



DR. DAVID DE LUNA

DR. JESÚS FERIS IGLESIAS

DR. HERNÁN DIOSNEL RODRÍGUEZ

DRA. YORI ROQUE

DRA. MÓNICA THORMANN PEYNADO

DRA. HEBE VÁZQUEZ

EDITORES

VACUNACIONES DE LOS ADULTOS

MANUAL PRÁCTICO

Cuarta Edición

API | 2023





Vacunaciones de los Adultos

MANUAL PRÁCTICO

EDITORES

DR. DAVID DE LUNA
República Dominicana

DR. JESÚS FERIS IGLESIAS
República Dominicana

DR. HERNÁN DIOSNEL RODRÍGUEZ
Paraguay

DRA. YORI ROQUE
República Dominicana

DRA. MÓNICA THORMANN PEYNADO
República Dominicana

DRA. HEBE VÁZQUEZ
Argentina

Cuarta Edición | **2023**

ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE INFECTOLOGÍA



© Asociación Panamericana de Infectología (API)
Cuarta edición. Septiembre, 2023

Diagramación: Ingrid Quezada | Diseño Editorial
Santo Domingo, República Dominicana

Edición digital: <https://www.apiinfectologia.org/libros/>

Material de distribución gratuita. Prohibida su comercialización

Asociación Panamericana de Infectología API

Directiva 2021-2023

DRA. MÓNICA THORMANN PEYNADO

Presidente

DR. GUSTAVO LOPARDO

Vicepresidente

DRA. YORI ROQUE

Secretaria

DRA. MARLENE COSME

Tesorera

DR. DAVID DE LUNA

Encargado de Publicaciones

DR. HERNÁN RODRÍGUEZ

Coordinador Capítulo Vacunas

PREFACIO. Cuarta edición, 2023

Desde nuestra primera edición, nuevas enfermedades, vacunas y estrategias de inmunización, han aparecido en el escenario de las enfermedades prevenibles por vacunas-EPV.

El efecto devastador del Covid-19, impactó la salud a todos los niveles globalmente, llevando en el 2022 a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a advertir que estábamos frente condiciones para para producir graves brotes de EPV. Esto debido al desvío de recursos de vacunas por la pandemia, así como a la falta de estimulación del sistema inmunológico por la disminución de agentes microbianos circulantes, causado por el aislamiento social.

Asimismo, el rápido aumento en la expectativa de vida de la población adulta, la ha colocado en una posición de riesgo haciendola vulnerable a diferentes enfermedades infecciosas, algunas de las cuales pueden ser adecuadamente controladas con la vacunación, ya sea reforzando la cobertura de los programas o definiendo poblaciones de alto riesgo a vacunar.

En esta cuarta edición de "Vacunación de los Adultos. Manual Práctico API", el grupo de autores realizó una evaluación minuciosa de las últimas actualizaciones en nuevas vacunas, estado actual de las existentes, dosis y grupos a vacunar según factores de riesgos.

Es nuestra función como API continuar promoviendo y estimulando la vacunación del adolescente y adulto y dejar atrás la práctica de que las vacunas son solo para niños.

Le presentamos pues, la versión actualizada basada en la evidencia al momento de esta publicación, ajustada a los nuevos tiempos de pandemias y epidemias, estrategias locales y regionales, convencidos de que será una herramienta útil para el profesional de la salud al tomar la decisión correcta en el momento de vacunar su paciente, evitando así oportunidades perdidas.

MÓNICA THORMANN PEYNADO

AUTORES

FERNANDO ARRIETA (Uruguay)

Principios de la inmunización / Bacilo Calmette–Guérin, Tuberculosis

- Médico neumólogo.
- Pasado director del departamento de inmunizaciones CHLA-EP, Uruguay.
- Pasado director del servicio de neumología y área de inmunizaciones, Hospital Policial, Montevideo, Uruguay.

ISABELLA BALLALAI (Brasil)

Vacunación ocupacional

- Director , Sociedad Brasileña de Inmunizaciones – SBIIm.
- Miembro del Comité de Vacunas de la Sociedad Brasileña de infectología.
- Miembro Coordinador , Confianza en las Vacunas Latinoamericanas - ConfíaLA.
- Miembro , Grupo Asesor de la Red de Seguridad de las Vacunas - OMS.
- Miembro, Comité Técnico de Inmunizaciones - Ministerio de Salud - Brasil.

LUIS BAVESTRELLO (Chile)

Rabia

- Médico especialista en Medicina Interna e Infectología.
- Médico especialista en Farmacología Clínica.
- Jefe unidad de infectología de Clínica Reñaca de Viña del Mar, Chile.
- Pasado presidente de API.

ANA PAULINA CELI (Ecuador)

Principios de la inmunización / Vacuna contra Neisseria meningitidis

- Médico especialista en Medicina Interna e Infectología.
- Master en control de infecciones y VIH/SIDA.
- Pasada presidente API.

JORGE CHAVERRI (Costa Rica)

Neumococo

- Especialista en Infectología y Farmacología clínica.
- Médico Infectólogo en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón
- Guardia en Costa Rica.
- Master en administración de servicios de salud.

DAVID DE LUNA (República Dominicana)

Difteria, Tétanos y Tos convulsa

- Internista infectólogo.
- Magister en Investigación Biomédica.
- Coordinador del servicio de infectología del Hospital Metropolitano de Santiago, HOMS, República Dominicana.
- Médico ayudante del servicio de infectología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Baez.
- Docente Pontifica Universidad Católica Madre y Maestra - PUCMM, Santiago, RD.

JESÚS FERIS IGLESIAS (República Dominicana)

Neumococo

- Pediatra infectólogo.
- Profesor Emérito Universidad Autónoma de Santo Domingo.
- Superintendente de Salud y Riesgos Laborales, República Dominicana.
- Pasado presidente de API.

MARÍA EUGENIA GUTIÉRREZ PIMENTEL (Panamá)

Inmunizaciones en pacientes oncológicos

- 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 de David, Panamá.
- Presidente de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Infectología (ACENCAI).
- Fellow de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y miembro del ESCMID International Affairs Sub committee (EIAS).

RENATO KFOURI (Brasil)

Vacunación ocupacional

- Pediatra infectologista.
- Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).
- Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).
- Membro da Câmara técnica Assessora do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil.
- Representante Brasileiro na Rede De Programas de Imunizações das Américas (RNA).

LUIS ELVÍN MOLLINEDO PÉREZ (Bolivia)

Vacuna contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis

- Médico Infectólogo.
- Master en Microbiología.
- Docente Investigador Emérito, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia.

GRETA MUÑOZ LÓPEZ (Ecuador)

Sarampión, Rubeola y Parotiditis

- Médica Infectóloga.
- Master sobre actualización en la infección por el VIH.
- Licenciada en Sociología y Ciencias Políticas.
- Directora Médica Asistencial Hospital Pediátrico Baca Ortiz.
- Docente facultad de medicina de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) .
- Presidenta de la Comisión Asesora de Practicas de inmunizaciones (CAPI) MSP Ecuador.
- Miembro de la Junta directiva de la RNA Red de NITAGs Americana.
- Secretaria Ejecutiva de la Federación Medica Ecuatoriana.

BYRON NÚÑEZ FREILE (Ecuador)

Hepatitis B

- Médico Infectólogo del Hospital Carlos Andrade Marín Quito-Ecuador.
- Profesor de la Escuela de Medicina Universidad Central del Ecuador.

ISAÍAS NÚÑEZ CIFUENTES (Ecuador)

Hepatitis B

- Médico Epidemiólogo e Investigador Clínico.
- Profesor de la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Ecuador.

JOHANNA V. OSORIO PINZÓN (Colombia)

Asplenia

- Especialista en Medicina Interna, Epidemiología e Infectología.
- Magister en Ciencias Médicas con énfasis en Control de Infecciones y Epidemiología Hospitalaria.
- Infectóloga Clínica San Rafael, Colombia.

GRACIELA PÉREZ SARTORI (Uruguay)

Oportunidades perdidas de vacunación en los adultos / Inmunización de los adultos inmunocomprometidos / Vacunas en pacientes con transplantes de órganos sólidos

- Médico especialista en medicina interna y 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.

JIMENA PRIETO (Uruguay)

Vacuna contra Haemophilus influenzae tipo B

- Médico especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas
- Profesora adjunta de la cátedra de enfermedades infecciosas, Universidad de la República, Uruguay

RICARDO RABAGLIATI (Chile)

Trasplantes de precursores hematopoyéticos / Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

- Médico Internista e Infectólogo.
- Profesor Asociado.
- Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

ROSANNA RICHTMANN (Brasil)

Inmunización durante el embarazo

- Médica especialista em Infectologia instituto de Infectologia Emília Ribas - São Paulo.
- Directora del Comité de Inmunizaciones, Sociedad Brasileña de Infectología.
- Grupo Santa Joana - Coordinadora del Servicio de Infectología.

ROSE MARY ROCHA BRUN (Bolivia)

Vacuna contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis

- Médico Inmunoalergólogo.
- Master en Ciencias Médicas.
- Docente - Investigadora Emérita, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia.

CARLOS RODRÍGUEZ (República Dominicana)

Herpes zoster / Varicela zoster

- Médico Infectólogo.
- Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Santo Domingo, República Dominicana.

DRA. YORI ROQUE (República Dominicana)

Nuevas tecnologías en la producción de vacunas / Vacuna contra Mpox

- Internista infectóloga.
- Magister en Investigación Biomédica.
- Docente Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM), Santiago, RD.
- Miembro del servicio de infectología del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS), Santiago, RD y del Hospital de Especialidades Médicas Materno Infantil (HEMMI), Santiago, RD.
- Secretaria API 2021 – 2023.

NANCY VIRGINIA SANDOVAL PAIZ (Guatemala)

Vacuna contra SARS-CoV-2

- Médica especialista en Medicina Interna e Infectología.
- Máster Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales.
- Jefe de Servicio del Departamento de Medicina Interna y Vicepresidenta de Junta Directiva del Cuerpo Médico Activo del Hospital Roosevelt de Guatemala.
- Miembro Titular del Consejo Nacional de Prácticas de inmunizaciones (CONAPI)
- Docente Facultad de Medicina de la Universidad Rafael Landívar de Guatemala.
- Chair de la Organización de Mujeres en Ciencia para el Mundo en Desarrollo OWSD del Capítulo Guatemala.

EDUARDO SAVIO (Uruguay)

Haemophilus influenzae tipo B / Hepatitis A / Poliomyelitis

- Especialista en medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas.
- Infectólogo del Hospital Evangélico, Montevideo.
- Pasado presidente de API.

MICAELA SOGGA ALFANO (Argentina)

Influenza / Inmunización durante el embarazo

- Médica Especialista en Clínica Pediátrica.
- Fellow Infectología Clínica FUNCEI (Fundación del Centro de Estudios Infectológicos)

DANIEL STAMBOULIAN (Argentina)

Influenza / Inmunización durante el embarazo

- Médico Infectólogo. Presidente de FUNCEI, Fundación del Centro de Estudios Infectológicos y FIDEC, Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries.
- Profesor Emérito de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Sociales y Empresariales (UCES)
- Profesor Asociado de Medicina (Voluntario). División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Miami, Florida, Estados Unidos.

NELSON STEVEN TAPIA VILLACIS (Uruguay)

Inmunización de los adultos inmunocomprometidos / Trasplantes de órganos sólido

- Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas.
- Universidad de la República, Facultad de Medicina, Instituto de Higiene, Departamento de Parasitología y Micología, Uruguay.

ROSA NOHEMI TERÁN TERÁN (Ecuador)

Inmunización en pacientes hematooncológicos

- Médica Especialista en Medicina Interna.
- Sub Especialista en Hematología.
- Magister en Infección por VIH.
- Magister en Docencia Universitaria e Investigación Educativa.
- Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

MÓNICA THORMANN (República Dominicana)

Neumococo

- Infectólogo.
- Master en administración hospitalaria.
- Master en Seguridad Social .
- Coordinadora Programa de ITS/VIH y Hepatitis Ministerio de Salud Pública, República Dominicana.
- Presidente API

JAIME TORRES (Venezuela)***Dengue / Inmunización de los viajeros y migrantes***

- Jefe de la Sección de Infectología, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela.
- Moderador de ProMED-Esp, International Society of Infectious Diseases.
- Pasado Presidente de API.

HEBE Vázquez (Argentina)***Vacuna contra Cólera / Encefalitis japonesa y centro europea / Fiebre amarilla / Fiebre hemorrágica argentina / Fiebre tifoidea / Neisseria meningitidis / Virus del Papiloma Humano / Inmunización de los viajeros y migrantes***

- Médica Infectóloga Funcei.
- Coordinadora de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología.
- Coordinadora del Grupo de Trabajo de Vacunas para Latino América de Fidec (Fighting Infectious Diseases, Miami, USA) .
- Miembro de Comité Vacunas API.
- Representante de SADI en la Comisión Nacional de Inmunizaciones.
- Miembro de la Sociedad Argentina para el Estudio del VPH.

RODRIGO VERGARA FISHER (Chile)***Rabia***

- Médico Pediatra Infectólogo.
- Profesor Titular Escuela de Medicina Universidad de Valparaíso.
- Médico Hospital Carlos van Buren de Valparaíso.

DRA GABRIELA ZAMBRANO (Ecuador)***Vacuna contra SARS-CoV-2***

- Especialista en Medicina Interna
- Maestría en Enfermedades Infecciosas
- Jefe de cátedra de Infectología universidad central del Ecuador
- Profesora de postgrado Medicina Interna Pontificia Universidad Católica del Ecuador
- Clínica internacional de Ecuador

CONTENIDO

7	PREFACIO. Cuarta edición, 2023
9	AUTORES
17	CONTENIDO
23	GENERALIDADES
25	Principios de la inmunización FERNANDO ARRIETA
26	Vacunas: Definición y Clasificación FERNANDO ARRIETA
28	Nuevas tecnologías en la producción de vacunas YORI ROQUE
30	Composición de las vacunas FERNANDO ARRIETA
30	Eficacia y efectividad de las vacunas FERNANDO ARRIETA

- 31 Inmunidad de rebaño
FERNANDO ARRIETA Y PAULINA CELI
- 31 Intervalos recomendados entre dosis
de la misma vacuna
FERNANDO ARRIETA Y PAULINA CELI
- 32 Intervalos recomendados
entre la aplicación de vacunas diferentes
FERNANDO ARRIETA Y PAULINA CELI
- 32 Precauciones y contraindicaciones
de las vacunas en adultos
FERNANDO ARRIETA Y PAULINA CELI
- 33 Conservación de las vacunas
FERNANDO ARRIETA Y PAULINA CELI
- 34 Seguridad de las vacunas
FERNANDO ARRIETA
- 35 Acciones previas a la vacunación
FERNANDO ARRIETA
- 36 Vacunas y exposición a mercurio
FERNANDO ARRIETA
- 36 Vacunación en situaciones especiales
FERNANDO ARRIETA Y PAULINA CELI
- 38 Oportunidades perdidas
de vacunación en los adultos
G. PÉREZ SARTORI

41 VACUNAS

- 43 BCG: Bacilo Calmette–Guérin. Tuberculosis
FERNANDO ARRIETA
- 51 Cólera
H. VÁZQUEZ
- 56 Dengue
JAIME R. TORRES R.
- 65 Difteria, tétanos y tos ferina
DAVID DE LUNA
- 87 Encefalitis japonesa y centro–europea
H. VÁZQUEZ
- 94 Fiebre amarilla
H. VÁZQUEZ
- 104 Fiebre hemorrágica argentina
H. VÁZQUEZ
- 108 Fiebre tifoidea. *Salmonella typhi*
H. VÁZQUEZ
- 116 *Haemophilus influenzae* tipo B, Hib.
Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*
J. PRIETO; E. SAVIO
- 120 Hepatitis A
E. SAVIO

- 127 **Hepatitis B**
B. NÚÑEZ FREILE, I. NÚÑEZ CIFUENTES
- 140 **Herpes zóster**
C. RODRÍGUEZ TAVERAS
- 154 **Influenza. Gripe**
D. STAMBOULIAN, M. SOGGA ALFANO
- 165 **Vacuna contra SARS-CoV-2**
NANCY SANDOVAL PAIZ, GABRIELA ZAMBRANO
- 178 **Vacuna contra Neisseria meningitidis**
HEBE VÁZQUEZ, ANA PAULINA CELI
- 190 **Enfermedades neumocócicas**
Streptococcus pneumoniae, neumococo
M. THORMANN, J. FERIS, J. CHAVERRI
- 196 **Poliomielitis. Poliovirus**
E. SAVIO
- 202 **Rabia**
L. BAVESTRELLO; R. VERGARA FISHER
- 217 **Sarampión, rubéola y parotiditis**
E. MOLLINEDO; G. MUÑOZ; R. M. ROCHA
- 228 **Varicela. Virus Varicela Zóster o VVZ**
C. RODRÍGUEZ TAVERAS
- 235 **Virus del Papiloma Humano. VPH**
H. VÁZQUEZ

- 250 **Mpox (viruela símica)**
YORI ROQUE
- 261 **Recomendaciones API**
- 263 **Calendario de inmunización
en adolescentes y adultos**
- 269 **Inmunización durante el embarazo**
D. Stambouliau; M. Sogga Alfano; R. Richtmann
- 281 **Inmunización de los adultos
inmunocomprometidos**
- 283 **Individuos que viven con el VIH**
G. PÉREZ SARTORI; S. TAPIA VILLACIS
- 299 **Trasplantados de órganos sólidos (TOS)**
G. PÉREZ SARTORI; S. TAPIA VILLACIS
- 314 **Trasplantados de precursores
hematopoyéticos (TPH)**
R. RABAGLIATI
- 327 **Asplenia**
J. V. OSORIO
- 336 **Inmunizaciones en pacientes oncológicos**
M. E. GUTIÉRREZ
- 347 **Inmunizaciones en pacientes
hematooncológicos**
R. TERÁN

- 365 **Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos**
R. RABAGLIATI
- 373 **Vacunación ocupacional**
R. KFOURI; I. BALLALAI
- 389 **Inmunización de los viajeros y migrantes**
H. VÁZQUEZ, J. TORRES
- 397 **Abreviaturas / Bibliografía**
- 399 Abreviaturas
- 403 Bibliografía
- 430 Notas

GENERALIDADES

Principios de la inmunización

Vacunas: Definición y Clasificación

Nuevas tecnologías en la producción de vacunas

Composición de las vacunas

Eficacia y efectividad de las vacunas

Inmunidad de rebaño

Intervalos recomendados entre dosis de la misma vacuna

Intervalos entre la aplicación de vacunas diferentes

Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en adultos

Conservación de las vacunas

Seguridad de las vacunas

Acciones previas a la vacunación

Vacunas y exposición a mercurio

Vacunación en situaciones especiales

Oportunidades perdidas de vacunación en los adultos

Principios de la inmunización

Fernando Arrieta

La inmunización es la acción y el efecto de inmunizar: es el método por el cual se provee de protección específica contra patógenos dañinos. La inmunidad específica puede inducirse naturalmente, como consecuencia de una infección, o médicamente, mediante la inmunización activa o pasiva.

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

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

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

La inmunidad activa tiene como principio fundamental la exposición del sistema inmune a un antígeno contra el cual se generan defensas. La exposición a un patógeno durante una infección (clínicamente aparente o no) puede producir una respuesta inmune protectora contra futuras exposiciones al mismo antígeno. La administración de antígenos vivos o muertos, o de sus componentes antigénicos en forma de vacunas, constituye la práctica moderna de la inmunización.

Vacunas: Definición y Clasificación

Fernando Arrieta

1

Las vacunas son productos biológicos que estimulan al sistema inmune generando una respuesta y una memoria inmunológica.

Clasificación de las vacunas

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 (muertas).*

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

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

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

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.

Nuevas tecnologías en la producción de vacunas

Yori Roque

Durante los últimos años se ha innovado permanentemente en las tecnologías para desarrollar nuevas vacunas. Mientras que las vacunas tradicionales consisten en versiones inactivas o atenuadas del patógeno completo o subunidades del mismo, las técnicas mas novedosas contra patógenos emergentes emplean ácidos nucleicos para producir el antígeno de interés directamente in vivo. Estas incluyen vacunas de ADN plasmídico, de ARNm y de vectores virales recombinantes. Las ventajas de utilizar las vacunas de ácido nucleico incluyen su habilidad para inducir respuestas inmunes perdurables, alta estabilidad de la vacuna y fácil manufactura. A continuación algunos datos de las nuevas tecnologías aplicadas recientemente y con resultados muy favorables:

- **Vacunas de ADN plasmídico:** incluye la introducción directa a tejidos apropiados de un plásmido con una secuencia de ADN que codifica el antígeno por el cual se persigue una respuesta inmune. Este abordaje ofrece un potencial número de ventajas sobre los abordajes tradicionales, incluyendo la estimulación de respuesta tanto por células B como las células T, mejoran la estabilidad de las vacunas, la ausencia del microorganismo patógeno y la facilidad de manufactura. Actualmente varios prospectos se analizan en ensayos con humanos, incluyendo vacunas contra virus como el VIH, Ebola, Zika, y enfermedades crónicas como el cancer.

- **Vacunas de ARNm:** diferente a las vacunas convencionales, las cuales pueden tomar meses o años para cultivarse, las vacunas de ARNm pueden ser desarrolladas rápidamente utilizando el código genético del microorganismo patógeno. Estas vacunas enseñan al organismo cómo crear una proteína específica que es propia del virus en cuestión, pero no produce la enfermedad. La proteína promueve una respuesta inmune que incluye la generación de anticuerpos que reconocen dicha proteína. De esta manera, si la persona alguna vez se expone a este patógeno en el futuro, ya tiene las herramientas (los anticuerpos) para enfrentarlo. Esta tecnología tiene la ventaja de ser muy adaptable: puede cambiarse la formulación del ARNm para apuntar a un nuevo antígeno relativamente rápido. Son ejemplos las vacunas contra COVID-19 producidas por Pfizer-BioNTech y Moderna
- **Vacunas de vectores virales:** utilizan una versión inofensiva de un virus para llevar a la célula hospedera el código genético del antígeno que se pretende sea reconocido por el sistema inmune. Básicamente son un sistema genético de entrega. Usualmente producen una respuesta inmune robusta con una sola dosis. Se utiliza un refuerzo para mantener la inmunidad. Son ejemplos de esta la vacuna contra COVID-19 desarrollada por AstraZeneca y Johnson & Johnson, y la vacuna contra Ebola.

Composición de las vacunas

Fernando Arrieta

Las vacunas tienen diferentes constituyentes:

1. *Antígeno*
2. *Líquido de suspensión*: puede ser agua destilada, solución salina o un medio biológico.
3. *Preservantes, Estabilizadores y Antibióticos*: para prevenir e impedir el crecimiento bacteriano (por ejemplo, el timerosal y neomicina).
4. *Adyuvantes*: para aumentar y modificar la respuesta inmunitaria (por ejemplo, compuestos de aluminio)

1

Eficacia y efectividad de las vacunas

Fernando Arrieta

Eficacia: Es el grado de protección contra una infección determinada, conferido por la vacunación. Se expresa como el porcentaje de las personas vacunadas que desarrollan protección contra la enfermedad para la que han sido inmunizadas.

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

Inmunidad de rebaño

Fernando Arrieta y Paulina Celi

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

Intervalos recomendados entre dosis de la misma vacuna

Fernando Arrieta y Paulina Celi

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

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

Intervalos recomendados entre la aplicación de vacunas diferentes

Fernando Arrieta y Paulina Celi

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

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

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

Las vacunas vivas orales no interfieren con otras vacunas vivas parenterales en caso de no ser administradas simultáneamente.

Precauciones y contraindicaciones de las vacunas en adultos

Fernando Arrieta y Paulina Celi

- Precaución es una condición en la persona a ser vacunada que podría aumentar la probabilidad o severidad de una reacción adversa, o comprometer la inmunogenicidad del producto a administrar.
- Contraindicación es una condición en la persona a ser vacunada que aumenta de manera importante la posibilidad de una reacción adversa severa. Las más

comunes son las personas con compromiso severo de su sistema inmune y las mujeres embarazadas, a quienes generalmente se les contraindica recibir vacunas vivas.

Falsas contraindicaciones para la vacunación de los adultos

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

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

Conservación de las vacunas

Fernando Arrieta y Paulina Celi

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

Se reconocen tres niveles: central, regional y local, pudiendo ser diferentes las temperaturas a las cuales se mantienen las vacunas y el equipamiento necesario para lograr esto, pero la importancia de los tres niveles es similar.

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

Seguridad de las vacunas

Fernando Arrieta

Las vacunas de las que disponemos actualmente 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 que se debe respetar la dosis, la vía de administración y realizar una práctica de inyecciones seguras:
 - No debe perjudicar a quién la recibe
 - No debe exponer a riesgos evitables a quién 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 de fundamental importancia 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, y de ésta se podrá concluir que:

I. Se trata de un **evento coincidente**, no relacionado con la vacunación.

II. Se trata sí de un **evento relacionado con la vacunación/inmunización**. En este caso podrá ser debido a:

- Errores operativos: debidos a errores en la preparación, manejo o administración de la vacuna. Son, sin dudas, los eventos más frecuentes.
- Inherente a la vacuna (efecto adverso). Pueden ser:
 - **Leves:** Por lejos los más frecuentes: inflamación local en el sitio de aplicación, fiebre, malestar general, erupción cutánea, etc.
 - **Severos:** Poco frecuentes: convulsiones, encefalitis, etc.

III. La investigación no permite extraer conclusiones.

Acciones previas a la vacunación

Fernando Arrieta

Antes de la vacunación debe realizarse un interrogatorio 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 deberían permanecer en el área médica por al menos 15 minutos después de recibir la vacunación.

Debe documentarse toda reacción adversa. El paciente debe entender bien el significado de su evento adverso, si es que éste se presenta.

Vacunas y exposición a mercurio

Fernando 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

Fernando Arrieta y Paulina Celi

- **Embarazo:** se aconseja no aplicar vacunas vivas a las embarazadas, sobre todo durante el primer trimestre del mismo. No hay inconvenientes para la aplicación de las vacunas inactivadas.
- **Inmunodepresión:** Los pacientes con alto nivel de inmunocompromiso no deben recibir vacunas vivas por el riesgo de

sufrir infecciones graves por el germen vacunal. De ser posible, las vacunas deben administrarse previo al periodo de inmunosupresión o luego de recuperada la inmunidad.

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

- **Personas con alteraciones de la coagulación:** Las personas con hemofilia, trombocitopenia, las que reciben antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes, entre otras, tienen un riesgo mayor de desarrollar hematomas como consecuencia de la administración de vacunas, las cuales tienen una importancia mayúscula para ellos y deben aplicarse. Cuando se indica una vacuna por vía intramuscular, su aplicación debe ser supervisada de cerca por personal de salud bien entrenado y el momento de aplicación debe escogerse de acuerdo a la situación individual del paciente. Si un individuo recibe reemplazo de factores de coagulación, las vacunas por vía intramuscular pueden administrarse con mayor seguridad poco tiempo después de una dosis. Se aconseja utilizar agujas finas (23G o menor grosor), aplicar presión directa y constante (sin masaje) desde el momento de retirar la aguja hasta 10 minutos después y observar detenidamente al vacunado antes de que se retire del área médica.

Algunas veces es necesario cambiar la vía de administración, por ejemplo, aplicar la vacuna por vía 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 cobertura de vacunación suelen ser bajas y las oportunidades perdidas, comunes.

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

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

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



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

VACUNAS

BCG: Bacilo Calmette–Guérin. Tuberculosis

Cólera

Dengue

Difteria, tétanos y tos ferina,

Encefalitis japonesa y centro–europea

Fiebre amarilla

Fiebre hemorrágica argentina

Fiebre tifoidea. Salmonella typhi

Haemophilus influenzae tipo B, Hib.

Enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae

Hepatitis B

Herpes zóster

Influenza. Gripe

Vacuna contra SARS-CoV-2

Vacuna contra Neisseria meningitidis

Enfermedades neumocócicas

Streptococcus pneumoniae, neumococo

Poliomielitis. Poliovirus

Rabia

Sarampión, rubéola y parotiditis

Varicela. Virus Varicela Zóster o VVZ

Virus del Papiloma Humano. VPH

Mpox (viruela símica)

BCG: Bacilo Calmette–Guérin. Tuberculosis

Fernando Arrieta

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

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

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

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

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

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

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

Se calcula que durante 2014, 1,5 millones de personas murieron en el mundo por esta causa (1,1 millones personas VIH negativas y 400.000 VIH positivas).

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

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

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

Agente causal

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

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

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

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

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

Patogenia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Formas clínicas

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

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

Vacuna BCG – Bacilo Calmette–Guérin

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

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

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

Con la finalidad de evitar desviaciones adicionales, la OMS guarda, desde 1956, muestras liofilizadas de las cepas vacunales.

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

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

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

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

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

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

Vía de administración

Se recomienda su administración por vía intradérmica.

Edad de aplicación

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

Conservación

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

Eficacia

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

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

Duración de la protección

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

2

Efectos adversos

Pueden clasificarse como:

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

Contraindicaciones

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

Nuevas vacunas antituberculosas

Dado que BCG provee solo una muy limitada protección contra la tuberculosis pulmonar, la más prevalente y contagiosa

forma de esta enfermedad, se hacen necesarias en forma urgente nuevas vacunas antituberculosas.

Estas nuevas vacunas deberían cumplir con algunos requisitos tales como:

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

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

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

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

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

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

Actualmente se encuentran en estudio unas 15 nuevas vacunas antituberculosas.

En la siguiente tabla se presentan alguna de ellas.

Otros usos de BCG

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

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

Cólera

H. Vázquez

Agente, enfermedad y epidemiología

El cólera es una infección intestinal bacteriana aguda causada por *Vibrio cholerae* serogrupos O1 y O139. Las epidemias han sido causadas en su mayoría por *V. cholerae* del serogrupo O1, del que existen tres serotipos —Ogawa, Inaba y Hikojima—, además de dos biotipos, el clásico y El Tor. Más recientemente, ha emergido un nuevo serogrupo, el O139, que está estrechamente vinculado al biotipo El Tor

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

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

Desde el inicio de la epidemia en Haití en 2010 a Nov. 2013, ocurrieron sólo en dicho país cerca de 689.448 casos y

8.448 muertes con una incidencia de 3,319 casos por 100.000 y una letalidad del 1.32%. En 2013 se registraron brotes en Cuba y México a partir de la llegada de portadores procedentes de Haití–Dominicana.

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

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

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

Vacunas disponibles

Se han desarrollado diferentes vacunas para la prevención del cólera (Tabla 1). La mayoría de ellas ha sido precalificada por la OMS:

- Vacuna monovalente WC-rBS, compuesta por el serogrupo de *V. cholerae* O1, inactivada y mezclada con una subunidad B recombinante de la toxina colérica.
- Vacunas bivalentes WC que contienen ambos serogrupos de *V. cholerae* (O1 y O139), pero no contienen la subunidad B de la toxina colérica.
- Vacuna de células muertas completas OCV con nueva formulación en evaluación que se espera que pueda estar disponible para la comercialización local en Bangladesh.

Tabla 1. Características de las vacunas disponibles *Vibrio cholerae*

Vacuna	Componentes	Tipo	Edad	Dosis	Cadena de frío/ vida media	Duración de la protección
Dukoral® Valneva Sweden AB	31.25 x 10* bacteria V. Cholerae 01 Inaba, clásico V. Cholerae 01 Inaba, El Tor, V. Cholerae 01 Ogawa calor, V. Cholerae 01 Ogawa formaldehído. Sub unidad recombinante de la toxina B (rCTB)	Inactivada Monovalente y oral	≥ 2 años - < 6 años	3 [intervalo 1 semana*] 75 mL	2-8 °C: 3 años ≤ 37°C: 1 mes	6 meses
Shanchol®* Shantha Biotechnics Limited	V. Cholerae 01 Inaba, El Tor, V. Cholerae 01 Ogawa Clásico, Cairo 50 calor, V. Cholerae 01	Células muertas, bivalente, oral	≥ 6 años	2 [intervalo 1 semana*] 150 mL		2 años
Euvichol®* Eubiologics	Ogawa Clásico, Cairo 50 formaldehído. V. Cholerae 01 Ogawa Clásico, Cairo 48 calor, cepa V. Cholerae 0139 4260 B formaldehído	Células muertas, bivalente, oral	>1 año	2 intervalo 2 semanas 1,5 mL	-2-8 °C: 2 años ≤ 42 °C: 14 días	5 años
mORCVAX Vabiotech	V. Cholerae 01, El Tor, h1 6973, V. Cholerae 0139, 4260B, V. Cholerae 01, Cairo 50, V. Cholerae 01, Cairo 48	Oral	>1 año	2 intervalo 2 semanas 1,5 mL	2-8 °C: 2 años	
Vaxchora PaxVax Bermuda Ltd	4 x 108 to 2 x 109 CF Ua V. Cholerae CVD 103-HgR	Oral Presentación líoofilizada	>2 años	2 dosis 14 días de intervalo	2-8 °C: 2 años	3-5 años
			18-64 años	10 días preexposición 100 mL (reconstituida)		

Indicaciones

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

Contraindicaciones y precauciones

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

Las vacunas inactivadas especialmente la vacuna inactivada oral puede de ser necesario aplicarse en embarazadas basados en estudio de seguridad.

La vacuna viva atenuada No se debe administrar a personas inmunocomprometidas y debe tenerse precaución cuando se administre a personas que tengan contacto cercano con dicha población, puesto que sus componentes se pueden excretar hasta por siete días en las heces de los vacunados.

Revacunación

Cuando hay riesgo continuo de infección por *V. cholerae*, se recomienda la revacunación en las siguientes circunstancias:

- Si se usan las vacunas bivalentes de células completas (WC) muertas después de tres años.
- Si se usa la vacuna monovalente de células completas muertas con la toxina de la subunidad B recombinante (WC-rBS):
 - » A los seis meses en los niños entre dos a cinco años.

Si han pasado menos de seis meses desde la vacunación previa, se aplicará una sola dosis.

Si han pasado más de seis meses, la vacunación primaria de tres dosis debe ser repetida.



» Si han pasado más de dos años de la vacunación previa en los niños mayores de seis años y adultos, la vacunación primaria de dos dosis debe ser repetida. Si han pasado menos de dos años, una sola dosis renovará la protección

Uso simultáneo con otras vacunas

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

Dengue

Jaime R. Torres R.

Generalidades:

El desarrollo de una vacuna contra el dengue es una alta prioridad de salud pública. Ante la falta de medicamentos antivirales específicos, el desarrollo de tales vacunas es fundamental en la prevención y control de esta enfermedad.

Durante la última década se han logrado considerables progresos en las estrategias del desarrollo de una vacuna efectiva contra el virus del dengue (DENV); no obstante, hasta la fecha, no se utiliza ampliamente ninguna vacuna.

El mayor obstáculo para el desarrollo de las vacunas contra el dengue es la interacción inmunológica entre los cuatro serotipos del dengue antigénicamente distintos. Las ventajas de las vacunas contra el dengue de segunda generación son la inclusión de proteínas no estructurales de la columna vertebral del dengue y una dosificación más conveniente con un número reducido de dosis necesarias.

El reto para el desarrollo de vacunas efectivas contra el dengue es formidable y en cierta medida se relaciona directamente con el hecho de que existen cuatro serotipos del virus que están relacionados en un grado variable:

- La vacuna tendrá que ser eficaz contra cuatro serotipos similares, pero distintos.
- El riesgo de reforzamiento inmunológico mediado por anticuerpos determina que una vacuna exitosa debe necesariamente inducir la producción de protección duradera efectiva contra todos los cuatro serotipos, de lo contrario la vacuna podría favorecer la ocurrencia de

enfermedad más severa en caso de una infección secundaria.

- Las formulaciones tetravalentes de la vacuna necesitan producir inmunidad equilibrada entre los cuatro serotipos cuando se administran concomitantemente.
- El pecado original antigénico (es decir, la tendencia del sistema inmune a utilizar preferentemente la memoria inmunitaria basada en una infección anterior cuando se expone a un agente ligeramente diferente al original, lo cual dejaría al sistema inmunitario «atrapado» por la primera respuesta inducida por el antígeno original e incapaz de montar potencialmente respuestas más eficaces durante las infecciones posteriores), podría complicar las estrategias de vacunación basadas en múltiples refuerzos.
- Adicionalmente, en los países endémicos, una vacuna idealmente debería poder ser administrada tanto a personas naïve para el DENV como a aquellas previamente expuestas al virus.

El desarrollo futuro exitoso de vacunas de alta eficacia y seguridad contra el DENV y otros flavivirus se basa en la utilización de poderosas nuevas tecnologías de alta resolución, capaces de delinear la especificidad y características funcionales de la respuesta inmune innata, humoral y celular, provocada por la infección natural o la vacunación en los seres humanos, y aclarar los complejos mecanismos inmunoreguladores que controlan la generación, diferenciación y mantenimiento de las respuestas inmunes antígeno-específicas in vivo.

Vacunas disponibles:

Dengvaxia® (CYD-TDV)

CYD-TDV es una vacuna quimérica viva atenuada tetravalente contra el dengue desarrollada por Sanofi Pasteur, licenciada en el año 2015, fue autorizada y aprobada para uso clínico en algunos países. habiendo recibido apoyo de la Organización Mundial de la salud (OMS) para uso específico en países endémicos.

CYD-TDV se basa en un enfoque que utiliza un virus vivo quimérico recombinante vector que implica la sustitución de las secuencias genéticas que codifican por la proteínas de envoltura viral premembrana (prM) y la proteína E de los cuatro serotipos del DENV, en vez de la los genes de prM y E originales del genoma del virus de la fiebre amarilla atenuado utilizado en la vacuna D17.

Sin embargo, esta vacuna ha demostrado una moderada eficacia en niños y personas que nunca han restados expuestos a la enfermedad y también pudiera aumentar el riesgo de dengue grave en los niños vacunados sin infección previa por el DENV. En consecuencia, se han investigado y desarrollado otras estrategias novedosas para la vacuna contra el dengue, tales como vacunas de virus inactivado, de subunidades recombinantes, vectores virales y vacunas de ADN.

La OMS (a través del Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE), recomienda que la vacuna CYD-TDV sea solo administrada a sujetos entre 9 y 45 o 9 y 60 años de edad, previamente infectados por el DENV. También se recomienda considerar su introducción en zonas de alta endemidad, que se define como una seroprevalencia de al menos 70% en el grupo de edades en que la vacuna se aplique. La

CYD-TDV no se recomienda actualmente para el control de brotes, dado que la vacuna se basa en un programa de 3 dosis repartidas en 12 meses.

Qdenga® (TAK-003):

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) aprobó el uso de la vacuna contra el dengue desarrollada por el laboratorio japonés Takeda (denominada Qdenga® o TAK-003) para todas las personas mayores de cuatro años, hayan cursado o no previamente la enfermedad. Un número creciente de otras agencias regulatorias nacionales han aprobado posteriormente su utilización.

