen portadores sanos del virus. La contagiosidad es muy alta y abarca desde cuatro días antes hasta seis días después de la aparición del exantema. En caso de inmunodeprimidos, la excreción del virus es más prolongada. La susceptibilidad es universal en personas que no han tenido la enfermedad y no han sido vacunadas.

La inmunidad después de la enfermedad es sólida y suele durar toda la vida.

### Epidemiología

Durante el año 2013, hubo 145.700 muertes por sarampión globalmente, cerca de 400 muertes por día, a pesar de ser una enfermedad prevenible por vacunación. Estas cifras, de todos modos, muestran una reducción del 75% de las muertes entre el año 2000 y 2013 en el mundo.

El sarampión sigue siendo endémico en muchos países: las regiones de África, Mediterráneo oriental y Europa aún no han alcanzado la eliminación de esta enfermedad. La región de las Américas alcanzó el estado de eliminación en el año 2002, pero la situación en otras regiones amenaza a nuestra región que debe mantener buenas coberturas vacunales.

Antes de la implementación de la vacunación contra el sarampión en las Américas, esta enfermedad ocurría en nuestra región en ciclos epidémicos y al llegar a la edad adulta casi toda la población había presentado sarampión. La vacunación universal logró disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad y gracias a ello América fue la primera región que logró eliminarla y ya no es más endémica desde 2002. Pero desde entonces se han dado casos relacionados



con importación a partir de 2003, proviniendo la mayoría de ellos de Europa. En 2014 sucedieron en la región brotes en EE.UU., Canadá y Brasil vinculados a casos importados.

### Agente etiológico

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

### Rubéola

Es una enfermedad aguda altamente contagiosa, se caracteriza por síntomas respiratorios leves (50% de los casos son subclínicos), adenopatías, predominantemente retroauriculares, suboccipitales y cervicales, fiebre inconstante, exantema micropapular de corta duración y alteraciones sanguíneas de evolución benigna.

Su importancia en salud pública se debe a las malformaciones o abortos que ocasiona cuando es adquirida en los primeros meses del embarazo.

El síndrome de rubéola congénita (SRC) se caracteriza fundamentalmente por microcefalia, ceguera, sordera y afecciones cardíacas congénitas.

### Epidemiología

Es una enfermedad de distribución universal. Presenta un patrón de estacionalidad con mayor incidencia en los períodos de invierno y primavera. En los climas tropicales, la transmisión se incrementa en la temporada lluviosa. En países con altas coberturas de vacunación, la incidencia ha descendido



drásticamente, modificándose su patrón epidemiológico de tal manera que en la actualidad la mayoría de los casos se ven en adultos jóvenes no vacunados. Estudios serológicos han demostrado que un 10% de los adultos jóvenes no tienen anticuerpos. Desde 2009 no hay circulación endémica en los países de las Américas.

### Agente etiológico

La rubéola es producida por un virus ARN de la familia *Togaviridae* del género *Rubivirus*.

### Parotiditis

Es una enfermedad fácilmente contagiosa (se transmite por diseminación de gotitas y por contacto directo con la saliva de una persona infectada) y afecta especialmente a los escolares y adolescentes. Afecta las glándulas salivales, gónadas, páncreas y el sistema nervioso. La tumefacción de las parótidas, considerada su signo más constante, puede ser unilateral o bilateral. En general su evolución es benigna. El período de incubación es de 12 a 25 días, promedio de 18 días. En los adultos puede dar complicaciones más frecuentemente como orquitis, ooforitis, mastitis y meningitis. La pancreatitis y la encefalitis son complicaciones excepcionales. La inmunidad que otorga la infección dura toda la vida.

### Epidemiología

Es una infección endémica de distribución universal con brotes epidémicos cada dos a cinco años. Predomina en los escolares y personas jóvenes con máxima incidencia entre los 5 y 25 años de edad; es excepcional en adultos mayores.

En los países en los que se ha llevado a cabo una vacuna-



ción a gran escala, la incidencia se ha reducido de manera espectacular.

### Agente etiológico

El virus de la parotiditis es clasificado como un rubalavirus de la familia *Paramyxovirus* cuyo reservorio es la persona enferma.

### Vacunas disponibles

#### Tipos y composición de las vacunas trivalente

Están 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 85-90%) 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

Si no se documenta antecedente de recepción previa de dos dosis de vacuna en la infancia, 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.
- Dos dosis (con intervalo mínimo de treinta días) a personas sin vacunación previa.

#### **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.



### Tipos y composición de las vacunas trivalentes

Nombre Comercial	Laboratorio	Cepa	Cepa	Cepa	Excipientes
MMR®	Aventis Pasteur MSD	Edmonston atenuada por Enders, 1000 TCID50	Jeryl-Lynn, 20.000 TCID50	Wistar RA27/3, 1000 TCID50	Neomicina, albúmina humana y gelatina hidrolizada. Contiene restos de proteínas de huevo
Priorix®	GlaxoSmithKline	Schwarz, 1000 TCID50	RIT 4385 (derivada de la cepa Jeryl-Lynn), 15.000 TCID50	Wistar A.27/3, 1000 TCID50	Neomicina, albúmina humana. Contiene restos de proteínas de huevo

### Tipos y composición de las vacunas bivalentes

Nombre Comercial	Laboratorio	Cepa	Cepa	Cepa	Excipientes
Moruvira-ten®	Berna Biotech	Edmonston-Zagreb19, 1000 TCID50		Wistar RA27/3, 1000 TCID50	Albúmina humana y lactosa

Ante un brote o caso importado se recomienda la administración de una dosis a los contactos en las primeras 72 horas.

Se administran vía subcutánea en el área inferior externa de la región deltoides.

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.

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);
- 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);
- encefalitis: la evidencia actual no es adecuada para aceptar la relación causal. Encefalopatía en un caso cada dos millones de dosis;
- síndrome de Guillain-Barré: los estudios recientes han demostrado que esta asociación no existe;
- autismo y enfermedad inflamatoria intestinal: la evidencia actual demuestra que no hay asociación entre la vacuna SRP y estas enfermedades.

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 hidrolizada, 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  $\geq 200$  CD4/mm<sup>3</sup>. 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 leu-



ceia en remisión, no inmunes al sarampión, deben recibir la vacuna tres meses después de la quimioterapia.

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 colocación de la vacunación. 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.

Los pacientes sometidos a tratamiento de la tuberculosis no han experimentado exacerbaciones de la enfermedad cuando han sido inmunizados con vacunas de virus vivos de sarampión. Hasta la fecha, no se han publicado estudios sobre el efecto de las vacunas de virus de sarampión en pacientes con tuberculosis no tratada.

En pacientes en que sea necesario practicar una prueba de tuberculina (Mantoux), esta debe realizarse antes de la vacunación o de manera simultánea con la vacuna, pues se ha reportado que la vacuna SRP causa una disminución temporal de la sensibilidad de la tuberculina. Esta anergia dura-



ría aproximadamente seis semanas, por lo cual no debería realizarse la prueba en este tiempo para evitar tener resultados falsos negativos.

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.

Los salicilatos deben evitarse por seis semanas posteriores a la vacunación, pues está descrito el síndrome de Reye por el uso de salicilatos durante la infección natural por virus varicela.



## 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. 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, la cual ocurre con más frecuencia en regiones tropicales. 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. Pero se siguen sucediendo brotes y hay un corrimiento de los casos hacia los adolescentes y adultos que tienen mayor riesgo de enfermedad severa. Los niños que presentan varicela luego de vacunados presentan cuadros muy leves, difíciles de diagnosticar pero igualmente contagiosos para sus pares y adultos. Es por esto que muchos países están incorporando una segunda dosis al esquema vacunal de los niños y que se justifica la vacunación de los adultos en países con vacunación universal de los niños.

## Vacunas disponibles y sus características

Es una vacuna viva atenuada.

Todas las vacunas 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.

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%.

Solamente es para uso subcutáneo. 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.

## 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.

## 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.

Tienen especial indicación de vacunación los 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/ mm<sup>3</sup>.
- 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 antivaricela 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 antivariçela zóster.

## 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. No se aconseja aplicarla en los tres meses previos a la concepción.

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  $\text{mm}^3$  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.

Fue descrita infección diseminada en un paciente con síndrome de Down.



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.

Se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas, en diferentes sitios de inyección. En caso de administrar la vacuna contra la varicela con alguna otra que contenga sarampión, esto debe ser hecho simultáneamente o cuatro semanas después.



## 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 20 y 30% en mujeres de 15 a 24 años y decrece con la edad. 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 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 y según datos estadísticos de la OMS, cada año treinta millones de personas en el mundo padecen verrugas genitales. Aunque benignas, requieren tratamientos costosos, en su mayoría dolorosos, y suelen recurrir. Los genotipos más frecuentes son el 6 y el 11. El otro gran grupo, denominado 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**

Se han desarrollado dos vacunas para la prevención primaria de la infección por VPH: la vacuna cuadrivalente (VPH4) contra los tipos 6, 11, 16, 18 y la bivalente (VPH2) contra los tipos 16 y 18.

Ambas vacunas son recombinantes purificadas no infecciosas. Se elaboran a partir de la proteína principal de la cápside (L1) de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH para la vacuna cuadrivalente, y 16 y 18 para la bivalente. Las L1 se sobreexpresan en células huéspedes 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 Cuadrivalente	Vacuna Bivalente
Tipos incluidos	6–11–16–18	16–18
Dosis en mg	20/40/40/20	20/20
Tecnología para producir VLP	Hongo: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Insecto, vector baculovirus
Adyuvante	Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo 225 mg	AS04 mezcla de sales de aluminio más el monofosforil lípido A, hidróxido de aluminio 500 mg

## 2

### Vacuna cuadrivalente. Características

- Altas tasas de seroconversión entre 9 y 45 años.
- Persistencia de anticuerpos al menos por 9 años.
- Inducción de fuerte memoria inmunológica con una dosis suplementaria.

### Eficacia en mujeres entre 16 y 26 años

- 98,2% para evitar neoplasias cervicales intraepiteliales grado 2-3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical producidos por los genotipos 16 y 18 en población no previamente expuesta.
- 100% para la prevención de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) y neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) por los serotipos 16 y 18.



- 99% (96,2% y 99,9%) en la prevención de verrugas genitales en población no previamente expuesta.
- 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 o una enfermedad más severa fue del 44%.

### 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 90,5% en población no previamente expuesta a enfermedad relevante.

### Eficacia en hombres entre 16 y 26 años

- 89,4% para prevenir verrugas genitales en hombres no previamente expuestos a la enfermedad.
- Reducción de un 78% 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.

Se ha aprobado esta vacuna para prevención del cáncer anal para mujeres y hombres de 9 a 26 años.

### Vacuna bivalente: características

- Altas tasas de seroconversión en mujeres de entre 9 y 55 años y en varones de entre 10 y 18 años.
- Persistencia de altos títulos de anticuerpos al menos durante los nueve años posteriores a su aplicación en mujeres de entre 15 y 25 años.

### Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

- 92,9% para la prevención de NIC2, NIC3, adenocarcinoma in situ o cáncer en población no previamente expuesta.
- 91,2% para la prevención de infección persistente a los 12 meses.
- 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 NIC2 o una enfermedad más severa fue del 30,4%.

### Eficacia en hombres

Los estudios están en fase de desarrollo.

### Protección cruzada

- Ambas vacunas mostraron alguna protección cruzada (infección persistente o lesiones) contra algunos genotipos no vacunales en población *naïve* utilizando tres dosis de vacuna:
  - VPH4: eficacia VPH31,
  - VPH2: eficacia contra VPH31-33 y 45,
  - poca eficacia en ambas vacunas contra VPH52 y 58.
- VPH2: mayor eficacia contra VPH31-33 y 45 en todos los objetivos y mayor inmunogenicidad contra todos los genotipos, no siempre significativa.
- Disminución de la eficacia (de ambas vacunas) cuando se excluye la coinfección con los genotipos 16 y 18.
- La eficacia con VPH2 contra genotipos no vacunales difiere en los estudios, y puede deberse a pérdida de eficacia en el tiempo u otras causas.

Ambas vacunas son profilácticas, no hay evidencias de que aplicadas en presencia de enfermedad o infección por



un determinado tipo vacunal de VPH alteren el curso de esta.

Los estudios de impacto posvacunación demostraron una reducción en la prevalencia de VPH a nivel poblacional y de lesiones precancerosas en mujeres menores de 24 años. También, años después de la aplicación de VPH4 se documentó un descenso importante de verrugas genitales en varios países, dependiendo del nivel de cobertura vacunal. (En Australia hubo descenso de 93% con una cobertura de tres dosis en 73% de la población objetivo). Estos datos avalan aún más la incorporación de estas vacunas a los calendarios nacionales de inmunización de nuestros países.

### Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los estudios clínicos han sido cefaleas, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria, fiebre y reacción local en el abdominal, mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria, fiebre y reacción local en el sitio de aplicación como dolor, enrojecimiento y tumefacción. Luego de la implementación de ambas vacunas en diversos programas de vacunación universal en Norteamérica, Europa y Australia, se ha documentado su amplia seguridad en millones de dosis administradas. Inclusive en un estudio de seguimiento de más de 26.000 mujeres no se evidenció aumento en el índice de abortos espontáneos.

### 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 la vacuna bivalente o cuadrivalente 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 cuadrivalente a varones entre 9 y 26 años de edad (especialmente a partir de los 11 años).

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, prioritariamente niñas entre 9 y 13 años, previo al inicio de sus relaciones sexuales.

### 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. Por el momento no hay datos suficientes que avalen su uso en embarazadas.

### Dosis y vías de administración

Ambas vacunas se administran en esquema de tres dosis por vía intramuscular en el deltoides. La vacuna cuadrivalente se aplica con esquema de 0, 2 y 6 meses. La vacuna bivalente se aplica con esquema de 0, 1 y 6 meses. Cuando la serie de estas vacunas se interrumpe por cualquier longitud de tiempo, puede ser continuada sin necesidad de recomenzar la serie de vacunación. Esta debe completarse con el mismo producto, ya que no son intercambiables.

### Esquemas alternativos

En abril de 2014, el SAGE recomendó el uso de esquemas de dos dosis de las vacunas contra el VPH en mujeres adoles-



centes, basado en estudios de seguridad e inmunogenicidad. 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.

Específicamente, recomienda un esquema de dos dosis con un intervalo mínimo de seis meses entre dosis para las mujeres menores de 15 años de edad. Esto aplica también para las mujeres 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.

**El esquema de 3 dosis (0, 1 o 2 y 6 meses) sigue siendo recomendado para mujeres menores de 15 años de edad (cuando se inicia la serie de vacunación) y en personas inmunocomprometidas de todas las edades, incluidas las personas que viven con una infección por VIH.** Estas recomendaciones de esquema se aplican a la vacuna bivalente y tetravalente. Esta nueva estrategia permitiría optimizar recursos y ampliar la población objetivo en muchos países de América Latina.

## Revacunación

No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo.

## Inmunización en situaciones especiales

### Embarazo y lactancia

Ninguna de las dos 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.

### Inmunosupresión

VPH4 y VPH2 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. Para las mujeres y hombres inmunocomprometidos, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) recomienda la vacunación sistemática con la vacuna bivalente (mujeres) o cuadrivalente (hombres y mujeres) hasta los 26 años para aquellos que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la serie de tres dosis.

### Hombres que practican sexo con otros hombres

Los hombres que practican sexo con otros hombres (HPH) corren mayor riesgo de infección con tipos VPH6, 11, 16 y 18 y enfermedades asociadas, incluidas las verrugas genitales y el cáncer anal. Para los HPH, ACIP recomienda la vacunación sistemática con VPH4 hasta la edad de 26 años para aquellos que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la serie de tres dosis.



## Conservación y presentación

Ambas 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.

La vacuna cuadrivalente se presenta en vial como monodosis y contiene 0,5 ml, y la bivalente se presenta en jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión).

## Novedades

El 10 de diciembre de 2014, la FDA aprobó la vacuna nonavalente (genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), que ha demostrado una respuesta inmunogénica no inferior a la respuesta inmunogénica de la VPH4, y una protección del 97% contra las enfermedades relacionadas con los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 de VPH. Esto contribuirá a cubrir el 90% de los cánceres cervicales en la mujer.



# 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)				1 dosis
VPH Mujeres (5)	3 dosis	Considere 3 dosis		
VPH hombres (6)	3 dosis			
SRP (7)	1–2 dosis			
Antineumocócica PPSV23, PCV13 (8)	Según FR PPSV23 o esquema combinado (PCV13 + PPSV23)		Según FR PPSV23 o esquema combinado (PCV13 + PSV23)	Esquema combinado (PCV13 + PPSV23)
			Sin FR conocidos. Considere PCV13	
Antimeningocócica (9)	2 dosis ≤16 1–2 dosis 17 a 21	1–2 dosis		
Hepatitis A (10)	2 dosis			
Hepatitis B	3 dosis	3 dosis si FR y susceptible		
Fiebre amarilla (11)	1 dosis en zonas endémicas y viajeros no vacunados			Considere 1 dosis en zonas endémicas y viajeros no vacunados. Precaución
	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 Rubeola 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: 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, en pacientes en los que se prevee inmunosupresión antes de la inmunosupresión, personal de salud, personal que trabaja con niños. Contraindicada en pacientes inmunosuprimidos severos.
- 4) Zóster: recomendar preferentemente a partir de los 60 años en pacientes con historia de varicela. Recordar que está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos severos.
- 5) VPH: aplicar la vacuna bivalente o cuadrivalente en mujeres. Aunque hayan presentado infección previa, las mujeres pueden beneficiarse de la vacunación.
- 6) VPH: la vacuna cuadrivalente está recomendada en varones.
- 7) SRP o SR: 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, oncológi-

cos, hematooncológicos, asplenia, tratados con corticoides altas dosis o biológicos, trasplantados, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, fístula de líquido céfalo raquídeo, 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.

### 3

- b) Pacientes de 11 a 50 años con otros factores de riesgo (fumador, asmático, EPOC, alcoholismo, patología cardiovascular, diabetes): PPSV23 o PCV13 + PPSV23 6–12 meses después (mínimo entre dosis 8 semanas).

El uso del esquema secuencial con PCV13 está sujeto a la aprobación y disponibilidad de esta vacuna en cada país

- c) Pacientes de 50 a 59 a con factores de riesgo proceda como en a o b.

Pacientes de 50 a 59 a sin factores de riesgo conocidos para enfermedad neumocócica invasiva considere vacunación antineumocócica PCV13.

- d) Paciente mayor a 60 a: PCV13 + PPSV 23 . 6–12 meses después (mínimo entre dosis 8 semanas). Si ya fue vacunado con PPSV23 esperar 12 meses para colocar PCV13



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

- 9) Antimeningocócica: universal de 11 a 21 años para quienes no la hayan recibido previamente.

Preferentemente: administrar una dosis a adolescentes de 11–12 años, con un refuerzo a los 16 años.

Alternativas: si la dosis primaria fue a los 12–15 años administrar una dosis a la edad de 16–18 años.

Las personas que reciban su primera dosis a los 16 años o después, no necesitan refuerzo a no ser que presenten factores de alto riesgo como asplenia o deficiencia del complemento, en cuyo caso deberán recibir dos dosis

Posteriormente administrarla sólo si presentan factores de riesgo: asplenia, condiciones de hacinamiento, viajes a zonas de endemia, deficiencia persistente de componentes del complemento (por ejemplo, C5–C9, properidín, el factor H, D), laboral (microbiólogos).

Administrar dos dosis a pacientes con asplenia o déficit del complemento. De lo contrario administrar una dosis. Los pacientes con asplenia o déficit del complemento o aquellos que persisten en situación de riesgo deben ser revacunados cada 5 años.

- 10) Hepatitis A: considerar endemicidad para vacunación universal de pacientes sin hepatitis A previa y sin vacunación previa. Especialmente indicada en pacientes con factores de riesgo. Ver capítulo correspondiente

- 11) Fiebre amarilla: se recomienda administrar una dosis a los adolescentes o adultos que viven o viajan a zonas de endemia y que no la han recibido previamente en la infancia. Está contraindicada en personas inmunodeprimidas



severas. Precaución en mayores de 60 años: balancee el riesgo de adquirir la enfermedad versus el riesgo potencial de eventos adversos. Vea el capítulo correspondiente. Embarazadas y durante la lactancia: contraindicada a no ser en países con endemia o durante epidemias en cuyo caso se debe balancear riesgo–beneficio.

# 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 antitetánica, pueden aplicarse durante el embarazo o antes de este. 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 de la triple viral. En caso de tener que aplicar la vacuna contra tétanos-difteria, se prefiere la vacuna triple bacteriana acelular (difteria, tétanos y tos ferina), ya que, en la actualidad, muchas personas han perdido los anticuerpos contra la tos ferina o coqueluche, que puede ser grave en los recién nacidos o durante los primeros meses de vida del niño.

Es importante realizar un análisis de sangre y dosar anticuerpos contra la rubéola para saber si la mujer en edad de embarazarse tuvo o no la enfermedad. Si el resultado es negativo, debe recibir la vacuna un mes o más antes del inicio del embarazo. También es útil la determinación de anticuerpos contra el sarampión, la varicela y la hepatitis B para vacunarse antes del embarazo si no está protegida contra estas infecciones.