TAK-003 consiste en una cepa viva atenuada de DENV2 y tres virus quiméricos que contienen los genes prM y de la proteína E de los serotipos DENV1, 3 y 4 expresados en la estructura genómica del DENV2. La vacuna LAV está compuesta por tres virus del dengue que han sido atenuados mediante la eliminación de nucleótidos de la región no transcrita del genoma. Esta vacuna expresa todos los genes del virus del dengue 1, 3 y 4. El cuarto componente es un virus quimérico con una secuencia genómica de dengue 4 como soporte, expresando los genes estructurales del dengue 2.

En términos generales, se puede afirmar que la vacuna ejerce significativa protección contra el dengue grave y la hospitalización por dengue, en sujetos ya seropositivos al momento de la primera vacunación en todos los grupos etarios estudiados, pero el riesgo de hospitalización y dengue grave podría estar ligeramente aumentado para los individuos seronegativos al momento de la primera vacunación.

TAK-003 es una vacuna a virus vivo atenuado contra los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN1-4), que se ad-

ministra en esquemas de dos dosis con un espaciamiento de tres meses entre la primera y la segunda dosis. Debido a que está basada en una estructura replicativa de DENV2 con cepas recombinantes que expresan proteínas de superficie para DENV1, DENV3 y DENV4, tiene el potencial de estimular una reacción inmunológica humoral y celular más amplia.

La vacuna muestra una alta eficacia contra el dengue virológicamente confirmado (VCD) y el dengue grave en estudios clínicos en niños de 4 a 16 años que viven en zonas endémicas. Para personas de 16 a 60 años solo existen datos serológicos y no hay datos para personas mayores de 60 años. Su uso como vacuna para viajes aún no está claro.

TAK-003 se administra mediante inyección subcutánea, dos dosis con intervalo de 3 meses. Está contraindicado en personas inmunocomprometidas, así como en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Es bien tolerada y no se han relacionado eventos adversos graves. Cuando se coadministra con la vacuna contra la fiebre amarilla, se observó un nivel más bajo de anticuerpos neutralizantes contra DENV1, cuya importancia clínica no está clara.

La eficacia de TAK-003 se ha estudiado principalmente en el estudio TIDES que siguió a alrededor de 20.000 niños y adolescentes en ocho países de América Latina y Asia. Dos tercios de los participantes fueron vacunados y un tercio recibió placebo. En el primer año después de la vacunación, se observó una eficacia de la vacuna contra las VCD del 80 % y del 95% en la prevención de las VCD que requirieron hospitalización. La eficacia contra VCD fue mayor contra DENV2 (98%) y menor contra DENV3 (63%). No se pudo demostrar ningún efecto protector contra DENV4 por el número reducido de casos disponibles. La eficacia acumulada global de la

vacuna 4,5 años después de la vacunación fue del 59% en la prevención de la enfermedad confirmada (43-82% dependiendo del serotipo) y 84% en la prevención de VCD que requieren hospitalización. La eficacia de la vacuna fue superior en personas previamente infectadas con dengue. La eficacia acumulada 4,5 años después de la vacunación contra el VCD fue del 50% en personas que nunca habían recibido dengue, en comparación con el 63% en aquellos con infección previa. Además, no se observó ningún efecto protector contra la VCD causada por DENV3 y DENV4 en personas que nunca habían padecido dengue. Probablemente se necesite una dosis de refuerzo en personas que nunca han estado expuestas previamente al dengue.

Debe resaltarse que durante el tercer año después de la segunda dosis de la vacuna TAK-003, una mayor proporción de vacunados fueron hospitalizados con VCD debido a DENV3 en comparación con el grupo de placebo en personas sin infección previa por el DENV. La explicación dada es que hubo un umbral más bajo para la hospitalización debido a VCD en Sri Lanka en comparación con otros países del estudio (que se muestra a través del análisis de subgrupos) y que TAK-003 no protege contra DENV3. Durante los siguientes 1,5 años este fenómeno no fue observado.

Aunque TAK-003 induce respuestas de anticuerpos contra los cuatro serotipos de diferentes niveles, el más alto para DENV2. Los niveles de anticuerpos neutralizantes son más altos en personas con dengue previo en comparación con personas sin experiencia previa con dengue. Los niveles se mantienen por encima del límite de seropositividad en la mayoría de las personas durante varios años después de la vacunación. Desafortunadamente, todavía no existe un correlato serológico

gico de protección definido. No se han realizado estudios de eficacia en personas mayores de 16 años y no se ha estudiado en absoluto la vacunación en personas mayores de 60 años.

Otras vacunas en desarrollo:

Al menos otras cuatro vacunas se encuentran en distintas etapas de desarrollo. Una de ellas, desarrollada por el National Institute of Health de EE.UU. y por el Instituto Butantan de Brasil (vacuna Butantan-DV), cuyos ensayos clínicos de fase III comenzaron en 2016. Las demás se hallan en etapa experimental temprana.

La vacuna Butantan-DV tiene componentes del genoma completo de los serotipos DENV-1, 3 y 4, con una quimera DENV-2/-4 basada en una estructura genómica del DENV-4 en la cual se han sustituido las secuencias correspondientes a las proteínas E y prM por las del DENV-2. Por consiguiente, esta vacuna posee proteínas no estructurales solo de DENV-1, 3 y 4.

2

Vacunación contra Dengue en Viajeros:

Dado que el dengue es una enfermedad tan extendida, muchos viajeros internacionales visitarán un país endémico, pero el riesgo es muy variable entre regiones. Los datos de incidencia de la población local y de los viajeros internacionales son herramientas importantes para la toma de decisiones, pero puede resultar difícil encontrar estimaciones fiables y actualizadas. El riesgo relacionado con los viajes se ve afectado por la duración del viaje, así como por la frecuencia de ellos, el tipo de viaje, la frecuencia de las actividades al aire libre, el tipo de alojamiento y la estacionalidad de la densidad de mosquitos. Es importante tener en cuenta los brotes de dengue en el destino de viaje.

Utilizar la TAK-003 como vacuna para viajeros en personas que viven en países no endémicos requiere algunas consideraciones ya que se desconocen cuáles son los niveles de anticuerpos y su capacidad neutralizante después de varios años sin exposición al virus del dengue. Algunas incertidumbres persisten, tales como: ¿Un viajero previamente vacunado que nunca ha recibido dengue tiene un mayor riesgo de contraer una enfermedad más grave cuando viaja después de varios años si no recibe una dosis de refuerzo antes del viaje? Con el envejecimiento la inmunosenescencia afecta la capacidad de responder a las vacunas en general y, por lo tanto, estos ancianos podrían tener una seroprotección reducida después de la vacuna. Además, ¿las personas mayores, debido a una respuesta de anticuerpos debilitada, corren riesgo de empeorar la enfermedad?

Para los viajeros con dengue previo conocido se recomienda la vacunación antes de viajar a un país endémico. Para los viajeros que nunca han tenido dengue, se puede considerar la vacunación en personas de 4 a 16 años, independientemente de la duración del viaje. Para los viajeros de entre 17 y 60 años, se ha sugerido considerar la vacunación solo para viajes más largos y relacionados con el destino del viaje.

En la medida de lo posible, se debe evitar viajar después de una sola dosis de vacuna, lo cual es un desafío para la mayoría de los viajeros que llegan con menos antelación para recibir asesoramiento sobre medicinas de viaje, aunque se puede considerar, especialmente en personas con dengue previo

Consideraciones finales:

En resumen, TAK-003 mostró un claro efecto protector contra el dengue en niños y adolescentes de 4 a 16 años que vivían en áreas endémicas, pero las personas que nunca habían re-

cibido dengue no estaban protegidas contra DENV3 y DENV4 mediante la vacunación. Sigue siendo urgente identificar correlatos tanto de protección como de riesgo de complicaciones. Dado que TAK-003 aún no se ha estudiado en personas mayores de 60 años, es recomendable evitar la vacunación en este grupo hasta que se disponga de datos.

Hasta que se hayan identificado dichas correlaciones, todas las vacunas contra el dengue de segunda generación aún deben pasar por evaluaciones estrictas de datos de eficacia y seguridad a cinco años post-vacunación, incluyendo varios ciclos de transmisión estacional.

Sin dudas, las nuevas vacunas representan una nueva herramienta que se suma a las medidas de prevención ya existentes. Es importante remarcar sin embargo que la vacunación no es ni debe ser la única estrategia de prevención. En la actualidad la mejor estrategia de prevención sigue siendo la participación de los ciudadanos y la comunidad en relación al control y eliminación de criaderos de mosquitos transmisores del virus del dengue (*Aedes aegypti*), en evitar picaduras de mosquitos y en el empleo de métodos de aislamiento vectorial (repelentes, espirales, mosquiteros, etc.).

Tabla 1. Resumen de vacunas disponibles contra Dengue

Vacunas	Dosis y administración	Indicación	Comentarios
Dengvaxia	Tres dosis subcutáneas (0.5 mL c/u) en intervalo de 6 meses (0, 6 y 12)	Personas entre 9 - 16 años con evidencia de infección previa	Aprobada por FDA para uso en áreas endémicas (p.ej. Puerto Rico, Guam, Islas Vírgenes)
Qdenga	Dos dosis subcutáneas (0.5 mL c/u) en intervalo de 3 meses	No disponible para viajeros Personas de 4 a 60 años sin historia de infección previa	Aprobada Europa, Reino Unido, Brasil, Argentina, Indonesia y Tailandia

Difteria, tétanos y tos ferina

David de Luna

Difteria

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

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

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

Agente

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

Existen 4 biotipos de *C. diphtheriae*: *gravis*, *intermedius*, *mitis* y *belfanti*.

Epidemiología

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

Con cierta frecuencia en los países de Latinoamérica surgen brotes importantes; entre 1993 - 1994 en Ecuador se reportaron unos 500 casos, la mayoría en grupos de edad de 15 años o más; posteriormente en la República Dominicana y Haití se reportaron unos 453 casos entre 2004 - 2005; sin embargo, entre el 2017 - 2020 hubo un incremento de casos en Venezuela, Haití y Guyana, alcanzando cifras para la región de 894 en el 2019.

Enfermedad

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

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

El período de incubación es de uno a diez días.

El microorganismo produce una toxina que inhibe la síntesis

sis protéica, lo que es responsable de destrucción celular con la consecuente formación de la psuedomembrana tonsilar.

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

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

El diagnóstico de la difteria es especialmente clínico; puede acompañarse de identificación de la especie bacteriana o con el test de Elek para confirmar la producción de toxina

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

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

Los contactos deben recibir profilaxis antibiótica.

Tétanos

El tétanos es una enfermedad aguda inmunoprevenible de alta letalidad. A pesar de disponer de vacuna, hay casos anualmente por la falta de refuerzos principalmente en adultos, permaneciendo esta enfermedad como un problema de Salud Pública. El control del tétanos ha sido parte de una estrategia general aplicada para alcanzar los objetivos de los programas de vacunación en las Américas.

Agente

Clostridium tetani, bacilo grampositivo esporulado, las esporas son altamente resistentes a *agentes externos* (luz solar, desecación, ebullición, desinfectantes, etc.), este bacilo produce dos exotoxinas, tetanolisina y tetanospasmina.

Epidemiología

El tétanos es una enfermedad de distribución global, rara en la actualidad en países con programas de vacunación competentes y coberturas vacunales adecuadas. En ciertas ocasiones los casos pueden incrementarse ante eventos naturales como tormentas.

Países de bajo recursos tiene altas tasa de mortalidad, especialmente cuando temen bajo acceso a la ventilación mecánica.

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

La susceptibilidad es universal, ocurre en todo el mundo y a todas las edades, siendo más frecuente en trabajadores

agrícolas y habitantes de zonas rurales, más expuestos a presentar heridas sucias. La enfermedad no confiere inmunidad, por esto los enfermos deberán ser vacunados.

EL periodo de incubación es de 1 - 21 días, aunque esto va a depender del lugar de la inoculación del germen; lo que esta relacionado de forma directamente proporcional a la severidad del enfermedad.

En 2017 la OPS declara erradicada el tetanos neonatal en las americas, siendo Haiti el ultimo países en cumplir con este propósito; para tales fines se pide a cada pais mantener una cobertura de por lo menos el 95%.

Enfermedad

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

Se pueden distinguir cuatro formas clínicas de presentación:

1. Generalizada
2. Localizada
3. Cefálica
4. Neonatal

La enfermedad generalizada se caracteriza por una contracción generalizada de los músculos, primero en los maseteros (*trismus*), siendo incapaz el enfermo de abrir la boca y

adquiriendo la cara el aspecto de una sonrisa denominada “risa sardónica”, y luego en los músculos del cuello, tronco y extremidades por la que el paciente adquiere una postura rígida en arco (opistótonos) y rigidez abdominal asociada a hipertermia. Presenta también convulsiones producidas por cualquier estímulo (luz o sonido). Las complicaciones más frecuentes son laringoespasma, fracturas, hipertensión, infecciones nosocomiales, tromboembolismo pulmonar y neumonía aspirativa.

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

El **tétanos localizado**, en algunos pacientes la enfermedad se inicia con contracciones tónicas en la región subyacente a la herida, que no llegan a extenderse y pasan casi inadvertidas.

En el **tétanos cefálico** los pacientes inicia su cuadro con manifestaciones de los nervios craneales. Los signos de presentación incluyen disfagia, trismos y neuropatías craneales.

El **tétanos neonatal** se presenta en recién nacidos de madres no inmunizadas entre los 2 y 14 días de vida. Ocurre habitualmente a través de infecciones del cordón umbilical, más aún si éste ha sido cortado con material no estéril. *Es una enfermedad grave con elevada mortalidad (50–80%)*. El cuadro se inicia con imposibilidad para succionar, continúa con la hipertonía característica, que incluye rigidez, opistótonos, espasmos y apnea.

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

Tos ferina

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

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

Agente

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

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

Epidemiología

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

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

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

En las últimas décadas se ha constatado un aumento en el número de casos de infección por *B. pertussis* en niños ma-

yores, adolescentes y adultos, quienes actúan como fuente de transmisión hacia niños no vacunados.

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

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

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

Enfermedad

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

La transmisión es por vía inhalatoria.

El periodo de incubación es de 7 a 10 días. El curso clínico de la enfermedad se divide en 3 estadios: catarral (rinorrea, fiebre, tos leve, malestar general duración 1–2 semanas), paroxístico (fiebre, tos paroxística en accesos con quejido inhalatorio o tos emetizante o cianozante, grave en los niños, duración 1–6 semanas) y convalecencia (recuperación

gradual, disminuye la tos y desaparece en 2–3 semanas). Esta presentación típica se observa más en niños muy pequeños o no vacunados.

Los adolescentes, adultos y niños presentan manifestaciones leves de la enfermedad, puede ser asintomática o presentar tos leve o persistente (7 días) pero sin quejido inspiratorio o cianosis. Estas personas pueden transmitir la enfermedad a susceptibles, con alto riesgo para los más pequeños, quienes pueden presentar complicaciones graves y muerte.

Las complicaciones observadas en adolescentes y adultos con infección por *B. pertussis* son alteración del sueño, incontinencia urinaria, neumonía y fracturas costales.

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

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

Vacunas disponibles

Doble adultos (dT)

Agente inmunizante

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

Composición

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

Inmunogenicidad y eficacia

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

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

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

Dosis y forma de administración

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

Indicaciones

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

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

Efectos adversos

- Reacciones locales: edema e induración en el lugar de la administración.
- Síntomas sistémicos como fiebre, letargo, irritabilidad, anorexia, son poco frecuentes. Generalmente autolimitadas o ceden con tratamientos sintomáticos.

- Reacciones de hipersensibilidad (tipo Arthus) dolor y edema del brazo comenzando entre la segunda y las ocho horas de la administración. Se observan en adultos que suelen tener niveles altos de antitoxinas. Estos pacientes no deben recibir dosis de refuerzo con frecuencia menor a diez años.

Contraindicaciones

No se debe utilizar en las siguientes situaciones:

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

Falsas contraindicaciones de la vacuna dT

- Dolor, enrojecimiento o edema en el sitio de la vacuna.
- Temperatura < 40,5 oC.
- Enfermedad aguda leve con fiebre de bajo grado o enfermedad diarreica en una persona por lo demás sano.
- Persona que está en tratamiento con antimicrobiana o en la convalecencia de una enfermedad aguda.
- Persona con exposición reciente a una enfermedad infecciosa.
- Antecedentes personales de alergias o familiares con alergias. (No a esta vacuna o a algunos de sus com-

ponentes).

- Antecedente familiar de convulsiones.
- Antecedente familiar de muerte súbita.
- Antecedente familiar de acontecimientos adversos tras la vacunación DTP.

Uso simultáneo con otras vacunas

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

Presentación

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

Conservación

Debe conservarse entre 2 y 8 °C. No debe congelarse ya que 75 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.

Triple bacteriana acelular (dTpa)

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

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

Composición

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

La potencia de estos toxoides se mide en límites o unidades de floculación (lf). 77

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

- **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

Inmunogenicidad y eficacia

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

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

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

Dosis y forma de administración

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

Indicaciones

La inmunización sistemática contra la difteria, el tétanos y la tos ferina durante la infancia proporciona protección contra estas enfermedades hasta la adolescencia. La Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina durante la infancia para todos los niños en todo el mundo, incluyendo los bebés <12 meses de edad, y especialmente aquellos <4 meses de edad, tienen

una mayor incidencia de tos ferina con una tasa de letalidad alta. La vacunación sistemática de lactantes y niños previene la morbilidad y la mortalidad.

En octubre del 2022 la FDA aprobó el uso de Vacuna dTpa (Boostrix®) para la inmunización durante el tercer trimestre del embarazo con el fin de prevenir la pertusis, comúnmente conocida como tos ferina, en bebés menores de dos meses de edad.

La vacuna con anti diftérica, toxoide tetánico y tos ferina acelular (Tdap; Adacel o Boostrix), se recomienda administrar 0,5 ml por vía intramuscular (IM) cada 10 años a todos los adultos con inmunización previa completa contra el tétanos y la difteria.

Vacunación de la embarazada:

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

Indicaciones en el embarazo:

- Mujeres embarazadas dTpa, a partir de la vigésima semana de gestación.
- En el manejo de heridas de las embarazadas que hubieran recibido la última dosis de dT más de 5 años antes (profilaxis antitetánica) y no hubieran recibido dTpa en el embarazo, debe indicarse una dosis única de dTpa como refuerzo, si es posible después de la semana 20 de gestación.
- Si estuviera indicada una dosis de refuerzo de dT durante el embarazo (es decir que pasaron al menos

diez años desde la última dosis), se aplicará dTpa a partir de la vigésima semana de gestación.

- Para la mujer embarazada de la que se desconoce su antecedente de vacuna antitetánica, el esquema es de tres dosis a los 0, 1 y 6 a 12 meses, 2 dT y una de dTpa, ésta última le será indicada a partir de la vigésima semana de gestación.

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

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

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.

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

P. Considerar la situación epidemiológica de cada país y la cobertura vacunal de los niños. Siempre se debe priorizar

el mantenimiento de una buena cobertura vacunal con triple baxtriana de los niños.

- Q. Se sugiere administrar una dosis de dTpa a los adolescentes de 11 a 18 años según calendario de cada país.
- R. Vacunación de las embarazadas con dTpa desde la semana 20 de gestación (en cada embarazo).
- S. Vacunación del personal de salud, especialmente quienes asisten a lactantes.

Efectos adversos

- Eritema, edema o dolor en el sitio de la inyección entre 20 y 60% de los casos.
- Reacción de Arthus.
- Fiebre (1,5%).
- Cefalea intensa (< 1%).
- Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (3%).
- No se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna.

Contraindicaciones

- Antecedente de alergia grave a componentes de la vacuna (p. ej., anafilaxia).
- Antecedente de encefalopatía (p. ej., signos neurológicos focales, alteración grave de la conciencia o convulsiones prolongadas) dentro de los 7 días de recibida una vacuna con componente antipertussis sin que existiera otra causa probable. Estas personas deberán recibir dT.

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

Precauciones

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

Uso simultáneo con otras vacunas

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

Presentación

Viales monodosis o jeringas prellenadas 0,5 cc.

Tabla 2.1
Profilaxis postexposición

Desconocido o <3 dosis	dT, 1 dosis, luego completar la serie primaria	dT, 1 dosis y gammaglobulina antitetánica (IGT). Luego completar la serie primaria con dT
3 o más dosis y ≤5 años de la última dosis	Nada	Nada
3 o más dosis y 6–10 años de la última dosis	Nada	dT
3 o más dosis y > 10 años de la última dosis	dT	dT

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

2

Vacuna Pentavalente

La vacuna Pentavalente, también llamada la vacuna quíntuple, contiene protección contra las bacterias discutidas en este capítulo (*C. tetani*, *C. diphtheriae*, *B. pertussis*, *H. influenzae* y Virus de la poliomielitis) lo que resulta muy conveniente en varios países en vías de desarrollo para facilitar el acceso de a las vacunas.

El esquema de vacunación inicia a los 2 - 3 meses de edad, aplicado 3 dosis con intervalos de 1-2 meses; se programa una dosis de recuerdo al segundo año de colocarse la pentavalente.

Esta vacuna se obtiene al reconstituir el polvo de la vacuna conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b con la suspensión de la vacuna combinada de difteria, tétanos, tos ferina acelular y polio inactiva.

Las reacciones adversas son las siguientes:

- Reacción de hipersensibilidad a las trazas de glutaraldehído, neomicina, estreptomicina y polimixina B
- Síndrome de Guillian - Barré o neuritis braquial después de una dosis previa de toxoide tetánico
- Apnea en recién nacidos prematuros (≤ 28 semanas de gestación); se recomendó la vigilancia de 24-71 horas luego de la colocación.
- Fiebres
- Llanto inconsolable
- Convulsiones
- Colapso o estado de shock

Estos efectos adversos son muy raros y pudieran ocurrir en las primeras 48 horas de colocada la vacuna.

Conservación

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

No deben congelarse, aún por cortos períodos, porque precipita el adyuvante con pérdida de potencia de la vacuna. Conserva la potencia durante 18 a 36 meses, dato que es indicado por el fabricante.

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

Manejo de heridas y mordeduras

Debe efectuarse una evaluación del estado inmunitario del accidentado y del tipo de heridas. Siempre se debe realizar lavado profuso y realizar desbridado, para eliminar quirúrgicamente, si fuera necesario, todos los restos necróticos,

tejidos desvitalizados y cuerpos extraños. Considerar la necesidad de antibioticoterapia y de vacuna antirrábica en caso de mordeduras.

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

La profilaxis post exposición podemos observarla en la Tabla 2.1.

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

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

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

Encefalitis japonesa y centro-europea

H. Vázquez

Encefalitis japonesa

Agente, enfermedad y epidemiología

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

Vacunas

Vacunas de cultivo celular

Las vacunas de cultivo celular (JE-VC), derivadas del genotipo III SA14-14-2 JEV, brindan protección cruzada contra los 5 genotipos de JEV en más del 93 % de los vacunados entre 4 y 8 semanas después de la serie primaria. Estas vacunas inducen niveles protectores de anticuerpos en casi el 100% de los receptores dentro de los 7 días posteriores a la admi-

nistración de la segunda dosis de una serie primaria estándar de 2 dosis (días 0, 28) o acelerada (días 0, 7) (una dosis única no es protectora).

En adultos, 6 años después de recibir una dosis de refuerzo a los 12 a 24 meses, el 96 % de los vacunados estaban seroprotegidos y el modelo predijo que el 75 % de los vacunados estaría protegido durante ≥ 10 años. En niños, 2 años después de la administración de la dosis de refuerzo, el 100% de los vacunados estaban seroprotegidos; a pesar de la disminución gradual con el tiempo, los títulos seroprotectores fueron significativamente mayores que los de los niños que no recibieron una dosis de refuerzo.

Eventos adversos

Hasta un 20% de los vacunados puede tener cefalea y un 13%, dolores musculares

2

Indicaciones

Rutina

Se recomienda la vacunación de los trabajadores de laboratorio con potencial de exposición al JEV infeccioso.

Viaje

Se recomienda la vacunación para:

- Personas que se mudan a un país endémico
- Viajeros que planeen pasar ≥ 1 mes en áreas endémicas durante la temporada de transmisión de JEV.
- Viajes frecuentes a áreas endémicas de EJ.
- Viajar a un área con una epidemia o brote actual conocido.
- Viajes rurales más cortos (< 1 mes) a áreas endémicas durante la temporada de transmisión por parte

de personas con exposición extensa al aire libre (p. ej., viajeros que pasan mucho tiempo al aire libre en áreas rurales o agrícolas, especialmente durante la tarde o la noche; aquellos que participan en actividades al aire libre, como acampar, senderismo, trekking, ciclismo, pesca, caza o agricultura).

- Expatriados urbanos de larga estadía, debido a la probabilidad de viajes rurales ocasionales o visitas cortas repetidas a áreas endémicas del país durante un período de alto riesgo de transmisión de JEV.
- Viajeros que van a áreas endémicas que no están seguros de destinos específicos, actividades o duración del viaje.
- Viajeros que se dirijan a zonas endémicas y se alojen en alojamientos sin aire acondicionado, mamparas o mosquiteros.
- No se recomienda la vacunación para viajeros de corta estancia (< 1 mes) cuyo viaje se limitará a áreas urbanas, viajes de un día a lugares turísticos habituales en áreas rurales o fuera de una temporada bien definida de transmisión de JEV.

Dosis y vías de administración

2 dosis: Esquema standard 0-28 días. Esquema acelerado 0-7 día. Vía : IM. Para los adultos, si se administró previamente la serie primaria hace un año, debe administrarse una dosis de refuerzo si hay una re exposición o si hay un riesgo continuo de infección por virus de la JE. Puede ser aplicada al mismo tiempo que otras vacunas.

Contraindicaciones. Precauciones

Está contraindicada en individuos alérgicos al aluminio o con reacciones de hipersensibilidad previas, en pacientes con enfermedades graves. No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de Ixiaro (en mujeres embarazadas. Usar durante el embarazo solo si es claramente necesario (p. ej., el riesgo teórico de vacunación para la madre y el feto en desarrollo es superado por el riesgo de infección).

Vacunas de células Vero inactivadas, SA14-14-2 disponibles

Ixiaro (JE-VC; Valneva/VaxServe)

- Aprobado para su uso en personas de ≥ 2 meses
- Disponible en jeringas precargadas de dosis única (dosis de 6 $\mu\text{g}/0,5$ ml)
- Contiene formaldehído, albúmina de suero bovino, metabisulfito de sodio, hidróxido de aluminio y sulfato de protamina
- Sin conservantes ni timerosal
- Sin látex
- Ixiaro (Valneva): Canadá, Europa, Islandia, Israel, Singapur y Reino Unido.
- Aprobado para su uso en personas de ≥ 2 meses

JEspect (Seqirus/Valneva): Australia, Nueva Zelanda, Islas del Pacífico y Papua Nueva Guinea (igual que Ixiaro)

- Aprobado para uso en personas ≥ 18 años (uso en niños de 2 meses a 17 años solo si no hay una vacuna alternativa disponible)
- Disponible en jeringas precargadas de dosis única (0,5 ml)

- Contiene hidróxido de aluminio pero sin conservantes ni antibióticos.

JEEV (Biological E. Ltd/Valneva): Bangladesh, Bután, India, Nepal, Pakistán

- Aprobado para uso en personas de 1 a 2 años (0,25 ml/dosis) y de 18 a 49 años (0,5 ml/dosis)
- Disponible en viales monodosis (0,5 ml)

Otras vacunas disponibles en el mundo

Vacuna viva atenuada quimérica recombinante, cepa SA14-14-2 Vacuna viva atenuada de células de hámster, cepa SA14-14-2, vacunas de cerebro de ratón inactivadas muertas

Encefalitis centro-europea

Agente, enfermedad y epidemiología

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

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

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

Vacunas

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

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

FSME-Immun® y Encepur®

El esquema de vacunación recomendado es de tres dosis por vía intramuscular con diferente intervalo. La protección comienza dos semanas después de la segunda dosis.

- FSME-Immun® formulación pediátrica se utiliza a partir del año de vida; la de adultos a partir de los 16 años. Dosis: 0, 3 meses y tercera a los 8 a 15 meses después de la segunda dosis.
- Encepur® formulación pediátrica se utiliza entre 1 y 11 años. Esquema recomendado: 0,3 meses tercera a los 9 a 12 meses después de la segunda dosis. Existe un esquema acelerado: 0–7–21 días y refuerzo al año o 0–14 días con refuerzo al año. Si la exposición fuera frecuente, se considera la administración de dosis de refuerzo cada tres a cinco años. Los efectos secundarios más frecuentes son locales, mucho menos frecuentes son el malestar general, la fiebre, el dolor de cabeza o el dolor muscular pasajeros.

EnceVir y TBE Moskow®

Utilizan en esquema primario de dos dosis, a partir de los 3 años con 1 primer refuerzo al año y luego cada 3 años. Poseen un buen perfil de seguridad.

Indicaciones

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

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

Contraindicaciones

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

Fiebre amarilla

H. Vázquez

Agente, enfermedad y epidemiología

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

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

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

Debe destacarse que la epidemiología de la fiebre amarilla es dinámica y cambiante. En los últimos años, mostró un patrón de comportamiento claramente diferente en América Latina, especialmente en Brasil, siendo por primera vez en muchos años, el país con más casos y muertes a nivel global. Debido al riesgo de propagación entre países y de urbanización, la enfermedad es de notificación obligatoria y está sujeta al reglamento sanitario internacional

En los países de África, la inmunidad natural se incrementa con la edad y, por lo tanto, los niños constituyen la población más vulnerable, por lo contrario, en las Américas, la población de mayor riesgo fue por mucho tiempo, la población de hombres adultos jóvenes con relación a la exposición la-

boral. Sin embargo, en los últimos años, esta situación sufrió importantes cambios al extenderse las áreas de circulación viral. Siguiendo a una expansión geográfica progresiva de las epizootias, la circulación del virus se extendió a varias regiones, previamente consideradas libres de fiebre amarilla. En Brasil, el área de transmisión se extendió hacia el sur, sudeste y área litoral llegando a la mata atlántica envolviendo la periferia de las grandes ciudades. Estos cambios epidemiológicos impactaron de manera directa en la salud de la población residente y elevaron el riesgo de manera inusitada para los viajeros, generando cambios en las estrategias de prevención. El concepto de áreas de transición ha finalizado y hoy los expertos señalan que todo el territorio brasileiro se considera un área de potencial circulación del virus de la fiebre amarilla. Los países limítrofes, en especial, el Paraguay y Argentina, deben estar atentos al comportamiento epidemiológico regional, especialmente en las zonas limítrofes con Brasil para establecer políticas de prevención oportunas.

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

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

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

A los viajeros se les indica en las siguientes circunstancias:

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

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

Vacunas disponibles y sus características

Tipos y composición de las vacunas disponibles

Las dos vacunas contra la fiebre amarilla disponibles en la región de las Américas tienen como base lotes derivados de la cepa original atenuada 17D. Son vacunas liofilizadas y termo estabilizadas 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 subcapas 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 efectividad

No hay estudios de eficacia con la vacuna de fiebre amarilla. La efectividad vacunal se estima por la respuesta inmune (datos de inmunogenicidad) y se define principalmente por la

tasa de anticuerpos neutralizantes alcanzadas tras la vacunación. En general, se estima que las tasas de seroconversión son >95% luego de transcurridos 10 días de la administración de la vacuna y del 99% a partir de los 30 días de la vacunación. Este concepto es muy importante para entender que la inmunidad no se garantiza antes de los 10 días de administrada la vacuna en un paciente primo vacunado, y que la mejor cobertura es obtenida al mes de la vacunación, considerando 10 días el periodo mínimo necesario. La protección es duradera.

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

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

Efectos adversos

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

Los efectos adversos graves comprenden:

- Reacciones de hipersensibilidad: tienen una incidencia de 0,8–1,8 eventos por 100.000 dosis distribuidas y se manifiestan por rash, urticaria o síntomas respiratorios (por ejemplo, broncoespasmo, edema faríngeo).
- Enfermedad neurotrópica: es un efecto adverso grave pero muy pocas veces mortal. Incluye diferentes síndromes neurológicos: meningoencefalitis (enfermedad neurotrópica), síndrome de Guillain–Barré, encefalomielitis diseminada aguda y parálisis bulbar. La enfermedad neurológica se presenta, por lo general, entre uno y treinta días posteriores a la aplicación de la vacuna. La incidencia de enfermedad neurológica en mayores de 60 años es de 17 casos por cada millón de dosis aplicadas.
- Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna: constituye una complicación potencialmente fatal. Se presenta en personas mayores de 60 años (se cree que por senescencia del sistema inmune), en pacientes con antecedentes de enfermedad benigna o maligna del timo, miastenia gravis y en pacientes inmunocomprometidos. Se presenta solo con la primera vacunación y puede desencadenarse a partir del primer día de realizada.

La incidencia estimada es de uno a tres casos por cada millón de dosis aplicadas. En mayores de 60 años la incidencia es alta: un caso por cada 40.000 a 50.000 dosis aplicadas, y por encima de los 70 años de edad es aún mayor: un caso por cada 20.000 a 30.000 dosis aplicadas.

Indicaciones

Por exposición al riesgo

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

Por requerimiento sanitario internacional

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

Vacunación en poblaciones especiales

- **VIH:** pueden recibirla con $CD4 \geq 200$ mm³
- Receptores de trasplante órganos sólidos: solo en el pre- trasplante (por lo menos 1 mes previo).
- Receptores de trasplante hematopoyéticos: en general contraindicada. Podría aplicarse en residentes de áreas con FA (pocos datos) a partir de los 24 meses post trasplante, cuando el receptor no padezca enfermedad de injerto contra huésped activa ni reciba inmunosupresores en consulta con infectólogo y hematólogo.
- Pacientes con dosis bajas de inmunosupresores o corticoides. Se puede considerar en situaciones especiales (ver capítulo de Inmunizaciones en inmunocomprometidos por corticoides, inmunosupresores y biológicos).
- **Embarazadas.** Solo si fuera impostergable, y a partir del 6° mes de embarazo.

Dosis y vías de administración

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

Dosis fraccionada (media dosis o una quinta parte de dosis plena)

- La dosis fraccionada sólo debe ser utilizada bajo lineamientos del ministerio de salud como respuesta a situación de vacunación masiva de población residente en área endémica por amenaza o establecimiento de un brote y cuando la disponibilidad del insumo para inmunizar a la población en riesgo no es suficiente. La OMS establece que tan pronto se disponga de vacuna, la estrategia de dosis fraccionada debe ser reemplazada por la dosis estándar.
- El uso de dosis fraccionada no está incluido en la información para prescribir de las vacunas disponibles.
- No se recomienda el uso de frascos multidosis con más de 10 dosis plenas para uso en campañas con dosis fraccionadas.
- La vacuna debe reconstituirse con el diluyente acorde a las especificaciones del productor. No debe diluirse.
- En el caso de niños < 2 años, mujeres embarazadas e individuos que conviven con VIH, se recomienda preferentemente utilizar dosis plena o estándar de la vacuna.
- La dosis fraccionada no reúne los criterios estable-

cidos para las regulaciones internacionales de salud definidas en el reglamento sanitario internacional por lo cual no está recomendada para la inmunización de viajeros internacionales. Personas que sólo ha recibido una dosis de vacuna con dosis fraccionada y que deban emprender un viaje a un destino en el cual hay exigencia del certificado internacional, deben recibir una dosis plena de la vacuna respetando un intervalo mínimo de 4 semanas a partir de la administración de la dosis fraccionada

- El fraccionamiento de la dosis no reduce la incidencia o aparición de eventos adversos presentando un perfil de seguridad similar al de la vacuna a dosis plena.
- Su efectividad a corto plazo ha sido evaluada y comprobada en el manejo de brotes en diferentes países en África (Congo – Angola) y en América Latina (Brasil).
- Hay evidencia científica creciente en cuanto a su seguridad, perfil de inmunogenicidad y persistencia en el título de anticuerpos.

Revacunación

Solo requieren dosis adicionales:

- Pacientes que hayan sido vacunadas durante el embarazo, con riesgo de adquirir la enfermedad.
- Pacientes que luego de ser vacunados hayan recibido trasplante de células hematopoyéticas (vacunar pasados los 24 meses).
- Pacientes VIH con CD4 > de 200 cada 10 años si persiste el riesgo.
- Personal de laboratorio que manipule el virus si no

se miden anticuerpos neutralizantes o si los niveles de anticuerpos medidos han disminuido por debajo del nivel de protección.

Contraindicaciones

- Niños menores de seis meses de vida.
- Personas con antecedentes de enfermedades del timo (de cualquier estirpe).
- Miastenia gravis.
- Reacción anafiláctica a la ingestión de huevos y sus derivados.
- Inmunocomprometidos (VIH con < 200 CD4, oncohematológicos, pacientes bajo inmunosupresores alto grado, receptores de trasplante de órgano sólido, receptores de trasplante hematopoyético en los primeros 24 meses post trasplante o con EICH).
- 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.
- **Embarazo:** El documento de SAGE (OMS) establece que la vacuna no se recomienda durante el embarazo; sin embargo, durante epidemias cuando el riesgo de transmisión de fiebre amarilla puede ser muy alto, la misma debe ser considerada. En caso de no poder evitar el riesgo de exposición, aplicarla luego del sexto mes de embarazo

Interacciones

La Comisión de seguridad en Vacunas de OMS (SAGE), señala que vacuna contra la fiebre amarilla puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas inactivadas y a virus vivos atenuados dado el mínimo impacto sobre reactividad e inmunogenicidad; sin embargo señala como excepción la coadministración de las vacunas contra sarampión, rubéola, paperas en niños pequeños no previamente inmunizados debido a la interferencia en la respuesta tanto en títulos como en niveles de seroconversión para los diferentes antígenos y sugiere de ser posible separar la administración de ambas vacunas con intervalo de 4 semanas en este grupo etario. También, la vacuna contra el cólera inactivado no se debe administrar simultáneamente con la vacuna antiamarílica. 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 antiamarílica no se administra simultáneamente con las vacunas inyectables de virus vivos, estas se deberán aplicar respetando un intervalo mínimo de cuatro semanas. Las gammaglobulinas no interfieren la respuesta inmunitaria de la vacuna.

Conservación

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

Fiebre hemorrágica argentina

H. Vázquez

Agente, enfermedad y epidemiología

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

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

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

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

Todos los años, a partir de la introducción de la vacuna, se informan entre 15 y 50 casos de FHA en Argentina. En el año 2018, de 13 casos confirmados, hubo 5 fallecidos, todos del área endémica. Es importante destacar que se trató de individuos no vacunados.

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 aparentemente de por vida, ya que se ha demostrado la persistencia

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

Efectos adversos

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

Indicaciones

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

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

Dosis y vía de administración

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

Revacunación

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

Contraindicaciones

No se debe administrar en:

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

Usos simultáneos con otras vacunas

No se dispone de datos. Deberá ser utilizada 1 mes previo o 1 mes posterior a la aplicación de cualquier vacuna o gammaglobulina 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 conveciente 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 retículo endotelial. 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.

El tratamiento normalmente consiste en antibióticos. El cloranfenicol se utilizó de manera satisfactoria por más de 50 años, sin embargo, se empezaron a notificar casos de resistencia en México en 1972 y en Perú de 1979 a 1980, por lo tanto, los antibióticos efectivos alternativos —ciprofloxacina y otras quinolonas— se utilizaron de manera masiva e inadecuada,

generando cepas resistentes a las fluoroquinolonas. Actualmente, la azitromicina oral es otro tratamiento de primera línea que se emplea cada vez más en zonas de fiebre tifoidea altamente mutirresistente. De ser posible, la fiebre tifoidea grave o complicada debe ser tratada en los hospitales con antibióticos administrados por vía parenteral (preferentemente cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona, por vía intravenosa)

Según las estimaciones mundiales más recientes, anualmente se producen más de 21 millones de casos incidentes y 222.000 muertes relacionadas con la fiebre tifoidea. El subcontinente indio y el Sudeste Asiático muestran la mayor incidencia anual (más de 100 casos por 100.000 casos al año), seguidos de África meridional (10-100 por 100.000 casos al año). La fiebre tifoidea fue una enfermedad endémica en América Latina, con unas tasas de mortalidad significativas representativas en México, Perú y países de Centroamérica en la década de los años 80, llegando a una incidencia de 100 a 200 casos por 105. A partir de inicios de la década de los 90, los casos disminuyeron marcadamente en América Latina, sin embargo, grupos endémicos aún persisten en América Central, el Caribe y algunas regiones de América del Sur. En las zonas endémicas, la fiebre tifoidea por lo general comprende entre el 70 % y el 80 % de las fiebres tifoideas y la fiebre paratifoidea el resto, pero en algunas zonas del Sur de Asia, *S. paratyphi A* puede llegar a ser tan común como *S. typhi*.

Vacunas disponibles y sus características

Tipos y composición de las vacunas disponibles

Hay dos vacunas utilizadas habitualmente contra la fiebre tifoidea en el mundo a las cuales nos referiremos con mayor

profundidad la vacuna oral Ty21a y la vacuna inyectable polisacárido Vi (Vi-PS)

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

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

Más recientemente, la OMS ha preclasificado vacunas conjugadas contra la fiebre tifoidea (TCV). Son Vacunas sub unitarias inyectables en las que el antígeno tiene un polisacárido capsular (Vi) unido covalentemente a una proteína conjugada, como exoproteína recombinante de Pseudomonas aeruginosa (rEPA), toxoide tetánico, toxoide diftérico o material de reacción cruzada 197 (CRM197

Inmunogenicidad

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

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

Vacuna parenteral de polisacárido Vi

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

Eficacia

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

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

Vacuna parenteral de polisacárido Vi

- La eficacia es de 55% a 74%.

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

Efectos adversos

- Vacuna parenteral de polisacárido Vi: los más frecuentes son dolor, eritema e induración en el sitio de aplicación que se resuelven en 48 horas, ocasionalmente puede aparecer fiebre (0–1%), síndrome tipo gripe, cefalea (1,5–3%) y dolor abdominal.

- Vacuna oral atenuada de *Salmonella typhi*: suelen ser menos frecuentes que con la vacuna polisacárido; rara vez ocurren náuseas, dolor abdominal, vómitos y calambres.

Indicaciones

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

Pacientes inmunocomprometidos, incluyendo VIH

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

Dosis y vías de administración

- **Vacuna oral:** una cápsula por vía oral cada 48 horas (el envase contiene tres). Cada cápsula debe ingerirse

con líquidos fríos, una hora antes de las comidas. No debe ingerirse con leche ni con bebidas alcohólicas. No debe administrarse junto con las drogas antimaláricas o antibióticos, pues inhiben la cepa vacunal. El esquema debe completarse como mínimo una semana antes del ingreso a un área de riesgo.

- **Vacuna parenteral de polisacárido Vi:** una sola dosis de 0,5 ml por vía intramuscular o subcutánea. La dosis es igual para niños y adultos.

Revacunación

Para los viajeros a países endémicos, se aconseja la vacunación cada 1 a 7 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.

Nuevas Vacunas: Vacunas conjugadas contra Fiebre tifoidea precalificadas por OMS

Características	Typbar TCV® (Bharat)	TYPHIBEV® (Biological E)
Composición	Polisacárido de Salmonella typhi Ty2 conjugado con Toxoide Tetánico	Polisacárido Vi preparado del Citrobacter freundii sensu lato conjugado a CRM
Inmunogenicidad	Una dosis de Vi-TT, provocó tasas de seroconversión de 4 veces, del 98,05 %, 99,17 % y 92,13 % en sujetos entre ≥6 meses a 2 años, >2 a 15 años y >15 a 45 años respectivamente.	Los trabajos clínicos establecieron la no inferioridad a Typbar TCV. 95.59% de individuos ≥ a6 meses y <64años tuvieron respuesta inmune protectora
OMS Pre calificación	Diciembre 2017	Diciembre 2020

OMS Pre calificación	Diciembre 2017	Diciembre 2020
OMS Recomendaciones para uso programático	OMS recomienda dosis única de TCV (0.5 ml) para individuos $\geq$ de 6 meses a $\leq$ 45 años en regiones endémicas de tifoidea .En Calendario de Inmunización recomienda a los 9 meses o durante el 2° año de vida con catch up hasta los 15 años	
Comparación de productos	Basados es estudios de no inferioridad se espera actividad comparable, a pesar de diferente proteína transportadora	
Eficacia / efectividad	Eficacia Nepal: 79.1% (95% CI: 62.0%, 88.5%), 9 meses–16 años, 2 años de seguimiento Malawi: 80.7% (95% CI: 64.2%, 89.6%), 9 meses–12 años, 18–24 de seguimiento.	Aún datos no disponibles
	Efectividad India: 80.2% (95% CI: 53.2%, 91.6%), 9 months–14 years of age	
Seguridad	Basados en revisiones del Comité Global de Seguridad en Vacunas y datos de vigilancia luego de incorporarla en India como vacuna de rutina tiene buen perfil de seguridad	Buen perfil de seguridad hasta el momento
Co-administración	Se puede coadministrar con meningocócica A conjugada y antisarampionosas	No hay datos
Presentación	• jeringas pre llenadas de 0,5 ml • frascos multidosis de 0,25 ml	

Recordar que las vacunas contra fiebre tifoidea no protegen contra infecciones por Salmonella paratyphi, muy frecuentes en China y Asia.

Haemophilus influenzae* tipo B, Hib. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae

J. Prieto; E. Savio

Agente, enfermedad y epidemiología

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

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

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

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

Las formas invasivas son secundarias a cepas capsuladas tipo b en un 95% de los casos.

Las cepas capsuladas de tipo no b, particularmente la tipo a, pueden ser responsables de provocar enfermedad invasiva.

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

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

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

Vacunas disponibles y sus características

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

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

- PRP-D (conjugada con toxoide diftérico) 25 µg.
- Hb-OC (proteína CRM197 mutante de la proteína de *Corynebacterium diphtheriae*) 10 µg.
- PRP-OMP (complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* grupo B) 15 µg.
- PRP-T (toxóide tetánico) 10 µg.

La conjugación potencia la respuesta inmunológica al antígeno PRP.

La dosis de todas ellas es de 0,5 ml.

Administración intramuscular.

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

El nivel de eficacia es alto en individuos inmunocompetentes.

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

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 someterán a esplenectomía electiva, sin importar la historia previa de vacunación del paciente).

Dosis indicada: una dosis.

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

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

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

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

No deben congelarse.

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

Contraindicaciones

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

Las tapas de las puntas de las jeringas precargadas Hiberix pueden contener látex de caucho natural y los tapones de los viales de ActHIB y PedvaxHIB contienen látex de caucho natural que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Hepatitis A

E. Savio

Agente, enfermedad y epidemiología

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

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

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

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

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

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

En el período de estado con frecuencia hay fiebre, que puede alcanzar los 39 °C. La intensidad de la ictericia es variable y puede oscilar desde una leve coloración amarillenta

de las escleróticas hasta un intenso color amarillo verdoso de piel y mucosas. La duración de la ictericia varía entre dos y seis semanas.

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

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

La mayor parte de los pacientes se recuperan en forma completa, adquiriendo inmunidad de por vida. Solo un pequeño porcentaje pueden llegar a evolucionar a hepatitis fulminante.

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

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

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

Las estrategias para controlar hepatitis A por vacunación pueden dirigirse a: 1) Control de brotes, 2) Población de riesgo, 3) inclusión universal de la vacuna en el cronograma de cada país.

Vacunas disponibles y sus características

Tipo y composición de las vacunas

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

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

Inmunogenicidad y eficacia

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

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

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

Efectos adversos

Son vacunas bien toleradas. Las reacciones más frecuentes son de tipo local e incluyen dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección hasta en el 56%. Menos frecuentemente estas vacu-

nas causan náusea, vómito, cefalea, fiebre, mialgias y mareos. Rara vez causan adenopatías, parestesias, exantemas, prurito, urticaria, artralgias, escalofrío, anafilaxia y broncoespasmo.

Indicaciones

Se recomienda la vacuna en:

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

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

a) Indicar una dosis de vacuna antes que transcurran 14 días de la exposición. Debe usarse la vacuna VHA y no la combinada VHA-VHB, ya que en ésta la carga antigénica de VHA es 50% menor. En personas de 1 a 40 años se prefiere esta estrategia de profilaxis con una única dosis de vacuna dado que se obtiene rápidamente una protección duradera.

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

Poblaciones especiales

Embarazadas

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

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

Pacientes inmunocomprometidos

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

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

Dosis y vías de administración

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

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

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

Interacciones

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

Contraindicaciones

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

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

La seguridad de la vacuna en la mujer embarazada no ha sido evaluada. Sin embargo, como es una vacuna inactivada, el riesgo teórico para el feto es bajo. En este caso deberá evaluarse el riesgo/beneficio de la vacunación individualmente.

Conservación

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

Presentación

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

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

Hepatitis B

B. Núñez Freile, I. Núñez Cifuentes

Agente etiológico

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

Enfermedad

El período de incubación de la enfermedad es de 45 a 180 días. La infección por el VHB puede ser sintomática (10%) o asintomática (90%) y puede evolucionar a la cronicidad (entre un 8-20% de los adultos inmunocompetentes) con el riesgo potencial de desarrollar cirrosis, hepatocarcinoma o insuficiencia hepatocelular entre un 10 al 40 % de los portadores crónicos.

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

Epidemiología

El virus de hepatitis B tiene una distribución mundial endémica. Según datos de la OMS en 2019, se estima que hay 296 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B. A la vez, se produjeron 1,5 millones de nuevas infecciones y más de 820.000 personas murieron como consecuencia de la misma.

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

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

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

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

En las zonas de baja endemicidad la transmisión es horizontal en el adulto y el contagio es predominantemente por vía sexual y por el uso de agujas contaminadas en procedi-

mientos médicos o en adictos intravenosos. En países con alta endemicidad el modo de transmisión frecuente es el vertical, en el momento del nacimiento o por transmisión horizontal en la temprana infancia.

Vacunas disponibles

En la actualidad existen tres tipo de vacunas aprobadas:

1. Vacuna de ADN recombinante, que contiene el antígeno de superficie (HBs Ag) purificado del virus de la Hepatitis B (Engerix-B, Recombivax HB), obtenido por ingeniería genética y adsorbido en hidróxido de aluminio como adyuvante. Cada dosis contiene 5, 10 o 20 µg de acuerdo con la presentación (pediátrica o de adultos) y según el fabricante. Hay también presentaciones con doble concentración de 40 µg, para pacientes en hemodiálisis e inmunodeprimidos. Los envases habitualmente contienen 0,5 o 1 ml (dependiendo de la forma comercial) e hidróxido de aluminio, que actúa como adyuvante.
2. Vacuna de ADN recombinante (Heplisav-B) que contiene antígeno de superficie (HBs Ag) purificado del virus de la Hepatitis B, obtenido por ingeniería genética junto a un nuevo adyuvante, el 1018-ISS, un oligonucleótido sintético que contiene CpG (Citosina fosfoguanosina) como potente inmunostimulador. Cada dosis contiene 20 µg en presentación de adultos de 0,5 ml con 1018-ISS como adyuvante.
3. Vacuna de ADN recombinante 3A-HVB (PreHevbrio) que contiene una triple partícula conformada por tres proteínas del antígeno HBs: Antígeno de super-

ficie S (pequeña) , pre- S1 (mediana) y pre-S2 (larga). Cada mililitro de una dosis de adulto contiene 10 µg de la triple partícula con 0,5 mg/ml de Hidróxido de Aluminio como adyuvante.

Respuesta inmunogénica y eficacia

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

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

La inmunidad a la infección no se pierde completamente aunque los anticuerpos bajen o desaparezcan, dada la persistencia de la memoria inmunológica, la cual reside en la memoria de los linfocitos B sensibilizados a través de una exposición inicial al antígeno, que permanece con una capacidad de respuesta rápida de 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 suce-

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

Efectos adversos

Las tres vacunas son muy bien toleradas, y sus efectos adversos son muy parecidos, siendo los más frecuentes de tipo local como 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:

Todos los niños

Personas menores de <19 años

Adultos entre 19 a 59 años

Adultos mayores de ≥ 60 años con factores de riesgo de hepatitis B:

- Personas con riesgo de infección por exposición sexual.
- Parejas sexuales de personas con pruebas positivas de HBsAg.

- Personas sexualmente activas que no tienen una relación a largo plazo, relación mutuamente monógama (por ejemplo, personas con más de una pareja sexual durante los últimos 6 meses).
- Personas que buscan evaluación o tratamiento para una infección de transmisión sexual .
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.
- Personas con riesgo de infección por exposición percutánea o exposición percutánea o de las mucosas a la sangre.
- Personas que han consumido o consumen recientemente drogas inyectables.
- Contactos domésticos de personas que dan positivo en las pruebas de HBsAg.
- Residentes y miembros del personal de centros para personas con discapacidades del desarrollo.
- Personal sanitario y de seguridad pública con riesgo razonablemente anticipado de exposición a sangre o a fluidos corporales contaminados con sangre.
- Las personas que se someten a diálisis de mantenimiento, incluida la hemodiálisis en el centro o en el domicilio y la diálisis peritoneal, y las personas que se encuentran en fase de preparación para el tratamiento peritoneal, y las personas en prediálisis.
- Las personas con diabetes, a discreción del médico tratante.
- Otras personas

- Viajeros internacionales a países con niveles altos o niveles intermedios de infección endémica por el virus de la hepatitis B (prevalencia de HBsAg de $\geq 2\%$).
- Personas con infección por el virus de la hepatitis C.
- Personas con enfermedad hepática crónica (incluyendo, pero sin limitarse a personas con cirrosis, enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmune y una alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa superior al doble del límite superior de la normalidad).
- Personas con infección por VIH.
- Personas Privadas de la Libertad.

Los adultos mayores de ≥ 60 años sin factores de riesgo conocidos para la hepatitis B pueden recibir las vacunas contra la hepatitis B

Dosis y vías de administración

- Para Engerix B y PreHevbrio, la pauta básica de vacunación es de tres dosis administradas por vía intramuscular deltoidea según el esquema 0–1–6 o cualquier otro que respete el intervalo de un mes entre la primera y segunda dosis, y un mínimo de dos meses entre la segunda y la tercera. Para Heplisav son suficiente solo dos dosis, 0-1 con un mes de intervalo.
- En esquemas incompletos se debe completar la vacunación con las dosis faltantes, no es necesario reiniciar el esquema.
- Cuando es necesario una inmunización rápida se emplea el esquema 0–1–2, como por ejemplo en viajeros, hemodializados, pacientes que iniciarán inmunosupresores. Dado que en

esta pauta los títulos finales pueden ser más bajos, se recomienda una cuarta dosis a los 6–12 meses. No se han estudiado esquemas de vacunación rápida para Heplisav-B ni PreHevbrio.

- En los adultos en hemodiálisis y en otros inmunocomprometidos, como los portadores de VIH, dosis mayores a las habituales pueden ser más inmunogénicas. Se recomienda administrar el doble de la dosis habitual y en algún caso, además, una cuarta dosis (0, 1, 2 y 6 meses). No existen, todavía, recomendaciones de Heplisav-B ni PreHevbrio para este tipo de pacientes.

Vacuna de Hepatitis B	Grupo etario (años)	Dosis (ug)	Volumen (ml)	Esquema
Recombivax	11-15	10	1	2 dosis a los 0 y 4-6 meses
	11-19	5	0,5	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses
	≥ 20	10	1	
	Adultos en hemodiálisis y otros adultos inmunocomprometidos de edad ≥20 años	40	1	
Engerix-B	11-19	10	0,5	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses
	≥ 20	20	1	
	Adultos en hemodiálisis y otros adultos inmunocomprometidos de edad ≥20 años	40	2	4 dosis a los 0, 1, 2 y 6 meses§
Heplisav-B	≥18	20	0,5	2 dosis a los 0 y 1 meses

Vacuna de Hepatitis B	Grupo etario (años)	Dosis (ug)	Volumen (ml)	Esquema
Twinrix (HepA-HepB combination vaccine)	≥18	20	1	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses (estándar) o 4 dosis a los 0 días, 7 días, 21-30 días y 12 meses (acelerada)
PreHevbrio (ACIP-recommended in 2022)	≥18	10	1	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses

Luego del mes a tres meses post-administración de las 3 dosis, se recomienda dosificar en suero los anticuerpos Anti-HBs, predominantemente a los pacientes inmunocomprometidos, trabajadores de la salud, y a los contactos sexuales de parejas de portadores de hepatitis B. No hay que olvidar que entre el 5 al 15 % de personas vacunadas como mayores de 40 años, fumadores, obesos, o portadores de enfermedades crónicas no presentan una respuesta protectora de anticuerpos.

Si los títulos de Anti-HBs son de 10 mU/ml o mayor, se considera correctamente inmunizado; de ser menores se debe realizar una segunda serie de vacunación y nuevamente medir los títulos. Si siguen bajos se considera que no está protegido. La revacunación de rutina en personas inmunocompetentes no está indicada. En los pacientes hemodializados y otros inmunocomprometidos se recomienda la administración de una dosis de refuerzo cuando el título de anticuerpos, en el control anual, desciende por debajo de los niveles protectores.

Screening

Se recomienda la realización de pruebas serológicas con el Triple Panel: HBs Ag, Anti-HBc y Anti-HBs, para conocer el estado inmune de la persona a vacunar. La búsqueda se realiza predominantemente en grupos con mayor riesgo de infección por el VHB:

- Personas nacidas en países o regiones con una prevalencia de HVB (> al 2%) como Asia, África, Islas del pacífico y regiones de América del Sur en especial países de la cuenca amazónica.
- Politransfundidos.
- Usuarios de drogas por vía intravenosa.
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Convivientes de portadores del VHB.
- Personas que tienen contactos sexuales con portadores de VHB.
- Personas que comparten agujas con portadores del VHB.
- Personas VIH (+)
- Trabajadores de la Salud

Vacunación post exposición

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

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

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

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

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

Indicaciones de profilaxis post exposición (PPE)

1. Caso fuente HBsAg(+) o desconocido.

- **En expuesto no vacunados o incompletamente vacunado:** 1 dosis de inmunoglobulina anti VHB + vacunación completa VHB o completarla si no lo estuviera
- **En expuesto vacunado y con títulos de HBsAC >10 UI/ ml:** no requiere PPE

2. Caso fuente HBsAg (-).

- En expuesto no vacunado o vacunado en forma incompleta: vacunar o completar vacunación

- En expuesto vacunado con anticuerpos Anti-HBs > 10 UI/ml: no requiere PPE. Si solo tenía previamente 1 dosis, deber administrarse una nueva dosis de vacuna.

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

Contraindicaciones

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

La administración no está contraindicada durante el embarazo ni en la lactancia. Las embarazadas que lo necesiten pueden ser vacunadas. Por el momento, debido a la falta de estudios, no están indicadas en el embarazo las vacunas Hepilisav-B ni PreHevbrio.

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.

Conservación

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



Presentación

Para su aplicación en adultos, las tres vacunas se presentan en viales :

- Engerix B y Recombivax en viales de 10, 20 o 40 μg .
- Heplisav-B en viales de 20 μg .
- PreHevbrio en viales de 10 μg .

Herpes zóster

C. Rodríguez Taveras

Agente, enfermedad y epidemiología

El virus Varicela-Zóster (VVZ) es un virus de distribución mundial y se estima que la mayoría de personas por encima de 40 años a nivel mundial 40 años son seropositivos para el mismo. De ellos, se calcula que el 20–35% puede reactivar el virus y desarrollar el cuadro de herpes zóster (HZ).

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

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

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

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

La evidencia disponible acerca de la epidemiología y la carga de HZ en América Latina y el Caribe (LAC) es escasa. En un estudio publicado en 2017 sobre la Carga Económica del HZ en América Latina que incluyó 383 pacientes la incidencia de NPH fue del 38,6%. Al analizar el costo directo total por caso, éste alcanzó los

\$763.19 USD y \$701.40 de costos directos e indirectos, respectivamente. Esto conformaba un gasto total de \$1,464.59 por episodio de HZ. Destacaba además un porcentaje de hospitalización del 5,7%. El costo total asociado con HZ en pacientes con NPH fue notablemente más alto en comparación con los pacientes sin NPH (\$2,001.13 vs. \$867.72, respectivamente) y los costos indirectos representaron la mayor parte de esta diferencia.

Un reciente metaanálisis resume la epidemiología y la carga de HZ en poblaciones de alto riesgo en las últimas dos décadas en 7 países en la región de LAC. Se reportó una tasa de incidencia acumulada de 318-3,423 casos de HZ por cada 100,000 habitantes por año de seguimiento, con una densidad de incidencia que oscila entre 6.4-36.5 casos por cada 1,000 pacientes por año.

Dada la ausencia de estudios representativos sobre la incidencia de HZ en la población general, la mejor aproximación proviene de un modelo de Carga Global de la Enfermedad, con información de incidencia para los países de LAC para pacientes mayores de 15 años, que va desde 1.95 (15 a 39 años) a 6.18 (55 a 89 años) por cada 1000 personas.

Basados en estas publicaciones recientes, la información de América Latina muestra una incidencia mayor de zóster que otras regiones, aunque la incidencia mundial de HZ ha ido en aumento y seguirá así ya que se estima que la población > 60 años se duplicara en los próximos 50 años,.

Vacunas disponibles y sus características

Composición

Existen dos vacunas disponibles: una producida en células diploides humanas (MRC-5), cepa Oka/Merck (ZVL de Merck) y la otra una vacuna inactivada recombinante (RZV de GSK).

Vacuna viva atenuada (Zvl),

Composición

Basada en la cepa vacunal de varicela (Oka /Merck), producida en células diploides humanas MRC-5 (ZVL de Merck) y presentada en un formato de dosis 14 veces mayor (> 19.400 unidades formadoras de placa, diseñada para provocar y restaurar la respuesta inmune mediada por células en adultos mayores.

Inmunogenicidad, eficacia / efectividad

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

La vacuna redujo 51,3% la incidencia global de herpes zóster en comparación con placebo (endpoint primario). Los

participantes de 60 a 69 años mostraron una reducción de 63,9% en la aparición de casos de zóster en comparación con los participantes del grupo con placebo, aunque esta proporción disminuyó al 37,6% en los participantes mayores de 70.

El grupo que recibió la vacuna mostró un promedio de duración del dolor menor en el grupo con la vacuna que en el grupo con placebo (21 días vs. 24 días, $P=0.03$), así como una menor gravedad al comparar con placebo (141,2 vs. 180,5, $P=0.008$) Este último efecto de la vacuna 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 ($P<0,001$), sin existir diferencias por sexo o estrato de edad. Todos estos datos concluyen en una eficacia global sobre la carga de enfermedad del 61,1% (intervalo de confianza [IC] de 95%, 51,1%–69,1%), lo cual cumplió con los criterios de éxito previamente especificados.

Con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad en adultos de 50 a 59 años se llevó a cabo un estudio con diseño idéntico al SPS que incluyó más de 11.000 sujetos en cada grupo. La eficacia para la prevención de HZ en un período de seguimiento promedio de 1,3 años fue de 69,8%. Además, se obtuvo una reducción relativa significativa del dolor asociado a la enfermedad en el grupo vacunado del 73% en comparación con placebo.

Los estudios coinciden en que hay una disminución sustancial en la efectividad a partir de la administración de ZVL, agravándose a los 6 años tras la vacunación, con una efectividad $<35\%$ con respecto al inicio. Durante los años 7 y 8 posteriores a la vacunación, las estimaciones de efectividad de los estudios observacionales oscilaron entre el 21 % y el 32

%. En el estudio más largo de ZVL, las estimaciones de efectividad ya no fueron estadísticamente significativas 9 a 11 años después de la vacunación, planteándose en la actualidad la necesidad de dosis de refuerzo.

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).

La dosis única de la vacuna contra el herpes zoster de virus vivos atenuados (ZVL) tuvo una eficacia del 68 % contra el herpes zoster en personas ≥ 50 años durante el primer año posterior a la vacunación, pero su eficacia disminuyó al 32 % al octavo año post-vacunación. Su eficacia contra el HZ en personas ≥ 60 años también se redujo del 62% en el primer año posterior a la vacunación a niveles no estadísticamente significativos más allá del octavo año posterior a la vacunación.

Efectos adversos

Los más frecuentes son locales y leves (35–38%): eritema, dolor local, prurito. Se resuelven en 3 a 4 días. Los efectos adversos graves y rash asociado a la vacuna son mínimos ($<0,1\%$).

Indicaciones

En 2008, el ACIP de los CDC recomendó el uso de la ZVL para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones entre los adultos ≥ 60 años.

Su revisión posterior en 2011 y 2013, por el ACIP ha mantenido las recomendaciones iniciales para su uso en adultos mayores de 60 años. No obstante, la ZVL está aprobada e indicada para la prevención del HZ en adultos de ≥ 50 y en algunos países, también es indicada para la prevención de la NPH o la reducción del dolor asociado al zóster agudo y crónico.

No está indicada para prevenir varicela.

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

- Adultos inmunocompetentes mayores de 60 años.
- Considerar la administración de la vacuna contra herpes zóster en personas de más de 50 años que por su condición de base sean más vulnerables a la enfermedad (HZ) tales como:
 - Insuficiencia renal crónica terminal – hemodiálisis.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal con bajo o moderado nivel de inmunosupresión. Está contraindicada cuando reciben alto nivel de inmunosupresión (altas dosis de corticoides, anti TNF). Ver capítulo correspondiente.
 - Enfermedad reumatológica (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico) con bajo o moderado nivel de inmunosupresión. Está contraindicada cuando reciben alto nivel de inmunosupresión (altas dosis de corticoides, altas dosis de metotrexate, anti TNF, anti CD20). (Ver capítulo correspondiente).

- Depresión.
- Enfermedad pulmonar crónica y asma en tratamiento con corticoides inhalatorios.
- En plan o lista de espera de trasplante de órgano sólido (2 a 4 semanas antes).
- Asplenia funcional y anatómica.
- Deficiencia crónica de complemento.
- Insuficiencia cardíaca congestiva CF III–IV.
- Enfermedad hepática crónica.
- Alcoholismo.

Otras poblaciones

Si por decisión médica se indica la vacuna viva atenuada en pacientes oncológicos, se administrará una dosis cuatro semanas antes del inicio de la quimioterapia (QT) o luego de tres a seis meses de finalizada, siempre y cuando esté estable; en hemato-oncológicos, tres a seis meses después de finalizada la QT y con enfermedad en remisión; en pacientes VIH solo aquellos con CD4 > 200/mm³, carga viral no detectable y con un mínimo de tratamiento antirretroviral de 3 a 6 meses.

Dosis y vías de administración

Esta vacuna (Zostavax) Se administra como una dosis única subcutánea de 0,65 ml, preferentemente en la región deltoidea del brazo, dentro de los 30 minutos de su reconstitución. El volumen de vacuna no utilizado dentro de los 30 minutos de la reconstitución debe descartarse.

No debe aplicarse por vía intravascular.

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacción anafiláctica/anafilactoide a la gelatina, la neomicina o cualquier otro componente de la vacuna.

- Inmunosupresión o inmunodeficiencia.
- Tuberculosis activa no tratada.
- Embarazo.

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

Uso simultáneo con drogas u otras vacunas

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

Presentación y conservación

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

Vacuna Recombinante contra Herpes Zoster (RZV)

Composición

Esta vacuna de subunidad recombinante (HZ/su, RZV), está compuesta por el antígeno de la glicoproteína E (gE) VZV y el sistema adyuvante AS01B. La glicoproteína E fue un blanco antigénico principal debido a su expresión superficial, su importante papel en el ciclo de vida viral y propagación entre células y ser un objetivo primordial de la respuesta inmune mediada tanto por células como por anticuerpos. El sistema adyuvante

contiene dos potenciadores inmunes distintos, QS21, derivado del extracto purificado de la corteza del árbol de Quillaja saponaria, y una forma monofosforilada de lípido todos presentados en un sistema de administración liposomal, cuya acción coordinada contribuye a una respuesta inmune celular y humoral fuerte contra el herpes zóster.

Inmunogenicidad y eficacia

La vacuna de sub unidades del virus VZ (glicoproteína E) + ASO1B ha demostrado un perfil de seguridad aceptable, una respuesta inmunogénica robusta (fase 1 y 2) y eficacia global de 97,2% (95% IC: 93,7–99,0; $p < 0,001$.) en personas inmuno-competentes de 50 años o más luego de un seguimiento medio de 3.7 años.

Se han realizado dos ensayos controlados doble ciego aleatorizados a gran escala de eficacia de zóster en individuos ≥ 50 años (ZOE-50, NCT01165177) y en aquellos ≥ 70 años (ZOE-70, NCT01165229) en 18 países (América del Norte, América Latina, Europa y Asia-Australia).

El ensayo ZOE-50 consto con 16,160 participantes estratificados en décadas por edad (50-59, 60-69, >70 años), con proporciones iguales de participantes que recibieron la vacuna (7,698) o placebo (7,713).

Este estudio mostró una eficacia global de la vacuna contra el HZ del 97.2% (IC del 95%: 93.7-99.0), al tiempo que demostró que la eficacia era independiente de la edad, con tasas de protección similares en todos los grupos de edad evaluados (96.6%-97.9%). El ensayo ZOE-70, que se realizó en paralelo, reclutó a 14,816 participantes en los mismos centros de estudio que el estudio ZOE-50 y demostró la eficacia de la vacuna contra el HZ 89.8% (IC del 95%: 84.2 a 93.7) que fue

uniforme en todos los estratos de edad, y comparable en los participantes de 70-79 años (90.0%) con aquellos mayores de 80 años (89.1%).

Un análisis conjunto pre-especificado de todos los sujetos con edad >70 años, de ambos ensayos ZOE mostró una eficacia de la vacuna contra el herpes zóster del 91.3% (IC del 95%; 86.9-94.5).

Como resultado de esta protección sustancial contra el HZ, y la menor incidencia de NPH en esta población de estudio, el análisis agrupado demostró la eficacia de la vacuna contra la NPH del 91.2% (IC del 95%:76-98%),

La eficacia de la vacuna se mantuvo alta al 87.9% después de un seguimiento medio de 3.7 años en el ensayo ZOE-70. Hasta la fecha, no se conoce una correlación inmunológica de protección para la protección contra el HZ, sin embargo, la inmunogenicidad a largo plazo se ha evaluado para el HZ, demostrando respuestas inmunes mediadas por células y anticuerpos muy por encima de la línea de base hasta 9 años

En los ensayos ZOE, fueron evaluados la seguridad y la reactogenicidad con todos los participantes del estudio controlados por eventos adversos graves (EAG) considerados relacionados con la vacunación, muertes y enfermedades potencialmente inmunes (EPID) a lo largo de la duración inicial del estudio de 4 años, con evaluaciones continuas en curso y planificadas a 10 años. No se notificaron problemas de seguridad, entre la población vacunada con la RZV Vs placebo.

Aproximadamente 10 años después de la vacunación, la eficacia de RZV contra HZ se mantuvo alta y las respuestas inmunitarias a RZV permanecieron > 5 veces por encima de los niveles previos a la vacunación. Además, el perfil de seguridad de RZV siguió siendo clínicamente aceptable.

Efectos adversos

En comparación con el placebo, la vacuna recombinante provoca síntomas locales y sistémicos, con aproximadamente 80% de los receptores de la vacuna informando dolor, siendo las reacciones más frecuentes en el sitio de inyección el enrojecimiento y la hinchazón.

Los síntomas fueron en su mayoría autolimitados, de intensidad leve a moderada, transitorios y generalmente de corta duración (media 2-3 días).

Los síntomas generales más frecuentes fueron mialgia, fatiga y dolor de cabeza y al igual que con las reacciones cutáneas, la mayoría de las sistémicas fueron de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria (duración media de 3 días). Este perfil de reactogenicidad fue constante durante los ensayos clínicos de fase I, II y III.

2

Contraindicación

Alergia. RZV no debe administrarse a personas con antecedentes de reacción alérgica grave, como anafilaxia, a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones

Infección actual por herpes zoster. RZV no es un tratamiento para herpes zoster o neuralgia posherpética y no debe ser administrado durante un episodio agudo de herpes zoster.

Embarazo y lactancia. No hay datos disponibles para establecer si RZV es seguro en mujeres embarazadas o lactantes y actualmente no existe una recomendación del ACIP para el uso de RZV en esta población. Considere retrasar la vacunación con RZV en tales circunstancias.

Dosis y vías de administración

La vacuna RZV está indicada para la prevención del HZ y de la neuralgia postherpética en adultos por encima de 50 años de acuerdo a la Comisión Europea y por la FDA en el 2017.

El 20 de octubre de 2021, ACIP recomendó 2 dosis de RZV para la prevención del herpes zóster y las complicaciones relacionadas en adultos ≥ 19 años que son o serán inmunodeicientes o inmunodeprimidos debido a una enfermedad o tratamiento.

Se recomienda administrar 2 dosis separadas por 2 a 6 meses para adultos inmunocompetentes mayores de 50 años, hayan tenido o no episodios previos de zóster, hayan sido vacunados o no previamente con la vacuna viva atenuada (ZVL) o presenten una condición médica crónica, a menos de que haya alguna contraindicación. No hay intervalo mínimo entre un episodio previo de zóster y la vacunación.

El intervalo mínimo recomendado entre una dosis previa de la vacuna viva atenuada y la recombinante es de 8 semanas. Puede ser usada en presencia de terapia inmunosupresora a dosis bajas o si se anticipa inmunosupresión.

No es necesario determinar anticuerpos contra el virus varicella-zoster antes de utilizar las vacunas descritas, más si una persona es seronegativa para virus varicela zoster, se deberán seguir los lineamientos para la vacunación contra la varicela.

Debe ser administrada en el brazo, musculo deltoides una vez es reconstituida con la suspensión de adyuvante. Si no es usada en forma inmediata, se puede refrigerar reconstituida hasta por un período de 6 horas.

Poblaciones especiales

Personas con antecedentes de herpes zoster. El herpes zoster puede reaparecer. Los adultos con antecedentes de herpes zoster deben recibir RZV.

Si un paciente está experimentando un episodio de herpes zoster, la vacunación debe retrasarse hasta que la etapa aguda de la enfermedad haya pasado y los síntomas disminuyan. Los estudios de seguridad e inmunogenicidad de RZV en esta población están en curso.

Personas con condiciones médicas crónicas. Adultos con afecciones médicas crónicas (p. ej., insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar crónica) debe recibir RZV.

Personas inmunocomprometidas. Al igual que con ZVL, el ACIP recomienda el uso de RZV en personas que toman terapia inmunosupresora en dosis bajas (p. ej., <20 mg/día de prednisona o equivalente o que usan esteroides tópicos o inhalados) y personas que anticipan inmunosupresión o que se han recuperado de una enfermedad inmunodepresora.

Uso simultáneo con otras vacunas

Esta Vacuna puede ser coadministrada de forma concomitante con vacunas contra influenza y neumococo, sin riesgo alguno según ya ha sido evaluada,

Presentación y conservación

La vacuna consta de 2 dosis (0,5 ml cada una), administradas por vía intramuscular, con un intervalo de 2 a 6 meses (1). El 25 de octubre de 2017, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomendó la vacuna recombinante contra el herpes zoster (RZV) para su uso en adultos inmunocompe-

tentes de ≥ 50 años y para la prevención del herpes zóster y las complicaciones relacionadas en adultos ≥ 19 años que son o serán inmunodeficientes o inmunodeprimidos debido a una enfermedad o tratamiento.

La vacuna recombinante (Shingrix), contiene:

- Polvo (antígeno) para 1 dosis en un vial
- Suspensión (adyuvante) para 1 dosis en un vial.

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene Glicoproteína E como componente antigénico del virus de la varicela zóster. Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar y conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

Influenza. Gripe

D. Stambouliau, M. Sogga Alfano

Agente, enfermedad y epidemiología

La gripe estacional es una enfermedad respiratoria de importancia mundial causada por los virus de la influenza, que pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Hay cuatro tipos de virus de la gripe estacional: A, B, C y D. Sin embargo, los virus gripales de tipo A y B son los principales responsables de las epidemias anuales.

Los virus de la gripe A se clasifican en subtipos según las combinaciones de dos proteínas de su superficie: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Los subtipos más comunes que circulan en los seres humanos son el A (H1N1) y el A (H3N2). El A (H1N1) causó la pandemia de 2009 y reemplazó al virus de la gripe estacional A (H1N1) previo. Es importante destacar que todas las pandemias conocidas han sido causadas por virus gripales de tipo A.

Por otro lado, los virus de tipo B no se clasifican en subtipos, pero se dividen en dos linajes: B/Yamagata y B/Victoria. Los virus de tipo C se detectan con menos frecuencia y generalmente causan infecciones leves sin importancia para la salud pública. Los virus de tipo D afectan principalmente al ganado y no se consideran una causa de infección o enfermedad en los seres humanos.

El periodo de incubación es de 1 a 4 días y la enfermedad dura de 5 a 7 días hasta dos semanas. En los adultos mayores se puede presentar sin fiebre asociada con manifestaciones neurológicas como confusión y astenia. La gripe estacional se caracteriza por el inicio súbito de fiebre, tos seca, dolores musculares, dolor de cabeza, dolor de garganta, malestar ge-

neral y secreción nasal abundante. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen en aproximadamente una semana sin necesidad de atención médica. Sin embargo, en personas con alto riesgo, la gripe puede ser una enfermedad grave e incluso mortal.