Debe transcurrir un mes entre la aplicación de las vacunas contra rubéola y varicela y el inicio de la gestación. En el caso de las vacunas contra la hepatitis B y la antidiftérica-antitetánica, no hay restricciones para 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 muertes por coqueluche son en bebés menores de 6 meses, se sugiere vacunar con dTpa a todas las mujeres embarazadas (si no la han recibido previamente) a partir de la semana 20 de gestación. Los bebés cuyas madres fueron vacunadas en



el embarazo tienen concentraciones de anticuerpos elevados que los protegería contra la enfermedad en los primeros meses de vida, si bien no está claro el nivel de anticuerpos que se considera protector. En octubre de 2012, la ACIP aprobó la recomendación de revacunar con dTpa en cada embarazo. La periodicidad de la vacunación (en cada embarazo o en cada embarazo cada tres a cuatro años) se debe considerar según el período intergenésico de cada país y la situación epidemiológica local.

### **Vacuna antitetánica-antidiftérica (doble adultos) (dT)**

Las mujeres embarazadas que nunca recibieron la vacuna antitetánica, o que no completaron el esquema, deben recibir una serie de 3 dosis de dT (meses 0, 1 y 6) o las dosis faltantes para completar el esquema. Actualmente, para proteger además contra la tos ferina, una de las dosis se reemplaza 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 trivalente (VII3) es segura y puede aplicarse durante cualquier trimestre del embarazo. Está indicada siempre para toda mujer que curse su embarazo en época de gripe estacional. 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, es útil porque el bebé no puede recibir la vacuna antigripal, y esta enfermedad suele ser grave en esa edad. Los estudios clínicos mostraron una efectividad de la vacuna entre 40 y 91% para proteger al bebé de infecciones respiratorias por influenza.

La vacuna antigripal a virus vivo atenuado (LAIV4) está contraindicada en el embarazo.

### 3

## Otras vacunas recomendadas en embarazadas con factores o situaciones de riesgo

### 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 industria de alimentación o viajantes a lugares de alta endemicidad.

La vacuna está indicada en el caso de profilaxis posexposición. 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 contra hepatitis B

Puede administrarse en cualquier momento del embarazo. Es conveniente conocer la serología en las embarazadas, cuando es positiva (Hbs Ag+) el recién nacido debe recibir la primera dosis de la vacuna en las primeras 12 horas de vida y adicionalmente 0,5 ml de inmunoglobulina anti hepatitis B antes del séptimo día de nacido.

### 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 está recomendada en mujeres embarazadas con enfermedades que aumenten el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva.

### Vacuna de fiebre amarilla

La seguridad de la vacuna contra fiebre amarilla durante el embarazo no ha sido bien establecida. Debe solamente administrarse si la mujer no puede evitar un viaje a regiones con riesgo elevado de adquirir la infección. Los niños que nacen de mujeres embarazadas vacunadas deben ser monitoreados por la posibilidad de que presenten efectos adversos o alteraciones congénitas.

## 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.

## 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.

Estudios actuales sugieren que la inmunización postparto con dTpa no es eficaz en la reducción de tos convulsa en infantes de 6 meses o menos. Idealmente, las embarazadas deben recibir dTpa durante la gestación para contribuir a prevenir hospitalizaciones y muertes en menores de 6 meses. Actualmente, la única indicación de indicar dTpa en postparto es si nunca recibió previamente la vacuna.

Las puerperas 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
HPV (1)	Contraindicada	Si corresponde
Triple viral (sarampión, paperas y rubéola)	Contraindicada	Si corresponde
Hepatitis A	A ser considerada en situaciones de riesgo especiales: epidemiología local, brotes o viajes de riesgo	Si corresponde
Hepatitis B	Recomendada	Si corresponde
Hepatitis A y B	A ser considerada en situaciones de riesgo especiales: epidemiología local, brotes o viajes de riesgo	Si corresponde
Vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina acelular (coqueluche)	dTpa en cada embarazo (independientemente de historia de vacunación dT previa)	Recomendada si nunca ha recibido dTpa
Varicela	Contraindicada	Si corresponde
Influenza (gripe)	Recomendada	Recomendada
Fiebre amarilla	En general contraindicada. Debe ser considerada en situaciones en que el riesgo de la enfermedad sea mayor que el riesgo de la vacuna	Contraindicada en la lactancia hasta los 6 meses
Meningocócica conjugada	A ser considerada en situaciones de riesgo especiales: viajes de riesgo o brotes	Si corresponde



VACUNAS	EMBARAZADA	PUÉRPERA
Neumocócica polisacárida o conjugada	A ser considerada en presencia de factores de riesgo	Si corresponde

(1) HPV.

Sin evidencia aún de seguridad fetal. El embarazo no es la mejor oportunidad para indicar esta vacuna

# 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/mm<sup>3</sup>.

### 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  $200/\text{mm}^3$  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.

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.

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

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  $\mu$ g en lugar de 20  $\mu$ g). Es recomendable evaluar anualmente 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

### Papilloma virus

Indicada para varones y mujeres de 9 a 26 años, dado el mayor riesgo de cáncer de cuello uterino y cáncer anal en las personas con VIH que en la población general, según evidencia disponible. Preferentemente, en etapas iniciales de la infección por VIH o luego de iniciada la terapia antirretroviral.

### Varicela

Indicada en los adultos susceptibles no vacunados con población linfocitaria mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>. Se sugiere realizar

serología previamente para confirmar susceptibilidad (IgG para varicela zóster negativo).

### Zóster

Indicada en los adultos susceptibles, de 50 años de edad o más, no vacunados con población linfocitaria mayor a 200 cel/mm. Se sugiere realizar serología previamente y administrar a quienes tengan IgG para varicela zóster positivo.

### Vacunación de adolescentes y adultos con VIH

Vacuna	
Influenza inactivada	<b>Recomendada</b> anual
dT	<b>Recomendada</b> cada diez años
dTPa	<b>Recomendada</b> en los embarazos
Antineumocócica	<b>Recomendado</b> esquema combinado (PCV13+PPSV23)
Hepatitis B*	<b>Recomendada</b> si susceptible
Hepatitis A	<b>Recomendada</b> si susceptible y situación de riesgo
Papilloma virus (VPH)	<b>Recomendada</b> a mujeres y varones de 9 a 26 años
Varicela	<b>Contraindicada</b> con <200 CD4 <b>Recomendada</b> si >200 CD4 y susceptible
Zóster	<b>Contraindicada</b> con <200 CD4 <b>Recomendada</b> si >200 CD4 y presentó varicela
Sarampión, rubéola y paperas (SRP)	<b>Contraindicada</b> con <200 CD4 <b>Recomendada</b> si >200 CD4 y no presentó la enfermedad ni recibió dos dosis de SRP.
Fiebre amarilla	<b>Contraindicada</b> si <200 CD4 <b>Recomendada</b> si >200CD4 y vive o viaja a zona endémica



## 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	<b>Contraindicada</b>	Puede recibirla si es menor a 60 años
Poliomielitis inactivada	Puede recibirla	Puede recibirla
Poliomielitis oral	<b>Contraindicada</b>	<b>Contraindicada</b>
Tifoidea oral	<b>Contraindicada</b>	<b>Contraindicada</b>
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	<b>Contraindicada</b>	Puede recibirla

## 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 infecciosas. Esto es debido a que los pacientes presentan comorbilidades, reciben terapia inmunosupresora y 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 los dos a seis primeros meses pos-TOS es el periodo de mayor inmunosupresión, se recomienda recomenzar con las vacunaciones después.

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.

### 3

#### **Vacuna antiinfluenza**

La influenza puede ser más grave en el receptor de TOS. Además se asocia a disfunción del injerto y rechazo.

La vacuna antiinfluenza es menos eficaz en los trasplantados que en los inmunocompetentes. 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. 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 de 70% de los pacientes trasplantados vacunados con vacuna antiinfluenza presentaban títulos protectores de anticuerpos.

El receptor de TOS debe ser vacunado en el momento en que cada país realiza la campaña de vacunación a partir de



un mes luego del trasplante, dado que se trata de una vacuna estacional y pueden perderse oportunidades de vacunar si se espera el período habitual postrasplante.

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.

### **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 mostraron una tendencia a mayor respuesta inmunológica con la vacuna PCV7 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.

Si no se administró antes del trasplante, se debe administrar luego de dos a seis meses.

### **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 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 ug fue de 74,5%.

La dosis indicada en el paciente en hemodiálisis o trasplantado es el doble que la del paciente sano, 40 ug 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.



## Vacuna antivariicela

El 90% de los receptores de TOS 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. Sin embargo, aún falta evidencia y la vacuna no se recomienda luego del trasplante.

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.

## Vacuna papiloma virus

Algunos estudios indican hasta veinte veces mayor riesgo de cáncer de cuello de útero, vaginal, anal y orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano (HPV) y verrugas

anogenitales en los receptores de trasplante de órgano sólido. 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 administrar la vacuna cuadrivalente o bivalente a mujeres de 9 a 45 años y la cuadrivalente a los hombres 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.

Se aconseja recibir la vacuna lo más tempranamente posible en los candidatos a TOS, y en los trasplantados, preferentemente antes del trasplante y continuar con el tamizaje anual con PAP cervical.

### 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 reciban la polio inactivada.



En cuanto a la vacuna antirrotavirus, también existe riesgo de contagio por las materias fecales del niño, por lo que es aconsejable que no haya contacto estrecho 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 concurran 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 no inmunes.

VACUNA	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Gripe inactivada	Indicada anual	Indicada anual
Gripe viva atenuada	<b>Contraindicada</b>	<b>Contraindicada</b>
PPV23 y PCV13	Una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 a las ocho semanas	Una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPV23 a las ocho semanas
Hepatitis B	Indicada	Indicada
Hepatitis A	Indicada en hígado u otros FR	Indicada si FR
Varicela	Indicada si anticuerpos negativos	<b>Contraindicada</b>



VACUNA	PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Zóster	Indicada si anticuerpos positivos	<b>Contraindicada</b>
Td	Indicada	Indicada
Fiebre amarilla	Si viaja o vive en zona endémica, excepto en hepatopatía severa	<b>Contraindicada</b>
Rabia	Indicada si exposición	Indicada si exposición
VPH	Indicada en mujeres de 9 a 45 años y en hombres de 9 a 26	Indicada en mujeres de 9 a 45 años y en hombres de 9 a 26
Antimeningocócica	Si tiene indicación	Si tiene indicación

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. REBAGLIATTI

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 uno a diez 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 trasplantes de precursores hematopoyético (TPH). El 100% de los receptores de trasplante alogénico tiene niveles no protectores de anticuerpos de tétanos y polio, y 90% para neumococo luego de dos años post-trasplante, 60 a 75% para difteria y *Haemophilus influenzae* tipo b al año pos-TPH alogénico. En receptores de TPH autólogo, apenas 20-50% tiene valores no 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:

1. vacunas al receptor del trasplante,
2. vacunas al donante,
3. vacunas al grupo familiar y contactos cercanos.

### 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 postrasplante. 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 el momento más precoz para lograr recuperar la inmunidad específica de las enfermedades inmunoprevenibles. Se deben considerar medidas adicionales para mejorar la adherencia a los esquemas de vacunas como tarjetas, llamados u otros, ya que no es infrecuente el retraso o pérdida de algunas dosis de vacunas.