Las epidemias anuales de gripe causan millones de casos graves y entre 290,000 y 650,000 muertes. En los países industrializados, la mayoría de las muertes relacionadas con la gripe ocurren en personas mayores de 65 años. Las epidemias también tienen un impacto significativo en la sociedad, como el ausentismo laboral y escolar, así como las pérdidas de productividad. Se estima que el 99% de las muertes en niños menores de 5 años relacionadas con infecciones respiratorias inferiores asociadas a la gripe ocurren en países en desarrollo.

Según los informes de la Organización Panamericana de la Salud se ha observado un aumento leve a significativo en la actividad de la influenza en distintas regiones de América. Los virus predominantes han sido del tipo A, especialmente A (H1N1), con una circulación menos frecuente del tipo B (cepa Victoria). La actividad de la influenza ha variado entre niveles bajos y moderados en diferentes regiones, manteniéndose estable en algunas y experimentando un aumento significativo en Brasil y el Cono Sur.

Vacunas disponibles

Las vacunas contra la influenza disponibles se componen de virus fragmentados (Split) o subunidades de hemaglutininas y neuraminidasas virales purificadas. Estas vacunas contienen 15 microgramos de cada uno de los antígenos de los virus de influenza, incluyendo dos subtipos del virus de influenza A (H3N2 y H1N1) y uno o dos linajes del virus de influenza B.

Estos antígenos representan las cepas de influenza más probables de circular en cada hemisferio durante la temporada.

Las vacunas contra la gripe inducen una respuesta inmunogénica que resulta en la producción de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, los cuales se desarrollan aproximadamente de 2 semanas a 6-9 meses después de la vacunación.

La inmunogenicidad, eficacia, efectividad y costo-efectividad de las vacunas contra la gripe dependen de diversos factores:

1. Composición de la vacuna y relación con las cepas circulantes: La eficacia de la vacuna está determinada por su capacidad para cubrir las cepas específicas del virus de la gripe que están circulando. La selección adecuada de las cepas contenidas en la vacuna es esencial para lograr un buen “match” o coincidencia con las cepas predominantes en la población.

2. Tipo de vacuna: Esto incluye la forma de fabricación, la cantidad de antígeno presente en la vacuna, la dosis administrada y la vía de administración utilizada. Además, la presencia o ausencia de adyuvantes en la vacuna puede influir en su inmunogenicidad y eficacia.

3. Características de la persona vacunada: Factores como la edad (especialmente en menores de 2 años y mayores de 65 años), el género, el índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades médicas y los hábitos de vida (como el tabaquismo o el consumo de alcohol) pueden influir en la respuesta inmunológica a la vacuna.

Existen diferentes tipos de vacunas disponibles, incluyendo la vacuna trivalente inactivada elaborada en huevos embrionados (TIV) y la vacuna trivalente inactivada con adyuvante MF59 (TIVad), así como la vacuna cuadrivalente inac-

tivada elaborada en huevos embrionados (QIV) y las vacunas inactivadas desarrolladas en líneas celulares.

La vacuna TIV se ha utilizado ampliamente desde 1978 y se produce en huevos embrionados de pollo. La eficacia de esta vacuna varía según la edad y puede oscilar entre el 70% y el 90% en la prevención de la gripe no complicada en personas menores de 65 años. Sin embargo, en personas mayores de 65 años, la efectividad es más baja, generalmente entre el 17% y el 53%. La vacuna TIV también puede reducir las hospitalizaciones por neumonía e influenza en personas mayores y en adultos de 18 a 64 años, con una efectividad que varía del 30% al 70%. En niños, la efectividad es del 50% al 75% en niños mayores de 2 años.

Por otro lado, la vacuna TIVad, que incluye el adyuvante MF59, ha demostrado beneficios adicionales en la prevención de la gripe. El adyuvante MF59 mejora la respuesta inmunológica y la duración de la respuesta inmunológica de la vacuna. En comparación con la vacuna TIV sin adyuvante, la vacuna TIVad ha mostrado títulos de anticuerpos hasta 1,5 veces mayores y una mayor reacción cruzada contra cepas de gripe heterovariantes. En adultos mayores, se ha observado una efectividad adicional del 25% en la prevención de hospitalizaciones por influenza durante la temporada de gripe en el grupo que recibió la vacuna TIVad.

La vacuna cuadrivalente (QIV) se desarrolló en respuesta a la co-circulación de dos linajes de virus B en diferentes temporadas y regiones del mundo. Esta vacuna contiene los dos subtipos de virus A (H1N1 y H3N2) y los dos linajes de virus B (Yamagata y Victoria). La inclusión de ambos linajes del virus B en la vacuna cuadrivalente busca minimizar el impacto del mismatch entre la cepa incluida en la vacuna y la cepa circu-

lante. Se ha demostrado que tanto la vacuna TIV como la QIV generan una respuesta inmune adecuada para las cepas que comparten, pero la QIV muestra una mayor inmunogenicidad para el linaje B adicional incluido en la vacuna.

Las vacunas inactivadas desarrolladas en líneas celulares, como las fabricadas en células MDCK, ofrecen varias ventajas en comparación con las vacunas elaboradas en huevos embrionados, como tiempos de producción más cortos y menor riesgo de mutaciones. Estas vacunas han demostrado una inmunogenicidad similar o mayor que las vacunas desarrolladas en huevos embrionados.

Las vacunas inactivadas recombinantes se producen utilizando células de insecto.

Estas vacunas no requieren huevos para su producción y utilizan baculovirus como sistema de expresión de la hemaglutinina (HA). Son cuadrivalentes y han sido aprobadas para su uso en adultos a partir de los 18 años. Cada componente de la vacuna contiene 45 microgramos, sumando un total de 180 μg .

Por otro lado, las vacunas inactivadas con alta dosis de antígeno contienen 60 μg de cada uno de los cuatro componentes. Estas vacunas han demostrado una mayor tasa de seroconversión y mediana de títulos IHA en comparación con las vacunas trivalentes de dosis estándar en personas mayores de 65 años. Además, se ha observado una mayor eficacia en términos de reducción de la incidencia de eventos relacionados con la influenza, como neumonía, eventos cardio-pulmonares e internaciones.

La vacuna cuadrivalente inactivada adyuvantada, que se fabrica utilizando un proceso a base de huevo y contiene 15 microgramos de hemaglutinina de cada una de las cuatro cepas recomendadas por la OMS. Esta vacuna incluye el adyu-

vante MF59 y ha sido aprobada para su uso en adultos mayores.

La vacuna a virus vivo atenuado de administración nasal, ya sea trivalente o cuadrivalente, utiliza virus vivos atenuados que se replican en la nasofaringe. Estas vacunas se elaboran mediante la re-asociación genética de un virus patrón con el virus salvaje. La vacuna es eficaz en la inducción de producción de anticuerpos específicos de cepa y ha demostrado una eficacia del 57% en adultos en términos de influenza confirmada por cultivo. Sin embargo, debido a su naturaleza de virus vivo atenuado, está contraindicada en el embarazo y en personas con enfermedad bronquial debido a la reactogenicidad que puede producir.

Inmunogenicidad

La respuesta inmunogénica a la vacunación contra la influenza puede variar según la edad y el estado de salud de los individuos. En general, los adultos sanos menores de 60 años muestran una alta respuesta inmunológica, con la producción de altos títulos de anticuerpos después de la vacunación. Sin embargo, en poblaciones inmunocomprometidas, con enfermedades crónicas o en adultos mayores, la respuesta inmunogénica es menor, lo que resulta en una protección reducida en comparación con los adultos sanos y más jóvenes.

Es importante destacar que las mujeres embarazadas tienen una buena respuesta inmunológica a la vacunación contra la influenza. Además, durante el embarazo, se produce la transmisión pasiva de anticuerpos al feto, lo que brinda protección adicional a los recién nacidos durante los primeros 6 meses de vida.

Estos hallazgos subrayan la importancia de la vacunación contra la influenza en poblaciones vulnerables, como los

adultos mayores, los pacientes inmunocomprometidos y las mujeres embarazadas, para proporcionarles una protección adecuada contra la enfermedad y reducir la carga de la enfermedad en estas poblaciones.

Reacciones adversas

Las vacunas contra la influenza pueden causar dos tipos de reacciones: locales y sistémicas. Las reacciones locales incluyen dolor, eritema (enrojecimiento) e induración en el sitio de inyección, y se observan en aproximadamente el 60% al 80% de los vacunados.

Por otro lado, las reacciones sistémicas pueden incluir fiebre (2% al 10%), cefalea, mialgias, malestar general y fatiga. Estas reacciones suelen aparecer entre 6 y 12 horas después de la vacunación y su duración es de 1 a 2 días.

Además, existe la posibilidad de reacciones alérgicas inmediatas, como la anafilaxia, que son raras pero pueden ocurrir en respuesta a alguno de los componentes de la vacuna.

Según un estudio reciente del CDC, el índice de anafilaxia después de la administración de vacunas inactivadas trivalentes fue de 1,6 por millón de dosis.

En el caso de personas con historial de alergia al huevo, se recomienda que reciban una vacuna contra la influenza aprobada y recomendada de acuerdo a su edad. Aquellos que solo hayan experimentado urticaria como reacción alérgica al huevo pueden recibir la vacuna con las siguientes consideraciones de seguridad, como la administración por personal de salud familiarizado con las manifestaciones potenciales de alergia y la observación de la persona vacunada durante al menos 30 minutos.

Sin embargo, las personas con antecedentes de reacciones más graves, como angioedema, dificultad respiratoria o

que hayan requerido tratamiento médico de emergencia, tienen un mayor riesgo de presentar reacción anafiláctica y deben recibir la vacuna en un centro de atención con capacidad para tratar la anafilaxia.

Es importante diferenciar entre intolerancia y alergia al huevo. Aquellas personas que pueden consumir huevos cocidos o que toleran el huevo en productos horneados es improbable que presenten alergia. La confirmación de la alergia al huevo se realiza mediante la historia clínica y pruebas de detección de anticuerpos IgE contra la proteína del huevo. Se estima que la alergia al huevo afecta aproximadamente al 1.3% de todos los niños y al 0.2% de los adultos.

Indicaciones

Se recomienda la vacunación contra la influenza a grupos de riesgo específicos, y en caso de pandemia, la vacunación universal es recomendada. El grupo de consenso de API recomienda la vacunación anual contra la gripe durante la temporada otoño-invierno, especialmente para los siguientes grupos:

- 1. Personas con alto riesgo de complicaciones por influenza:**
 - Personas mayores de 65 años. Considerar a partir de los 60 años.
 - Residentes de instituciones de cuidados prolongados (geriátricos, hogares).
 - Adolescentes y adultos con enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas.
 - Adolescentes y adultos con enfermedades metabólicas (incluyendo diabetes mellitus), enfermedades renales, hemoglobinopatías e inmunosupresión (incluyendo pacientes con VIH).

- Embarazadas en cualquier etapa de gestación, durante la época de gripe.
- Mujeres en período de lactancia o puerperio que no fueron vacunadas durante el embarazo.
- Personas con obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor a 36).
- Personas menores de 18 años que reciben un tratamiento prolongado con aspirina.

2. Personas que pueden transmitir la gripe a otras personas de alto riesgo:

- Trabajadores de la salud.
- Convivientes de personas de alto riesgo.
- Empleados de instituciones de cuidados prolongados.

Las personas con infecciones respiratorias leves pueden recibir la vacuna contra la gripe, y las vacunas antigripales pueden administrarse simultáneamente con otras vacunas, incluyendo las vacunas para COVID-19.

Revacunación

La revacunación anual contra la gripe es fundamental debido a dos razones principales: los cambios en la composición de las cepas virales y la disminución rápida del título de anticuerpos.

Después de la vacunación, se necesita un tiempo para que el sistema inmunológico desarrolle una respuesta adecuada y produzca anticuerpos protectores contra las cepas virales contenidas en la vacuna. Sin embargo, con el tiempo, el nivel de anticuerpos tiende a disminuir, lo que reduce la protección contra las infecciones futuras. Esta disminución rápida del título de anticuerpos es una de las razones por las que la revacunación anual es necesaria, incluso si la composición de la vacuna no cambia.

En resumen, la revacunación anual contra la gripe es esencial para adaptarse a las cepas virales en constante cambio y para mantener niveles adecuados de anticuerpos protectores. Aunque la composición de la vacuna puede permanecer igual de un año a otro, la cinética de los anticuerpos y la necesidad de una protección continua hacen que la revacunación sea necesaria.

Gripe aviar

La influenza aviar, también conocida como gripe aviar, es una enfermedad infecciosa causada por un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, que afecta principalmente a las aves. Esta enfermedad puede manifestarse en dos formas: de baja patogenicidad o altamente patógena, según el subtipo viral involucrado. La influenza aviar de baja patogenicidad suele generar una enfermedad leve o asintomática en las aves. Por otro lado, la forma altamente patógena, especialmente los subtipos (H5 y H7) del virus tipo A, puede ocasionar una enfermedad grave con una alta tasa de mortalidad en diversas especies aviares.

La mayoría de los virus de la influenza aviar que circulan en las aves no tienen capacidad de infectar a los seres humanos (no son zoonóticos). Sin embargo, ciertas cepas de la influenza aviar altamente patógena poseen la capacidad de transmitirse a los humanos, lo cual representa una amenaza para la salud pública.

La principal vía de introducción del virus en un territorio es a través de aves silvestres migratorias. El contacto directo o indirecto con aves infectadas, así como con ambientes y superficies contaminadas por sus heces, constituye el principal factor de riesgo para la transmisión de la enfermedad de aves

a humanos. Además, actividades como el desplume, la manipulación de cadáveres de aves de corral infectadas y la preparación de aves para el consumo, especialmente en entornos domésticos, también pueden aumentar el riesgo de infección.

Cuando la influenza aviar se transmite a los seres humanos, los síntomas pueden variar desde una infección leve de las vías respiratorias superiores, caracterizada por fiebre y tos, hasta formas graves como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock e incluso la muerte.

Hasta la semana epidemiológica 19 de 2023, se han reportado brotes del virus de la influenza aviar A (H5N1) en aves domésticas, granjas avícolas y aves silvestres, así como en mamíferos, en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Estados Unidos de América, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela. Se ha observado la afectación de mamíferos como zorros rojos y zorrillos en América del Norte, y lobos marinos en América del Sur.

La detección de brotes de influenza aviar en 15 países de América Latina y el Caribe es una situación sin precedentes. Estos brotes se localizan principalmente en las áreas de la ruta migratoria del Pacífico. Hasta la fecha, desde la introducción del virus de la influenza aviar A(H5N1) en las Américas en 2014, se han registrado casos de infección en humanos causados por el virus A(H5N1): el primero en Estados Unidos, notificado el 29 de abril de 2022; el segundo en Ecuador, notificado el 9 de enero de 2023; y el tercero en Chile, notificado el 29 de marzo de 2023.

Vacuna contra SARS-CoV-2

Nancy Sandoval Paiz, Gabriela Zambrano

Actualidad sobre el agente, enfermedad y epidemiología

Agente

SARS-CoV-2 es el virus que causa la enfermedad respiratoria llamada COVID-19. El SARS-CoV-2 es un virus de la gran familia de los coronavirus. Los coronavirus infectan a seres humanos y algunos animales. Varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta cuadros más severos como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), fu identificado en 2012, y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés), que apareció por primera y única vez en 2002. La infección por el SARS-CoV-2 se identificó por primera vez en los humanos en 2019 actualmente se considera que se encuentra en estado de endemia, con brotes específicos de acuerdo con la aparición de nuevas variantes de preocupación conforme evoluciona el virus.

- 1. Los virus como este evolucionan constantemente a medida que se producen cambios (provocados por las mutaciones genéticas o la recombinación viral) durante la replicación del genoma. El virus SARS-CoV-2 al ser un virus RNA ha mutado constantemente y ha dado como resultados variantes que hoy en día son muy divergentes en cuanto a la variante del virus SARS-CoV-2 original como es el caso de BA.2.86.

Se ha demostrado que los títulos de anticuerpos neutralizantes son causantes de la protección contra la infección por SARS-CoV-2 y en las estimaciones de la efectividad de

la vacuna: la alta exposición, la infección previa y la vacunación generan varias capas de protección o inmunidad híbrida, lo que ha disminuido la mortalidad en todos los países de latinoamérica, aunque siguen reportándose muertes en países como Brazil y Estados Unidos de Norteamérica independientemente del estado de vacunación parcial o completa se siguen reportando hasta la fecha actual.

Los datos sobre la protección conferida por la inmunidad híbrida (es decir, la combinación de inmunidad inducida por infección y vacunación) se derivan en gran medida de poblaciones que recibieron una dosis de refuerzo con plataforma ARNm, así también con vacuna de virus inactivados.

Los datos sobre la respuesta inmunitaria específica para los linajes descendientes de XBB.1 se restringen en gran medida a los anticuerpos neutralizantes y se limitan a aspectos de la respuesta inmunitaria, incluida la inmunidad celular.

El lineamiento recomendado por OMS es el uso del linaje descendiente de XBB.1 monovalente, como XBB.1.5 como antígeno de la vacuna.

Dadas las pequeñas diferencias genéticas y antigénicas de XBB.1.5, XBB.1.16 (p. ej., hCoV-19/USA/MI- CDC-LC1038976/2023, GenBank: OQ931660 GISAID: EPI_ISL_17619088) puede ser una alternativa.

Los antígenos de pico de estos dos linajes están genética y antigénicamente muy relacionados, con solo dos diferencias de aminoácidos entre XBB.1.5 y XBB.1.16 (E180V y K478R).

Si bien las vacunas COVID-19 aprobadas actualmente, incluidas son las basadas en el virus índice, continúan proporcionando protección contra la enfermedad grave, hoy se aconseja alejarse de la cepa ancestral del virus índice en las

formulaciones de vacunas Covid-19 recomendando vacunas monovalentes 2023/2024

En la reunión del 12 de septiembre del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los CDC, tanto Moderna como Pfizer presentaron datos que mostraban que sus vacunas XBB.1.5 también eran inmunogénicas contra EG.5.1, la subvariante más común de EG.5, lo que representa aproximadamente el 21,5% de variantes circulantes en EE.UU., y BA.2.86, que, hasta el 8 de septiembre, se había identificado en casos de 9 estados y en aguas residuales de 2 más. Estados Unidos clasificó BA.2.86 como una “variante bajo seguimiento” el 1 de septiembre.

El mismo día en que la FDA aprobó las 2 vacunas de ARNm, Novavax anunció que habían llegado a EE. UU. dosis de su vacuna actualizada a base de proteínas, aunque la agencia aún no ha autorizado su uso. Novavax dijo que está buscando la autorización de uso de emergencia de la FDA para personas de 12 años o más.

Cabe recalcar que el nuevo refuerzo de monovalente XBB.1.5 2023-2024 muestra neutralización que responde contra las variantes circulantes EG.5.1 y FL.1.5.1 con un aumento de 11 veces en anticuerpos neutralizantes y con reactividad cruzada contra BA2.86 de 8,7. Veces.

También XBB.1.5 y XBB 1.16 siguen siendo las variantes más prevalentes en Latinoamérica. Aunque están siendo reemplazadas progresivamente por EG.5.1.

Enfermedad

La clasificación por nivel de gravedad que incluye los siguientes tipos: enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), sepsis y Cuadro Gravedad de la COVID-19.

Gravedad de la COVID-19

Fase I: Enfermedad Leve	Cuando no hay complicaciones, la infección vírica de las vías respiratorias altas cruza con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, cefaleas y dolores musculares. Entre otros síntomas inespecíficos se encuentra la falta de apetito (78%), diarrea (34%), vómito (3,9%) y dolor abdominal (1,9%). También se reporta anosmia y disminución o abolición del gusto. Los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar síntomas atípicos. Estos pacientes no presentan signos de deshidratación, septicemia ni disnea.
Fase II: Enfermedad Moderada Fase IIA Neumonía No Hipoxémica	Paciente con neumonía sin signos de neumonía grave. Los niños con neumonía no grave presentan tos o dificultad respiratoria junto con taquipnea. Taquipnea (respiraciones por minuto): en los menores de 2 meses ≥ 60, de 2-11 meses ≥ 50, de 1-5 años ≥ 40, sin signos de neumonía grave.
Fase II: Enfermedad Moderada Fase IIB Neumonía Hipoxémica	Adolescentes o adultos con fiebre o sospecha de infección respiratoria junto con uno de los signos siguientes: Frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 <90\%$, dificultad respiratoria grave; tensión arterial menor de 100mmHg o alteración del nivel de conciencia, (por ejemplo, Escala de Glasgow menor a 15). En niños de debería considerar signos de neumonía con un signo general de riesgo: incapacidad para mamar o beber, letargo o inconsciencia o convulsiones. Puede haber otros signos de neumonía: tiraje costal, taquipnea (respiraciones/min) menores de 2 meses ≥ 60, de 2-11 meses ≥ 50, de 1-5 años ≥ 40. El diagnóstico es clínico, las exploraciones de imagen torácicas sirven para descartar complicaciones.

Enfermedad Crítica/ Síndrome de dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)	Inicio: síntomas respiratorios de nueva aparición o agravamiento de los preexistentes en la semana siguiente a la aparición del cuadro clínico. Imagen torácica (radiografía, tomografía computarizada o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales no atribuibles completamente a derrames, atelectasia pulmonar/lobular o nódulos. Se debe tomar en cuenta imágenes típicas en vidrio esmerilado multifocales y bilaterales o unilaterales, focos de consolidación o pavimentación en mosaico. Origen del edema: insuficiencia respiratoria no atribuible completamente a una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Requiere evaluación objetiva (p. ej., ecocardiograma) para descartar edema hidrostático si no hay factores de riesgo. Oxigenación (adultos) • SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o PPC $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, o ausencia de ventilación). • SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, o ausencia de ventilación). • SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, o ausencia de ventilación). Oxigenación (niños; nota: IO= índice de oxigenación; IOS= índice de oxigenación con la SpO2): • VNI de impresión o PPC $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ con mascarilla facial; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$. • SDRA leve (con ventilación invasiva): $4 \leq \text{IO} < 8$ o $5 \leq \text{IOS} < 7,5$. • SDRA moderado (con ventilación invasiva): $8 \leq \text{IO} < 16$ o $7,5 \leq \text{IOS} < 12,3$. • SDRA grave (con ventilación invasiva): $\text{IO} \geq 16$ o $\text{IOS} \geq 12,3$. • Se deberá considerar que estos valores son normales a la altura del mar con una presión barométrica de 760mmHg. Para poblaciones sobre los 3000msnm (metros sobre el nivel del mar) se debe aplicar el factor de corrección. Para ello se debe multiplicar por 0.7 los valores de PaFi establecidos previamente.
---	---

Secuelas Postagudas PASC / Covid Larga	Endotelio patía + Neuroinflamación crónica Secuela de la acción viral e Inflamatoria con reactivación de otros virus como HV y VEB 1. "Un subgrupo de pacientes con PAIS desarrolla encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC), 2. Compromiso del sistema nervioso autónomo, que causa síntomas como intolerancia ortostática y PoTS 3. Cambios estructurales en la anatomía del cerebro, neuroinflamación mediada por citoquinas 4. Regulación a la baja del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal que conduce a niveles reducidos de la hormona cortisol (que se produce en las glándulas suprarrenales) 5. Un componente autoinmune — con producción de autoanticuerpos — Función mitocondrial y metabolismo energético muscular defectuosos 6. Reactivación de infecciones latentes por herpesvirus, como el virus de Epstein-Barr Pero hay un par de hallazgos que probablemente estén directamente relacionados con la infección por COVID-19 7. El primero es la posible participación de pequeños coágulos de sangre (microcoágulos) en los diminutos vasos sanguíneos (capilares) 8. En segundo lugar, la forma en que algunas personas con Long Covid informan una mejora significativa en los síntomas después de la vacunación, mientras que las personas con EM/SFC a menudo experimentan una exacerbación de los síntomas después de la vacunación.
---	--

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; IO: índice de oxigenación; IOS índice de oxigenación con la SpO₂; IRA: infección respiratoria aguda; lpm: latidos por minuto; PaO₂: presión parcial de oxígeno; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO₂: saturación de oxígeno; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TA: tensión arterial; TAM: tensión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; VNI: ventilación no invasiva.

Recomendaciones actualizadas:

Desde el 11 de septiembre se aprueba por FDA el refuerzo de vacuna monovalente Spikevax y con esta decisión se desaconseja el uso de vacunas monovalentes en EU

- Por lo que la recomendación actual para Latinoamérica es que de acuerdo con la evidencia actual no se debería colocar la versión monovalente original, ni el refuerzo bivalente de la vacuna mRNA contra COVID-19. Se recomienda encaminar esfuerzos hasta la obtención de la versión actualizada o monovalente 2023-2024 de las mismas.
- Se sugiere que de no disponer del biológico actualizado, por ausencia de acceso se debe continuar con el producto de vacunación contra SARS COV2 disponible para cada país independientemente de la plataforma vacunal.
- Para los países que disponen de vacuna bivalente esta sigue siendo efectiva para las variantes de omicrón reduciendo la hospitalización en un 58 % después de 2 a 3 meses, pero el efecto disminuye al 19 % después de 4 a 6 meses en huéspedes inmunocompetentes. (6-7).
- En cuanto a la vacunación pediátrica nos unimos a las recomendaciones de SLIPE donde la inmunización se debe priorizar para niños mayores a seis meses con plataforma de ARNm monovalente 2023-2024. (10)

Esto se basa en las siguientes razones:

1. El virus índice (cepa ancestral) y las variantes antigénicamente estrechamente relacionadas ya no circulan en humanos.

2. El antígeno del virus índice provoca niveles indetectables o muy bajos de anticuerpos neutralizantes contra las variantes SARS-CoV-2 que circulan actualmente, incluidos los linajes descendientes de XBB.
3. La inclusión del virus índice en vacunas bivalentes o multivalentes reduce la concentración de los nuevos antígenos objetivo en comparación con las vacunas monovalentes, lo que puede disminuir la magnitud de la respuesta inmune humoral debido a la exposición repetida al virus índice puede reducir las respuestas inmunes a los nuevos antígenos objetivo.

Vacunación anual contra COVID-19 o dosis simple anual (9)

1. Para la mayoría de los niños mayores de seis meses, adolescentes y adultos y mujeres embarazadas las dosis futuras adicionales después de una infección o vacunación previa serán anuales.
2. De acuerdo con últimos estudios la efectividad en tiempo desde la última vacuna actualizada o refuerzo de covid-19 XBB 2023-2024 es óptima cuando el intervalo es mayor de 12 meses (intervalo largo), siendo aceptable en el contexto de omicrón un intervalo de 8 meses (intervalo corto). (9)
3. Datos futuros acerca de la epidemiología del SARS-CoV2 y la evolución del virus podrían ayudar a determinar la necesidad de refuerzos anuales o semestrales de acuerdo con el surgimiento de nuevas variantes.
4. En Inmunocomprometidos se recomiendan intervalos aún más cortos de vacunación, sobre todo en pacientes oncohematológicos con depleción de células B, luego de la titulación de la detección y

titulación de anticuerpos anti spike neutralizantes.

5. Los grupos de alto riesgo son los que más se beneficiarán al vacunarse, pero la vacuna puede ofrecer algún beneficio para toda la población general en caso de tener el recurso desde los 6 meses en adelante.
6. De haberse colocado previamente vacuna bivalente en el último año, el intervalo que debe esperarse para la siguiente vacunación con monovalente actualizada es de entre dos a 4 meses y es de suma importancia que la actualización se realice en el mes de octubre del 2023 (otoño del hemisferio norte)

Epidemiología en América Latina

Mortalidad hasta septiembre del 2023

- Se han informado más de 648,7 millones de casos confirmados y más de 6,6 millones de muertes por COVID-19 en todo el mundo.
- Según la OMS, se han registrado más de 183,2 millones de casos en las Américas, y el continente tiene la tasa de mortalidad por COVID-19 más alta del mundo con 2.876.420 registros de defunciones.
- Estas cifras se deben a la alta incidencia de casos y muertes en los países más grandes de las Américas.
- Estados Unidos registran más de 1'127.152 muertes, seguido de Brasil con 704.659 muertos, seguido de Argentina 130.400 muertos y México con millones de casos y 334.337 muertes
- La subregión de América del Norte ha notificado el mayor número de casos por 100 000 habitantes a lo

largo de la pandemia (25 951,50 casos por 100 000 habitantes), con un total de 334.336 muertes hasta la fecha seguida del Cono Sur (21 212,17) y el Caribe no latino (11 418,30).

Vacunas disponibles actualizadas

A nivel mundial se dispone únicamente de ocho vacunas que cuentan con la aprobación de la OMS y tres plataformas de versión monovalente actualizada 2023-2024.

Compañía Farmacéutica	Tipo de Vacuna	Referencia
1.-Moderna	Vacuna de mRNA monovalente 2023-2024	Autorizada por la FDA en septiembre, 2023
2.-Pfizer	Vacuna de mRNA monovalente 2023-2024	Autorizada por la FDA en septiembre, 2023
3.-Novavax	Proteína spike + adyuvante monovalente 2023-2024	J Autorizada por la FDA en octubre del 2023

Otras vacunas disponibles en el histórico

Compañía Farmacéutica	Tipo de Vacuna	Referencia
Moderna	Vacuna de mRNA	Baden LR et al. NEJM, Febrero 4, 2021
Pfizer	Vacuna de mRNA	Polack, Fernando et al. NEJM Diciembre 31,2020
Johnson y Johnson	Vacuna recombinante de ADN en adenovirus	J&J. comunicado de prensa del 27 de febrero, 2021
AstraZeneca	Vacuna recombinante de ADN en adenovirus	Voycey, M. et al The Lancet Enero 2021
Novavax	Proteína spike + adyuvante	Heath PT et al. NEJM, Junio 30 2021

Compañía Farmacéutica	Tipo de Vacuna	Referencia
Sputnik V	Vacuna recombinante de ADN en adenovirus	Logunov D et al. The Lancet Febrero 2, 2021
Sinopharm	Virión integro inactivado	Al Kaabi N et al. JAMA, Mayo 28, 2021
Sinnovac	Virión integro inactivado	Al Kaabi N et al. JAMA, Mayo 28, 2021
Covaxin	Virión integro inactivado	Ella R et al. The Lancet, Noviembre 11, 2021

Indicaciones de vacunación según grupos prioritarios:

Tanto la heterogeneidad en la distribución de los compuestos vacunales, como la falta de acceso oportuno a las vacunas actualizadas, han determinado la necesidad de priorizar las vacunas disponibles a los grupos de mayor riesgo de complicaciones.

Atendiendo a esto, los miembros del SAGE han caracterizado la población en diferentes grupos de riesgos de complicación.

Estos grupos son considerados como prioridad alta, media o baja.

Considerando nuestra realidad como región y los aspectos que inciden en nuestros programas de vacunación, se recomienda valorar dichas consideraciones para optimizar las campañas de vacunación en cada uno de nuestros países:

- ***Prioridad alta, elegibles para recibir una dosis adicional 6 meses luego de la dosis previa:***
 1. Adultos mayores de 75 años o la edad establecida por cada país.
 2. Adultos mayores de 60 años, o la edad establecida por cada país, con comorbilidades significantes.

3. Adultos, adolescentes y niños mayores de 6 meses con inmunosupresión moderada o severa.
4. Mujeres embarazadas y adolescentes femeninas. Durante el embarazo, debe recibirse una dosis de refuerzo si han transcurrido más de 6 meses desde la última dosis.

- ***Prioridad alta, elegibles para recibir una dosis adicional 12 meses luego de la dosis previa:***

1. Adultos mayores de 60 años, o la edad establecida por cada país.
2. Adultos con co-morbilidades significantes u obesidad severa.
3. Trabajadores de salud de primera línea.

- ***Prioridad media, elegibles para recibir la serie primaria y una primera dosis de refuerzo:***

1. Todos los individuos sin comorbilidades mayores de 17 años.
2. Niños y adolescentes entre 6 meses y 17 años con comorbilidades que incrementen el riesgo de desarrollar enfermedad severa.

****Dosis adicionales no están recomendadas en este grupo de manera sistemática, ya que el beneficio obtenido es mínimo.**

- ***Prioridad baja, elegibles para recibir la serie primaria:***

1. Niños y adolescentes saludables entre 6 meses y 17 años que no tienen comorbilidades

Uso simultáneo con otras vacunas

Se recomienda la vacunación simultánea de covid-19 e influenza al mismo tiempo, en los meses de octubre y septiembre. Las estrategias vacunales son a la vacunación de influenza covid-19 y virus sincitial respiratorio de manera conjunta y se plantean también a futura en base a aproximaciones de vacunas intra- nasales.

Eficacia Vacunal (EV):

Los datos sobre la EV de las vacunas contra la COVID-19 actuales, incluidas las vacunas de ARNm bivalentes y basadas en virus índice, contra los linajes descendientes de XBB como XBB.1.6. muestran en adultos mayores de 50 años, que la vacuna bivalente de ARNm contra la COVID-19 redujo la hospitalización en un 58 % después de 2 a 3 meses, pero el efecto disminuyó al 19 % después de 4 a 6 meses en huéspedes normales. (6-7)

Al momento se han seguido reportando otras variantes de preocupación como EG.5 que tiene mutación en la proteína de la espiga F456L que evade la mayoría de los anticuerpos neutralizantes de XBB.1.5. Al momento de esta publicación esta variante está siendo remplazada por XV.1. en Estados Unidos, la cual es descendiente de EG.5. (8)

También se ha documentado la mutación JN.1 de la variante Omicrón BA.2.86. que le provee de escape inmunológico al igual que otras variantes de preocupación. (8).

Vacuna contra *Neisseria meningitidis*

Hebe Vázquez, Ana Paulina Celi

Agente, enfermedad y epidemiología

Agente

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, X e Y son las que más frecuentemente causan enfermedad sistémica.

El reservorio de la bacteria es humano. 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. Se requiere contacto estrecho, directo, prolongado.

Los principales factores de riesgo para la enfermedad son: la edad en menores de cinco años), infección respiratoria viral previa, exposición a humo de tabaco, infección por VIH, asplenia anatómica o funcional, deficiencia de properdina o de los componentes terminales del complemento. Existen anticuerpos monoclonales (Eculizumab y Ravulizumab) para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico hemolítico atípico que son inhibidores terminales del complemento y se asocian también a un aumento del riesgo de enfermedad meningocócica entre 1,000 y 2,000 veces en aquéllos que lo reciben. Sin embargo, la mayoría de los casos (> 90%) ocurren en personas sin factores de riesgo identificados.

Aunque la distribución del meningococo es mundial, la incidencia de brotes de enfermedad meningocócica es mayor en situaciones de pobreza, hacinamiento y contacto cercano (guarderías, colegios, dormitorios, peregrinaciones, barracas militares entre otros) y en la región subsahariana (el cinturón de meningitis) del África. Esta región es considerada el lugar con mayor incidencia anual de enfermedad meningocócica en el mundo. El serogrupo A, ha sido tradicionalmente la causa más importante de la enfermedad, si bien han existido brotes por los serogrupos C y W, y más recientemente por el serogrupo X. Este último serogrupo causa un número considerable de casos de enfermedad meningocócica invasora en países africanos, pero es muy poco frecuente en otros continentes. En América Latina la incidencia de enfermedad invasora meningocócica (EIM) es de 0,3 a 4 casos por 100,000 habitantes con brotes epidémicos a intervalos irregulares. Los serogrupos predominantes son B y C, variando su proporcionalidad en los diferentes países de la región; por ejemplo, Brasil reportaba en 2015 predominancia de C con un 20% de B, fundamentalmente en los estados del sudeste y ya en 2018, 40 % de los meningococos circulantes eran B. Uruguay, Chile, Argentina, Paraguay con predominio de B sobre el C. En los últimos datos de vigilancia de SIREVA, Bolivia reporta predominio de serogrupo B. También en los últimos años hubo una emergencia de serogrupo W, sobre todo en los países del Cono Sur. Además, el serogrupo Y se ha observado en Colombia, donde en 2006 representó casi el 50% de los aislados identificados. Venezuela también ha informado recientemente un aumento en la proporción de casos por serogrupo Y.

Considerando que la epidemiología del meningococo es impredecible, dinámica, con cambios en corto tiempo y brotes

epidémicos, requiere de una vigilancia sistemática y estricta en cada país. La meningitis meningocócica y la meningococemia son enfermedades agudas, generalmente graves, potencialmente fatales y con alta probabilidad de dejar secuelas graves y permanentes en los sobrevivientes. La meningitis se caracteriza por cefalea grave, fiebre y rigidez de nuca, frecuentemente acompañadas de náuseas y vómito, fotofobia y alteración del estado mental. Hasta un 20% de los pacientes presenta sepsis.

La meningococemia causa fiebre y una erupción 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.

2

Vacunas disponibles y sus características

- Vacunas conjugadas.
- Vacunas recombinantes contra meningococo B.

Las vacunas polisacáridas tienen el inconveniente que no son inmunogénicas en menores de 2 años de edad por lo que actualmente han sido superadas y reemplazadas por las vacunas de polisacáridos conjugados.

Vacunas conjugadas

Las vacunas conjugadas disponibles en Latino américa para adultos son: monovalente (C) o tetravalentes (A, C, W e Y).

- Vacuna monovalente

Vacuna conjugada contra meningococo C

La respuesta protectora contra infección por meningococo C es del 91 al 100%. Es suficiente una dosis

de esta vacuna por vía I.M. en adultos previamente vacunados o no con la vacuna polisacárido.

Puede utilizarse en caso de brotes epidémicos en esta población.

- Vacunas tetravalentes

Tipos y composición de las vacunas

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

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

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

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

Tabla 2.2

Dosis, vía de administración y necesidades de refuerzo en adolescentes y adultos de vacunas conjugadas

Vacunas	Adolescentes	Adolescentes y adultos con factores de riesgo	Personal de salud expuesto	Viajeros. Por lo menos 10 días previos al viaje	Adolescentes y adultos en brotes	Post exposición dudosa su utilidad transcurridas 4 semanas tras el comienzo de enfermedad
Monovalente conjugada C					1 dosis IM	1 dosis IM en no vacunados o más de 1 año de dosis previa
Cuadrivalentes conjugadas	Dependiendo de endemidad. 1 dosis entre 11 y 12 años. Refuerzo: 1 dosis a los 16 años. Alternativas. 1 dosis primaria entre 12-15 años Refuerzo: 1 dosis 16-18 años Dosis primaria a los 16 años. No refuerzo.	2 dosis administrativas con dos meses de separación Refuerzo cada 5 años si persiste el riesgo.	1 dosis Refuerzo a los 5 años si el riesgo persiste	1 o 2 dosis acordó al huésped Refuerzo a los 5 años si persiste el riesgo	1 o 2 dosis IM acorde al huésped.	No vacunado o no vacunado correctamente. Iniciar/completar acorde a huésped. 1 dosis IM si han pasado más de 5 años post vacunación.