Los receptores de TPH deberían recibir vacunas antitetanos, difteria, *Bordetella pertussis*, poliomielitis, hepatitis B, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo 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 pos-TPH a partir del sexto mes, con frecuencias mensuales o bimensuales las primeras tres dosis y con refuerzo a los 18 meses. Alternativamente, la segunda dosis en adelante puede ser DT o dT. Cada diez años se debe administrar un refuerzo.

### Poliomielitis

Existen estudios que demuestran la efectividad y seguridad de la vacuna inactivada contra la poliomiélitis en pacientes pos-TPH, con la misma inmunogenicidad cuando se administra a los seis o a los 18 meses. Por lo tanto, se debe iniciar al sexto mes, algunos señalan que podría iniciarse al tercero, repetir mensual o bimensualmente las primeras tres dosis y un refuerzo a los 18 meses.

### Hepatitis B

Indicada en aquellos que son negativos para antígeno de superficie y anticuerpo anticore. Pero también se debe considerar en aquellos pacientes que presentan anticuerpos anticore positivos por el riesgo de seroconversión reversa post-trasplante.

La vacuna puede iniciarse a partir del sexto mes, se indi-



ca un total de tres dosis y es posible verificar la inmunidad midiendo los anticuerpos antiantígeno de superficie. En caso de no alcanzar el nivel  $\geq 10$  mUI/ml, se puede repetir esquema de vacunación con dosis estándar o doble dosis.

### **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 alogénicos vs. autólogos (12,20 vs. 4,60/1000 trasplantes), así como es mayor en pacientes que presentan EICH vs. aquellos que no desarrollan EICH (18,85 vs. 8,25/1000 trasplantes).

Existen dos vacunas contra el neumococo, la conjugada 13 valente (PCV13) y la polisacárida 23 valente (PPSV23). Por años, la indicación fue la PPSV23 al año pos-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 PCV13 para las tres primeras dosis y una cuarta dosis de PPSV23 al año, basado en que se ha demostrado que la dosis de PPSV23 aumenta la respuesta a los serotipos incluidos en la conjugada y 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 tres y seis meses pos-TPH en base a estudios que ava-



lan 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 tres dosis a partir del sexto mes.

### Influenza

Desde los seis meses y cada año, los pacientes pos-TPH deben recibir la vacuna antiinfluenza inactivada. En caso de que hubiese sido vacunado entre los cuatro y seis meses postrasplante, debería administrarse una segunda dosis separada por cuatro semanas. La eficacia clínica promedio de la vacuna se ha estimado en 80%, siendo menor a menor respuesta inmune por drogas o fase de recuperación pos-TPH.

### Varicela

La inmunidad a varicela zóster se pierde pos-TPH, y resultan frecuentes 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 pos-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 de que se identifique algún susceptible. La recomenda-

ción más reciente de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), 2013, incluye su prescripción en adultos seronegativos, cumplidas las condiciones enumeradas más arriba de recibir dos dosis a partir del mes 24 pos-TPH.

### 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 antimeningocócica 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 antimeningocócica C conjugada a partir del sexto mes.

A futuro se requerirán datos de seguridad e inmunogenicidad de las nuevas vacunas anti meningocócicas conjugadas tetravalentes en estos pacientes; por ahora no hay datos suficientes para recomendarlas.

### Otras vacunas

Las vacuna de hepatitis A y virus papiloma humano (VPH), pueden ser indicadas pos-TPH, si bien no existe mayor información respecto a su inmunogenicidad. Considerando la prevalencia de hepatitis A, pueden incluirse en el esquema de vacunación dos 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 pos-TPH en hombres y mujeres menores de 26 años.



La vacuna antirrábica también puede ser usada; sin embargo, si la indicación es preexposición debería ser después de 12 a 24 meses pos-TPH.

En relación a la vacuna antisarampión, rubeola y parotiditis, también deben recibirla aquellos seronegativos para sarampión. En consideración de que se trata de una vacuna viva, solo debe administrarse después de haber logrado la inmunorreconstitución postrasplante, por lo que habitualmente se recomiendan dos dosis después de los 24 meses, en ausencia de EICH 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 pos-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 la vacuna de fiebre amarilla existe poca información, eventualmente podría administrarse según requerimiento por viaje o residencia en área endémica, pero nunca antes de los 24 meses postrasplante, ni con enfermedad de injerto contra hospedero 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 postrasplante.

**Esquema de calendario de dosis de vacunas recomendadas pos-TPH**

Vacuna	Meses												
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	18	24	
dTpa				x		x		x				x	
Poliomielitis inactivada				x		x		x				x	
Hepatitis B				x	x						x		
S pneumoniae*	x		x		x						x		
H. influenzae tipo b				x		x		x					
Influenza				x									
Varicela** a, c													x
Meningococo**				x							x		
Hepatitis A**				x							x		
Papiloma humano**d											x		
Rabia***b,d													x
Sarampión-rubeola-parotiditis** a, c													x
Fiebre amarilla*** a													x

\* Tres primeras dosis conjugada, cuarta dosis polisacárida

\*\* A considerar

\*\*\* Según necesidad

a En seronegativos (sarampión y varicela), sin inmunosupresores y sin EICH

b Preexposición

c Completar dos dosis

d Primera dosis calendario, las dosis siguientes según estándar habitual



## 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 recomendar la vacuna contra la influenza estacional y en aquellos susceptibles a varicela, sarampión, rubeola 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 entre quien recibe vacuna de rotavirus y el paciente postrasplante.

## Asplenia

J. V. OSORIO

El bazo 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 IgM e IgG tras la remoción del órgano, con incapacidad para responder adecuadamente a las infecciones producidas principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

3

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).

El riesgo de sepsis catastrófica y de muerte por esta causa en el paciente esplenectomizado es 50 y 600 veces más alto respectivamente que en la población general.

*Streptococcus 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, es responsable de 80% de la infecciones



invasivas por *H. influenzae*. Los individuos hipoesplénicos tienen mayor riesgo de presentar infecciones invasivas por este microorganismo, aunque en menor proporción que *S. pneumoniae*. 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 19.680 pacientes esplenectomizados de 78 estudios con un periodo de seguimiento promedio de siete 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 posesplectomía, 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 veinte 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 con riesgo de infección invasiva por neumococo 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 frente a PCV7. En un estudio realizado en Reino Unido, por ejemplo, se incluyeron 111 pacientes mayores de 4 años, con edad media de 54 años, y de 29 años al momento de la esplenectomía. Se observó un incremento significativo en las concentraciones geométricas promedio de anticuerpos frente a los serotipos incluidos en PCV7 posterior a la inmunización con esta, con respecto a los que recibieron PPV23.

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, presentes en la PPV23.

### 3

En los adultos mayores de 19 años con asplenia funcional o anatómica que no hayan recibido ninguna de estas vacunas, se recomienda la aplicación inicial de una dosis de PCV13 seguida a las ocho semanas por una dosis de PPV23. La segunda dosis de PPV23 se administrará cinco 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 cinco años de la última dosis.

No hay contraindicación para recibir la vacuna 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 esta.

La inmunización de estos pacientes sigue unos principios esenciales. En los casos de remoción quirúrgica del bazo, de ser posible la primera dosis de la vacuna debe ser aplicada



dos semanas antes del procedimiento y 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 proporciona a los pacientes adultos asplénicos protección a largo plazo; de allí que deba administrarse una sola dosis independiente del tiempo transcurrido desde la esplenectomía (aunque preferiblemente dos semanas antes) y de la disponibilidad para la determinación de anticuerpos.

### **Vacuna antimeningocócica**

Los adultos con asplenia no inmunizados previamente para meningococo deben recibir dos dosis de vacuna conjugada MenACWY, separadas una de la otra al menos dos meses, y ser revacunados cada cinco años.

### **Vacuna contra influenza**

Por el riesgo de 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.



## Inmunizaciones en pacientes oncológicos y hematooncológicos

M. E. GUTIÉRREZ, R. TERÁN

Los pacientes con cáncer están en 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 de que pueden presentar respuestas disminuidas a las vacunas y que algunas de ellas —las vacunas atenuadas— representan riesgos.

### Inmunizaciones 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 sean 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 antilinfocitos B.

## Vacunas 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. De las presentaciones disponibles deben utilizarse las vacunas inactivadas. Están contraindicadas las vivas atenuadas. 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 catorce días previos al inicio de la quimioterapia o tres 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.

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*. Ambos tipos de vacunas disponibles son inactivadas: la que incluye 23 polisacáridos capsulares neumocócicos purificados (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 PCV13 o PPSV23, deben recibir primero una dosis de PCV13, seguida de una dosis de PPSV23 al menos ocho 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.

### 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. 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.

### Vacuna contra el virus del papiloma humano

Está indicada en pacientes no inmunizados hasta los 26 años de edad; más de catorce días antes de la quimioterapia o tres meses después de esta. Las dos vacunas disponibles actualmente son producidas con tecnología de DNA recombinante.

### Vacuna antipoliomielítica

La vacuna antipoliomielítica oral es una vacuna viva atenuada y está contraindicada en los pacientes oncológicos y en sus convivientes. Aquellos pacientes oncológicos que no hubieran recibido la serie primaria de vacunación contra polio cuando eran inmunocompetentes, pueden ser vacunados con la vacuna de polio inactivada (parenteral). Aunque no puede garantizarse una respuesta inmune protectora, aplicada tres meses después de la quimioterapia, la vacuna puede conferir algún grado de protección. Los contactos cercanos de estos pacientes que requieran vacunación solo deben recibir la vacuna inactivada.

### Vacunas recomendadas en algunos pacientes

1. **Vacuna contra virus de la hepatitis A:** si bien los pacientes inmunosuprimidos no se encuentran entre los grupos de riesgo para adquirir esta infección, la inmunización debe considerarse si coexisten algunos de los factores reconocidos o bien si se reside o se viaja a un área de alta endemicidad. Por ser vacunas inactivadas no se requiere de ninguna precaución especial en personas con cáncer, pero la respuesta puede ser subóptima. Para procurar una mejor respuesta, se recomienda aplicar la vacuna

hasta dos semanas antes del inicio de quimioterapia o tres meses después de concluida.

2. **Hepatitis B:** el paciente oncológico no se encuentra en mayor riesgo de adquirir hepatitis B a menos que además concurren en él otras condiciones predisponentes detalladas en otra parte de este manual. Sin embargo, la identificación de un riesgo específico no debe ser requisito para la vacunación. No obstante, la respuesta en estas personas puede ser subóptima.
3. **Vacuna antimeningocócica:** la aplicación de la vacuna tetravalente conjugada en pacientes con inmunosupresión secundaria a tratamiento oncológico debe ser considerada en aquellos casos en los que haya riesgo epidemiológico o alguna de las condiciones predisponentes reconocidas (estudiantes universitarios viviendo en dormitorios, individuos que viajen a países donde *Neisseria meningitidis* es epidémica o hiperendémica, pacientes con defectos de los componentes terminales del complemento, asplenia anatómica o funcional, entre otros). Esta es una vacuna inactivada, por lo cual se puede usar con seguridad en paciente inmunosuprimido.

### 3

#### Vacunas contraindicadas durante el período de máxima inmunosupresión

Las siguientes son vacunas que contienen virus vivos atenuados, por 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 pacien-



tes 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. Deben recibir una dosis de vacuna mientras su inmunidad está intacta; entre dos a cuatro 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. En caso de que un paciente con cáncer severamente inmunosuprimido por el tratamiento oncológico resulte expuesto a sarampión, se recomienda inmunoprofilaxis con inmunoglobulina an-

tisarampión independientemente de su estatus inmunológico o vacunal.

### **Pacientes con trastornos oncohematológicos**

Los pacientes con enfermedad hematoolonológica tienen alterada tanto la inmunidad celular como la humoral, lo cual se agrava debido al uso de quimioterapia, radioterapia, corticoides y otros inmunosupresores. La respuesta inmune a la vacunación suele ser menor que en las personas inmunocompetentes.

No es necesario revacunar después de quimioterapia cuando la vacunación fue dada antes del tratamiento; sin embargo, los receptores de trasplante de células hematopoyéticas, sí deben ser revacunados (ver el capítulo correspondiente).

Durante terapia con inmunosupresores, con dosis bajas intermitentes y de mantenimiento, las vacunas inactivadas pueden ser administradas.

Las vacunas de virus vivo atenuado y bacterias atenuadas están contraindicadas. Pueden ser administradas en pacientes en remisión luego de transcurridos tres meses desde la quimioterapia y seis meses si recibieron biológicos.

#### **Influenza**

La influenza causa enfermedad severa en pacientes con leucemia, linfoma, mieloma y en receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas, con elevada mortalidad y morbilidad asociadas.

De acuerdo a una revisión sistemática, 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. La vacuna influenza puede reducir las infecciones respiratorias y la hospitalización, aunque la calidad de la evidencia es baja. Sin embargo, la vacunación es segura en esta población.

La suma de las evidencias encontradas favorece su uso en adultos con cáncer y sus cuidadores.

Los pacientes idealmente deben ser vacunados dos semanas antes de iniciar la quimioterapia o entre los ciclos con vacuna inactivada. Se debe tener presente que la vacuna puede no haber sido efectiva y frente a un cuadro sugestivo de influenza se debe actuar acorde y tratar al paciente.

Esta vacuna debe ser administrada siempre al personal que trabaja en cuidado de la salud y a los convivientes.

La vacuna viva atenuada está contraindicada en los pacientes hematooncológicos

### Vacuna antineumocócica

En EUA, en pacientes de entre 18 y 64 años con cáncer hematológico, la tasa de enfermedad neumocócica invasiva fue de 186/100.000 habitantes en 2010. La tasa es veinte veces mayor que en personas inmunocompetentes.

Se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica en pacientes hematooncológicos.

La vacunación durante la quimioterapia y radioterapia debe ser evitada; cuando es administrada muy cerca de la quimioterapia, puede conducir a la pérdida de la inmunidad duradera. Por ello se recomienda administrarla, si es posible, por lo menos dos semanas antes de recibir quimioterapia, de lo contrario se debe dar entre ciclos.

Los adultos en condiciones de inmunosupresión, que no hayan recibido la vacuna anteriormente, deben recibir una



sola dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 mínimo ocho semanas después. Se debe administrar una segunda dosis de PPSV23 a los cinco años.

En el caso de que hayan recibido una o más dosis de PPSV23 anteriormente, deben recibir una dosis de PCV13 al menos un año después de la última dosis de PPSV23. Una segunda dosis de PPSV23 es necesaria a los cinco años.

### Vacuna antimeningocócica

Debe ser administrada a paciente con deficiencia del complemento, asplenia funcional y anatómica, si va a realizar viajes a países donde la enfermedad es endémica o epidémica y cuando existe un brote en la comunidad.

Las vacunas conjugadas se deben utilizar para proteger a las personas de riesgo elevado. La vacuna conjugada ACWY debe ser administrada en pacientes de 2 a 55 años con asplenia, dos dosis, con un intervalo de 8-12 semanas. Se recomienda volver a administrarla cada cinco años.

### Vacuna virus del papiloma humano

La vacunación debe seguir las mismas recomendaciones en cuanto a edad y dosis que en personas inmunocompetentes.

### Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)

Los pacientes esplenectomizados o con asplenia deben recibir una dosis de la vacuna monovalente contra Hib. El uso de esta vacuna conjugada es seguro en pacientes inmunosuprimidos.

### Vacuna varicela

Está contraindicada en inmunodeficiencia severa. Pacientes



con enfermedad hematooncológica que no hayan presentado varicela previamente y que estén en remisión pueden recibirla luego de tres meses de la quimioterapia. En caso de haber recibido biológicos deben esperarse al menos seis meses.

La vacunación debe ser también indicada al personal de salud y familiares que tienen contacto con pacientes con enfermedad hematooncológica.

### Vacuna herpes zóster

La incidencia de herpes zóster es alta en pacientes con inmunodeficiencia.

La vacuna zóster está contraindicada en pacientes con inmunodeficiencia severa, como tumores sólidos y hematológicos, cuando reciben quimioterapia y otros inmunosupresores. Puede administrarse luego de tres meses de la quimioterapia en pacientes en remisión. En caso de haber recibido biológicos, deben esperarse al menos seis meses.

### 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 indicada la vacuna antihepatitis B al igual que en la población general.

### Hepatitis A

Los pacientes con afecciones hematológicas pueden recibir la vacuna para hepatitis A. Sus indicaciones son las mismas que en la población general.



### Vacuna Td/Tdap

En pacientes con malignidades oncológicas y hematológicas, la Td es recomendada cada diez años.

### Vacuna sarampión, paperas, rubéola

Esta vacuna no debe ser administrada a personas con leucemia, linfomas y otras neoplasias que afectan médula ósea y ganglios linfáticos.

La vacunación puede proporcionarse en leucemias en remisión, después de los tres meses de estas.

### Poliomielitis

En pacientes hematológicos es innecesaria la revacunación. La vacuna antipoliomielítica oral está contraindicada en los pacientes hematooncológicos y en las personas que conviven con ellos.

### Vacuna contra fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada en personas severamente inmunocomprometidas, neoplasias malignas bajo tratamiento, tratamientos con drogas inmunosupresoras o inmunomoduladoras, trasplantes recientes.

### Familiares y cuidadores de personas con inmunosupresión

Los contactos familiares y otros cercanos a personas inmuno-deprimidas 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 Forma inactivada	Recomendada
Antineumocócica	Recomendada PCV13 + PPSV23 ocho semanas después
Antimeningococo	Recomendada si hay factores de riesgo
Papiloma virus	Recomendada
Varicela	<b>Contraindicada</b> en período de inmunosupresión
Herpes zóster	<b>Contraindicada</b> en período de inmunosupresión
Hepatitis B	Si corresponde
Hepatitis A	Si corresponde
Difteria, tétanos dT	Recomendada cada diez años
Sarampión, paperas, rubéola	<b>Contraindicada</b> en período de inmunosupresión
<i>Haemophilus influenza</i>	Recomendada si hay esplenectomía o asplenia funcional

## Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

R. REBAGLIATTI

En este segmento se abordan los pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias que son usuarios de corticoides, inmunosupresores o terapias biológicas. En general, existe poca información en la literatura, siendo aun más escasa en relación a receptores de biológicos.

Se debe considerar como **inmunosupresión de alto grado** a pacientes que reciben terapia esteroideal equivalente a prednisona  $\geq 20$  mg/d por más de catorce días y aquellos que reciben antagonistas de factor de necrosis tumoral o rituximab, y como **inmunosupresión de grado moderado o bajo** a aquellos que reciben prednisona  $< 20$  mg/d, metotrexato  $\leq 0,4$  mg/kg/semana, azatioprina  $\leq 3$  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 a varicela, sarampión, rubéola y parotiditis. En caso de existir en el grupo familiar o contactos cercanos indicación de vacunación contra poliomielitis, la formulación oral está contraindicada y debe usarse la vacuna inactivada.



## Usuarios de corticoides e inmunosupresores

Los esteroides determinan su efecto inmunosupresor a través de:

- activación de genes con efectos antiinflamatorios;
- inhibición de 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) 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.

Con 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 las vacunas contra influenza y neumococo, con incremento de los niveles de anticuerpos mediados posvacunación.

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.

Deben evitarse las 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 catorce días, bajas dosis de metotrexato <0,4 mg/kg/sem, azatiopina <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 antes del inicio de la inmunosupresión, para lo cual se requiere administrar dos dosis separadas por más de cuatro semanas.

Aquellos que son IgG varicela-zóster positivos, idealmente deben recibir la vacuna zoster al menos cuatro semanas antes del inicio de los inmunosupresores, una vez iniciada la terapia se recomienda no utilizar esta vacuna especialmente en aquellos con inmunosupresión de alto grado.

Es fundamental incorporar la historia de inmunizaciones en la evaluación inicial de los pacientes portadores de enfermedades reumatológicas y autoinmunes y administrar las vacunas durante las fases estables de la enfermedad.



Las vacunas especialmente indicadas en este grupo de pacientes son:

1. vacuna influenza anual;
2. vacuna antineumocócica conjugada 13 valente y después de ocho semanas la polisacárida 23 valente;
3. hepatitis B indicada en pacientes susceptibles (pacientes que no hayan presentado hepatitis previamente y aquellos no vacunados o vacunados que no tengan títulos protectores de anti HBs >10 UI/ml);
4. la vacuna de la varicela está indicada en pacientes susceptibles (no vacunados, no varicela en la infancia) antes de iniciar corticoides o inmunosupresores. Puede administrarse con precaución cuando reciben menos de 20 mg/d de prednisona y/o menos de 0,4 mg/kg/d de metotrexate. En caso de recibir dosis mayores o biológicos, está contraindicada.

Además se deben tener presentes y actualizar el resto de inmunizaciones del adulto:

1. dT según las recomendaciones generales de la población adulta;
2. vacuna virus papiloma humano según las recomendaciones del país;
3. hepatitis A según riesgo epidemiológico de país o laboral.

Las vacunas vivas como BCG y polio oral están contraindicadas; en el caso de la vacuna sarampión, rubeola 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 interferón- $\gamma$  por linfocitos T,
- reducción de la supervivencia de células de memoria

Las vacunas de influenza y neumococo deben ser administradas, logrando incremento de nivel 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 vacuna antineumocócica conjugada 13 valente y después de más de ocho semanas, la polisacárida 23-valente.

En cambio, las 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 respuesta de anticuerpos a la vacuna de hepatitis B en pacientes que reciben infliximab es pobre. Idealmente se debe administrar antes del inicio de los biológicos. Puede aplicarse un esquema acelerado. Se deben medir los títulos de anti-HBs uno a dos meses luego de completada la serie.