*Deficiencia persistente de componentes del complemento (por ejemplo. C5-C9, properidín. El factor H.D.), asplenia funcional o anatómica. VIH.

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

Efectos adversos

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

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

Indicaciones de Vacunas conjugadas

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

Para adolescentes y adultos API recomienda:

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

berán vacunar los adolescentes en edades comprendidas entre 11 a 21 años (ver tabla 2.2).

- Indicaciones en otras poblaciones
- **Embarazadas o mujeres en período de lactancia:** si bien no se ha establecido su inocuidad, no están formalmente contraindicadas y deben considerarse en casos de riesgo.
- Pacientes inmunocomprometidos (HIC): pueden aplicarse en caso de presentar factores de riesgo o en brotes o área de moderada o alta endemicidad. Tanto los pacientes con VIH, trasplantados o con inmunosupresión por drogas pueden recibirla (ver capítulo correspondiente).

Contraindicaciones

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

En embarazadas o mujeres en 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. incluso con la vacuna antimeningocócica B.

Conservación

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. Estuches con 5 viales monodosis.

Vacunas recombinantes contra meningococo B

Tipo y composición de las vacunas

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

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

Inmunogenicidad

- **Vacuna bivalente:** 83,9% de los sujetos mayores de 10 años presentaron una buena respuesta inmuno-génica al componente hSBA de las cuatro cepas estudiadas de meningococo B (que son diferentes de la cepa incluida en la vacuna), al mes de la aplicación de la serie de tres dosis. La vacuna ha mostrado persistencia de la inmunogenicidad hasta 4 años después de la vacunación con 2 o 3 dosis, y una dosis de refuerzo ha mostrado una respuesta anamnésica en individuos previamente vacunados
- **Vacuna cuadrivalente:** la inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos, con el esquema de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno u dos meses mostraron respuestas inmunes similares, tanto en adultos como en adolescentes. Después de la vacunación, un alto porcentaje de pacientes eran seropositivos y los títulos de hSBA aumentaron hasta cuatro veces independientemente del estado previo a la vacunación.

También se ha estudiado la persistencia de anticuerpos a 4-7, 5 años, mostrando títulos superiores a los niveles basales y una robusta respuesta a la administración de una dosis de recuerdo.

Eficacia y efectividad

La eficacia clínica de ambas vacunas no se evaluó mediante ensayos clínicos, se dedujo demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos d, estableciéndose en base a la inmunogeni-

dad generada y mediante parámetros subrogados de protección, obteniéndose una respuesta adecuada en los distintos grupos de edad ensayados.

La vacuna bivalente ha sido efectiva en control de brotes.

Los estudios de la vacuna tetravalente en diversos escenarios y diferentes países (control de brote en USA y Canadá, Programas de inmunización en Italia y Reino Unido, contexto endémico en Portugal) han demostrado muy buena efectividad e impacto poblacional que avalan su uso

Efectos adversos

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

Indicaciones

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

Dosis, vías de administración y necesidad de refuerzos en adolescentes y adultos

Vacuna basada en 2 fHBP

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

Vacuna cuadrivalente

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

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

Contraindicaciones y precauciones

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

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

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

Administración simultánea con otras vacunas

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

Conservación

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



Vacunas en investigación

Actualmente están en proceso de desarrollo vacunas pentavalentes ABCYW, de interés en Europa y mundo occidental, y vacunas ACYWX, de interés en África subsahariana.

Enfermedades neumocócicas

***Streptococcus pneumoniae*, neumococo**

M. Thormann, J. Feris, J. Chaverri

Agente, enfermedad y epidemiología

Streptococcus pneumoniae se mantiene como el agente etiológico bacteriano más frecuente en las personas adultas de la neumonía adquirida en la comunidad y la meningitis. Dado su espectro variable de enfermedad invasiva o no invasiva, debe reconocerse que la colonización por este agente etiológico es necesaria para desarrollar los síndromes infecciosos. En personas adultas mayores (A Ciabattini, 2018) y personas adultas (Moberley S, 2013) con múltiples factores de riesgo, la mortalidad por enfermedad neumocócica puede alcanzar entre el 20% y 30%. La inmunización con vacunas conjugadas de la población pediátrica traduce un beneficio de inmunidad indirecta sobre el número de ingresos hospitalarios y diagnósticos de enfermedad neumocócica. (Eng P, 2014) (Griffin, 2013)

Vacunas

Las entidades internacionales han autorizado a la fecha cuatro biológicos distintos, enmarcados en dos plataformas vacunales distintas. PPSV23 es una vacuna de polisacáridos de neumococo que incluye 23 serotipos que traducen el 66% de la carga residual de la enfermedad neumocócica en adultos. Las vacunas de polisacáridos conjugados con proteínas purificadas cuentan con 13, 15 y 20 serotipos que corresponden respectivamente al 45%, 48% y 63% de la carga residual de la enfermedad neumocócica en 14 países de América Latina al reporte más reciente publicado por SIREVA II. (Organización Panamericana de la Salud, 2021)

Vacuna antineumocócica	Serotipos incluidos	Nombre comercial y fabricante
PPSV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F	NEUMOVAX Merck, Sharpe & Dohme
PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F	PREVENAR13 Pfizer
PCV15	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F	VAXNEUVANCE Merck, Sharpe & Dohme
PCV20	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F	PREVENAR20 Pfizer

Eficacia y efectividad

Vacuna de polisacáridos de 23 serotipos (PPSV23)

La evidencia del beneficio de PPSV23 en relación con enfermedad neumocócica invasiva para todos los serotipos se basa en 3 estudios clínicos aleatorizados con 2.293 individuos durante la era previa a las vacunas conjugadas y con una eficacia vacunal (EV) del 76% (-18 a 95) con $I_2 = 0\%$ que resultó ser no significativa. Estudios observacionales con más de medio millón de individuos documentaron una EV del 62% (IC95% 37 a 76) e $I_2=24\%$. Los estudios de casos y controles documentaron en 2.381 individuos una EV del 52% (26 a 67) $I_2=65\%$. Específicamente para enfermedad invasiva de serotipos vacunales, estudios de casos y controles identificaron una EV del 32% al 64% (3 a 80) con $I_2=51\%$ a 56%. En cuanto a neumonía neumocócica por todos los serotipos, la EV en un estudio clínico aleatorizado de 1.602 sujetos fue del 64% (IC95% 35 a 80) $I_2=0\%$; no obstante, esta variabilidad corresponde a una población principalmente relacionada a hogares de estancia de adultos mayores, lo que podría no ser representativo de todos los grupos de adultos. Tres estudios observacionales revisan la EV para neumonía por serotipos

vacunales y se describen una EV entre 20% y 33% (-4 a 40). (Winje BA, 2022)

Vacuna conjugada de polisacáridos de 13 serotipos (PCV13)

Un estudio que incluyó 84.496 sujetos identificó una EV del 52% (22 a 71) para todos los tipos de enfermedad invasiva y una vez que se analizaron sujetos que eventualmente asocian situaciones debilitantes del sistema inmunológico la EV se mantuvo en 46% (22 a 63). Estudios de prevención de neumonía documentaron una EV del 33% (IC95% -107 a 82) para prevención de neumonía de todos los tipos y del 38% al 71% para la prevención de neumonía por serotipos vacunales. (Winje BA, 2022). Otro estudio aleatorizado y doble ciego en adultos mayores que analizó la prevención de primeros episodios de enfermedad vacunal no invasiva, enfermedad no invasiva neumocócica y enfermedad invasiva documentó una EV del 45.6%; (IC95%, 21.8 a 62.5) en prevenir un primer episodio, una EV del 45.0% (IC95%, 14.2 a 65.3) en evitar una enfermedad no invasiva y una EV del 75.0%; (IC95%, 41.4 a 90.8) en evitar una enfermedad invasiva. (Bonten, 2015)

Secuencia de vacuna conjugada con vacuna de polisacáridos

En 1.525 casos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, 167 (11.0%) fueron identificados como neumonía neumocócica. En adultos ≥ 65 años la EV ajustada para cada vacuna separada fue del 40% (IC95%, -10.8% a 67.5%) para PCV13 y del 11% (IC95%, -26.4% a 37.3%) para PPSV23. No obstante, en el grupo de 65-74 años, la vacunación secuencial PCV13/PPSV23 demostró una EV del 80.3% (IC95%, 15.9%-95.4%). (Jung Y, 2022)

En adultos no vacunados entre 60–64 años una dosis inicial de PCV13 aumentó la respuesta subsecuente a la administración de PPSV23 para todos los serotipos comunes en ambas. (Richard N. Greenberg, 2014)

Efecto de la edad y las comorbilidades en las vacunas antineumocócicas

Estudios de cohortes con metodología Broome en relación con PPSV23 identificaron en 9.367 sujetos una EV del 33%, 25% y 28% para grupos de edad entre 65-74 años, 75-84 años y ≥ 85 años, respectivamente, en prevención de enfermedad invasiva por serotipos vacunales. En vacuna conjugada PCV13 se documentó efectividad en neumonía por serotipos vacunales del 53% para el grupo de 65 a 74 años y del 46% para el grupo de 75 a 84 años. (Winje BA, 2022)

Efecto de las comorbilidades

Se han reportado a través de distintas metodologías una EV de PPSV23 y PCV13 para enfermedad invasiva similar entre sujetos inmunocomprometidos y no inmunocomprometidos, sin embargo, en el escenario de un alto nivel de inmunocompromiso o múltiples morbilidades debe considerarse la posibilidad de una menor respuesta vacunal. (Winje BA, 2022)

Factores de riesgo para enfermedad neumocócica (Imai K, 2018):

- Personas mayores de 55 años
- Cardiopatía crónica
- Neumopatía crónica (incluye asma)
- Diabetes mellitus

- Hepatopatía crónica
- Nefropatía crónica (incluye síndrome nefrótico)
- Cáncer
- Personas que viven con VIH y enfermedad avanzada por VIH
- Terapia inmunosupresora (incluye exposición prolongada a esteroides)
- Etilismo
- Tabaquismo
- Asplenia
- Trasplante de órganos
- Fuga de líquido cefalorraquídeo
- Implante coclear

Recomendación de inmunización con vacuna antineumocócica

Condición	PCV13	PPSV23
Personas mayores de 55 años	Sí	Sí
Inmunocomprometidos de cualquier edad (VIH, cáncer, receptores de trasplante, asplenia, esteroide a alta dosis o terapia biológica, insuficiencia renal, síndrome nefrótico)	Sí	Sí
Fístula de líquido cefalorraquídeo o implante coclear	Sí	Sí
Personas entre 18 y 55 años con una comorbilidad (enfermedad crónica sin inmunocompromiso)	No	Sí
Personas entre 18 y 55 años con dos o más comorbilidades (enfermedades crónicas sin inmunocompromiso)	Sí	Sí

Personas sin vacunación antineumocócica previa

- En riesgo (una comorbilidad o > 55 años): Idealmente aplicar primero PCV13 y en no menos de 12 meses aplicar PPSV23
- Alto riesgo (dos o más comorbilidades, condición de inmunocompromiso, implante coclear o fístula de líquido cefalorraquídeo): Idealmente aplicar primero

PCV13 y en no menos de 8 semanas aplicar PPSV23

- Personas previamente vacunadas (ya recibieron una dosis de vacuna antineumocócica)
- Si la persona recibió PPSV23 previamente y tiene recomendación de aplicar PCV13, aplicarla en no menos de 12 meses después de la última dosis de PPSV23
- Repetir segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera en asplenia y en personas que alcanzan los 65 años cuando ya recibieron una dosis antes de esta edad
- Si la persona recibió PCV13 seguir el esquema de acuerdo con el nivel de riesgo específico
- Debe de considerarse la información de serotipos circulantes basada en el laboratorio, las coberturas vacunales en población pediátrica, así como el tipo de biológico conjugado que se utilice (PCV10 o PCV13), con el fin de definir las poblaciones adultas meta para inmunización con PC13 y PPSV23 respectivamente, así como aquellas que se benefician más de la vacunación secuencial.

Poliomielitis. Poliovirus

E. Savio

Epidemiología, agente y enfermedad

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

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

Todos estos adultos deben ser vacunados.

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

Recientemente, la enfermedad estaba confinada a Afganistán, Pakistán y África Central.

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

La mayor parte de los casos que se estaban registrando a nivel mundial se originaban en la propagación del virus por adultos infectados en áreas endémicas. La situación epidemiológica cambió nuevamente en 2015, estando restringida en ese momento a Afganistan, Pakistan y Nigeria. No hay circulación actual de PV 2 ni transmisión sostenida de PV2 vacunal.

En 2022 la amenaza de reintroducción de la enfermedad en el continente es real. La tasa de vacunación con 3 dosis bajó a 82% en 2020, siendo la menor desde que se declaró libre de enfermedad a las Américas (1994).

Se requieren coberturas de vacunación del 95% o más en cada comunidad de cada país para que poliovirus no genere enfermedad

En el contexto de pandemia COVID-19 muchas acciones de control de enfermedades fueron suspendidas y puede suceder que las tasas de vacunación disminuyan, lo cual ya había comenzado a suceder en el período prepandémico

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

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

El 90–95% de estas infecciones son asintomáticas. En otros casos hay formas mínimas dadas por fiebre, malestar general, cefaleas y náuseas. Algunas de estas personas pro-

gresan hacia una diseminación del poliovirus al sistema nervioso central, sea por vía de viremia o por transporte axonal retrógrado desde el músculo hacia la médula y el cerebro.

Condiciona parálisis de fibras musculares. Cursa con parálisis flácida de varios grupos musculares, hiporreflexia y puede progresar a la insuficiencia respiratoria. Determina una mortalidad de 4 a 6% y severas secuelas.

Vacunas disponibles y sus características

J. Salk generó la vacuna de polio inactivada (IPV) en 1952, la que comenzó a usarse en 1954 en niños, contando con 80–90% de eficacia. En 1960 se contaba con la vacuna oral inactivada (OPV), creada por Sabin. La administración de esta puede causar polio en una de cada 2,5 millones de dosis administradas, así como originar brotes de polio vacunal o portación de poliovirus en inmunodeprimidos.

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

Vacunas orales

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

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

Desde abril 2016, rige la recomendación de OMS de sus-

tituir OPV trivalente (tOPV) por OPV bivalente (bOPV). Esto obedece en parte que en zonas endémicas circula PV 1 y en menor escala un poliovirus relacionado genéticamente al tipo salvaje 2, habiéndose certificado la erradicación de PV2 en 2015 y no habiendo evidencias de PV3 desde 2012.

Además, el componente 2 de la antipoliomielítica atenuada trivalente (tOPV) causa más del 80% de los casos de parálisis por poliovirus derivados de la vacuna (VDPV), aproximadamente el 40% de los casos de parálisis asociada a la vacuna (PAV) e interfiere con la respuesta inmune a los poliovirusvacunales (PVV) de tipo 1 y 3 contenidos en la tOPV. Una vez que todos los países estén administrando bOPV, las dosis remanentes de tOPV serán destruidas.

Vacuna inactivada

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

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

para prevenir diversas enfermedades, usadas en niños en algunos países.

Inmunogenicidad y eficacia

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

Efectos adversos

Con IPV los efectos adversos son leves, pudiendo presentarse rubor y dolor en el sitio de inoculación por un período breve. Es una vacuna segura, con la que no se registran efectos adversos severos.

Indicaciones, dosis y vías de administración

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

Esquema de administración en adultos

1. Una dosis de IPV en las semanas 0, 4–8 y al mes 6 o 12 de la segunda dosis si la persona nunca recibió previamente vacunación antipoliomielítica. Si se requiere obtener protección en forma más rápida antes del viaje en adultos no vacunados previamente, puede recurrirse:

- Una dosis de IPV cada cuatro semanas si hay más de ocho semanas disponibles antes del viaje.
- Una dosis de IPV si el viaje se inicia en menos de cuatro semanas.

- Dos dosis de IPV, una cada cuatro semanas, cuando el viaje se iniciará entre las cuatro y las ocho semanas

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

Contraindicaciones

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

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

Conservación

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

Rabia

L. Bavestrello; R. Vergara Fisher

Enfermedad

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

Agente etiológico

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

El virus de la rabia pertenece al orden Mononegavirales, familia Rhabdoviridae, género Lyssavirus, infecta a numerosos animales domésticos y salvajes, especialmente mamíferos. El virus es muy sensible a solventes orgánicos, desinfectantes, calor y pH. Si bien en el mundo se han identificado otras 15 especies de Lyssavirus, varios de ellos capaces de causar rabia en humanos, en América solo se ha descrito el virus de la rabia como causa de esta enfermedad, tanto en humanos como en animales.

Epidemiología

Hay rabia en más de 150 países y territorios del planeta. Cada año mueren por esta enfermedad más de 55.000 personas, principalmente en Asia y África. El 40% de las personas mor-

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

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

La rabia del murciélago se ha convertido en una amenaza para la salud pública en Australia, América Latina y Europa Occidental. Los casos mortales en humanos por contacto con zorros, mapaches, mofetas, chacales, mangostas y otros huéspedes carnívoros salvajes infectados son muy raros.

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

La región de las Américas tiene el conocimiento y las herramientas necesarias para la eliminación de la rabia transmitida por perros, lo cual ha sido demostrado por una notable

disminución de la incidencia de los casos de rabia humana y canina en gran parte de las Américas en los últimos 30 años.

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

Por otro lado, en los últimos años la rabia humana transmitida por animales silvestres es considerada como un problema de salud pública en las Américas. Los reservorios animales más importantes de rabia silvestre en la Región son la mangosta o jurón (Cuba y la República Dominicana), murciélagos insectívoros y fructíferos (Chile), y los murciélagos hematófagos (Brasil, Ecuador y Perú). Brasil, Ecuador y Perú son los países de la Región que han notificado más casos de rabia humana de origen silvestre. Aun así, gracias a las medidas tomadas en los diversos países americanos, se ha logrado disminuir drásticamente la rabia en las Américas, de 300 casos de rabia transmitida por perros en 1983, a 2 casos en 2020. Aun así, a octubre del 2021 la OMS notificó 9 casos de rabia en las Américas, 5 transmitidas por perros (4 en Bolivia y 1 en Cuba) y 4 transmitida por otros animales. Posteriormente en los Estados Unidos se notificaron 4 casos más, todos transmitidos por murciélagos, a finales del 2021. Esta marcada disminución se ha logrado por la vacunación masiva de los caninos y el manejo oportuno de personas mordidas por animales potencialmente rabiosos.

Mecanismo de transmisión

La transmisión al ser humano se produce por mordeduras o arañazos profundos de un animal infectado.

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

Patogénesis

Una correcta comprensión de la patogénesis del virus de la rabia nos permite entender el por qué el uso correcto de las vacunas, ya sea como pre o post exposición. El período de incubación de la rabia en las especies humana y de animales, es largo y variable, normalmente entre 20 y 90 días; sin embargo, en los seres humanos este período puede, en raros casos, durar más de un año.

Luego de la mordida por un animal infectado, la saliva conteniendo el virus de la rabia se inocula en los tejidos y músculos subcutáneos, donde se produce una primera replicación. Posteriormente, el virus penetra en los axones nerviosos, por donde “viaja” hacia el SNC a una velocidad de 15 a 100 nm en un día. Luego el virus se mueve en sentido opuesto, replicándose en tejidos periféricos, como plexos nerviosos y las células acinares de las glándulas salivales, lo que permite la infección a través de mordeduras. En esta “diseminación centrífuga” también se pueden afectar diversos órganos como el corazón, páncreas, glándulas suprarrenales y órganos digestivos. La infección cerebral ocasiona cambios de comportamiento, probablemente debido a la infección

de neuronas en áreas límbicas. El virus de la rabia infeccioso es secretado en la saliva de vectores de la rabia, lo que se configura como importante para la transmisión hacia otros reservorios.

Clínica

Las primeras manifestaciones, o período prodrómico, duran entre 2 y 10 días, y se caracterizan por fiebre, que a menudo se acompaña de dolor en el sitio de inoculación, o parestesias, náuseas y vómitos. Luego se produce una inflamación progresiva del cerebro y la médula espinal que acaba produciendo la muerte.

En el período de estado, la enfermedad puede adoptar dos formas. En la primera, la rabia furiosa, con signos de hiperactividad, excitación, hidrofobia, y a veces, aerofobia, la muerte se produce a los pocos días por paro cardiorrespiratorio. La otra forma, la rabia paralítica, representa aproximadamente un 30% de los casos humanos y tiene un curso menos dramático y generalmente más prolongado que la forma furiosa. Los músculos se van paralizando gradualmente, empezando por los más cercanos a la mordedura o arañazo. El paciente va entrando en coma lentamente, y acaba por fallecer. A menudo la forma paralítica no se diagnostica correctamente, lo cual contribuye a la subnotificación de la enfermedad.

Los primeros síntomas de la rabia pueden ser muy similares a los de la influenza o gripe, como debilidad o malestar general, fiebre o dolor de cabeza. Estos síntomas pueden durar varios días. También pueden presentarse malestar, punzadas o picazón en el sitio de la mordedura, y en días evolucionar a síntomas de disfunción cerebral, ansiedad, confusión y agitación. Conforme avanza la enfermedad, la persona pue-

de presentar delirios, comportamiento anormal, alucinaciones e insomnio. El periodo agudo de la enfermedad termina normalmente después de 2 a 10 días. Una vez que aparecen los signos clínicos de la rabia, la enfermedad es casi siempre mortal y por lo general, el tratamiento es de sostén. La muerte habitualmente se debe a edema cerebral o miocarditis.

Diagnóstico

El diagnóstico no es difícil de sospechar frente a un cuadro de hidrofobia en un paciente que ha sido mordido por un animal sospechoso de tener rabia. Si bien existen pruebas que permiten el diagnóstico en la fase de estado (inmunofluorescencia, PCR), estas pruebas son de baja sensibilidad. Además, como en las Américas la rabia es poco frecuente, habitualmente el diagnóstico se confirma post mortem. Este se realiza, preferentemente, mediante la observación de partículas fluorescentes específicas del virus en muestras de biopsia de cerebro, por el aislamiento de virus de la saliva del paciente o por la presencia de anticuerpos antirrábicos en suero o LCR en pacientes no inmunizados. Dentro del diagnóstico epidemiológico, la OMS recomienda el estudio de tres sitios diferentes del SNC del animal aparentemente causante.

Tratamiento

No existe una terapia específica establecida para pacientes humanos con rabia. Todo el tratamiento se basa en medidas de sostén.

Prevención

Inmunoglobulinas antirrábicas humanas (HRIG) y equinas (ERIG)

La inmunización pasiva o suero antirrábico se aplica a pacientes expuestos que no fueron previamente vacunados. Está indicada en mordeduras transdérmicas únicas o múltiples, arañazos o contaminación de las mucosas con saliva (lameduras) y se debe utilizar en la primera consulta. No tiene utilidad después de 7 días de haber recibido vacuna.

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 policlonal y contiene otros anticuerpos. Se están desarrollando anticuerpos monoclonales, pero aún no se encuentran disponibles. 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. Las dosis recomendadas son de 20 UI/kg de suero de origen humano y de 40 UI de las de origen equino. Debe infiltrarse la piel alrededor de la(s) herida(s). Si las heridas son múltiples y no alcanza el volumen, deberá diluirse 2 a 3 veces en solución salina. Si, al contrario, no se ocupa toda la dosis en la infiltración de la herida, la dosis restante se debe inyectar por vía intramuscular en un lugar distante del sitio de la vacuna.

Inmunoglobulinas antirrábicas (suero antirrábico) de origen humano

HDCV: Vacuna de células diploides humanas

Nombre comercial	Hyper RAB® S/D	Imogam Rabies® – HT
Laboratorio	Talecris Biotherapeutics	Sanofi Pasteur
Producto	Inmunoglobulina humana	Inmunoglobulina humana
Composición	Solución estéril de Inmunoglobulina antirrábica (15–18% de proteína) pre- parado de un grupo de voluntarios hiperinmunizados con vacuna antirrá- bica. Sin preservantes	Solución estéril de Inmunoglobulina antirrábi- ca (10–18% de proteína) preparado de plasma venoso, obtenido de voluntarios inmunizados con HDCV1. Sin preservantes
Otros ingredientes	Glicina	Glicina 22.5 mg, Cloruro de Sodio 1 mg.; Agua pa- ra inyección 1 mL
Indicación	Profilaxis post-exposición	Profilaxis post-exposición
Edades	Todas las edades	Todas las edades
Dosis	20 UI/ Kg de peso corporal	20 UI/ Kg de peso corporal
Vía de administración	Administración IM	Administración IM
Presentación	Vial de 2 mL – 300 UI (150 UI/mL) Vial de 10 mL – 1,500 UI (150 UI/mL)	Vial de 2 mL – 300 UI (150 UI/mL) Vial de 10 mL – 1,500 UI (150 UI/mL)

Vacunas

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

Vacunas en cultivo celular (CCV)

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

- **Vacuna de células de embrión de pollo purificada (PCECV)**, es una vacuna liofilizada estéril obtenida por el crecimiento de la cepa de virus de la rabia Flury LEP-25 en cultivos primarios de fibroblastos de pollo. El virus se inactiva con β – propiolactona, purificada y concentrada por centrifugación zonal.
- **Vacuna antirrábica purificada de células Vero (PVRV)**, contiene la cepa Wistar inactivada y liofilizada de virus de la rabia, crece en cultivos de células Vero. Estos son inactivados por β – propiolactona y se purifican por ultracentrifugación.
- **Vacuna de células renales de hámster Primaria (PHK-CV)**, utiliza la cepa Beijing, se inactiva con formol y se adsorbe en hidróxido de aluminio. También contiene 0,01 % timerosal y 10 mg de albúmina humana.

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 β – propiolactona y se purifican por ultracentrifugación. PDEV contiene timerosal.

Tabla. Vacunas antirrábicas de cultivos celulares comercialmente disponibles en la región

Nombre comercial	Imovax®	Verorab®	RabAvert/ Rabipur®
Laboratorio	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	GSK
Tipo de vacuna	Virus inactivado	Virus inactivado	Virus inactivado

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

Profilaxis preexposición

Las personas que se consideran como grupo de alto riesgo requieren la profilaxis pre-exposición. Estos grupos incluyen a veterinarios, cuidadores de animales, trabajadores de laboratorios con riesgo de exposición al virus, personas cuyas actividades los ponen en contacto con el virus de la rabia o animales rabiosos, viajeros internacionales con probabilidades de entrar en contacto con animales con rabia. Todos estos

grupos deben ser tratados con vacunas contra la rabia para evitar las posibilidades de infección repentina.

Tabla. Inmunización Pre-exposición

Vacuna	Dosis (ml)	Número de dosis	Esquema (días)	Vía
HDCV, Imovax (Sanofi)	1,0	3	0, 7, y 21 ó 28	i.m.
PCEC, RabAvert (GSK)	1,0	3	0, 7, y 21 ó 28	li.m.
PVRV, Verorab (Sanofi)	0,5	3	0, 7, y 21 ó 28	i.m.

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

Profilaxis post exposición

La profilaxis post exposición se basa en tres elementos:

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

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

La decisión clínica se fundamenta en los siguientes factores:

1. Presencia de signos clínicos de rabia en el animal mordedor.
2. Cuando la mordedura no es cercana al cuello o en cara y si el animal mordedor es una mascota doméstica, como gato o perro, se puede observar por diez días. Si el animal permanece sano no es necesaria la vacunación de la víctima de la mordedura. Sin embargo, en áreas donde la rabia es enzoótica la profilaxis debe ser iniciada inmediatamente y sólo se descontinuaría si el animal permanece sano después de 10 días de observación.
3. Si el animal mordedor es salvaje y ha sido sacrificado, el cerebro podría ser útil para examinar la búsqueda de signos de rabia. Los anticuerpos fluorescentes para detección de antígeno en cerebro son altamente sensibles y específicos.
4. Si un animal ha escapado o no se identifica, se aconseja vacunar.
5. Si el animal implicado es un murciélago, se debe vacunar.
6. La decisión de vacunar no se debe descartar por el hecho que el afectado haya provocado el ataque del animal mordedor.
7. La exposición de las membranas mucosas a secreciones de un animal con rabia no es de tanto peligro como una mordida, pero no se debe pasar por alto.

8. Casos especiales a considerar lo constituye el ingreso a cuevas de animales silvestres o áreas habitadas por murciélagos en los que podría considerarse el riesgo de inhalación.

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

Antecedente de vacunación	Conducta	Esquema
Sin vacunación previa	<i>Limpieza de herida</i>	Lavado profuso de la herida con agua y jabón. De ser posible irrigar con Yodo povidona por acción virucida. No cepillar
	<i>Inmunoglobulina antirrábica</i>	Administrar 20 IU/Kg de peso corporal. Infiltrar alrededor de la herida y el remanente administrarlo IM. Considerar siempre una extremidad diferente de la que se aplicó la vacuna. No utilizar la misma jeringa con la vacuna. No exceder la dosis recomendada
	<i>Vacuna antirrábica</i>	Individuo sano: una dosis 1 ml o 0,5 ml los días 0,3,7 y 14 Inmunocomprometido: una dosis 1 ml o 0,5 ml los días 0,3,7,14, y 2
Con vacuna previa	<i>Limpieza de herida</i>	Lavado profuso de la herida con agua y jabón. De ser posible irrigar con Yodo povidona por acción virucida. No cepillar
	<i>Inmunoglobulina antirrábica</i>	No debe ser administrada
	<i>Vacuna antirrábica</i>	Administrar 0,5 ml o 1 ml los días 0 y 3

Eventos adversos de las vacunas

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

Vacunas en cultivos celulares y vacunas basadas en huevos embrionados

Eventos locales

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

Eventos adversos sistémicos

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

- HDCV – reacciones sistémicas leves, transitorias, que incluyen fiebre, cefalea, mareos y síntomas gastrointestinales que se han reportado entre 7–55,6% vacunados.
- PCECV – 15% vacunados reportaron síntomas generales.
- PVRV – reacciones leves y moderadas, poco frecuentes. Fiebre se observó en menos del 6% vacunados.

Eventos adversos graves

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

Recomendaciones

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

Sarampión, rubéola y parotiditis

E. Mollinedo; G. Muñoz; R. M. Rocha

Sarampión

El sarampión es una enfermedad viral muy contagiosa que tiene como único reservorio del virus al ser humano. Después de un periodo de incubación de 10 a 12 días, se inicia la etapa sintomática que dura alrededor de 9 días, donde se evidencian tres fases: 1ª prodrómica, 2ª exantemática retroauricular con distribución cefalocaudal y enantema en la mucosa de los carrillos llamadas manchas de Koplik y 3ª descamación. La recuperación total es aproximadamente a los 10 días de inicio de la enfermedad.

La fuente de infección la constituyen únicamente las personas enfermas con formas típicas o atípicas, y no existen portadores sanos del virus; la excreción viral en caso de inmunodeprimidos es más prolongada. El periodo de contagiosidad es alrededor de 4 días antes de la aparición de los síntomas y del exantema, y de seis días después de la aparición de este.

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.

A la fecha no se ha evidenciado mayores mutaciones en el Virus del Sarampión; solo algunos cambios estructurales en su ARN que no interfieren con la eficiencia de la vacuna.

Las complicaciones

Pueden afectar varios órganos y sistemas; en los adultos son más frecuentes y graves que en niños. En las mujeres embarazadas puede ser causa de aborto, mortalidad fetal y partos prematuros. Un recién nacido de madre que padece de

sarampión en etapa perinatal puede presentar sarampión congénito en los próximos diez días siguientes al nacimiento, con evolución leve solo con exantema o más grave como una neuropatía grave o una panencefalitis esclerosante subaguda que se verá años más tarde. Se deben considerar también a sujetos inmunocomprometidos y desnutridos (en particular los pacientes con déficit de vitamina A), factores que pueden ser causa importante de morbilidad. El sarampión al presentar un balance nitrogenado negativo, suele conducir al paciente a desnutrición, y al debilitar el sistema inmune, facilita la aparición de la tuberculosis.

Agente etiológico

El virus del Sarampión es un virus con RNA, del género Morbilivir de la familia Paramyxoviridae. 8 linajes del virus salvaje (A, B, C, D, E, F, G y H), 23 genotipos (A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, E, F, G1, G2, G3, H1, y H2), que puede permanecer viable durante 34 horas a temperatura ambiente. Es frágil a las variaciones extremas de temperatura, humedad, iluminación y se inactiva en contacto con la mayoría de los agentes desinfectantes.

Epidemiología

A pesar de que el 27 de septiembre de 2016 la OPS– OMS declaró a la región de las Américas como la primera del mundo libre de sarampión, esta infección viral continúa siendo más que una enfermedad peligrosa, potencialmente mortal. El virus del sarampión es considerado como uno de los más contagiosos, cuya presencia se está extendiendo por todo el mundo. **Solo en 2018 más de 140.000 personas murieron** por esta enfermedad evitable con las vacunas. Se estima que cada

persona infectada puede transmitir el virus a unas 10 personas más con una elevada transmisibilidad, los casos tienden a aparecer rápidamente cuando las coberturas de vacunación están disminuidas y pueden ser un aviso del surgimiento de otras enfermedades que no se propagan tan rápidamente, ya que debilita el sistema inmunitario.

Según la última actualización epidemiológica del Sarampión en la región de las Américas entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 43 del año 2021, dos países y un territorio de la Región de las Américas notificaron casos confirmados de sarampión: Brasil con 619 casos confirmados, incluidas 2 defunciones, en 6 unidades federales; Estados Unidos de América con 47 casos confirmados en 4 jurisdicciones y la Guayana Francesa con 5 casos confirmados. Brasil continua con circulación endémica del virus del sarampión, genotipo D8 y linaje MVs/Gir Somnath.IND /42.16

A partir de abril de 2022, se reportan 21 brotes grandes y perturbadores de sarampión en todo el mundo en los últimos 12 meses, con un aumento global del 80% en relación a qué cifras de casos de sarampión. Se comunicaron 17, 338 casos (con un rango de edad de 3 meses a 68 años) en enero y febrero de 2022, en comparación con 9.665 durante los primeros dos meses de 2021. Es probable que las cifras sean más altas y que sean más países afectados, ya que la pandemia interrumpió los sistemas de vigilancia en todo el mundo, ocasionando un subregistro.

La OMS ha dado a conocer la lista de los países que han informado sobre el mayor número de casos de sarampión. La mayoría de los casos ocurren en entornos que han enfrentado dificultades sociales y económicas debido a COVID-19, conflictos u otras crisis, y tienen una infraestructura

e inseguridad del sistema de salud crónicamente débiles. Los países con los mayores brotes de sarampión desde el año pasado están ubicados principalmente en África (oeste de África), pero también en Asia, y las Américas, y se incluyen también a Somalia, Yemen, Nigeria, Afganistán y Etiopía, además de Mali, Costa de Marfil, Congo, India, Liberia, Ucrania y Brasil.

Hasta el 1 de abril del 2022 se han postergado 57 campañas de vacunación en 43 países que debían de haberse realizado antes del inicio de la pandemia, lo que afecta a 203 millones de personas, especialmente niños. De éstas, 19 son campañas contra el sarampión, que ponen a 73 millones de seres humanos en riesgo de contraer esta enfermedad.

Por lo expuesto y considerando que la vacunación es una de las principales herramientas de salud pública para prevenir la enfermedad, complicaciones y muerte por infecciones inmunoprevenible se es prioritario y urgente incrementar las coberturas de vacunación fortaleciendo los sistemas de salud de los países

Rubeola

La rubeola es una enfermedad altamente contagiosa, de distribución universal, siendo único reservorio el ser humano. Clínicamente su presentación puede ser subclínica en un 50% de los casos o sintomatología compatible a una infección viral aguda. Durante el cuadro agudo es altamente contagiosa, se caracteriza por generar síntomas respiratorios leves acompañados de adenopatías, predominantemente retroauriculares, suboccipitales y cervicales, fiebre intermitente de baja intensidad, exantema micropapular de corta duración y pocas alteraciones sanguíneas de evolución benigna.

Complicaciones

En general la enfermedad postnatal es de evolución benigna y no genera complicaciones, sin embargo, la infección aguda en las mujeres embarazadas cuando es adquirida en los primeros meses del embarazo puede causar muerte fetal o defectos congénitos que se engloban en el llamado “*síndrome de rubéola congénita*”.

Agente etiológico

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

Epidemiología

Antes de la introducción de la vacuna, la rubéola era una enfermedad endémica a nivel mundial, y causó brotes a lo largo de la región de las Américas, con ciclos epidémicos cada 6-9 años, afectando especialmente a la población infantil y adultos no vacunados.

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 producen en adultos jóvenes no vacunados. A partir del 2009 no se ha evidenciado circulación en la región de las Américas. En tal virtud en abril de 2015, la OMS declaró a la región de las Américas libre de transmisión endémica de rubéola siendo la primera del mundo

Es importante mencionar, que, a pesar de informes sobre baja inmunidad contra el virus de la rubeola en la población,

prácticamente no se han vuelto a describir brotes de esta enfermedad infecciosa en el mundo.

Parotiditis

Conocida popularmente con el nombre de paperas, es una enfermedad viral sistémica aguda caracterizada por fiebre, anorexia, malestar general, mialgias seguida de hipertrofia dolorosa de las glándulas salivales, con mayor frecuencia, las parótidas unilaterales (2% %) o bilateral en el 10% de los casos las glándulas submandibulares o las sublinguales. Es altamente contagiosa, con alta morbilidad y baja mortalidad.

Siendo el único reservorio el ser humano y la transmisión se realiza por vía aérea a través de aerosoles y microgotas de saliva y por contacto directo con las personas infectadas. El periodo de incubación de la enfermedad es de 2–3 semanas y el periodo de transmisión es desde seis a siete días antes de la parotiditis manifiesta hasta nueve días después de ella. La inmunidad luego de una infección manifiesta o subclínica suele ser permanente en una mayoría de los casos.

Complicaciones

Se describen nefritis, miocarditis, artritis, sordera, neuritis o laberintitis endolinfática, siendo las más significativas la orquitis y epididimitis en varones pospuberales que si es bilateral puede generar esterilidad y meningitis generalmente benigna, autolimitada, y sin secuelas

Agente etiológico

Es un virus denominado Mixovirus parotiditis, ARN pertenece a la familia Paramyxoviridae subfamilia Paramyxovirinae, género Rubulavirus, cuyo reservorio es la persona enferma.

Hay un sólo serotipo y no hay evidencia de que ciertas cepas circulantes del virus sean más virulentas o contagiosas que otras. Tiene distribución mundial, predilección por el sexo masculino e inmunidad duradera después de la enfermedad, 80-95% de los adultos presentan pruebas serológicas positivas.