## Usuarios de anticuerpos monoclonales anti-CD20

El fármaco más utilizado de este grupo es rituximab. Se indica en pacientes reumatológicos, hematológicos o receptores de trasplantes. Su efecto está dirigido a células con receptor CD20, proteína transmembrana presente en los linfocitos pre-B y linfocitos B 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 con metotrexato, los estudios desarrollados destacan de manera más consistente una menor respuesta humoral a las vacunas. Por lo que idealmente las vacunas deberían administrarse antes del uso de rituximab.

La vacunación antiinfluenza debe administrarse anualmente y la vacuna antineumocócica debe iniciarse con la vacuna conjugada y después de ocho semanas o más administrar la polisacárida 23 valente.

En resumen, se debe interrogar sobre las inmunizaciones en cuanto se diagnostique la enfermedad inflamatoria autoinmune, vacunar lo más precozmente posible y revisar periódicamente el estado vacunal. Se debe además aconsejar la vacunación al grupo familiar y convivientes.

Es ideal administrar las vacunas inactivadas al menos dos semanas antes del inicio de la inmunosupresión, si bien pueden administrarse concomitantemente con corticoides, inmunosupresores y biológicos. Las vacunas vivas atenuadas solo pueden administrarse cuatro semanas antes de la inmunosupresión de alto grado o meses luego de finalizado.

### Vacunas en pacientes inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

Vacuna	Inmunosupresión de moderado o bajo grado	Inmunosupresión de alto grado
Influenza inactivada	Indicada anual	Indicada anual
Influenza viva atenuada	<b>Contraindicada</b>	<b>Contraindicada</b>
<i>S. pneumoniae</i>	Indicada PCV13 seguida de PPSV 23	Indicada PCV13 seguida de PPSV 23
Hepatitis B	Indicada	Indicada
Hepatitis A	Indicada según epidemiología local o factores de riesgo	Indicada según epidemiología local o factores de riesgo
Varicela	Considerar si usa fármacos a baja dosis. <b>Precaución</b>	<b>Contraindicada</b>
Zóster	Considerar si usa fármacos a baja dosis. <b>Precaución</b>	<b>Contraindicada</b>
dT	Indicada	Indicada
Fiebre amarilla	Considerar si usa fármacos a baja dosis. <b>Precaución</b>	<b>Contraindicada</b>
Rabia	Indicada si exposición	Indicada si hay exposición
HPV	Indicada en mujeres de 9 a 45 años, en hombres de 9 a 26 años (solo cuadrivalente)	Indicada en mujeres de 9 a 45 años, en hombres de 9 a 26 años (solo cuadrivalente)
Antimeningocócica	Si tiene indicación	Si tiene indicación

# 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 y limitarse a ofrecer las vacunas que protegen de infecciones a los que están sujetos 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—.

### 3

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.

El funcionario que no esté de acuerdo con ser vacunado, debe firmar 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 local, 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, reevaluar los riesgos individuales y ocupacionales, reevaluar 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, manutención y limpieza, entre otros.

Vacunas generales incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubéola) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

Vacunas específicas —hepatitis A, tétanos e influenza—.

#### 2. Vacunación de los trabajadores que 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) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación); vacunas específicas —hepati-



tis A, varicela, influenza y pertussis (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 a fragmentos de tejidos eventualmente.

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 incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubéola) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).
- Vacunas específicas hepatitis A, tétanos, rabia, fiebre ti-



foidea (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 incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubeola) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

Vacunas específicas —rabia, tétanos e influenza—.

El esquema de dosis de la vacuna de la rabia en la preexposición 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.

#### 5. Vacunación de trabajadores sexuales

Estos trabajadores son considerados de riesgo para las enfermedades de transmisión sexual y otras enfermedades infecciosas.

Vacunas generales incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubéola) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubeola), HPV, influenza y hepatitis A y B—.



## 6. Vacunación de profesionales administrativos

Profesionales administrativos que trabajan en oficinas, fábricas y otros ambientes cerrados.

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—.

## 7. Vacunación de profesionales que viajan mucho y de la aviación

Profesionales que viajan mucho: aquellos que por viajar mucho 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, enfermedad meningocócica ACWY, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (en situaciones epidemiológicas que lo justifiquen), influenza, pertussis 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 incluyendo triple viral (sarampión, paperas y rubeola), doble del tipo adulto (difteria y tétanos) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

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—.

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, fiebre amarilla, meningitis conjugada ACWY y hepatitis A y B—.

### 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 y B, meningitis conjugada ACWY, varicela, rabia, fiebre tifoidea, fiebre amarilla y poliomieltis.

### 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 y meningitis conjugada ACWY—.

### 12. Vacunación de los que trabajan en régimen de confinamiento

Para aquellos que actúan como agentes penitenciarios, trabajadores de asilos, orfanatos y hospitales psiquiátricos, trabajadores de plataformas marítimas y embarcaciones para la explotación del petróleo.

Vacunas generales —doble del tipo adulto (difteria y tétanos) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación)—.

Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubéola), influenza, hepatitis A y B, varicela y pertussis—.

### 13. 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 —doble del tipo adulto (difteria y tétanos) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación)—.

Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubéola), influenza, hepatitis A y B, pertussis, poliomiелitis, varicela, influenza, meningitis conjugada ACWY, rabia, fiebre amarilla y fiebre tifoidea—.

#### 14. 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, manutención 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 (CCIH) 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 —doble del tipo adulto (difteria y tétanos) y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación)—.

Vacunas específicas —triple viral (sarampión, paperas y rubéola), influenza, hepatitis A y B, pertussis, varicela y meningitis conjugada ACWY—.



# 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

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 sí 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 inte-

rés 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.

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 priori-



tarias 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 anti-maláricos u otra medicación. Por 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 actualización 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 zoster

**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. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2011; 60 (N° RR-2): 1-61.
2. Centres for Disease Control and Prevention. Recommendations regarding the use of vaccines that contains timerosal as a preservative. MMWR. 1999; 48 (43): 996-998.
3. Center for Disease Control. Missed Opportunities for Pneumococcal and Influenza Vaccination of Medicare Pneumonia Inpatients 12 Western States, 1995. MMWR 46(39);919-923. Publication date: 10/03/1997
4. Fedson D, Houck P, Bratzler D. Hospital Based Influenza and Pneumococcal Vaccination: Sutton's Law applied to Prevention. Infect Control Hop Epidemiol 2000; 21: 692-699
5. Gardner P, Pickering L, Orenstein W, Gershon A, Nichol K. Guidelines for quality standards for immunization. CID 2002; 35:503-11
6. Infectious Diseases Society of America. Actions to Strengthen Adult and Adolescent Immunization Coverage in the United States: Policy Principles of the Infectious Diseases Society of America. CID 2007; 44:e104-e108
7. Isturiz R, Celi A P. Generalidades. En: Isturiz R, Celi A P, Pérez Sartori G, Savio E. Asociación Panamericana de Infectología Vacunaciones de los adultos. Primera edición. Dedos Productora, Montevideo Uruguay Oct 2012. Pág 19-24
8. Lee G, Lorick S, Pfoh E, Kleinman K, Fishbein D. Adolescent Immunizations: missed opportunities for Prevention. Pediatrics 2008; 122:711-717
9. Nowalk MP, Zimmerman RK, Feghali J Missed opportunities for adult immunization in diverse primary care office settings. Vaccine. 2004 Sep 3;22(25-26):3457-63.
10. Pickering L, Baker G, Gary L, et al. Immunization Programs for Infants, Children, adolescents and adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:817-40
11. Poland G, Shefer A, Mc Cauley M, Webster P, Whitley-Williams P, Peter G, and The National Vaccine Advisory Committee Ad Hoc Working Group for the development of Standards for Adult Immunization Practices. Standards for Adult Immunization Practices. Am J Prev Med 2003; 25(2):144-150
12. Shim M, Khaykis I, Park J, Bini EJ. Susceptibility to hepatitis A in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: missed opportunities for vaccination. Hepatology. 2005 Sep;42(3):688-95
13. Skull S., Andrews R, Byrnes B, et al. Missed opportunities to vaccinate a cohort of hospitalised elderly with pneumococcal and influenza vaccines. Vaccine 25(2007)5146-5154
14. Stecher D. Estrategias de vacunación del paciente adulto. En: Actualización de recomendaciones sobre vacunas. SADI 2009. Edimed-Ediciones SRL 2009 Argentina.

### Tuberculosis. Vacuna BCG

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J et al. Guía clínica del carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasivo de la Asociación Europea de Urología. Actas Urológicas Españolas. 2012; 36 (7): 389-402 [actualización de 2011].
2. Bocanegra García V, Valencia Delgado 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. Clin. 2011; 29 (8): 609-614.

3. Farga, V y Caminero JA. Tuberculosis. 3ª edición. Ed . Mediterráneo.Santiago de Chile; 2011.
4. La vacuna antituberculosa. Posición de la OMS. Weekly epidemiological record. 23 January 2004, 79th YEAR No. 4, 2004, 79, 27–38. <http://www.who.int/wer>  
Recurso consultado 14.10.2014
5. Manual de vacunas de Latinoamérica; Asociación Panamericana de Infectología-Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; Edición 2005: 65-74; Impr. RR Donnelley Moore
6. Montañés, C M y Gicquel B. New tuberculosis vaccines. Enferm. Infecc. Microbiol. Cli. 2011; 29 (supl. 1): 57-62.
7. Pitt J, Blankey S, Mc Shane H, O'Garra A. Vaccination against tuberculosis: How can we better BCG? Microbial Pathogenesis. 2013; 58: 2-16
8. Roy A, Eisenhut M, Harris R J, Rodrigues L C, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2014; 349: g4643. doi: 10.1136/bmj.g4643 . Recurso consultado 04-10-2014
9. 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/SO140-6736(13)60177-4 . Recurso consultado 10.10.2014
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report . WHO/HTM/TB/2013.15

### Cólera

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, DeenJL, 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 VaccinationsPlos 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.



### Difteria, tétanos y tos ferina

1. OMS. Pertussis Vaccines WHO position paper. 2010 ; N° 40, 85: 385–400 <http://www.who.int/wer>
2. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. 12<sup>th</sup> 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. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
4. Farreras Rozman. Medicina Interna. 16<sup>a</sup> 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.

### Fiebre amarilla

1. Monath T, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5<sup>th</sup> 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](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 2002; 51[No. RR–17].
10. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR July 30, 2010 / 59(RR07); 1–27.