Epidemiología

En años recientes, varios países en el mundo han informado sobre brotes aislados de parotiditis, afectando no solo a adolescentes y adultos jóvenes, sino también a adultos mayores, sobre todo en ambientes cerrados como escuelas, universidades, hospicios, refugios, etc., siendo el invierno y la primavera las estaciones de mayor incidencia. En el Ecuador el año 2018 se reportaron 17 brotes de parotiditis y el 2019, 19 brotes con 14.264 personas expuestas y 421 enfermas, no se han reportado casos fallecidos.

La disminución de la vacunación SRP explicaría estos brotes. Sin embargo, también debería considerarse una baja efectividad de la vacuna triple que incluye esta enfermedad, pues diferentes series informan entre 30% - 70% de casos tenían el esquema completo de vacunación. Por esta razón en casos de brotes y alto riesgo de exposición podrá considerarse la aplicación de una tercera dosis de la vacuna SRP. Lo que no me queda claro es que si la vacuna SRP tiene baja efectividad, porqué no hubo brotes de sarampión ni rubeola? Entonces la recomendación es aplicar una dosis de vacuna contra parotiditis únicamente.

En caso de epidemia se debe inmunizar a las personas susceptibles, en especial a las que están en riesgo de exposición. No es práctico ni necesario el tamizaje por medios se-

rológicos para reconocer a los individuos susceptibles, dado que vacunar a las personas que ya son inmunes no entraña riesgo alguno.

Vacunas disponibles | Vacunas trivalentes SRP

Se presenta como preparación de antígeno único combinado con vacuna contra la rubeola (SR) o con las vacunas contra la parotiditis y la rubeola (vacuna triple SRP).

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 75–90%) con duración de veinte años o más. Sin embargo, los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo, pudiendo llegar a ser indetectables.

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

Vías de administración

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

Indicaciones y dosis

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

Tabla. Indicaciones y dosis de vacunación RSP en adultos

Vacunación de rutina sin evidencia de inmunidad *	1 dosis
Situaciones especiales	
Embarazadas sin evidencia de inmunidad a rubéola: SRP	Cero dosis
Después del embarazo (antes de alta del centro de salud)	1 dosis
Mujeres no embarazadas en edad fértil sin evidencia de inmunidad a rubéola	1 dosis
Infección por VIH con porcentajes de CD4 $\geq 15\%$ y recuento de CD4 ≥ 200 células/mm ³	Serie de 2 dosis con al menos 4 semanas de diferencia
durante al menos 6 meses y sin evidencia de inmunidad al sarampión, paperas o rubéola	
VIH con porcentaje de CD4 $< 15\%$ o recuento de CD4 < 200 células/mm ³	Cero dosis
Inmunocomprometidos severos	Cero dosis
Estudiantes en instituciones educativas de estudios superiores, viajeros internacionales,	Serie de 2 dosis con al menos 4 semanas de diferencia **
y contactos familiares o amigos cercanos de personas inmunodeprimidas	o 1 dosis ***
sin evidencia de inmunidad al sarampión, paperas o rubéola	
Personal de salud nacido antes de 1957 sin evidencia de inmunidad al sarampión, paperas o rubéola	serie de 2 dosis con al menos 4 semanas de diferencia para sarampión o paperas o 1 dosis para rubéola
	o 1 dosis para rubéola
Personal de salud nacido en 1957 o después sin evidencia de inmunidad al sarampión,	Serie de 2 dosis con al menos 4 semanas de diferencia
paperas o rubéola	para sarampión o paperas
	o al menos 1 dosis para rubéola

***Evidencia de inmunidad:** Nacidos antes de 1957, vacuna documentada, prueba de laboratorio de inmunidad o enfermedad (diagnóstico clínico no es confirmatorio de inmunidad).

****Si anteriormente no recibieron ninguna dosis de SRP**

*****Si previamente recibieron 1 dosis SRP**

Efectos adversos

Entre las reacciones adversas se encuentran:

- Fiebre, usualmente debida al componente sarampión.
- Exantema transitorio, hasta en 4 –5% de los vacunados.
- Trombocitopenia (un caso cada 30.000 a 40.000 dosis).
- Artralgias y otros síntomas articulares. Están asociados al componente rubéola y son más frecuentes en adultos jóvenes.
- Reacciones alérgicas, erupciones y urticaria en el lugar de la inyección (aproximadamente 0,6 cada 100.000).
- En raras ocasiones pueden suceder síntomas característicos de rubeola, parotiditis o sarampión.

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. 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.
- En personas que reciben esteroides sistémicos a dosis superiores de 20 mg (equivalente de prednisona) o en días alternos por más de 14 días, 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.

- En administración de inmunoglobulinas en altas dosis, se aconseja diferir por tres meses la vacunación; si se ha administrado sangre o derivados, 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 episodio de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), aplazar la administración de la vacuna por seis semanas. Las personas con enfermedades hematológicas no deben recibir la vacuna mientras presenten la enfermedad o estén bajo quimioterapia, luego de 3 a 6 meses post quimioterapia dependiendo de cual recibe, y si está en remisión, en consulta con especialista puede considerarse su administración.
- Los receptores de trasplante de órgano sólido deben completar las dosis antes del trasplante dado que luego está contraindicada dado la terapia inmunosupresora que reciben. Los receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos no deben recibir vacunas vivas atenuadas por al menos dos años post trasplante. Luego y en consulta con especialista, si están en remisión y sin enfermedad de injerto versus huésped puede considerarse su administración.
- No administrar inmunoglobulina (Ig) o inmunoglobulina de varicela zóster (IgVZ) concomitantemente con la vacuna SRP.

Conservación

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

Varicela. Virus Varicela Zóster o VVZ

C. Rodríguez Taveras

Agente, enfermedad y epidemiología

El virus varicela zóster (VVZ) es un miembro de la familia Herpesviridae, cuya primoinfección causa la varicela, una enfermedad típica de la infancia, aunque el 10% de los mayores de 15 años son susceptibles a esta infección. Además, la enfermedad en adultos es más grave, alcanzando cifras de mortalidad 15 veces mayores que en niños, al igual que en individuos inmunocomprometidos. Se caracteriza por un exantema vesicular generalizado, con vesículas en diferentes estadios, fiebre y malestar general. El único reservorio del VVZ es el ser humano, y se transmite fundamentalmente por vía respiratoria o por contacto con líquido de las vesículas cutáneas, aunque de manera menos frecuente, también puede adquirirse de un individuo que sufra herpes zóster.

Existen varias complicaciones derivadas de la enfermedad. Las complicaciones neurológicas son ataxia cerebelosa aguda o encefalitis, ambas potencialmente mortales. La neumonitis ocurre en 1 de cada 400 casos y se da con mayor frecuencia en adultos, en inmunodeprimidos y en el segundo o tercer trimestres de la gestación y se manifiesta como una neumonitis intersticial acompañada de taquipnea, tos, disnea y fiebre. 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.

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.

Por dado que las tasas de vacunación han aumentado, la mayoría de los casos de varicela ahora ocurren entre personas vacunadas y estos casos generalmente son mucho más leves, con mucha menor carga de lesiones cutáneas con respecto a personas no vacunadas. Estas personas también tienen menos probabilidades de tener fiebre así como menos días de enfermedad lo que puede hacer difícil de reconocer clínicamente para los médicos. Conviene remarcar además el importante efecto protector asociado al reducir la carga de la enfermedad en individuos no vacunados

Si se comparan los datos previos a la vacunación con respecto a las hospitalizaciones en Estados Unidos, América Latina y el Caribe, América Latina tiene tasas más altas de hospitalizaciones y complicaciones, incluidas complicaciones neurológicas. Sin embargo, países latinos como Costa Rica y Uruguay tienen experiencias exitosas con la aplicación de la vacunación universal contra la varicela.

A pesar de esto y de que muchas sociedades científicas recomiendan fuertemente la introducción de esta vacuna en los calendarios regulares de todos los países, pocos han optado por la vacunación universal en la Región, tan solo en el 2015, solo nueve países (35%) de la región vacunan universalmente contra la varicela: Brasil, Costa Rica, Ecuador, Paraguay, Panamá, Puerto Rico, Argentina, Colombia y Uruguay, de estos países, solo los últimos cinco utilizan un esquema de dos dosis.

Vacunas disponibles y sus características

Composición

Es una vacuna viva atenuada. Todas las presentaciones usan la cepa Oka del VVZ, que fue aislada de un niño sano japonés con varicela y atenuada por el paso secuencial en cultivos celulares. La preparación para adultos es monovalente y se diferencian en el número de unidades formadoras de placa (cantidad de virus)

Las vacunas de antígeno único comercialmente disponibles son la vacuna contra la varicela de MSD que contiene VVZ cepa Oka/Merck ≥ 1350 UFP (unidades formadoras de placas) producidos en células, diploides humanas (MRC-5) y lleva en su composición neomicina y entre los excipientes como gelatina y sacarosa; la vacuna contra la varicela de GSK contiene WZ cepa Oka/Rit ≥ 1033 UFP obtenidos por propagación en células diploides humanas (MRC-5) y contiene neomicina y excipientes como el sorbitol.

Ninguna de las dos vacunas contiene adyuvantes, ambas se presentan en envases de un vial de dosis única en polvo con disolvente para reconstituir.

Vacunas disponibles

Vacunas monovalentes (únicamente frente al VVZ)	Edad mínima	Vía de administración	Dosis (UFP)	Volumen
Varivax® (MSD)	12 meses*	Intramuscular o subcutánea**	>1350	0,5 ml
Varilrix® (GSK)	12 meses*	Subcutánea**	>1995	0,5 ml

Inmunogenicidad y eficacia

En los adultos la inmunogenicidad es menor que en los niños y se requieren dos dosis administradas con un intervalo mínimo de uno a dos meses.

La eficacia de la vacuna de varicela en estudios abiertos oscila entre un 70 y 90% contra la infección y en un 95 % contra la enfermedad grave.

En general, los estudios de efectividad han mostrado tasas similares de prevención contra la infección, con una media de 85 % y la vacuna ha resultado ser altamente protectora en los estudios post comercialización (97%).

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 tras la vacunación suele ser menor de 10; de lo contrario debería sospecharse de una infección por virus salvaje, especialmente si tiene lugar en las dos primeras semanas tras 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.

- Adultos que podrían estar en mayor riesgo de exposición o transmisión o de presentar cuadro grave del VVZ y que no tienen evidencia de inmunidad.
- Personal del área de la salud.
- Contactos familiares de personas inmunocomprometidas.
- Personas que viven o trabajan en ambientes en los que la transmisión del VVZ es probable (ej. maestros, empleados de guarderías), residentes y personal de instituciones (ej. asilos).
- Personas que viven o trabajan en ambientes en los que se reconoce un mayor riesgo de la transmisión (ej. universitarios, reclusos, funcionarios carcelarios y personal militar).
- Mujeres no embarazadas en edad fértil.
- Adolescentes y adultos que viven en hogares donde hay niños.
- Personas con VIH y población linfocitaria mayor a 200 CD4/ mm³.
- Candidatos a trasplante de órgano sólido hasta cuatro semanas antes del trasplante.
- Pacientes con enfermedad autoinmune estables candidatos a recibir biológicos.
- Viajeros internacionales.

La puesta al día en vacunación antivariela puede implementarse durante la rutina de atención de salud y como requisito para entrar a la escuela o a la universidad.

Vacunación posexposición

La vacunación dentro de los 3 días posteriores al contacto con un caso de varicela se ha sugerido como ayuda para

prevenir o reducir la gravedad de la enfermedad, en niños y adultos, aunque los datos son limitados. 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 anti-varicela zóster.

Dosis. Vía de administración

Todos los adultos que no demuestren evidencia de inmunidad por historia o serología deberían recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna por vía subcutánea, con un intervalo de 4–8 semanas.

Las vacunas deben ser reconstituidas de acuerdo a las instrucciones y solo usar el diluyente suministrado.

Estas vacunas son menos estables que las de otros virus atenuados; por eso es muy importante optimizar las medidas de preservación, garantizando temperaturas de almacenamiento de entre 2 y 8°C, conservándolas en su envoltura original para protegerlas de la luz y evitar la congelación.

La vacuna contra la varicela de GSK permanece estable 24 horas entre 22 y 25°C, y la vacuna de MSD lo hace cerca de 4 meses a 15°C y durante 6 horas a 27°C. Después de su reconstitución, deben de ser administradas inmediatamente, pues una vez reconstituida, ambas vacunas son estables escasos minutos a temperatura ambiente una vez realizado este paso.

Contraindicaciones

La administración debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda, no así en casos de cuadros infecciosos menores.

La vacuna está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad sistémica a la neomicina, no así cuando hay antecedentes de dermatitis por contacto a la neomicina.

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.

Está contraindicada en sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1.200 por mm³ o que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunidad celular, como por ejemplo leucemia, linfoma, discrasias sanguíneas, SIDA (menor a 200 CD4) o en pacientes recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo corticosteroides a altas dosis. También lo está en el embarazo.

En niños se describe el síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela, por lo que es prudente evitar usarlos durante las seis semanas siguientes a la vacunación.

Administración con otras vacunas

Se puede co-administrar con otras vacunas inactivadas o vivas, en diferente sitio de aplicación. En el caso de vacunas vivas, de no hacerlo en forma simultánea se debe respetar un intervalo de un mes entre ambas.

Virus del Papiloma Humano. VPH

H. Vázquez

Agente, enfermedad y epidemiología

Los virus del papiloma humano (VPH) son de las causas más frecuentes de infecciones de transmisión sexual en el mundo. Se calcula que al menos la mitad de las mujeres y hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de sus vidas. La prevalencia global en Latinoamérica y el Caribe oscila entre 15% y 25% en mujeres ≤ 25 años, luego decrece con la edad aumentando nuevamente en mayores de 45 años. Entre hombres, la tasa de infección se mantiene constante a lo largo de su vida sexual activa y puede alcanzar cifras del 70%.

El 90% de las infecciones por VPH son asintomáticas, subclínicas o no reconocidas y el virus es eliminado del organismo sin producir enfermedad. Sin embargo, ciertos grupos de personas como los diabéticos, las embarazadas, los hombres que practican sexo con otros hombres y los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo los pacientes con VIH y trasplantados, tienden a desarrollar más frecuentemente lesiones por estos virus.

Existen dos grupos de VPH genital. Los virus no oncogénicos son responsables de las verrugas genitales. Estas lesiones son frecuentes en la población sexualmente activa de ambos sexos. Una revisión sistemática ha reportado una incidencia anual (hombres y mujeres) de verrugas genitales entre 160 a 289/100.000, con una mediana de 194,5/100.000.

Aunque las verrugas son benignas, requieren tratamientos costosos, en su mayoría dolorosos y además suelen recurrir. Los genotipos más frecuentes son el 6 y el 11. El otro gran grupo, denominado de alto riesgo, produce lesiones pre malignas 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 causa 71.689 nuevos casos y 32.000 muertes (2018) y es:

- el 1° cáncer en la mujer en Bolivia
- el 2° cáncer en la mujer en Barbados, República Dominicana, Haití, Jamaica, St. Lucía, Belice, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá Ecuador, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam y Venezuela
- el 3° cáncer en el resto de los países de América latina

Las tasas anuales 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. Juntos constituyen el 90% de los cánceres escamosos que son VPH positivos. 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 70% de los de cáncer oro faríngeo.

Vacunas disponibles y sus características

Composición

Se han desarrollado tres vacunas para la prevención primaria de la infección por VPH: la vacuna bivalente (VPH2v) contra

los tipos 16 y 18, la vacuna cuadrivalente (VPH4v) contra los tipos 6, 11, 16, 18 y la nonavalente (VPH9v) contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Las tres vacunas son recombinantes purificadas no infecciosas. Se elaboran a partir de la proteína principal de la cápside (L1) de los tipos 16 y 18 del VPH para la vacuna bivalente, 6, 11, 16 y 18 para la cuadrivalente y 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 para la nonavalente. Las L1 se sobre expresan en células huésped y se auto ensamblan 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

Características	Vacuna bivalente (VPH2v)	Vacuna cuadrivalente (VPH4v)	Vacuna nonavalente (VPH9v)
Nombre comercial y productor	Cervarix™, GSK	Gardasil™, Merck	Gardasil9™, Merck
Tipos de partículas similares a virus (VLP)	16/18	6/11/16/18	6 / 11 / 16 / 18 / 31 / 33 / 45 / 52 / 58
Tecnología para expresión de VLP L1	Línea celular de insecto Trichoplusiani (Hi-5) infectadas con baculovirus recombinante	cLevadura Saccharomyces cerevisiae recombinante	Levadura Saccharomyces cerevisiae recombinante
Adyuvante	500 µg aluminum hydroxide, 50 µg (ASO4)	225 µg aluminio hydroxyphosphate sulfate	500 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio
Disponibilidad	No disponible en la mayoría de los países	Disponible	Disponible

Inmunogenicidad / Eficacia / Efectividad

En esta sesión desarrollaremos las vacunas VPH4v y VPH9v, ya que son las que actualmente están disponibles en los países de nuestra región.

Inmunogenicidad con 3 dosis

Fueron originalmente estudiadas y licenciadas para su administración en tres dosis.

Inmunogenicidad Vacunas contra VPH (3 dosis)

Inmunogenicidad	VPH4v	VPH9v
Seroconversión	Altas tasas entre 9 y 45 años	Altas tasas de seroconversión entre 9 y 26 años en ambos sexos para los 9 genotipos
Mujeres	Altas tasas entre 9 y 45 años	Criterios de no inferioridad inmunogénica para los VPH 6,11,16,18 cuando se la compara con VPH4
Varones		Evidencias de inmunogenicidad en estudios puente entre VPH4 y VPH9 en ambos sexos y edades diferentes
Persistencia de anticuerpos	14 años en mujeres de 16 a 23 años 10 años en mujeres de 24 a 45 años 10 años en hombres de 16 a 26 años 10 años en niños y niñas entre los 9-15 años de edad	Por lo menos 5 años en mujeres de 16 a 25 años Por lo menos 10 años en niñas y niños de 9 a 15 años

Inmunogenicidad con dos dosis

Los resultados de una revisión sistemática indican que:

- 2 dosis de VPH4v en niñas entre 9 y 13 años, son no inferiores en términos de inmunogenicidad cuando se las compara con 3 dosis en niñas o 3 dosis en mujeres entre 15 y 24 años.
- Las GMTs fueron mayores en niños y niñas que recibieron 2 dosis de VPH9v (ya sea a los 0, 6 o 12 meses) que en niñas y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna.

En un ensayo clínico, se ha demostrado la persistencia

de la respuesta de anticuerpos durante al menos 10 años en niñas de 9 a 13 años que recibieron 2 dosis de vacuna VPH4v. No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de 2 dosis de VPH9v.

Eficacia

La eficacia de las vacunas fue evaluada en estudios de fase III 3 dosis

Vacuna cuadrivalente (VPH4v)

► Eficacia en mujeres entre 16 y 26 años

Población no expuesta a los tipos relevantes en protocolos combinados

- Contra la NIC (1, 2, 3) y AIS relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue de 96% (IC 95%: 92,3–98,2).
- Contra NIC 2, 3 y AIS relacionadas al VPH 16 y 18 fue de 98.2 (93.5, 99.8)
- La eficacia para VaIN 2/3 y la VIN 2/3 relacionadas al VPH 16 y 18 fue del 100% (IC 95%: 55,4–100) y (IC 95%: 49.5, 100.0), respectivamente.
- 99% en la prevención de verrugas genitales en población no previamente expuesta a genotipos 6,11,16,18 (IC 95%: 96,2–99,9).

Población con por lo menos 1 dosis de vacuna ADN neg a los 14 genotipos VPH y serología neg para VPH 6,11,16,18, citología neg. (Semeja población pre-adolescente previo inicio relaciones sexuales) FUTURE I y II.

- Eficacia 100% para NIC2, NIC3 Y AIS respectivamente por genotipos vacunales.

- En el grupo de personas con o sin infección previa o actual por cualquier tipo de VPH, la eficacia de la vacuna para prevenir NIC2, 3 o AIS relacionados al VPH 16 y 18 fue del 51,8 (41,1 – 60,7%). Para NIC 3 relacionados a los 4 genotipos vacunales 45,1 (29,8– 57,3).

➤ Eficacia en mujeres entre 26 y 45 años

- Para evitar infecciones persistentes de seis meses o más y enfermedad cervical o de genitales externos por VPH 6, 11, 16, 18, la eficacia fue del 88,7 (78,1– 94,8) en población no previamente expuesta a enfermedad relevante.

➤ Eficacia en hombres entre 16 y 26 años

- 89,35% (66,3 –97,9%) para prevenir verrugas genitales en hombres no previamente expuestos a VPH 6,11,16,18.
- Reducción de un 77,5% (39,8–93,3%) en la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (NIA) 1, 2 y 3 relacionadas con los VPH vacunales en población no previamente expuesta.
- La eficacia contra los grados 1, 2 y 3 de la neoplasia (PIN) o cáncer de pene, perineal y perianal no ha sido aún demostrada.

➤ Eficacia en hombres entre 27 y 45 años

Basada en estudios puente de inmunogenicidad entre hombres y mujeres del mismo grupo etario.

Vacuna nonavalente (VPH9v)

➤ En el estudio aleatorizado de fase III comparando la VPH9v con la VPH4v en mujeres de 16 a 26 años sin exposición previa a los genotipos relevantes, la eficacia fue la siguiente:

- Prevención de $\geq$ NIC2, VIN2/3, VAIN2/3 por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96,7%.
- Prevención de $\geq$ NIC2 por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96,3%.
- Prevención de infección persistente a los 6 meses por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96%.

➤ Eficacia comparable en la prevención de verrugas genitales entre el grupo vacunado con VPH9v y VPH4v.

➤ Estudios puente de inmunogenicidad indican eficacia no inferior a los 9 genotipos en varones de 9 a 26 años y mujeres de 9 a 15 años.

➤ Estudios puente de inmunogenicidad con VPH9v comparando mujeres de 16-26 años vs. 27-45 años mostraron una alta tasa de seroconversión (>99%) para los 9 genotipos incluidos y no inferioridad para los 7 genotipos de alto riesgo indicando la eficacia de esta vacuna para este grupo etario

2 dosis

En base a los estudios de inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de dos dosis VPH4v y VPH9v en niñas y niños de entre 9 y 15 años.

Las vacunas son profilácticas, no hay evidencias que aplicadas en presencia de enfermedad o infección por un determinado tipo vacunal de VPH alteren el curso de las mismas.

Efectividad (3 dosis)

VP4v:

- 9 a 15 años: Ambos sexos
 - No Neoplasia de alto grado ni verrugas en 10 años.
- 16 a 23 años: Mujeres
 - No NIC alto grado en 14 años
- 24-a 45 años: Mujeres
 - No NIC alto grado ni verrugas en 10 años
- 16 a 26 años: Hombres
 - No AIN alto grado ni verrugas en 11.9 años

VP9v:

- 16 a 26 años: Mujeres
 - No casos de NIC de alto grado en 9,5 años después de la dosis 3
- 9 a 15 años: Niñas
 - No neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales en 11,0 años
- 9 a 15 años: Niños 10,6 años
 - No verrugas genitales

Algunos estudios de inmunogenicidad y eficacia con 1 sola dosis

Estudio/País	Vacunas	Edad de la cohorte	Descripción	Resultado
CVT Eficacia Inmunogenicidad Costa Rica	VPH2	Mujeres entre 18 y 25 años	Análisis post hoc 3 dosis o control, pero análisis grupos con 1-, 2-, 3-dosis Inmunogenicidad /eficacia a los 11 años	Eficacia infección persistente 3 dosis 80.0% (70.7–87.0) 2 dosis :83.8% (19.5–99.2) 1 dosis 82.1% (40.2–97.0)
KEN-SHE Eficacia Kenia	VPH2 VPH9	Mujeres entre 15 y 20 años	RCT 1 dosis VPH2,VPH9, vs. anti mening v	Eficacia infección persistente a los 18 meses VPH9v 97.5%(81.7–99.7) VPH2v 97.5%(81.6–99.7) A los 36 meses persiste EV según presentación ECCMID2023
IARC Eficacia Inmunogenicidad	VPH4v	Mujeres entre 10 y 18 años	Observacional cohorte de un estudio original RCT análisis grupos con 1-, 2-, 3-dosis Inmunogenicidad /eficacia a los 10 años	Eficacia infección. persistente a los 10 años 3 dosis :91.2%(75.3–98.798.7) 2 dosis:94.5% (82.4–99.8) 1 dosis :94.2% (83.7–99.1)
DoRIS Inmunogenicidad	VPH2 VPH9	Mujeres entre 9 y 14 años	RCT Inmunogenicidad VPH 16 y18 Comparación 1,2, 3 dosis a los 24 meses	La calidad de los atc es similar en los grupos Los estudios de inmunopuente mostraron que 1 dosis es no inferior comparado con los estudios donde la eficacia con 1 dosis fue demostrada

2

Estudios de inmunogenicidad, eficacia/efectividad en poblaciones especiales

Los estudios en estas poblaciones utilizaron VPH4v a excepción de los estudios de inmunogenicidad y seguridad en trasplantados y VIH que utilizaron VPH4v y VPH9v.

243

Enfermedades Inflamatorias Sistémicas	HSH	Receptor de Trasplante	VIH
La mayoría en LES, Artritis Reumatoidea, AR Juvenil, Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Immunogénica	CSeroconversión	Segura e inmunogénica en niños hombres y mujeres VPH4v y VPH9v
Con tratamiento Inmunosupresor	Segura	Escasa persistencia de Atc	Inmunidad de memoria en niños y hombres VPH4v
Inmunogénica y Segura	Costo-efectiva en ≤ 45 años	Segura	
La mayoría de los trabajos en <26 años	Con VPH4	¿Dosis de refuerzo?	La tasa de infección persistente en mujeres VIH vacunadas fue menor que en VIH no vacunadas 2.3 vs. 6.0/100PY) VPH4v
Sin evidencia de reactivación de la enfermedad de base		Con VPH4v y VPH9v	VPH4v es costo efectivo después del tratamiento para NIA 2/3 en HSH ≥ 27 años
Con VPH4v			

Efectos adversos

La reacción adversa más frecuentemente observada en los estudios clínicos ha sido la reacción local en el sitio de aplicación como dolor, enrojecimiento y tumefacción (mayor tasa con VPH9v y con el número de dosis). También ocasionalmente cefaleas, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria, fiebre.

Luego de la implementación de VPH4v y VPH9v en diversos programas de vacunación universal en Norteamérica, Europa, Australia y Latinoamérica, se ha documentado su amplia seguridad en millones de dosis administradas.

Indicaciones

Con la inmunización previa al inicio de la actividad sexual, se obtiene una mayor eficacia en la prevención de las enfermedades por VPH.

El Grupo de Consenso API recomienda:

1. Tipo de vacuna: Si está disponible aplicar VPH9, sino VPH4
2. Priorizar la vacunación contra VPH en niños y niñas previo al inicio de su vida sexual activa donde la vacunación ha demostrado mayor eficacia y efectividad
3. Vacunar a varones y mujeres en edades comprendidas entre 11 y 26 años que no hayan sido vacunados previamente
4. Priorizar la vacunación en varones y mujeres de 9 a 45 años con condiciones de base o factores que los hagan más vulnerables a adquirir la infección o enfermedad por VPH:
 - Hombres que practican sexo con otros hombres, bisexuales, transgénero
 - Trabajadores sexuales. Personas con múltiples parejas (+ de 1 en 30 días)
 - Personas abusadas sexualmente
 - Personas conviviendo con VIH
 - Pacientes inmunocomprometidos no VIH:
 - Trasplantados
 - Enfermedades reumatológicas autoinmunes: como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide entre otras
 - Tratamiento con inmunosupresores o biológicos
 - Diabetes
 - Enfermedad oncológica previa por VPH (riesgo mayor de desarrollar cáncer por VPH en otra localización)
 - Mujeres que serán sometidas a tratamiento por NIC2 + para evitar recurrencias

5. Vacunar hombres y mujeres a partir de los 27 años, preferentemente hasta los 45 años
 - sin factores o condiciones predisponentes
 - como tratamiento adyuvante (de ayuda) de lesiones por VPH para evitar recurrencias

La mayoría de los expertos recomiendan su aplicación rutinaria entre los 11 y 12 años de edad y en los que no la recibieron entre los 13 y 26 años.

Dosis y vías de administración

Las vacunas contra el VPH pueden administrarse en un esquema de una, dos dosis o de tres dosis por vía intramuscular en el deltoides. La elección de dichos esquemas depende del grupo etario y el tipo de huésped acorde a las evidencias científicas actuales y además a las necesidades de cada país

En abril de 2022 el SAGE analizó la inmunogenicidad, eficacia y efectividad con la pauta de una sola dosis con las 3 vacunas en población de adolescentes recomendando la utilización de esquemas de 1 a 2 dosis en población de niñas y mujeres jóvenes no inmunocomprometidas con edades comprendidas entre 9 y 20 años, con la finalidad de favorecer la adherencia, reducir costos y aumentar las coberturas a nivel mundial

► Población no inmunocomprometida entre 9 y 15 años

- Esquema de 1 dosis (Esta indicación es por fuera de prospecto)
- Esquema de dos dosis con un intervalo mínimo de seis meses entre dosis para menores de 15 años de edad. Esto aplica también para poblaciones con 15 años 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.

- **Población no inmunocomprometida $\geq$ 15 años a 20 años**
 - Esquema de 2 o 3 dosis preferentemente. Podría aplicarse 1 dosis acorde a disponibilidad (La indicación de 1 o 2 dosis es una indicación fuera de prospecto)
- **Población no inmunocomprometida entre 21 años a 26 años**
 - Esquema de 2 o 3 dosis (La indicación de 2 dosis es una indicación fuera de prospecto)
- **Población no inmunocomprometida $\geq$ 27 años**
 - Esquema de 3 dosis
- **Población inmunocomprometida.**
 - Esquema de 3 dosis siempre

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

VIH: considerar que la respuesta a la vacunación es mayor en etapas tempranas de la infección y/o cuando han pasado de 3 a 6 meses de tratamiento antiviral, especialmente cuando los CD4 son $< 200/\text{mm}^3$. (Recordar que la supresión de la carga viral mejora las tasas de respuesta a las vacunas, y la duración en el tiempo de los anticuerpos)

Pacientes con trasplante de órganos sólidos:

- Deben de aplicarse preferentemente antes del trasplante.
- La inmunización previa al trasplante permite lograr mejores respuestas a las vacunas, aunque disminuidas por las insuficiencias de órganos en etapas terminales con respecto a la población general.
- Luego del trasplante podrá inmunizarse aproximadamente a partir del 3° – 6° mes ya que en los primeros meses la respuesta es pobre debido a las altas dosis de inmunosupresores. Además, es el período en que se presenta mayor disfunción y rechazo del injerto (aunque no se ha demostrado asociado a vacunas).

2

Pacientes con trasplante de médula ósea:

- Un consenso internacional europeo reciente recomienda la vacunación contra VPH en receptores de TCH a iniciarse entre 6 y 12 meses post trasplante con evidencia C.
 - *Personas que recibieron VPH9v luego de un lapso mínimo de doce meses de un esquema con VPH4v no presentaron efectos adversos ni alteración de la respuesta inmunológica a la vacuna*

Cuando el esquema de dos o tres dosis de estas vacunas se interrumpe por cualquier lapso, puede ser continuada sin necesidad de recomenzar la serie de vacunación. De ser posible completar con el mismo producto. Si no es posible, podrán emplearse las otras vacunas disponibles, priorizando así las coberturas para los VPH 16 y 18.

Revacunación

No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo.

La aplicación de estas vacunas no exime a las mujeres del tamizaje periódico para detectar cáncer cervical o sus precursores.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o luego de haber recibido una dosis de la vacuna. En caso de enfermedad febril se debe posponer su aplicación hasta la resolución del cuadro.

Embarazo y lactancia

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

Ninguna de las vacunas contra VPH contiene el virus vivo; han sido clasificadas como drogas de la categoría B por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés). Los estudios clínicos realizados hasta el momento no han demostrado anomalías obvias atribuibles a las vacunas. Sin embargo, su uso no se recomienda por el momento en el embarazo, debido a que los datos sobre seguridad son limitados. Si una mujer recibe la vacuna de VPH estando embarazada, no debe interrumpir el embarazo y deberá continuar su serie en el parto.

La lactancia no es contraindicación para la inmunización.

Conservación y presentación

Las vacunas se deben conservar entre 2 y 8 °C. No se deben congelar. Una vez retiradas de la heladera, no deben permanecer a temperaturas mayores de 25 °C y deben protegerse de la luz y aplicarse lo antes posible.

Las vacunas cuadrivalente y monovalente se presentan en frascos monodosis y en jeringa prellenada con 0,5 ml cada una, y la bivalente se presenta en jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión).

Mpox (viruela símica)

Yori Roque

Generalidades

Mpox, nombrado inicialmente como viruela símica o viruela del mono, es una infección zoonótica causada por el virus de la viruela símica y que produce una erupción similar a la viruela, aunque con menor mortalidad y menor capacidad de transmisión mas allá de los contactos cercanos. Esta erupción puede parecerse a muchas otras erupciones ocasionadas por otros agentes infecciosos, como los observados en sífilis secundaria, infección por herpes simple y varicela zoster.

En Noviembre del 2022 la Organización Mundial de la Salud como ente responsable de nombrar y renombrar enfermedades bajo la clasificación internacional de enfermedades (ICD por sus siglas en inglés), cambió el nombre de viruela símica a “mpox” siguiendo las mejores prácticas de no nombrar enfermedades de acuerdo a animales o localizaciones geográficas para reducir el estigma que puede asociarse al origen de dicho nombre. El virus que produce mpox, se seguirá nombrando como virus de la viruela símica hasta que el comité internacional de taxonomía de los virus (ICTV) oficialmente decida qué otro nombre debería recibir, sin embargo, el antiguo clado de la cuenca del congo fue renombrado como clado I y el antiguo clado del este del congo se renombró clado II, el cual consiste en dos sub-clados, IIa y IIb.

El agente

El virus de la viruela símica es un ortopoxvirus perteneciente al mismo género que la variola y el virus vaccinia, inicialmente identificado en Dinamarca a finales del 1950, sin embargo, no fue hasta 20 años después cuando se identificó como cau-

sa de enfermedad en el humano. Dos diferentes cepas han existido en diferentes regiones de África: el clado I ha sido el responsable de la mayoría de los casos en la cuenca del Congo, mientras que el clado II se ha aislado en África del sur, esta última, menos virulenta y carece de varios genes presentes en la cepa de África central. Con el brote global del 2022, se identificó la existencia de dos subclados que conforman al clado II, el IIa y el IIb.

Tras la discontinuación de la inmunización contra la viruela que también protege contra mpox, han ocurrido algunos casos en África central y África del sur. En el hemisferio occidental, el primer brote ocurrió en los Estados Unidos en el 2003, y a seguidas, algunos casos han sido reportados en varios países no endémicos relacionados con viajes a África. Un brote global asociado a transmisión persona - persona se reportó en mayo del 2022, afectando miles de personas en numerosos países.

Transmisión

Puede ocurrir transmisión del virus desde un animal a un humano, o entre humano - humano.

- **Transmisión animal - humano:** puede adquirirse a través del contacto con las secreciones o fluidos de un animal infectado, o a través de una mordedura. También a través de la preparación de carnes poco procesadas de animales salvajes en algunas regiones del mundo, incluyendo África.
- **Transmisión entre humanos:** puede ocurrir por diversas vías:
 - Contacto directo con llagas y costras o fluidos infectados, y también a través de actividades que incluyen contacto estrecho con un individuo infectado

- Contacto indirecto a través de fomites
- Secreciones respiratorias
- Transmisión vertical
- Inoculación percutánea

A la fecha, no se conoce si el virus puede transmitirse a través del semen, fluidos vaginales u otros fluidos, aunque se ha podido identificar el ADN viral al menos en el semen.

La enfermedad:

La ruta de entrada de los ortopoxvirus determina el tipo de infección, pudiendo clasificarse en sistémicas o localizadas. Las infecciones sistémicas usualmente se manifiestan con una erupción difusa, mientras que en las localizadas, la erupción tiende a aparecer en el lugar de entrada del virus seguida o no por lesiones diseminadas debido a la viremia.

El período de incubación de la infección por el virus de la viruela símica usualmente va de 5 a 13 días, pero puede llegar a ser de 4 a 21 días. Durante el brote del 2022, lo mas frecuente ocasionado por mpox fue una enfermedad sistémica que incluyó fiebre, escalofríos y mialgias, con una erupción característica. Algunos pacientes presentaron lesiones anales, genitales y/u orales sin la enfermedad sistémica, que ocurre comúnmente antes de que se presente la erupción, durante una fase prodrómica, o muy cerca luego de su aparición. Usualmente estos síntomas tienen una duración de 1 a 5 días, pudiendo ocurrir también cefalea, odinofagia, dolor de espalda y fatiga.

La erupción progresa a través de varios estadios:

- Inicia como máculas de 2 a 5 mm de diámetro
- Evoluciona a pápulas, vesículas y entonces pseu-

do-pústulas bien circunscritas y muchas veces umbilicadas

- Luego de 7 a 14 días desde la aparición de la erupción, las lesiones eventualmente se cubren con una corteza, la cual se seca y entonces comienza a desprenderse.

Estas lesiones se desarrollan y evolucionan de manera simultánea en cualquier parte del cuerpo, sin embargo, durante el brote del 2022, se observaron algunos casos donde no todas las lesiones se encontraban en la misma etapa de desarrollo. Pueden observarse desde unas cuantas a cientos de ellas, incluso pueden coalescer resultando en placas, ulceraciones y costras. La erupción inicialmente se describe como dolorosa pero durante la fase de curación puede volverse pruriginosa.

Otras manifestaciones reportadas durante el 2022 fueron proctitis y tonsilitis, faringitis ulcerativa, manifestaciones oculares (conjuntivitis, blefaritis, celulitis, queratitis y pérdida de la visión) y manifestaciones neurológicas como la encefalitis y encefalomiелitis. En pacientes con VIH, se han visto casos severos incluyendo una forma necrotizante, principalmente en el contexto de infección avanzada por VIH.

Vacunas: generalidades

Las vacunas contra la viruela producidas y utilizadas exitosamente entre el 1966 al 1980 en el programa de erradicación de la viruela (SEP por sus siglas en inglés), son llamadas vacunas de primera generación, a diferencia de las desarrolladas al final de la fase de erradicación o luego de esta producidas por técnicas celulares modernistas. Las vacunas de segunda

generación utilizan las mismas cepas del virus empleadas para el desarrollo de las vacunas de primera generación o variantes clonales virales purificadas en placas de las reservas de vacunas tradicionales y desarrolladas en líneas de células definidas. El término tercera generación se refiere a vacunas más atenuadas específicamente desarrolladas para ser más seguras. Actualmente las vacunas desarrolladas utilizan cepas replicativas del virus, mínimamente replicativas, o cepas no replicativas que se sabe confieren protección cruzada contra la enfermedad en humanos por otros ortopoxvirus.

En Noviembre del 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la guía de vacunas e inmunización contra mpox, con el apoyo del grupo asesor estratégico de expertos (SAGE por sus siglas en inglés). En una revisión rápida fueron identificados 39 estudios que evaluaron la seguridad, inmunogenicidad y efectividad de las vacunas de tercera generación contra la viruela Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), LC16 y la de segunda generación ACAM2000, contra mpox en sujetos expuestos. Aunque no se encontraron estudios revisados por pares comparando la efectividad de la vacunación primaria versus ninguna vacunación en la prevención de la enfermedad, un estudio publicado mas tarde indicó que una dosis de MVA-BN era efectiva en prevenir la infección. La efectividad de las vacunas contra mpox es inferida de evidencia indirecta proveniente de estudios en animales.

Tipos de vacunas:

MVA-BN:

Es una vacuna atenuada contra la viruela con deficiencia de replicación de tercera generación con licencia de

la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) para prevención de la viruela, y aprobada por Food and Drug Administration (FDA) en el 2019 para prevención tanto de la viruela como de la viruela símica. Inicialmente se aprobó como una inyección subcutánea, sin embargo, debido a la limitada disponibilidad, muchos países han autorizado la administración intradérmica ya que requiere una quinta parte del volumen de la dosis subcutánea. Su aprobación se basó en estudios de inmunogenicidad: un esquema de dos dosis con 28 días de diferencia, demostró ser inmunogénico, generando concentraciones de anticuerpos por encima de los umbrales para la viruela, lo cual también se consideró que confiere protección contra mpox. Un estudio llevado a cabo durante el brote del 2022 en el Reino Unido estimó una efectividad de esta vacuna contra la enfermedad sintomática al menos 14 días luego de una dosis de un 78% (IC 95% 54 - 89). La efectividad entre los días 0 a 13 luego de la vacunación fue -4% (IC 95% -50 a 29). Otro estudio en Estados Unidos demostró que la incidencia de mpox fue 9.6 veces más alta en sujetos no vacunados en comparación con sujetos vacunados, y 7.4 veces más alta en comparación con quienes solo habían recibido una dosis. En los estudios incluidos en la revisión de la OMS, se reportaron efectos adversos sistémicos y locales frecuentes con esta vacuna, incluso en un 99%. Sin embargo, no fueron reportados efectos adversos serios ni miopericarditis.

ACAM2000:

Es una vacuna de virus vivos derivada de la purificación de placas de una vacuna producida con linfa de ternera previamente autorizada (Dryvax) y fabricada en células Vero. Tiene

licencia de la FDA para inmunización contra la viruela en determinadas personas a riesgo de infección. Se hizo disponible para la prevención de mpox bajo una solicitud acceso ampliado de nuevo fármaco en investigación. La inmunidad se espera se alcance 4 semanas luego de la aplicación de la vacuna, y la duración de la misma se desconoce. Su efectividad real contra mpox se desconoce, pero se sugiere al menos por un estudio que reportó que su precursor, la primera vacuna contra la viruela Dryvax, demostró protección contra mpox en 1555 contactos de 338 pacientes en la República Democrática del Congo. Los datos de seguridad en poblaciones extensas son limitados, sin embargo, fueron reportados hasta en 99% de los sujetos vacunados efectos adversos, en su mayoría leves o moderados, aunque también se reportaron casos severos como la miopericarditis, en menor medida.

2

LC16:

Es una vacuna viva, atenuada y replicativa de tercera generación derivada de la cepa de vaccinia Lister (Elstree) y autorizada desde 1975 para la inmunización activa contra la viruela en Japón. A diferencia de las vacunas con replicación deficiente, como la Vaccinia modificada Ankara (MVA), LC16 conserva la mayor parte del genoma de vaccinia y es capaz de replicarse en el sitio de la inoculación, produciendo así una lesión de "toma" en los vacunados. Para el 2017, un estudio concluyó que la inoculación de esta vacuna a humanos inducen anticuerpos neutralizantes contra la viruela, y que el efecto fue similar que la vacuna ACAM2000. En Agosto del 2022, Japón extendió la indicación de esta vacuna para incluir protección contra mpox.

Tabla 1. Recomendaciones para la vacunación de acuerdo a la población o grupos específicos

Tipo	Población / Grupo
Vacunación primaria preventiva (pre-exposición)	Grupos de alto riesgo para infección por mpox Personas homosexuales, bisexuales, hombres que tienen sexo con hombres o personas con múltiples parejas sexuales. Otros a riesgo son: personas con múltiples parejas sexuales casuales, trabajadores sexuales, personal de salud a riesgo de repetidas exposiciones, personal de laboratorio que trabajan con ortopoxvirus, miembros del equipo de salud realizando pruebas para diagnóstico de mpox, y miembros de los equipos de respuesta a brotes Grupos a riesgo de desarrollar enfermedad severa Niños, mujeres embarazadas e inmunocomprometidos.
Vacunación post-exposición	Contactos de casos, idealmente los primeros 4 días luego de la primera exposición (y hasta 14 días en ausencia de síntomas) En casos de suministro limitado, grupos a riesgo de desarrollar enfermedad severa pueden recibirla si han estado expuestos.
Elección de la vacuna y vacunación para poblaciones especiales	Adultos sanos: son apropiadas la vacuna no replicativa (MVA-BN), mínimamente replicativa (LC16) o la vacuna replicativa (ACAM2000) Personas inmunocomprometidas (con cáncer activo, recipientes de transplantes, inmunodeficiencia, pacientes en inmunosupresores, y personas que viven con VIH, incluyendo aquellos con conteos de CD4 <200 µl): deben recibir la vacuna MVA-BN Embarazo y lactancia: MVA-BN tanto como esquema primario como en post-exposición Niños*: MVA-BN / LC16 pueden ser consideradas Personas vacunadas previamente contra la viruela: pueden ser elegibles para prevención primaria o profilaxis post-exposición
Vacunación en caso de suministro limitado	Vacunar grupos a riesgo de desarrollar enfermedad severa (niños, mujeres embarazadas e inmunocomprometidos incluyendo aquellos en terapia inmunosupresora o viviendo con VIH pobremente controlado) que hayan tenido contacto cercano a casos positivos

* En EEUU, ACAM2000 puede ser considerada en niños a partir de 1 año.

Tabla 2. Vacunas disponibles

Vacuna / País con licencia de uso	Dosificación y administración	Reacciones adversas	Contraindicaciones
JYNNEOS® (MVA-BN) - Imvamune / Unión Europea, Canadá, EEUU	Esquema de dos dosis: inyección subcutánea de 0.5 mL con un intervalo de 28 a 35 días - Aprobada para uso en adultos - Aprobación de emergencia en EEUU para uso en individuos menores de 18 años.	- Reacciones en el sitio de inyección como dolor, enrojecimiento, picor - Cefalea - Mialgias - Fatiga - Náuseas - Cambios en el apetito - Escalofríos - Fiebre	- Reacciones de anafilaxis a dosis previa de JYNNEOS® o la vacuna contra la viruela - Historia de anafilaxis luego de recibir gentamicina o ciprofloxacina - Historia de reacción alérgica severa al huevo o proteína del huevo y se está evitando la exposición a pollos o proteínas del huevo
ACAM2000 / Múltiples países	Inyección percutánea de 0.0025 mL - Dosis única (se recomienda revacunar personal de salud y de laboratorio a riesgo de exposición laboral al mpox con un refuerzo cada 3 años o al menos cada 10 años) - Adultos entre 18 y 64 años. Puede considerarse en niños mayores de 1 año con riesgo alto de exposición	- Picazón - Linfadenopatía - Dolor en sitio de inyección - Fiebre - Cefalea - Mialgias - Erupción leve - Cansancio Efectos serios: - Problemas cardíacos (incluso miocarditis o pericarditis) - Encefalitis o encefalo-mielitis - Diseminación del virus a otras partes del cuerpo o a alguna otra persona - Reacción alérgica severa luego de la vacunación - Infección accidental en los ojos	Tener tres o más de los siguientes factores de riesgo para enfermedad cardiovascular: - Hipertensión - Hipercolesterolemia, - Diabetes - Historia familiar de enfermedades cardíacas - Tabaquismo - Problemas cardíacos (de los vasos sanguíneos como la angina, infartos previos...) - Problemas en la piel como eczema, dermatitis atópica, quemaduras, impétigo, varicela, herpes zoster, psoriasis y acné no controlado - Mujeres embarazadas o en planes de - Mujeres lactando - Está utilizando esteroides en gotas o vaselina - Alérgico a la neomicina o polimixina B
LC16 / Japón	Dosis única - Infantes, niños y adultos	- Linfadenopatía - Fiebre - Fatiga - Erupción - Eritema y edema en el sitio de inyección - Artralgias	- Inmunosupresión - Dermatitis atópica - Embarazo - Alergia a cualquier componente de la vacuna

Consideraciones finales

La transmisión de mpox puede ser controlada por medidas de salud pública, incluyendo la vigilancia, detección temprana de casos, diagnóstico y cuidado. La decisión sobre vacunar debe ser tomada en base a decisiones clínicas entre el personal de salud y el posible vacunado, de manera individual, sin embargo, de acuerdo a los riesgos y beneficios y a pesar de la disponibilidad, no se requiere y no se recomienda la vacunación masiva contra mpox, y debe considerarse como una medida complementaria a las intervenciones de salud pública.

Recomendaciones API

Calendario de inmunización en adolescentes y adultos

Consenso entre editores y autores

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

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			
Vacuna Recombinante contra Herpes Zóster (RZV) (4)	2 dosis ≥ 19		2 dosis	
VPH Mujeres (5) Si está disponible aplicar VPH9, sino VPH4	1 - 2 - 3 dosis	Considere 3 dosis hasta 45 años		
VPH hombres (6)	1 - 2 - 3 dosis	Considere 3 dosis hasta 45 años		
SRP (7)	1–2 dosis			
Antineumocócica PPSV23, PCV13, PCV15, PCV20 (8)	Según FR PPSV23 o 1 dosis combinada (PCV13 + PPSV23) 1 dosis combinada (PCV15 + PPSV23) 1 dosis (PCV20)			1 dosis combinada (PCV13 + PPSV23) 1 dosis combinada (PCV15 + PPSV23) 1 dosis (PCV20)
Antimeningocócica (9)	2 dosis ≤ 21 Dependiendo endemidad	1–2 dosis		
Hepatitis A (10)	2 dosis			
Hepatitis B (11)	3 dosis	3 dosis si FR y susceptible		
COVID-19 (12) ver capítulo correspondiente				
	Sólo susceptible			
	Recomendada si hay factores de riesgo			
	Universal			

FR: Factores de Riesgo

dT: Difteria, Tétanos

dTpa: Difteria, Tétanos, Pertussis acelular

VPH: Vacuna Pápiloma virus humano

SRP: Sarampión, Rubéola y Paperas

PCV13 Vacuna Conjugada 13 Valente

PCV15 vacuna Conjugada 15 Valente

PCV20 Vacuna conjugada 20 Valente

PPSV23 vacuna polisacárida 23 valente

Notas al pie

- 1) **Influenza:** los países que deseen ampliar la vacunación a todos los grupos de edades pueden hacerlo. En caso de pandemia la vacunación universal es recomendable.
- 2) **dTpa:** Adolescentes: administrar 1 dosis de dTpa entre los 11 y los 18 años. Considerar la edad óptima según calendario de cada país. Para otras indicaciones vea el capítulo correspondiente.
- 3) **Varicela:** enfatizar en familiares susceptibles de inmunodeprimidos, mujeres en edad reproductiva antes del embarazo, puérperas, previo a la inmunosupresión, personal de salud, personal que trabaja con niños. Contraindicada en pacientes inmunosuprimidos severos.
- 4) **Zóster:** recomendar a partir de los 60 años. Recordar que está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos severos. En pacientes de 50 a 59 años con comorbilidades (asma, EPOC, insuficiencia cardíaca, etc.) y en aquellos pacientes que aún no presentan inmunosupresión pero se prevé que la presentarán (previo a trasplante de órgano sólido, enfermedades inflamatorias antes de recibir biológicos, etc.) se puede considerar la vacunación.
- 5) **VPH:** entre los 11 y los 15 años pueden aplicarse dos dosis separadas 6 meses de vacuna cuadrivalente o nonavalente; podrían recibir 1 dosis. Mayores de 15 años deben recibir tres dosis; podrían recibir 2 dosis hasta los 26 años. Inmunocomprometidos 3 dosis independientemente de la edad.
- 6) **VPH:** entre los 11 y los 15 años pueden aplicarse dos dosis separadas 6 meses de vacuna cuadrivalente o nonavalente; podrían recibir 1 dosis. Mayores de 15 años deben recibir tres dosis; podrían recibir 2 dosis hasta los 26 años.

Inmunocomprometidos 3 dosis independientemente de la edad

7) **SRP:** es conveniente completar dos dosis de SRP a quienes no documenten dos dosis.

8) **Vacunación antineumocócica:**

a) **Paciente inmunocomprometido de cualquier edad** o con otras condiciones que se detallan: VIH, oncológicos, hematooncológicos, asplenia, tratados con corticoides altas dosis o biológicos, trasplantados, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, fístula de líquido cefaloraquídeo, implante coclear:

- **Pacientes naive:** PCV13 seguida de PPSV23 (con un intervalo mínimo de administración de ambas vacunas de 8 semanas).
- **Pacientes previamente vacunados con PPSV23:** una dosis de PCV13 al menos un año después de la administración de PPSV23.
- En ambos casos y en pacientes en los que está recomendado revacunar con PPSV23, la misma se deberá administrar 5 años luego de la primera dosis de PPSV23. De haber recibido la PPSV23 previamente, se deberá mantener el intervalo de un año entre PPSV23 y PCV13 como se señala más arriba.

b) **Pacientes de 11 a 60 años con otros FR (fumador, asmático, EPOC, alcoholismo, patología cardiovascular, diabetes):**

- **Personas con una comorbilidad:** una dosis de PPSV23.
- **Personas con más de 1 comorbilidad:** una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 a los

2 meses como espacio mínimo. Administrar otra dosis de PPSV 23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).

- c) **Pacientes de 60 años y mayores:** PCV13 + PPSV23, doce meses después. Si ya fue vacunado con PPSV23, esperar doce meses para colocar PCV13.

En el caso que se encuentre disponible la vacuna antineumocócica conjugada 15 valente se puede utilizar esta en lugar de la 13 valente, así mismo se debe administrar la antineumocócica polisacárida 23 valente. En caso de tener disponible la vacuna antineumocócica conjugada 20 valente, se recomienda administrar únicamente 1 dosis de PCV20.

9) Antimeningocócica:

- En países donde la incidencia es baja (< 2 casos /100.000 habitantes) se deberán vacunar los grupos con factores de riesgo: personal de laboratorio, reclutas militares, dormitorios escolares, personas con asplenia funcional u orgánica o déficit de complemento, fístulas de LCR, implante coclear, viajeros a áreas endémicas o con brotes epidémicos.
- En países donde la incidencia es media o alta, se deberán vacunar los adolescentes en edades comprendidas entre 11 a 21 años y los adultos con factores de riesgo.
- Se recomienda el uso de la vacuna conjugada A, C, W, Y dos dosis y/o vacuna contra el serogrupo B, 2 dosis dependiendo de los serogrupos circulantes. Los

pacientes que continúan en riesgo deben recibir refuerzo de A, C, W, Y cada 5 años.

- Cuando la indicación de vacunación es por brote, se puede usar la vacuna polisacárida.

10) Hepatitis A. Especialmente indicada en pacientes susceptibles con FR. Ver capítulo correspondiente.

11) Hepatitis B:

- Indicado si presenta los siguientes FR: pacientes que reciben con frecuencia productos sanguíneos; sexo no protegido, usuarios de drogas inyectables; enfermedad hepática crónica, candidatos a trasplante de órgano sólido y precursores de células hematopoyéticas, personas que viven con VIH, pacientes con enfermedad renal crónica y en hemodiálisis, pacientes oncológicos y hemato-oncológicos, pacientes que recibirán drogas inmunosupresoras, conviviente de paciente con hepatitis aguda o crónica, pareja sexual de paciente con hepatitis B aguda o crónica, viajeros a áreas con alta endemia de VHB, personal de la salud, personal militar, de la policía, brigada de bomberos, personal y residentes de instituciones.
- Adolescentes que no hayan recibido la vacunación en la infancia deben recibir el catch up correspondiente.
- Los países pueden optar por vacunación universal a los susceptibles.

Inmunización durante el embarazo

Recomendaciones antes del embarazo

Vacunas recomendadas durante el embarazo

Seguridad de vacunas en el embarazo

Vacunas contraindicadas durante el embarazo

Seguridad y efectividad de las vacunas

*Calendario de vacunación de la mujer
embarazada y puérpera*

Inmunización durante el embarazo

4.

D. Stambouliau; M. Sogga Alfano; R. Richtmann

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 COVID 19, o las desarrolladas a partir de bacterias o sus toxinas, como la vacuna doble bacteriana (dT), pueden aplicarse durante el embarazo o antes del mismo. No se ha demostrado que representen un riesgo para el feto. Tampoco se observan 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 el sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Recomendaciones antes del embarazo

Algunas vacunas son muy importantes en mujeres en edad fértil porque previenen enfermedades que pueden ser muy graves si ocurren durante la gestación, tanto para la madre como para el feto.

Se debe evaluar la historia o última aplicación de la vacuna antitetánica o doble adultos (antitetánica-antidiftérica) y administrar, ya sea el esquema primario si no demuestra haberlo recibido, o el refuerzo dT de haber transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

También se debe evaluar la historia vacunal de la triple viral (SRP). Si no hay documentación de haber recibido dos dosis a lo largo de su vida, se debe completar o realizar el esquema de dos dosis, o bien solicitar dosaje de anticuerpos contra la rubéola y sarampión y administrar de ser negativos. De requerir la vacunación con SRP, debe recibirla un mes o más antes del inicio del embarazo.

En cuanto a la varicela, debe preguntarse sobre el antecedente de varicela clínica o historia vacunal y solicitar serología en aquellas con antecedentes negativos. Se debe vacunar (con dos dosis) a las mujeres susceptibles hasta un mes previo a la gestación.

En cuanto a la hepatitis B, se debe interrogar sobre historia vacunal o antecedentes de hepatitis B y solicitar serología. Las mujeres no vacunadas previamente y seronegativas, deben vacunarse.

En el caso de las vacunas contra la hepatitis B y la antidiftérica-antitetánica, no hay restricciones respecto al tiempo entre la vacunación y la concepción.

Es importante conocer las serologías maternas previas al inicio del embarazo, también de aquellas enfermedades que aún hoy no son prevenibles por vacunas, como toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, chagas y VIH.

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 recomienda vacunar con dTpa a todas las mujeres embarazadas a partir de la semana 20 de gestación. Los bebés cuyas madres fueron vacunadas en el embarazo tienen concentraciones de anticuerpos elevados que los protegen contra la enfermedad en los primeros meses de vida, si bien no está claro el nivel de anticuerpos que se considera protector.

Vacuna antitetánica-antidiftérica (doble adultos) (dT)

Las mujeres gestantes que nunca recibieron la vacuna antitetánica o que no completaron el esquema primario, deben recibir una serie de 3 dosis (meses 0, 1 y 6) o las dosis faltantes para completar el esquema. Se debe sustituir una dosis por la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa), que debe administrarse después de la semana 20 de gestación.

Influenza

La influenza es una enfermedad que puede complicarse y ser grave en el curso de la gestación debido a múltiples factores. Como la embarazada sufre cambios cardíacos, respiratorios y de su sistema inmunológico, en particular durante el segundo y tercer trimestre, los cuadros clínicos de la gripe en este contexto pueden ser graves y producir complicaciones, como neumonía viral o bacteriana. Además, la embarazada con gripe tiene mayores probabilidades de padecer parto prematuro. Durante la pandemia de H1N1 de 2009, se observó

mayor morbilidad y mortalidad por gripe en las embarazadas y en las puérperas. La vacuna de influenza inactivada es segura y puede aplicarse durante cualquier trimestre del embarazo. Está indicada siempre para toda mujer que curse su embarazo en época de gripe. Esta recomendación se mantiene independientemente de que haya o no pandemia.

Además, se ha demostrado que la vacunación de la embarazada protege al recién nacido y a los lactantes durante los primeros 6 meses de vida, periodo en el cual no pueden recibir la vacuna antigripal. Los estudios clínicos mostraron una efectividad de la vacuna entre 40 y 91% para proteger al bebé de infecciones respiratorias por influenza. Un estudio reciente mostró que las mujeres embarazadas que recibieron la vacuna contra la influenza tuvieron un riesgo 51% menor de muerte fetal. La vacuna antigripal a virus vivo atenuado (LAIV) está contraindicada en el embarazo.

4

Vacuna contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR)

En Agosto del 2023, la FDA aprobó la tan esperada vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VSR) para ser administrada entre las semanas 32 y 36 del embarazo, con el objetivo de proteger al infante desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. La vacuna, nombrada Abrysvo® se administra como una sola dosis intramuscular, y fue aprobada a finales de Mayo del mismo año para la prevención de enfermedad respiratoria del tracto inferior en personas mayores de 60 años. Entre los efectos adversos en los diferentes estudios se reportó preeclampsia en 1.8% de vacunadas frente al 1.4% de quienes recibieron placebo, y bajo peso al nacer y partos prematuros fueron ligeramente más frecuentes en las vacunadas que en la no vacunadas.

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 la industria de la alimentación o viajantes a lugares de alta endemicidad. La vacuna está indicada también en el caso de profilaxis postexposición. En una reciente revisión del sistema de vigilancia de reporte de reacciones adversas por vacunas (VAERS), no se identificaron reacciones adversas asociadas a las vacunas de hepatitis A ni a la combinada A y B.

Vacuna antimeningocócica

Su seguridad en la embarazada o durante la lactancia no ha sido evaluada en estudios clínicos. No obstante, no se han reportado reacciones adversas en mujeres que recibieron la vacuna durante el embarazo. Dado la gravedad de la enfermedad meningocócica y por ser vacunas inactivadas, pueden administrarse en situaciones de riesgo, tanto la de polisacáridos como las conjugadas.

Vacuna Antineumocócica

La vacuna antineumocócica polisacárida está recomendada en mujeres embarazadas (después de primer trimestre) con comorbilidades que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. Por el momento no hay datos disponibles del uso de PCV13 durante el embarazo.

Vacuna Fiebre Amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla solamente debe administrarse a mujeres susceptibles en caso de epidemia o viaje imposterizable a zonas con endemia o epidemia. Aunque se recomienda fuertemente evitar viajar a dichas zonas durante la gestación, en caso de administrar la vacuna, sólo hágalo durante el tercer trimestre de embarazo.

Seguridad de vacunas en el embarazo

El Comité Asesor Global sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS realizó una revisión exhaustiva de este tema y estableció que no hay evidencia de efectos adversos de las vacunas bacterianas y virales inactivadas, las acelulares o las de toxoides en mujeres embarazadas. Con relación a las vacunas a virus vivos atenuados, como la de sarampión, rubéola y papera, el GACVS concluyó que aunque existe un riesgo teórico para el feto, no se ha reportado ningún efecto adverso por el uso de este tipo de vacunas en el embarazo.

Estudios en mujeres embarazadas que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla no mostraron riesgo de malformaciones o muerte fetal.

Vacunas contraindicadas durante el embarazo

VPH

No se recomienda la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano durante el embarazo porque no hay datos suficientes de seguridad. Las mujeres que hayan iniciado el esquema de vacunación y queden embarazadas, deben posponer el esquema y completar las dosis restantes después del parto.

Vacunas a virus vivo atenuado: sarampión, rubéola, paperas, varicela, antigripal (LAIV) y herpes zóster. Estas vacunas no deben administrarse durante el embarazo.

Vacunas recomendadas en el puerperio

Las vacunas administradas después del parto son seguras, incluso durante la lactancia materna. No producen efectos nocivos al recién nacido, con excepción de la vacuna de la fiebre amarilla, que solo se indicará cuando el riesgo de la infección sea muy elevado y después de detallada evaluación y discusión. Se han descrito casos de transmisión del virus a través de la leche materna. Si es posible, la vacunación debe posponerse.

Idealmente, las embarazadas deben recibir dTpa durante la gestación para contribuir a prevenir hospitalizaciones y muertes en los menores de 6 meses. Si no la recibieron durante el embarazo, la pueden recibir en el puerperio. Las puérperas 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, paperas, la rubéola y la varicela.

Seguridad y efectividad de las vacunas contra el COVID-19 durante el embarazo

Se sigue acumulando evidencia que muestra que la vacunación contra el COVID-19 antes y durante el embarazo es segura y efectiva. Dicha evidencia sugiere que los beneficios de recibir la vacuna contra el COVID-19 superan a cualquier riesgo conocido o potencial de vacunarse durante el embarazo.

Las vacunas contra el COVID-19 no provocan la infección por SARS- Cov-2, ni siquiera en las personas que están embarazadas o sus bebés. Ninguna de las vacunas contra el COVID-19 contiene el virus vivo. En un estudio de más de 40.000 mujeres embarazadas, la vacunación contra el COVID-19 durante el embarazo no se asoció al parto prematuro ni a bajo peso al nacer.

Los datos muestran que recibir una vacuna de ARNm contra el COVID-19 durante el embarazo reduce el riesgo de infección y enfermedad grave en personas que están embarazadas. Estudios recientes compararon a personas que estaban embarazadas y recibieron una vacuna de ARNm contra el COVID-19 con personas que no la hicieron.

Los resultados mostraron que la vacunación contra el COVID-19 redujo el riesgo de infección por el virus que causa el COVID-19 y resultó aún más efectiva para reducir el riesgo de enfermarse gravemente a causa del SARS- CoV 2.

La vacunación durante el embarazo genera anticuerpos que podrían proteger al bebé.

Cuando una persona recibe una vacuna contra el SARS- Cov- 2 durante el embarazo, su organismo genera anticuerpos contra el COVID-19 de manera similar a las personas no embarazadas. Luego de vacunar a personas embarazadas contra el SARS-CoV 2 se detectaron anticuerpos generados por la vacunación en la sangre del cordón umbilical. Esto significa que la vacunación contra el COVID-19 durante el embarazo podría ayudar a proteger a los bebés contra el virus.

Un reducido estudio reciente descubrió que a los 6 meses de edad, la mayoría (57 %) de los bebés nacidos de personas embarazadas que se vacunaron durante el embarazo tenían anticuerpos detectables contra el COVID-19, en comparación

con el 8 % de los bebés nacidos de personas embarazadas que tuvieron COVID-19 durante el embarazo.

Nuevos datos muestran que completar el esquema principal de dos dosis con una vacuna de ARNm contra el COVID-19 durante el embarazo puede ayudar a proteger a los bebés menores de 6 meses de edad de la hospitalización por SARS - CoV 2.

Se están llevando a cabo o está previsto realizar más ensayos clínicos sobre la seguridad de las vacunas contra el COVID-19 y su eficacia en las personas embarazadas.

Las recomendaciones actuales sostienen que las personas embarazadas se vacunen y mantengan su esquema de vacunación contra el COVID-19 al día, lo que incluye recibir una dosis de refuerzo de la vacuna contra el SARS - CoV-2 cuando llegue el momento.

Calendario de vacunación de la mujer embarazada y puérpera

Vacunas	Embarazada	Puérpera
Influenza	Recomendada	Recomendada si no la recibió durante el embarazo
Difteria, tétanos y tos ferina (dTpa)	Recomendada en cada embarazo luego de la semana 20	Recomendada si no la recibió durante el embarazo
Difteria, tétanos (dT)	Si no tiene el esquema primario o está incompleto debe recibirlo (sustituir una dosis de dT por dTpa)	Completar esquema primario si lo requiere
Hepatitis A	Recomendada en pacientes susceptibles con factores de riesgo	Recomendada en pacientes susceptibles con factores de riesgo
Hepatitis B	Recomendada en pacientes susceptibles con factores de riesgo	Recomendada en pacientes susceptibles con factores de riesgo
Antimeningocócica ACWY conjugada y meningococo B	Puede recibirla si factor de riesgo o brote epidémico	Puede recibirla si factor de riesgo o brote epidémico

Vacunas	Embarazada	Puérpera
Antineumocócica	PPV23 si presenta factores de riesgo en segundo o tercer trimestre	PCV13 y PPV23 si presenta factores de riesgo
Varicela	Contraindicada	Recomendada en pacientes susceptibles
Fiebre Amarilla	En general contraindicada. considerarla en caso de epidemia durante tercer trimestre de gestación	Puede recibirla si no está amamantando (contraindicada en lactancia)
VPH	Contraindicada	Recomendada si 12 a 26 años y no la recibió antes
SRP	Contraindicada	Recomendada en pacientes susceptibles e insuficientemente vacunados (completar esquema de dos dosis)
COVID	Recomendada	Recomendada

Inmunización de los adultos inmunocomprometidos

Individuos que viven con el VIH

Trasplantes de órganos sólidos (TOS)

Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH)

Asplenia

Inmunizaciones en pacientes oncológicos

Inmunizaciones en pacientes hematooncológicos

*Inmunizaciones en inmunocomprometidos por
esteroides, inmunosupresores y biológicos*

Individuos que viven con el VIH

G. Pérez Sartori; S. Tapia Villacis

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. La infección por VIH se asocia a una marcada disminución de las células T CD4+ antígeno específicas, así como de células B que expresan CD27+ (Linfocitos B de memoria). Esta depleción de células B de memoria incide directamente en la pérdida de la memoria serológica obtenida durante las infecciones naturales o mediante las vacunas infantiles de rutina, lo que hace que estos pacientes sean incluso susceptibles a infecciones previamente manifestadas.

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 en com-

paración con individuos inmunocompetentes y los niveles de anticuerpos protectores presentan un declive precoz. Sin embargo, la declinación en el título de anticuerpos no necesariamente implica la pérdida de protección clínica dado que la respuesta inmune celular puede persistir.

La terapia antirretroviral (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 el tratamiento antirretroviral mejora la inmunogenicidad de las vacunas, esta sigue siendo subóptima respecto a los no infectados.

Seguridad

Las vacunas inactivadas tienen el mismo perfil de seguridad en pacientes con VIH que en individuos inmunocompetentes.

Son una excepción las vacunas vivas atenuadas que están contraindicadas por riesgo real o teórico de aparición de enfermedad por el virus vacunal. En el caso de la vacuna de polio oral se demostró poliomielitis por virus vacunal en sujetos inmunodeprimidos, por lo cual está contraindicada en pacientes con VIH.

Otras vacunas vivas atenuadas como la vacuna de la varicela, herpes zóster, la del sarampión, rubéola y paperas y la de la fiebre amarilla se pueden administrar si el nivel de CD4 es mayor a 200 cel/mm³ y está recibiendo TARV.

Oportunidad de vacunación

El momento óptimo para vacunar es en etapas precoces de la infección, con buena inmunidad o luego de iniciada la

terapia antirretroviral en pacientes con mayor inmunodepresión para obtener mejor respuesta. La respuesta a la vacunación depende del recuento de CD4; los adultos con CD4 menor a 200/mm³ tienen respuestas serológicas más pobres a las vacunas y la persistencia de anticuerpos protectores luego de la inmunización es inferior al de la población no infectada por el virus.

Por lo cual se plantea para los individuos con severa inmunodepresión diferir la administración de las vacunas inactivadas hasta luego de iniciar la terapia antirretroviral (lo cual debe hacerse lo más precozmente posible) y alcanzar la supresión virológica, sin esperar alcanzar 200 CD4. En este balance riesgo beneficio, se debe considerar el riesgo de exposición versus la posibilidad de alcanzar una aceptable respuesta inmunológica y que esta sea mantenida en el tiempo.

En el caso de las vacunas vivas atenuadas, estas están contraindicadas con menos de 200 CD4/mm³.

La vacuna anti-influenza, que se administra anualmente previo a la estación en la que circula el virus de la gripe, debe administrarse independientemente del nivel de CD4 o carga viral. Su eficacia podría ser menor en pacientes muy inmunosuprimidos, pero esperar en este caso haría perder la oportunidad de vacunar.

Vacunas indicadas

Se deben considerar las vacunas habituales correspondientes al grupo etario, las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes y las indicadas en caso de viaje a zonas con enfermedades inmunoprevenibles endémicas o epidémicas.

Como en otros grupos de inmunodeprimidos, debe considerarse además la vacunación del grupo familiar y convivientes.

Se presentan aquí las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes.

Antineumocócica

La incidencia de neumonía bacteriana es mayor en individuos infectados por el VIH que en la población general. Previo a la era de terapia antirretroviral de gran actividad era de 22,7 episodios por 100 personas por año; descendió posteriormente a 9,1 episodios por 100 personas por año, pero se mantuvo por encima de la incidencia en la población general.

La enfermedad neumocócica tiene una incidencia 30 a 100 veces mayor en personas con VIH sin TARV que en la población general.

Basándose en estudios de inmunogenicidad y eficacia con vacunas antineumocócicas (conjugada 7 valente y polisacárida 23 valente) y en estudios de eficacia con la vacuna polisacárida; se recomienda administrar la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13) y la polisacárida 23 valente (PPSV23). Se recomienda administrar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de vacuna PPSV23 a las ocho semanas, y dar un refuerzo de PPSV23 a los cinco años. En caso de ya haber recibido la PPSV23 previamente, entonces se debe esperar un año para administrar la PCV13.

Actualmente hay también disponibles, en algunos países, las vacunas conjugadas 15 valente, que se debe administrar seguida de la 23 valente y la 20 valente. La seguridad e inmunogenicidad de la PCV15 respecto a la PCV 13, fue evaluada en cerca de 300 adultos con VIH, que mostró que la PCV15 es bien tolerada e induce adecuada respuesta inmunológica.

Cada país debe considerar los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* circulantes y el costo-beneficio de incluir estas vacunas dentro de su esquema nacional.

Influenza

La influenza puede ser más grave en pacientes que viven con VIH. Las vacunas inactivadas trivalente o cuadrivalente producidas en huevos embrionados, en cultivo celular o recombinantes, son seguras para estos pacientes. En algunos países existe disponibilidad de vacunas tri o cuadrivalentes adyuvantadas y vacunas de altas dosis para uso en adultos mayores.

Las vacunas vivas atenuadas de administración intranasal están contraindicadas en las personas viviendo con VIH.

Las vacunas adyuvantadas y de altas dosis tienen una mayor inmunogenicidad, pero no están ampliamente disponibles.

La eficacia de las vacunas contra la influenza es mayor cuando el paciente se encuentra bajo terapia antirretroviral y cuando la población linfocitaria es mayor. Sin embargo, la vacuna contra la influenza 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.

Se debe recordar que un paciente puede presentar influenza a pesar de estar vacunado y que puede requerir tratamiento antiviral específico.

Es importante administrar la vacuna de forma anual con la vacuna que esté disponible en cada país. Las mujeres embarazadas que viven con VIH pueden recibir cualquiera de estas vacunas, excepto las vivas atenuadas, en cualquier momento del embarazo.

Las vacunas adyuvantadas y de altas dosis, en caso de estar disponibles, son más inmunogénicas y son preferibles en adultos mayores.

Hepatitis B

Las personas que viven con VIH coinfectadas con virus de la hepatitis B tienen mayor riesgo de progresar a infección crónica, presentar complicaciones y desarrollar cirrosis.

Además, ambos virus comparten la vía de transmisión, por lo que la prevención mediante vacunación es una prioridad.

Se recomienda estudiar a todos los pacientes con marcadores serológicos: anticuerpo anti-HBs, Antígeno HBs, anticuerpo anti-HBc.

Se actuará según los resultados serológicos:

1. Individuos susceptibles (antígeno HBs negativo, anticuerpo anti-HBc negativo y anticuerpo anti-HBs negativo): Se deben administrar tres dosis de vacuna recombinante en los meses 0, 1 y 6. Se recomienda el uso de doble dosis (40 µg) dado que la respuesta inmune es menor que la de individuos inmunocompetentes con la dosis estándar. Algunos autores plantean administrar esquemas de 4 dosis, sobre todo a aquellos individuos con menos de 350 T CD4+. Se recomienda que 1 a 2 meses después de completar la vacunación se cuantifiquen los niveles de anticuerpos anti-HBs. Si la concentración es menor a 10 mIU/ml, se debe administrar una segunda serie (se puede en este caso esperar a alcanzar CD4 >200 cel/mm³). Una nueva vacuna de hepatitis B, que utiliza un nuevo adyuvante, (Heplisav-B®) está actualmente disponible en algunos países para uso a partir de los 18 años. Estudios observacionales sugieren mejor seroconversión en adultos y también en individuos con VIH. Se administran dos dosis con un intervalo de 1 mes. La seguridad en las embarazadas no ha sido aclarada, por lo que no se sugiere su uso. También se deben medir

los niveles de anticuerpo de superficie y revacunar si no se alcanza una concentración de 10 mU/ml.

2. Individuos que presentan anticuerpo anti-core (anti-HBc) aislado positivo (anti HBs y Antígeno HBs negativo): La presencia del anticuerpo anti core aislado puede deberse a distintas situaciones: a) ser un falso positivo y por ende el paciente sería susceptible, b) haber presentado declive de los anticuerpos de superficie con el correr del tiempo, c) hepatitis B oculta o infección reciente donde se aclararon los antígenos de superficie pero aún no presenta anti-HBs, d) infección por virus Hepatitis B con mutación en el antígeno de superficie (No valorable por estudios serológicos convencionales).

No se recomienda estudiar con carga viral de hepatitis B a estos individuos porque es habitualmente negativa, aunque presenten hepatitis B oculta. La respuesta celular contra la hepatitis B es pobre en estos pacientes y por ende se asocia a posibilidad de reactivación o reinfección, o infección en caso de tratarse de un falso positivo. La reactivación de hepatitis B en estos pacientes ha sido reportada en varios estudios. Por lo que se recomienda vacunar con una dosis doble de vacuna de hepatitis B y testear anti-HBs al mes. Si se alcanzan títulos de ≥ 100 mIU/mL (un punto de corte 10 veces mayor que el recomendado para pacientes sin anticuerpo anticore), no se requieren más dosis. Por lo contrario, si no se alcanzan estos valores, se debe completar la serie. Esto se basa en un estudio en el que se evidenció que el 100% de los pacientes con anticuerpo anticore aislado que alcanzan títulos de 100 mIU/ml luego de un refuerzo de vacuna mantienen la respuesta de anti-HBs por más de 18 meses comparado con el 23% de los que alcanzan títulos menores.

3. Individuos que presentan anti HBs positivo aislado mayor a 10: Se trata de individuos vacunados y no requieren revacunación
4. Individuos con Anti HBs y anti HBc positivos: significa que han presentado hepatitis B y se han recuperado y no requieren vacunación.
5. Individuos con Antígeno HBs positivo: requieren tratamiento antiviral.