### Fiebre hemorrágica argentina

1. Programa Nacional de control de la Fiebre Hemorrágica Argentina Instituto Dr. Julio I Maiztegui. 4<sup>a</sup> 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 Junín. 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. [www.anmat.gov.ar/vacunas/candid1\\_web.pdf](http://www.anmat.gov.ar/vacunas/candid1_web.pdf)
6. 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
7. Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. Treatment of Argentine Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res* 2008;78:132–9. Epub 2007 Nov 20.
8. 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):1–7.
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](http://www.cdc.org)

### Hepatitis

1. Farreras–Rozman: *Medicina Interna*, 14ª ed. Ediciones Harcourt S.A. 2000
2. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 17ª ed. —. 2008.
3. 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.
4. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States, CDC, 2005.
5. Armstrong GL, Mast EE, Wojczynski M, Margolis HS. Childhood hepatitis B virus infections in the United States before hepatitis B immunization. *Pediatrics* 2001;108:1123–8.
6. OMS. [http://www.who.int/immunization/wer7928HepB\\_July04\\_position\\_paper\\_SP.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7928HepB_July04_position_paper_SP.pdf). [En línea] [Citado el: 28 de Abril de 2011.]



7. CDC. 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 2: Immunization of adults. *MMWR*. In press.
8. PLM. Vademécum de medicamentos antiinfecciosos. Vacunas. —. 2010.
9. González, Alonso, y otros. Vacunación en adultos: Recomendaciones. —. 2004.
10. Ortiz-Interian CJ, de Medina MD, Pérez GO, et al. Recurrence and clearance of hepatitis B surface antigenemia in a dialysis patient infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Kidney Dis* 1990;16:154–6.

### Herpes zoster

1. Hergn-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-Juan 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. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* / January 28, 2011 / Vol. 60 / No. 2

### 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. Griffiths PD, Ronalds CJ, Heath RB. A prospective study of influenza infections during pregnancy. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:124–8.
6. Thompson WW, Moore MR, Weintraub E, et al. Estimating influenza-associated deaths in the United States. *Am J Public Health* 2009;99(Suppl 2):S225–S230.

7. 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.
8. 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.
9. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:249–57.
10. Vizzotti C, Biscayart C, et al. Influenza Pandemic in Argentina: Impact and Control Measures. *Hong Kong SAR* 2009; P–477.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza–associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333–40.
15. 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.
16. Medimmune Vaccines, Inc. FluMist [Package insert]. Gaithersburg, MD: Medimmune Vaccines, Inc.; 2007.
17. 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.
18. 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.
19. 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;27:6959–65.
20. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209–3222.
21. 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;28:5837–5844.
22. Lambert PH, Laurent PE. Intradermal vaccine delivery: will new delivery systems transform vaccine administration? *Vaccine* 2008;26:3197–208.
23. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159–69.
24. 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.
25. 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.
26. Reisinger KS, Block SL, Izu A, Groth N, Holmes SJ. Subunit influenza vaccines produced from cell culture or in embryonated chicken eggs: comparison of safety, reactogenicity, and immunogenicity. *J Infect Dis*. 2009 Sep 15;200(6):849–57.
27. 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.
28. Stamboulian 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.
29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Sanofi Pasteur, Inc. Fluzone and Fluzone High–Dose [Prescribing information]. Swiftwater, PA: Sanofi Pasteur Inc; 2009.
  35. Sivadon–Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain–Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:48–56.
  36. Ropper AH. The Guillain–Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130–6.

### H. 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, 2012. *Ann Intern Med*. 2012 Feb 7;156(3):211–7.
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](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.

### Enfermedad meningocócica

1. Black SB, Plotkin SA. Meningococcal disease from the public health policy perspective. *Vaccine.* 305 (2012) B37– B39
2. CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines—advisory committee on immunization Practices (aciP), 2010. *mmWr* 2011;60:72– 6.
3. CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (aciP). *mmWr* 2005;54(no. rr-7).
4. CDC. Updated recommendation from the advisory committee on immunization Practices (aciP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *mmWr* 2009;58:1042–3.
5. Food and Drug administration. Product approval information: package insert. menceo (meningococcal [Groups a, c, y, W-135] oligosaccharide diphtheria crm197 conjugate vaccine). rockville, MD: Us Department of Health and Human services, food and Drug administration; 2011. available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf>. accessed august 3, 2011.
6. López Ely Debbag R. Enfermedad meningocócica: siempre presente. Cambios en los serogrupos en el Cono Sur. *Rev Chilena Infectol.* 2012; 29 (6): 587-594.
7. Meningococcal Conjugate Vaccines Policy Update: Booster Dose Recommendations. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics.* 2011; 128; 1213; originally published online November 28, 2011.

### 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. Bernal, et al. *PiDJ.* 2009; 28 (4): s89-96.
3. Bonten M y col. Presentacion oral ISPPD 2014 Hyderabad-India.
4. CDC. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: What you need to know. [Online] 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-ppv.pdf>
5. 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](http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted_info.html#weekly).
6. Grijalva cG. *lancet.* 2007; 369: 1179-1186.
7. 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.
8. Isturiz RE, Luna CM, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases.* 14 (2010): e852-e856.
9. 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.



10. Knuf, et al. PiDJ. 2009; 28 (4): s97-108.
11. 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](http://www.medscape.com) 2010
12. Mandell GI, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of infectious Diseases. 7th ed. 2010: pp. 2623-2638.
13. 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.
14. Ochoa O, Vila A, Rodriguez T, Gomez F, Figuerola 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. OMS. Datos Mundiales sobre inmunización. Disponible en [www.who.int/immunization\\_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf). Fecha de acceso 11 julio 2008
16. Pilishvilli t, et al. *J infect Dis.* 2010; 201: 32-41. 8.
17. Rodrigo C, Bewicka T, Sheppard C, Greenwood S, Trotter C, Slack M, et al. Clinical features of adults with seven-valent-conjugated-vaccine-serotype pneumococcal pneumonia. *Vaccine.* 32 (2014): 1460-1465.
18. Sara Tomczyk, Nancy M. Bennett, Charles Stoecker, Ryan Gierke, Matthew R. Moore, Cynthia G. Whitney, Stephen Hadler, Tamara Pilishvili. 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.
19. Vesikari, et al. PiDJ. 2009; 28 (4): s66-76.
20. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper. 2012; 14 (87): 129-144. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
21. Wysocki, et al. PiDJ. 2009; 28 (4): s77-88.

### Poliomielitis

1. Polio Vacinatios. Disponible en: [www.cdc.gov/vaccines/upd-vac-polio](http://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](http://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. Poliomyelitis. Estrategias vacunales. *Arch Pediatr Costarric.* 1999; 13 (2): 60-63.

### Rabia

1. 14ª Reunión de directores de los programas nacionales de control de rabia en América Latina (REDIPRA), OPS, agosto de 2013.
2. Alan C. Jackson, Actualización sobre la patogénesis de la rabia, *Rev Pan-Amaz Saude.* 2010; 1 (1): 167-172.
3. Alerta epidemiológica Rabia, OPS, 5 mayo de 2014.
4. Assis JL. Neurological complication of antirabies vaccination in sao paulo, brazil.



- clinical and therapeutical aspects. *J Neurol Sci.* 1975 Dec; 26 (4): 593-8.
5. Badillo R, Mantilla JC, Pradilla G. Human rabies encephalitis by a vampire bat bite in an urban area of colombia]. *Biomedica.* 2009 Jun; 29 (2): 191-203.
  6. Bakker AB, Marissen WE, Kramer RA , Rice AB, Weldon WC, Niezgodá 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.
  7. Bakker AB, Pythón 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.
  8. 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.
  9. Castilho 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 (brazil and ecuador). *Virus Res.* 2010 Oct; 153 (1): 100-5.
  10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies, Wisconsin, 2004. *MM WR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 Dec 24; 53 (50): 1171-3.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Fuerst HT. Recovery from rabies in man. *JAMA.* 1966 Jul 18; 197 (3): 224; discussion.
  16. 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.
  17. Goudsmit J, Marissen WE, Weldon WC, Niezgodá 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.
  18. Hankins DG, Rosekrans JA. Overview, prevention, and treatment of rabies. *Mayo Clin Proc.* 2004 May; 79(5): 671-6.
  19. Jackson AC. Recovery from rabies. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16; 352 (24): 2549-50.
  20. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fevre EM, Meltzer MI, Miranda ME, et al. Re–evaluating the burden of rabies in africa and asia. *Bull World Health Organ.* 2005 May; 83 (5): 360-8.
  21. 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.
22. 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.
  23. 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 May 23; 57 (RR-3): 1-28.
  24. Muhammad Zubair . Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment, *Virology Journal*. 2012; 9: 50.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Nitipong Permpalunga, Trend of human rabies prophylaxis in developing countries: Toward optimal rabies immunization. *Vaccine* 31 (2013): 4079- 4083.
  28. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva N° 99. Rabia. Marzo de 2013.
  29. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan; 30 (1): 4-12.
  30. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, Adaros HL, Oviedo AM, Furst J. Recovery from rabies in man. *Ann Intern Med*. 1976 Jul; 85 (1): 44-8.
  31. 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.
  32. Rabia. Organización Mundial de la Salud (OMS), marzo 2013 []. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/es/>
  33. Rabies vaccines, Information sheet. WHO, June 2012.
  34. Rabies vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 Dec 7; 82 (49-50): 425-35.
  35. Rabies vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 Dec 7; 82 (49-50): 425-35.
  36. Ruiz M, Chavez CB. Rabies in latin america. *Neurol Res*. 2010 Apr; 32 (3): 272-7.
  37. Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, Wilde H. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop*. 2000 Oct 2; 76 (3): 289-92.
  38. 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.
  39. Schneider MC , Aguilera XP, Barbosa da Silva Junior J, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al. Elimination of neglected diseases in latin america and the caribbean: A mapping of selected diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Feb 15; 5 (2): e964.
  40. 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 latin america? *Rev Panam Salud Pública*. 2009 Mar; 25 (3): 260-9.
  41. 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.
  42. Sudarshan MK, Bhardwaj S, Mahendra BJ, Sharma H, Sanjay TV,

- Aswathnarayana 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.
43. 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.
  44. Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. March 19, 2010/Vol. 59/ No. RR-2.
  45. WHO expert consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2005; 931: 1,88, back cover.
  46. WHO expert consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2005; 931: 1,88, back cover.
  47. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine*. 2010 Oct 18; 28 (44): 7140-2.
  48. WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine*. 2010 Oct 18; 28 (44): 7140-2.
  49. 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.
  50. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007 Nov 1; 25(44): 7605-9.
  51. World Health Organization. Who expert committee on biological standardization. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2005; 927: 1-154.
  52. 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.

### Sarampión, rubéola y parotiditis

1. Kaplan LJ. Severe measles in immunodepresses patients *JAMA*. 1992; 267: 1237.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. *MMWR*. 2013; 62 (Nº 4).
3. 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
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles--United States, January 1-August 24, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62: 741.
5. 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](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf) Recurso consultado 3.5.2014
6. 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.
7. World Health Organization. Measles Fact sheet N°286 Updated November 2014 [consultado en diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en>.

### 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. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older-United States, 2014, February 7, 2014; 63 (05): 110-112.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56: 1.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56: 1.
4. 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](http://www.bmj.com)
5. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005; 32 (supl. 1): S16-24.
6. 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](http://www.thelancet.com)
7. 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59: 626.
8. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (hpv4, gardasil)

- for use in males and guidance from the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 2010; 59 (20): 630-632.
9. FUTURE II Study Group Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1915-27.
  10. HPV and disease prevention 2012. *Vaccine*. 2012; 30 (supl. 5).
  11. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadóttir 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.
  12. Kreimer AR. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (19): 1444-51.
  13. 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): 781-9.
  14. Muñoz N, Manalastas R Jr., Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 373.
  15. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis*. 2008; 197 (12): 1676-84.
  16. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04 adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*. 2009; 374: 301-31.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Sepehr N, Tabrizi et col. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program *JID*. 2012; 206: 1645-1651.
  20. The Albert B. Sabin Vaccine Institute (SVI), Washington DC, USA, Pan American Health Organization (PAHO), Washington Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, USA, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, España, Burden of Human Papillomavirus (HPV) Infection and HPV Related Disease in Latin America and the Caribbean, and Health and Economic Outcomes of HPV Vaccination in Selected Countries in Latin America Executive, Summary, mayo de 2008.
  21. 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.
  22. WHO, *Wkly Epidemiol Rec*. 2014; 89: 229-230.

### 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 Jan 28; 60(2): 1-64.
2. Fox KA, Theiler R. Vaccination in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 May 1; 12 (5): 789-96.
3. Bozzo P, Narducci A, Einarson A. Vaccination during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2011 May; 57 (5): 555-7.
4. Bruhn K, Tillett J. Administration of vaccinations in pregnancy and postpartum.



- MCN Am J Matern Child Nurs. 2009 Mar-Apr; 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 Aug; 114 (2 Pt 1): 398-400.
  6. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis 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* 2013.
  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* 2013.
  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 Feb; 48(1): 26-33.
  14. Jennifer M. Best. Rubella. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2007;12: 182-e192.
  15. Brent RL. Risks and benefits of immunizing pregnant women: the risk of doing nothing. *Reprod Toxicol.* 2006 May; 21(4): 383-9. Epub 2005 Nov 14.
  16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan; 101 (1): 207-12.

#### VIH (+)

1. No authors listed. General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recomm Rep.* 2011; 60: 1-64.
2. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2014; 58 (8): 1130-9.
3. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 630-42.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin M, et al. 2013 IDSA. Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2013. Doi: 10.1093/cid/cit684. Downloaded from <http://cid.oxfordjournals.org/>
5. Vázquez H, Chattas AL. Vacunas en VIH. Recomendaciones Vacunas SADI 2010. Recurso consultado 7 mayo 2014 de <http://www.sadi.org.ar/index.php/recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>
6. Geretti AM1, Doyle Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Feb; 23 (1): 32-8.
7. ACIP. CDC Recommended Adult Immunization Schedule United States – 2014. Recurso consultado 7 de mayo de 2014 <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> 7 mayo 2014



8. 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. Recurso consultado 6 de abril de 2014 from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm> 26 abril 2014
9. Rodríguez C. Individuos que viven con VIH. En: Vacunaciones de los adultos. Manual práctico. API 2013. Pág. 155. Montevideo, 2013
10. Pérez 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
11. Torres J, Vázquez H. Inmunización de los viajeros y migrantes. En: Vacunaciones de los adultos. Manual práctico. API 2013. Pág. 189
12. 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 Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Recurso disponible en [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed 9/17/2014

### Trasplante de órgano sólido (TOS)

1. 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.
2. 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](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/.../dialysis-guide-2012) Recurso consultado 17.10.2014
3. Chow J and Joav G. Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates. CID. 2009; 49: 1550-6.
4. 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.
5. Deepali Kumar. Immunizations following solid-organ transplantation. Curr Opin Infect Dis. 2014; 27: 329-335.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kunisaki K, Janoff EN. Influenza in Immunosuppressed Populations. A review of Infection Frequency, Morbidity, Mortality and Vaccine. Lancet infect Dis. 2009 Aug; 9 (8); 493-504.
10. Laure F, Pittet and Klara M. Posfay-Barbe. Immunization in transplantation: review of the recent literature. Curr Opin Organ Transplant. 2013; 18: 543-548.
11. M.N. Oxman. Zoster Vaccine: Current Status and Future Prospects. CID. 2010; 51(2): 197-213.



12. Moberley S. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane data Rev* 2008 Issue 02, Art. No. CD000422.
13. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2832-8.
14. 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.
15. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). June 6, 2008/vol57/ RR-5 [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)
16. Roke S. Prevalence of anal HPV infection in Solid Organ Transplant patients prior to immunosupresion. *Transpl Int.* 2004 Aug; 17 (7): 366-9.
17. 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.*
18. SA Pergan, AP Limaye, The AST Infectious Diseases Community of Practice. *American J Transplant.* 2009; 9 (5 4): S108-S115.
19. Serrano B, Bayer JM, Brun L, Diez C. Solid Organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine.* 2007; 25: 7331-7338.
20. Statement on the use of conjugate pneumococcal vaccine-13 valent in adults (Pneu-C-13). *Canada Communicable Disease Report.* 2013; 39.

### Trasplante de precursores hematopoyéticos

1. Aucouturier 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 IDWP01 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, Lönnngsvit 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, Dulley 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, Dulley 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, Dulley 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, Boulard 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.

### Asplenia

1. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2014. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 190-7.
2. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001; 43: 182-86.
3. Dahyot-Fizelier C, Debaene B, Mimos O. Gestion du risque infectieux chez le splénectomisé. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation.* 2013; 32: 251-256.
4. 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.
5. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E, Toro A. Should all splenectornised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: An Italian retrospective monocentric study. *Hepato-Gastroenterology.* 2008; 55: 308-310.
6. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza G. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2011; 378: 86-97.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports.* March 22, 2013; 62 (RR02): 1-22.
12. Spoulou V, Tzanakakib G, Lekkaa S, Chouliaras 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.
13. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Human Vaccines.* 2009; 5 (2): 85-91.
14. 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; 40: 816-819.
15. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran M, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 414-422.

### Pacientes oncológicos y hematoncológicos

1. 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*. Diciembre 8, 2006; 55 (RR 26): 1-25.
2. ACIP. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults With Immunocompromising Conditions. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2012; 61 (40): 816-819.
  3. Brodtman D, & al, e. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimen. *J Pediatr*. 2005; (61): 146-654.
  4. CDC. (28 de January de 2011). General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>.
  5. Cheuk D, Chiang A, Lee Tsz L, Chan G, Ha Shau Y. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. En: *The Cochrane Library*, Issue 5, Art. N° CD006505. DOI: 10.1002/14651858.CD006505.pub3
  6. Cheuk D, & al, e. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2011; (3): 1-57.
  7. CIBMTR. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15 (10): 1143-1238.
  8. 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.
  9. Eliakim-Raz N, & al, e. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *The Cochrane Collaboration*. 2013; (10): 2-14.
  10. Engelhard D, & al, e. 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*. 2013; 0: 1-14.
  11. 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*. Mayo 28, 2010; 59 (20): 626-629.
  12. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. Recommendations and Reports. Enero 28, 2011; 60 (2).
  13. Hepatitis A. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases*. The Pink Book: Course textbook. 12th Edition. Second Printing. Mayo 2012.
  14. Hepatitis B. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases*. The Pink Book: Course textbook. 12th Edition. Second Printing. Mayo 2012.
  15. Hibberd PL. Immunizations in patients with cancer. Up to date. Octubre 11, 2011.
  16. Istúriz R; Celi, P; Perez sartori G, Savio, E Edit. *Vacunaciones de los Adultos*. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. Primera edición. Montevideo 2013.
  17. 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.
  18. Karras NA, & al, e. A Randomized Trial of One vs. Two Doses of Influenza Vaccine Following Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19 (1): 109-116.
  19. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr*. 2010; 156 (4): 623-8.



20. Marshall G. The Vaccine Handbook: A Practical Guide for Clinicians. Fourth Edition. EE.UU., 2012.
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. 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.
23. MMWR. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations and Reports. 2013; (62): 1-32.
24. MMWR. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps. Recommendations and Reports. 2013; (4): 1-40.
25. Mufson et al. Clinical features of patients with recurrent invasive *Streptococcus pneumoniae* disease. *European Journal of Immunology*. 2013; 343 (4): 303.
26. Nieminen U, et al. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr*. 1993; 82 (3): 267-70.
27. Poliomyelitis Prevention in the United States. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Mayo 19, 2000; 49 (RR05): 1-22.
28. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR. Diciembre 15, 2006; 55 (RR 17): 1-33.
29. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR. Diciembre 15, 2006; 55 (RR 17): q-33.
30. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR. Febrero 28, 2014; 63 (RR01): 1-14.
31. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Marzo 22, 2013; 62 (RR02): 1-22.
32. 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.
33. Prevention of Herpes Zóster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Junio 6, 2008; 57 (05): 1-30.
34. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Junio 14, 2013; 62 (RR04): 1-34.
35. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Junio 22, 2007; 56: RR-4.
36. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Marzo 23, 2007; 56 (RR02): 1-24.
37. 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).
38. TSANG, V. Vaccination Recommendations for the Hematology and Oncology and Post-Stem Cell Transplant Populations. *J Adv Pract Oncol*. 2012; 3: 71-83.
39. 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>
40. Update on Herpes Zóster Vaccine: Licensure for Persons Aged 50 through 59 Years. MMWR. Noviembre 11, 2011; 60 (44): 1528-1528.
  41. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the advisory Committee on Immunizations Practices, 2010. MMWR. Enero 14, 2011; 60 (01): 13-15.
  42. Updated recommendations for use of VariZIG, United States 2013. MMWR. Julio 19, 2013; 62 (28).
  43. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Routine Poliovirus Vaccination. MMWR. Agosto 7, 2009; 58 (30): 829-830.
  44. 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. Octubre 12, 2012; 61 (40): 816-819.

### Pacientes inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

1. 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.
2. Fabrizio Conti, Soheila Rezai, Guido Valesini. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. Autoimmunity Rev. 2008; 8: 124-8.
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- $\alpha$  Antagonists and Immunization. Curr Infect Dis ep. 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.

### Vacunación ocupacional

1. Ministério do Trabalho do Brasil. NR7. PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL (107.000-2) – PCMSO [consultado el 12 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/05/mtb/7.htm>.
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 2014/15 [consultado el 12 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2014/09/calend-sbim-ocupacional-2014-15-140906.pdf>
5. Gomes A, Ballalai I, Moura M, Azevedo P, Kfourir R, Angerami, R. GUIA PRÁTICO - ATUALIZAÇÃO EM VACINA OCUPACIONAL. ANANT e SBIm. 2007 [consultado el 12 de octubre de 2014]. Disponible en: [http://www.anam.org.br/site/upload\\_arquivos/sugestoes\\_de\\_leitura\\_171220131126567055475.pdf](http://www.anam.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.