Hepatitis A

Recomendada en los adultos susceptibles de riesgo de exposición: hombres que practican sexo con hombres y quienes mantienen sexo anal–oro anal, enfermedad hepática crónica, coinfección con VHB o VHC, en el contexto de un brote de hepatitis A (estrategia de contención), viven o viajan a área de endemidad intermedia - alta o tienen riesgo laboral o ambiental. Se deben administrar dos dosis (0 y 6 meses).

Papiloma virus

La infección por VIH predispone a presentar infección persistente por virus de papiloma humano (VPH), desarrollo de displasia y cáncer relacionado a VPH. A pesar de la TARV y los programas de tamizaje, la prevalencia de lesiones ano genitales es alta en esta población. Las mujeres con VIH tienen mayor riesgo de presentar lesiones de cuello uterino y lesiones multicéntricas. Los hombres que practican sexo con hombres (HSH) con VIH tienen 60 veces más riesgo de lesiones intraepiteliales anales.

Hay tres vacunas para VPH: bivalente (que contiene antígenos para los genotipos oncogénicos 16 y 18), la cuadrivalente (que posee antígenos para los genotipos 6, 11, 16 y 18)

y la nonavalente (genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Varios estudios realizados con hombres y mujeres VIH positivos con la vacuna cuadrivalente han demostrado que esta es segura e inmunogénica en esta población, con tasas de seroconversión mayores al 85% a 90% en estos pacientes. Un estudio de inmunogenicidad realizado con la vacuna bivalente demostró que todas las mujeres VIH positivas presentaron seroconversión, si bien los títulos de anticuerpos eran menores a la población general.

Pese a que la prevalencia de infección por VPH en personas viviendo con VIH es alta, se recomienda fuertemente la vacunación de hombres y mujeres VIH positivos dado que las vacunas contra VPH han demostrado buena inmunogenicidad y a su vez protegerían de la infección frente a los otros genotipos de la vacuna.

Se recomienda aplicar 3 dosis de la vacuna VPH a varones y mujeres de 11 a 26 años.

Más allá de los 26 años se puede discutir cada caso individual con el paciente. No está recomendado el esquema de dos dosis para personas con VIH.

Se recomienda usar cualquiera de las tres vacunas disponibles para prevenir cáncer relacionado al VPH. Para prevenir además verrugas genitales se debe administrar la vacuna cuadrivalente o nonavalente.

Varicela

Los pacientes con VIH pueden presentar cuadros más severos de varicela con un mayor número de lesiones en piel y mucosas y complicaciones como neumonitis varicelosa, sobreinfección bacteriana, etc., por ello la prevención de esta mediante vacunación es una estrategia útil a considerar.

La vacuna es a virus vivo atenuado. En niños con VIH, la efectividad de la vacuna contra la varicela es del 82%, mientras que en adultos con VIH la efectividad no ha sido aclarada.

Por ser una vacuna a virus vivo atenuado está contraindicada en personas con menos de 200 CD4/mL. Se recomienda vacunar a los adultos susceptibles (con serología negativa para virus varicela zoster) que presenten más de 200 CD4/mL y no presenten otra condición de inmunosupresión (corticoides a altas dosis, enfermedad hemato-oncológica, etc.). Se deben indicar 2 dosis con un intervalo de 3 meses.

Si un paciente no fue vacunado previamente, no presentó varicela en la infancia y tiene contacto con una persona con varicela, debe recibir profilaxis post exposición. Si tienen un conteo de CD4 de 200 CD4/ml o menor se debe realizar profilaxis post exposición con inmunoglobulina específica anti VVZ I/M: 1 ampolla 125 U/10 kg peso, dosis máxima 5 ampollas lo más precozmente posible, idealmente antes de las 96 horas de la exposición, hasta los 10 días post exposición. En caso de presentar más de 200 CD4/ml se debe administrar la vacuna anti-varicela lo antes posible (antes de 5 días). En pacientes fuera de oportunidad de vacuna o inmunoglobulina o si la inmunoglobulina no está disponible se debe administrar valaciclovir 1 g v.o. cada 8 h, o aciclovir 800 mg v.o. 5 veces al día durante 5 a 7 días.

Herpes Zóster

El 8% al 11% de los pacientes viviendo con VIH suele presentar reactivación de herpes zóster. Las reactivaciones se presentan más frecuentemente, en pacientes con menos de 200

linfocitos T CD4/ μ L. Además, las recurrencias de dichas reactivaciones se observan en el 25% de los casos.

Estos pacientes presentan mayor riesgo de herpes zóster multimetamérico, neuralgia postherpética, compromiso neurológico, meningoencefalitis, mielitis, retinitis, etc.

Actualmente existe una vacuna recombinante (Shingrix®) que se administra en esquema de 2 dosis con un intervalo de 2 a 6 meses para individuos de 18 años y más con riesgo de desarrollar herpes zoster; presenta una eficacia del 95% en adultos mayores. Un estudio de fase 1-2 en personas viviendo con VIH mostró que es segura e inmunogénica.

Se recomienda su administración a aquellas personas con VIH que hayan presentado varicela o herpes zoster previamente o que tengan serología positiva para virus varicela zoster.

Vacuna anti meningocócica

Estudios realizados en EUA, Reino Unido y Sudáfrica han mostrado un riesgo relativo aumentado de enfermedad meningocócica en niños, adolescentes y adultos con VIH respecto a la población general (10 a 24 veces mayor, sobre todo en individuos con bajo nivel de CD4 y alta carga viral), por ello algunas guías han incorporado la vacunación de personas con VIH con vacuna antimeningocócica conjugada A, C, W, Y con dos dosis y booster cada 5 años y vacuna antimeningocócica B con Bexsero® en esquema de 2 dosis y booster cada 3 años o Trimhembra® en esquema de 3 dosis. Cada país, dependiendo de su epidemiología local, debería considerar esta medida. En caso de administrar la vacuna A,C,W,Y conjugada con toxoide diftérico (Menactra®) se debe separar al menos

1 mes de la PCV13 dado que se ha encontrado posible interferencia entre esta vacuna y las vacunas antineumocócicas conjugadas. No es necesario separar la administración de las vacunas Menveo® y MenQuadfi® dado que en ellas no se ha visto interferencia.

Vacuna contra COVID-19

Las personas viviendo con VIH tienen un aumento de riesgo de presentar COVID-19 grave y muerte, sobre todo aquellas con severa inmunodepresión u otras comorbilidades que determinan aumento de riesgo. La oportunidad de vacunación es lo antes posible, independientemente de la población linfocitaria y carga viral.

Se recomienda la vacunación con serie primaria de alguna de las vacunas disponibles (2 dosis) más dosis adicional a las cuatro semanas a las personas con VIH con CD4 menor a 200 cel/mm³. Se recomienda primer refuerzo al menos a los 4 meses de la dosis anterior a todos los individuos viviendo con VIH y segundo refuerzo al menos 4 meses del refuerzo anterior. Se pueden administrar esquemas heterólogos según disponibilidad, es decir vacunas de diferente plataforma (inactivadas, de ARNm, de vectores virales, subunidades proteicas).

Desde el inicio de la pandemia por SARS-Cov2 y con la circulación continua del virus en el mundo, han ido surgiendo variantes de este y sublinajes detectados por la vigilancia genómica. Las variantes de consideración que han surgido, como delta y ómicron, presentan mayor transmisibilidad y evasión inmune tanto a la inmunidad adquirida por la infección como a la adquirida por la vacunación. Por lo que la reinfección es posible y las vacunas dirigidas a la proteína spike de la variante original tienen menor eficacia. Sin embargo,

estas vacunas siguen manteniendo eficacia para prevenir la enfermedad grave.

Actualmente hay disponibles vacunas de ARNm bivalentes dirigidas contra la variante original más la variante Omicron sublinaje BA.1 o contra la variante original más Omicron BA.4-BA.5. Estas vacunas adaptadas proveen mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes contra los linajes y sublinajes de Omicron y aparentemente también frente a otros sublinajes de Omicron. Pero estas vacunas adaptadas no han sido aprobadas para la serie primaria. Por lo que la serie primaria debe ser administrada con las vacunas producidas contra la variante original. En cuanto a los refuerzos, de tener disponibles las vacunas adaptadas a las variantes en circulación, es preferible administrar estas.

La aparición de nuevas variantes con mayor transmisibilidad ha sido una constante durante la pandemia, y se espera que esto continúe sucediendo, por lo que se deberá continuar con la vigilancia genómica y epidemiológica y de acuerdo a esto ir definiendo si son necesarias nuevas dosis anuales y vacunas adaptadas a las variantes en circulación.

El embarazo es en sí mismo un factor de riesgo para COVID-19 grave, muerte de la madre, parto prematuro y efectos deletéreos en neonato. Por lo que la vacunación está indicada durante cualquier trimestre del embarazo.

Otras vacunas

Otras vacunas inactivadas indicadas a la población general deben administrarse según el esquema de vacunación en los adultos. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en las personas con severa inmunodepresión.

Vacunación de adultos y adolescentes viviendo con VIH

Vacuna	Recomendación
Influenza	Recomendada anual
COVID-19	Recomendado esquema primario + dosis adicional (si moderada a severa inmunodepresión) + refuerzo.
Antineumocócica	Recomendado: PCV13 + PPV23 a las 8 semanas. o PCV15 + PPV23 o PCV20 solamente
Hepatitis B	Recomendada a individuos con serología negativa (susceptibles) o anti HBc aislado
Hepatitis A	Recomendada: en susceptibles y con riesgo de exposición.
Papiloma virus (VPH)	Recomendada desde los 9 años hasta los 26 años preferiblemente, esquema de 3 dosis.
Difteria tétanos (dT)	Recomendada según esquema habitual.
Difteria, tétanos y pertussis acelular (TdaP)	Recomendada a los 11 o 12 años y en cada embarazo.
Varicela	Contraindicada en T CD4+ <200 Recomendada en: susceptibles con > 200 T CD4+
Zoster recombinante	Recomendada en: pacientes con varicela o herpes zoster previo o serología positiva para virus herpes zoster a partir de los 18 años, esquema de 2 dosis.
Sarampión, rubeola y paperas (SRP)	Contraindicada si T CD4+ <200 Recomendada en: susceptibles con > a 200 CD4+ bajo Terapia antirretroviral
Vacuna antimeningocócica	Vacuna que contiene serotipos A, C, W, Y: 2 dosis y booster cada 5 años. Considerar anti meningocócica B, esquema de 2 dosis y booster cada 2 a 3 años.
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)	Recomendada si esplenectomía, asplenia, trasplante de precursores hematopoyéticos
Fiebre amarilla	Contraindicada si T CD4+ <200 Recomendada si T CD4+ >200 y vive o viaja a zona endémica o epidemia
Dengue (Dengvaxia)	Vacuna de virus vivo atenuado. Contraindicada independientemente el valor de T CD4 +, no existen evidencia disponible sobre la seguridad e inmunogenicidad en esta población.

Vacunación de viajeros con VIH

El acceso cada vez más extendido a la TARV incide en que cada vez, un número mayor de personas que vive con VIH realice viajes. El viajero que vive con VIH puede presentar un riesgo mayor a infecciones relacionadas con el viaje, de acuerdo con su estado inmunológico.

Las personas que viven con VIH que tienen un conteo de T CD4+ > 500 cel/uL pueden considerarse aptas para viajar con seguridad a cualquier destino y recibir quimiopprofilaxis o vacunación como lo haría cualquier viajero inmunocompetente, con excepción de la vacuna BCG que está contraindicada.

Es importante realizar la consulta antes de planificar un viaje. Se recomienda además contar con la cantidad suficiente de terapia antirretroviral y verificar los riesgos según destino e itinerario.

Las inmunizaciones para ciertas enfermedades relacionadas al viajero pueden ser menos eficaces y tener más efectos adversos (vacunas vivas contraindicadas en la mayoría de los casos), esto en clara relación a la respuesta inmune. En cuanto a la decisión de vacunar, se debe valorar el riesgo-beneficio de cada una de ellas, además de la pertinencia de cada una según el tipo de viaje.

En la tabla que sigue consta qué vacunas puede recibir el viajero con VIH según su inmunidad.

Vacuna	T CD4 +: <200 cel/uL	T CD4 +: <200 cel/uL
Fiebre amarilla	Contraindicada	Puede recibirla si: <60 años, no presenta otra condición asociada a inmunosupresión y presenta alto riesgo de exposición. (Consulta con especialista)
Cólera oral atenuada	Contraindicada	Contraindicada

Vacuna	T CD4 +: <200 cel/uL	T CD4 +: <200 cel/uL
Cólera inactivada (oral o parenteral)	Escasos datos de efectividad	Puede recibirla en caso de que exista riesgo de exposición. (Consulta con especialista)
Anti - poliomielítica inactivada	Puede recibirla	Puede recibirla
Anti - poliomielítica oral	Contraindicada	Contraindicada
Anti - tifoidea oral	Contraindicada	Contraindicada
Anti - tifoidea inyectable	Puede recibirla	Puede recibirla
Anti - Meningocócica	Puede recibirla	Puede recibirla
Antirrábica	Puede recibirla	Puede recibirla
Sarampión, rubeola y paperas	Contraindicada	CPuede recibirla si no presenta otra inmunosupresión concomitante

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.

Se recomienda que los familiares y convivientes de personas viviendo con VIH reciban la vacunación contra COVID-19

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.

Trasplantados de órganos sólidos (TOS)

G. Pérez Sartori; S. Tapia Villacis

En los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) aumenta la incidencia y severidad de las enfermedades infecto-contagiosas. Esto es debido a que los pacientes presentan comorbilidades, reciben terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo (que disminuye la inmunidad B y T dependiente), el órgano trasplantado está anatómicamente comprometido y es frecuente sitio de infección, y los receptores de TOS están en contacto con el sistema de salud.

Las infecciones en este grupo de pacientes se asocian con aumento de mortalidad, rechazo y disfunción del injerto. La inmunización activa es una estrategia útil para la prevención de las enfermedades infecciosas después del TOS.

Para que esta estrategia alcance la mayor eficacia posible deben vacunarse los pacientes y también quienes los rodean, sus familiares y el personal de salud que los asiste.

Debe evaluarse el estado vacunal de los pacientes y proveer las vacunas necesarias en todas las etapas tales como durante la enfermedad crónica, la evaluación pre-trasplante y pos-trasplante.

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 una respuesta reducida y un descenso más rápido de los niveles de 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 pre-dialítica y dialítica y en pacientes con hepatopatía crónica avanzada) y es menor aún en el paciente trasplantado. El período crítico abarca de los primeros tres a los seis meses post-trasplante 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, y en caso de requerirse administrar vacunas vivas atenuadas que estarán contraindicadas luego del trasplante y para que la fiebre posvacunación no genere confusión. Dado que entre los tres a seis primeros meses post-TOS es el periodo de mayor inmunosupresión, se recomienda recomenzar con las vacunaciones una vez transcurrido este lapso. De todos modos, se recomienda individualizar el criterio de administración caso por caso, ya que si el paciente presenta episodios de rechazo es posible que reciba mayor tratamiento inmunosupresor, prolongando así el período de máxima inmunosupresión.

Se deben tener en cuenta las vacunas del esquema habitual para los adultos, las vacunas especialmente indicadas en este grupo y la eventual necesidad de otras vacunas (por ej. viajero). Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas luego del TOS.

Vacuna antiinfluenza

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

Las vacunas antiinfluenza se clasifican por tipo de vacuna: inactivadas (de virus fraccionados o subunidades virales) o vivas atenuadas (contraindicadas en el post trasplante y poco disponibles). Pueden producirse en cultivos celulares, huevos embrionados o a través de tecnología recombinante. A su vez, según su composición pueden ser trivalentes (contienen 2 subtipos de influenza A más un linaje de influenza B) o cuadrivalente (contienen 2 subtipos de influenza A más dos linajes de influenza B). La carga antigénica standard para adultos es de 15 μg por cada componente. Hay vacunas de alta dosis de 60 μg de cada componente aprobadas para su uso en mayores de 65 años. Se han desarrollado vacunas que emplean adyuvantes con el fin de mejorar la respuesta inmune autorizadas también para los adultos mayores.

La respuesta de anticuerpos a la vacuna es variable en los trabajos de investigación, dependiendo del tipo de trasplante e inmunosupresores utilizados. Los trabajos de investigación encontraron que entre 10 y 90% de los pacientes trasplantados vacunados con vacuna antiinfluenza presentaron títulos protectores de anticuerpos. La vacunación se ha asociado a una reducción en la incidencia de admisiones hospitalarias por neumonía en pacientes trasplantados en temporada de influenza.

Hay factores que se asocian a peor respuesta inmunológica: edad avanzada, trasplante pulmonar y el uso de micofenolato mofetil a dosis mayor a 2 g día.

Los estudios de utilizar dosis booster (dos dosis en la misma temporada) no han sido consistentes, aunque hay estudios que la aplicación de una dosis booster a las 5 semanas podría asociarse a mayores tasas de seroconversión sin impacto en la seguridad. Por lo que por el momento no es una recomendación universal.

Los pacientes candidatos a trasplante y los receptores de TOS deben ser vacunados en el momento en que cada país realiza la campaña de vacunación. Se debe incentivar a las personas con enfermedades crónicas y en lista de espera a vacunarse anualmente, para protección pretrasplante y mejorar la respuesta vacunal en el postrasplante. En los pacientes trasplantados recomendar la vacunación a partir del mes luego del trasplante; dado que se trata de una vacuna estacional y pueden perderse oportunidades de vacunar si se espera el período habitual y además se ha demostrado que es una estrategia segura y eficaz aún administrada en el período de máxima inmunosupresión.

Se recomienda emplear cualquiera de las vacunas disponibles en el país sin perder oportunidades de vacunación. De estar disponibles se prefieren las vacunas adyuvantadas o las vacunas de altas dosis para quienes están autorizadas y cuadrivalentes en cultivos celulares o en huevos embrionados para el resto de los pacientes. Si ninguna de estas está disponible se recomienda el uso de vacuna trivalente.

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. Es más frecuente en los primeros 3 años post trasplante, pero puede presentarse en cualquier etapa.

Existen actualmente las siguientes vacunas aprobadas para uso en adultos: la vacuna antineumocócica polisacárida

23 valente (PPSV23), la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13), la vacuna antineumocócica conjugada 15 valente (PCV15) y la vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (PCV20).

La PPSV23 ha mostrado eficacia en reducir la enfermedad neumocócica invasiva en varios metaanálisis, siendo menor su eficacia en pacientes inmunodeprimidos.

La inmunogenicidad de las vacunas antineumocócicas conjugadas ha sido evaluada en varios estudios, sin bien la misma sería de menor calidad y durabilidad que en los inmunocompetentes. Se ha evaluado el uso de dosis doble de vacuna conjugada, sin embargo, la evidencia no sugiere que esta estrategia incida en el mantenimiento de la inmunogenicidad a lo largo del tiempo.

Se plantea vacunar al paciente lo antes posible previo al trasplante con la vacuna PCV13, seguido de una dosis de PPSV23 a las ocho semanas para proveer mayor cobertura de serotipos de *S. pneumoniae*, y administrar un refuerzo de PPSV23 a los 5 años.

En el caso que se encuentre disponible la vacuna antineumocócica conjugada 15 valente se puede utilizar esta en lugar de la 13 valente, así mismo se debe administrar la antineumocócica polisacárida 23 valente. En caso de tener disponible la vacuna antineumocócica conjugada 20 valente, se recomienda administrar únicamente 1 dosis de PCV20.

Cada país debe considerar los serotipos circulantes y el costo - beneficio de cambiar a estas vacunas.

En el caso que no haya sido administrada antes del trasplante, se debe administrar este esquema a partir de los 3 a 6 meses del trasplante.

Vacuna anti-hepatitis 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, por transfusiones y adquirida vía sexual. Está indicada en pacientes con enfermedad renal y hepática crónica y en el período pretrasplante. Si no es posible administrar en forma temprana, está indicada en el post-trasplante.

Deben medirse los marcadores virales (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) en la valoración pretrasplante, a fin de determinar susceptibilidad a la infección y la necesidad de recibir la vacuna.

La eficacia de la vacuna es menor en los pacientes en hemodiálisis y en los pacientes trasplantados. Además, los niveles de anticuerpos caen más rápidamente.

Existen varias formulaciones de vacuna de hepatitis B, todas son vacunas recombinantes que emplean el antígeno de superficie (HBsAg), su variación radica en la cantidad antigénica que contienen (10, 20 y 40 ug). Se recomienda administrar un esquema de tres dosis (sea con esquema convencional 0, 1 y 6 meses o esquema acelerado 0,7,21 días y refuerzo a los 12 meses de la 1era dosis).

Existen además formulaciones recombinantes adyuvantadas: Heplisav-B (20 µg de antígeno), que se administra en esquema de dos dosis (0, 1 meses) y Fendrix con 20 µg de antígeno que se administra con un esquema de 4 dosis (0,1,2,6 meses), esta última cuenta con licencia para pacientes con enfermedad renal crónica (incluyendo pacientes en hemodiálisis).

Vacunas recombinantes no adyuvantadas

La tasa de respuesta serológica en los adultos a las vacunas recombinantes no adyuvantadas a dosis standard (20 ug) se

ha reportado entre 90 a 95% y en pacientes en hemodiálisis de 64%. La respuesta también es menor a mayor edad. 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 enfermedad hepática terminal o trasplantado es el doble que la del paciente sano, 40 ug (vacuna con formulación de 40ug o dos dosis de 20 ug) a los 0, 1 y 6 meses. Si se usa un esquema acelerado se darán cuatro dosis: 0,1,2 y 6 meses, dado que este esquema es menos inmunogénico. Se aconseja dosificar los anticuerpos entre el primer y tercer mes posterior a completar el esquema de vacunación. Si los anticuerpos de superficie son menores a 10 UI/l, se deben dar tres dosis más y re - dosificar. Si no responde, se considera no respondedor y como susceptible en caso de exposición.

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 UI/l. Se recomienda dosificar los anticuerpos anualmente y dar un refuerzo si caen por debajo de estos niveles.

Vacunas recombinantes adyuvantadas

La vacuna Heplisav-B se puede utilizar en mayores de 18 años, tanto en el pre o post trasplante en dos dosis (0,1). Tiene alta tasa de seroconversión también en enfermedad hepática terminal. Su posología simplificada puede permitir completar el esquema antes del trasplante.

De igual manera se debe medir los valores de anticuerpos dentro de las 4 a 12 semanas post administración del esquema.

Hepatitis A

La vacuna de hepatitis A es una vacuna inactivada. Está recomendada para los pacientes susceptibles (anticuerpos IGG menor a 10-20 UI/ml) portadores de hepatopatía crónica y candidatos a trasplante de hígado y también para quienes tienen otros factores de riesgo como laborales, viajeros a zonas de alta endemicidad o viven en zonas de alta endemicidad, personas con práctica sexual oro-anal, etc.

En los trasplantados se ha encontrado bajas tasas de seroconversión (26 a 27% en TOS renal e hígado) y una pérdida más rápida de la inmunogenicidad.

Algunos autores recomiendan realizar un control serológico 1 a 2 meses post vacunación y administrar una dosis booster a aquellos con niveles de anticuerpos menor a 20 UI/ml.

Vacuna anti varicela y vacuna contra el herpes zóster

Cerca del 90% de los receptores de TOS adultos son seropositivos para el virus varicela zóster (VVZ), por lo que la varicela es rara en los trasplantados; sin embargo, en caso de presentarse puede ser devastadora. La reactivación en forma de herpes zóster es más frecuente en los receptores de TOS y puede ser más grave y diseminada.

Consecuentemente, es importante recabar, en la evaluación pre - trasplante, el antecedente de varicela previa y realizar una prueba serológica. 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 trasplan-

te en pacientes pediátricos estables con dosis bajas de inmunosupresores y buenos niveles de linfocitos totales y CD4. Sin embargo, es necesaria mayor evidencia sobre su seguridad y la vacuna no se recomienda en el post – trasplante.

En el caso de receptores de TOS susceptibles a la varicela (no han presentado varicela y no han sido vacunados en el pre - trasplante) que tienen contacto con un caso activo deben recibir inmunoglobulina específica lo más precozmente posible. De no estar disponible la misma, se recomienda la profilaxis antiviral con aciclovir o valaciclovir.

Los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido tienen una mayor incidencia de Herpes zoster (HZ) (10-100 veces mayor que en la población general), especialmente en aquellos mayores de 50 años y en quienes reciben micofenolato mofetilo como parte de su esquema inmunomodulador. La reactivación en individuos previamente infectados puede ser pleomórfica, variando desde el compromiso de dermatoma único hasta la enfermedad diseminada.

Existen 2 vacunas frente al herpes zóster:

La vacuna Zostavax® (virus vivo atenuado) está actualmente discontinuada.

Shingrix® es una vacuna de subunidad viral recombinante. Emplea una glicoproteína recombinante del VVZ que contiene un adyuvante AS01B diseñada para estimular la respuesta específica de células T contra el virus. Es una vacuna altamente inmunogénica con una eficacia del 97% en prevenir reactivaciones en mayores de 50 años. Su uso en pacientes trasplantados ha sido evaluado en ensayos clínicos aleatorizados con un buen perfil de seguridad e inmunogenicidad a los 12 meses sin aumento en la tasa de rechazos de injer-

to, si bien no existen datos sobre su eficacia a largo plazo. A diferencia de la vacuna de virus vivo atenuada, se puede administrar tanto en el pre como en el post trasplante. Se recomienda su administración en un esquema de 2 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas para pacientes trasplantados mayores de 18 años y a partir de los 50 años en los pacientes con enfermedades crónicas. En aquellos que presentaron un episodio de zóster la vacuna puede ser administrada un año después a fin de prevenir episodios posteriores.

Pacientes que hayan recibido vacuna viva atenuada previo al TOS puede recibir Shingrix® post-trasplante, al menos un año después de la dosis de la vacuna viva atenuada.

Vacuna papiloma virus

Algunos estudios indican hasta 20 veces mayor riesgo de cáncer de cuello de útero, vagina, ano, pene y orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) y verrugas anogenitales en los receptores de TOS. La incidencia se incrementa con el tiempo transcurrido pos trasplante.

Actualmente, se dispone de vacunas recombinantes que contienen proteínas similares al virus, emplean como diana antigénica a la proteína L1 del virus del papiloma humano. Hay disponibles vacunas bivalentes (Cervarix), cuadrivalentes (Gardasil) y nonavalentes (Gardasil 9). Todas incluyen cobertura para los genotipos 16 y 18, considerados como los de mayor riesgo. Al ser vacunas inactivadas, se recomiendan tanto en el período pre y post-trasplante.

Un estudio realizado en 47 trasplantados adultos de 18 a 35 años con la vacuna cuadrivalente mostró una respuesta inmunológica del 52,6% (para el genotipo 18) y 63,2% (para el genotipo 16). Los factores relacionados a menor inmuno-

genicidad son la vacunación cercana al trasplante, el uso de tacrolimus con niveles altos y el trasplante pulmonar.

Se recomienda fuertemente administrar la vacuna cuavalente, nonavalente o bivalente tanto a mujeres como a varones a partir de los 9 hasta los 26 años. Se aconseja administrar la vacuna lo más tempranamente posible en los candidatos a TOS que no la hayan recibido previamente, en un esquema de tres dosis y continuar con las medidas de tamizaje de lesiones asociadas a VPH (ya sea a través de PAP y/o genotipado). Si no se hubieran vacunado antes de recibir el trasplante, entonces se recomienda vacunar pasado el período de máxima inmunosupresión con tres dosis en un esquema 0, 2 meses y 6 meses.

Luego de los 26 años y hasta los 45 años se puede plantear caso a caso, discutiendo la eficacia con los pacientes.

El acortamiento de esquemas a una o dos dosis no sería aplicable en los pacientes inmunodeprimidos por cuanto presentan menor inmunogenicidad.

Vacuna contra COVID-19

Los pacientes con enfermedades con enfermedades crónicas y los trasplantados presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones por COVID-19. Por ejemplo, los pacientes cirróticos presentan altas tasas de descompensación y mayor riesgo de muerte secundarias a infección por COVID-19.

Actualmente han sido aprobadas para su uso vacunas de diferentes plataformas: de ARNm (Pfizer-BioNtech, Moderna), vacunas inactivadas (CoronaVac del laboratorio SINO-VAC, Sinopharm, Covaxin del Laboratorio Bharat), de vector viral no replicante (Janssen, AstraZeneca o su versión producida en India: Covishield, Sputnik V) y de subunidades proteicas (Novavax y Medicago).

Diversos estudios que examinaron las respuestas a las vacunas en pacientes receptores de TOS demostraron una respuesta humoral reducida en comparación con población general.

Las tasas de seroconversión en pacientes trasplantados hepáticos que recibieron vacunas de ARN mensajero fueron significativamente más bajas que individuos sanos. La respuesta inmune estaría influenciada por la intensidad del régimen inmunosupresor (altas dosis de corticoides, micofenolato mofetilo y niveles elevados de tacrolimus). Si bien la mayoría de los estudios se enfocaron en la respuesta mediada por anticuerpos, la inmunidad celular por células T específicas también estaría comprometida. Con este antecedente se recomienda la vacunación con un esquema de dos dosis, y la administración de una dosis adicional al mes y dosis booster a partir de los 4 meses. Según la disponibilidad, pueden usarse esquemas heterólogos.

El propósito de las dosis adicionales es lograr mayor inmunogenicidad en aquellos sujetos quienes no lograrían seroconversión con el esquema inicial. Dado que aún no se ha establecido el correlato de inmunogenicidad, no se recomienda la titulación de anticuerpos fuera de estudios de investigación.

Otras vacunas

Otras vacunas inactivadas indicadas a la población general deben administrarse según el esquema de vacunación en los adultos de cada país. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en las personas con severa inmunodepresión y en el post – trasplante, por lo que los adultos quienes no hayan recibido 2 dosis de Triple Viral (SRP) deben completar la vacunación hasta 4 a 8 semanas previo al trasplante.

Las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y anti-meningocóccicas están indicadas en el paciente con asplenia funcional o anatómica y en aquellos que van a protocolo de desensibilización o en el caso de trasplante ABO incompatible.

Vacunación del viajero trasplantado

Los viajeros inmunocomprometidos presentan mayor riesgo de desarrollar problemas de salud durante o después del viaje y requieren una asesoría individualizada por un experto en enfermedades infecciosas o del viajero. Así mismo muchas personas con enfermedades crónicas pueden viajar a destinos donde es necesario cumplir con requerimientos sanitarios.

Las vacunas a virus vivos se encuentran contraindicadas en inmunocomprometidos y en el post trasplante (ej.: vacuna fiebre amarilla). Los acompañantes inmunocompetentes pueden recibir cualquier vacuna a virus vivo con excepción de la vacuna oral de la polio y la vacuna oral contra el cólera.

Los viajeros inmunocomprometidos pueden recibir las vacunas inactivadas que sean necesarias según el destino: antimeningocóccicas, anti - hepatitis A, anti - poliomielítica parenteral, anti - tifoidea parenteral, etc.

Convivientes y personal de salud

Quienes conviven con los pacientes trasplantados pueden transmitirle enfermedades infecciosas 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 las vacunas orales, dado que existe la posibilidad de transmisión al trasplantado. Es conveniente que los niños que conviven con un paciente inmunosuprimido reciban la polio inactivada.

En cuanto a la vacuna anti-rotavirus, también existe riesgo de contagio por las materias fecales del niño, por lo que es aconsejable que no le cambie los pañales las semanas siguientes luego de que el niño reciba dicha vacuna.

El personal de salud tiene contacto directo con los pacientes y puede adquirir y transmitir enfermedades. Es frecuente que concurren a trabajar con enfermedad leve que luego transmiten a los pacientes. Aproximadamente 23% del personal de salud tiene evidencia serológica de infección por influenza luego de una estación leve de influenza, pero el 59% no se dio cuenta de que la presentó y el 28% estuvo asintomático. Es así que la inmunidad del personal de salud es esencial para prevenir enfermedades en los programas de control de infecciones hospitalarias. Lamentablemente, la tasa de vacunación en ese grupo es baja. Las vacunas indicadas para quienes trabajan en una unidad de trasplante son la antiinfluenza anual, anti - hepatitis B, triple viral (SRP) demostrar haber recibido 2 dosis y anti-varicela para los susceptibles.

Vacuna	Previo al trasplante	Post - trasplante
Anti – influenza inactivada	Indicada	Indicada
Anti – influenza atenuada (intranasal)	Contraindicada	Contraindicada
Anti – neumocócica	1 dosis de PCV13 + 1 dosis de PPSV23 a las 8 semanas 1 dosis de PCV15 + 1 dosis de PPSV23 a las 8 semanas 1 dosis de PCV20 Refuerzo de PPSV23 a los 5 años	1 dosis de PCV13 + 1 dosis de PPSV23 a las 8 semanas 1 dosis de PCV15 + 1 dosis de PPSV23 a las 8 semanas 1 dosis de PCV20 Refuerzo de PPSV23 a los 5 años
Anti – Hepatitis B	Indicada	Indicada
Anti – Hepatitis A	Indicada según riesgo	Indicada según riesgo
Varicela	Indicada en susceptibles	Contraindicada
Anti – Varicela Zoster recombinante	Indicada	Indicada
Doble bacteriana (dT) o Triple Bacteriana acelular (Tdap)	Indicada	Indicada
Fiebre amarilla	Indicada si factores de riesgo epidemiológicos y/o requerimiento por viaje. Contraindicada en hepatopatía severa.	Contraindicada
Anti-SARS CoV-2	Indicada	Indicada
Anti- <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B Anti – meningocócicas (serogrupos A, C, W-135, Y) (serogrupo B)	Indicada en caso de asplenia anatómica funcional/anatómica	Indicada en caso de asplenia funcional/anatómica, protocolo de desensibilización por incompatibilidad ABO
Virus del papiloma Humano	Indicada a partir de los 9 hasta los 26 años, esquema de 3 dosis	Indicada a partir de los 9 años preferiblemente hasta los 26 años, esquema de 3 dosis

PPSV 23: vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente

PCV 13: vacuna antineumocócica conjugada 13 valente

PCV 15: vacuna antineumocócica conjugada 15 valente

PCV 20: vacuna antineumocócica conjugada 20 valente

Trasplantados de precursores hematopoyéticos (TPH)

R. Rabagliati

El régimen de acondicionamiento pretrasplante produce la ablación de los componentes inmunohematológicos del hospedero y lo prepara para la recepción de los precursores hematopoyéticos para la formación de la nueva médula ósea.

En el hospedero se produce una disfunción inmunológica prolongada, que persiste más allá de un año. Se destaca la pérdida de la memoria inmunológica, ya sea la adquirida por exposición a patógenos por enfermedad o por inmunizaciones acumuladas durante la vida. La repoblación del sistema inmune depende del apropiado anidamiento, proliferación, maduración y diferenciación de las células infundidas del donante. La recuperación de los linfocitos es un proceso prolongado que se encuentra influido por la cantidad de precursores linfoides incluidos en el injerto.

Los títulos de anticuerpos de enfermedades inmunoprevenibles (tétanos, polio, sarampión, rubéola, parotiditis) declinan progresivamente en el período de 1 a 10 años después de trasplante autólogo o alogénico si el receptor no es revacunado, por lo cual la revacunación es necesaria para todos los TPH. El 100% de los receptores de trasplante alogénico no tienen niveles protectores de anticuerpos contra tétanos y polio, 90% no tienen niveles protectores contra neumococo luego de dos años post trasplante y el 60 al 75% para difteria y *Haemophilus influenzae*-b al año post TPH alogénico. En el trasplante alogénico, el 20 a 50% de los receptores no tienen valores protectores al año.

Una situación muy particular del TPH es la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) que se manifiesta como un trastorno multiorgánico, asociado con inmunodeficiencia prolongada de etiología múltiple y asplenia funcional y que frecuentemente requiere el uso de inmunosupresores. Todo ello tiene implicancias sobre la indicación de vacunas en este periodo y contraindica el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes con EICH activo.

La pandemia COVID-19 ha generado importante morbilidad en los TPH. En ausencia de inmunidad previa, en receptores y donantes, la vacunación ha sido la única estrategia con la que se ha intentado evitar las complicaciones de esta infección, sin embargo, la respuesta inmunitaria deficiente producto del trasplante o la EICH ha generado mayores desafíos en este grupo de pacientes.

Las estrategias de inmunización para estos enfermos incluyen:

- Vacunas al receptor del trasplante.
- Vacunas al donante.
- 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 post-trasplante. La respuesta a vacunas está significativamente reducida durante el periodo inicial que sigue al trasplante, etapa que coincide con el mayor riesgo de infecciones. Ante estos desafíos se ha buscado identificar la mejor estrategia y momento más precoz para lograr recuperar la inmunidad específica de las enfermedades inmunoprevenibles.

Si bien existen diferencias de compromiso del sistema inmune entre los distintos tipos de TPH, las recomendaciones existentes no diferencian específicamente el esquema según el TPH recibido. Se ha sugerido medir el recuento de linfocitos T CD4+ para definir el momento de inicio de la vacunación con el fin de asegurar una mejor respuesta, sin embargo parece poco práctico por lo que se prefiere continuar con esquemas de vacunación según temporalidad post trasplante.

Los TPH deben recibir vacunas anti tétanos, difteria, *B. pertussis*, poliomielitis, hepatitis B, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*–b (Hib), influenza, COVID-19 y adicionalmente puede considerarse meningococo, hepatitis A y papiloma humano (VPH). De manera posterior, cumplidos ciertos requisitos, las vacunas vivas como varicela, sarampión, rubeola y parotiditis.

Difteria–tétanos – *B. pertussis*

5

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 *B. pertussis* la formulación DTPa logra mejor inmunogenicidad pero genera más reactividad local, aunque es poco frecuente en TPH. Sin embargo, por disponibilidad suele usarse dTpa con más frecuencia.

La recomendación es administrar ya sea dTpa o DTPa a todos los pacientes post TPH a partir del sexto mes, con frecuencias mensuales o bimensuales las primeras 3 dosis, en caso de solo disponer de dTap incluir refuerzo a los 18 meses. Alternativamente, la segunda dosis en adelante puede ser DT o dT. Posteriormente se debe administrar un refuerzo cada 10 años.

Poliomielitis

Existen estudios que demuestran la efectividad y seguridad de la vacuna inactivada contra la poliomyelitis en pacientes post TPH, con la misma inmunogenicidad cuando se administra a los 6 o a los 18 meses. Por lo tanto, es preferible iniciar al sexto mes, algunos señalan que podría iniciarse a partir del tercer mes, repetir mensual o bimensualmente las primeras 3 dosis, la necesidad de refuerzo a los 18 meses no se ha considerado en las recomendaciones basadas en opiniones de expertos más recientes.

Hepatitis B

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

La vacuna puede iniciarse a partir del sexto mes, se indica un total de 3 dosis y es posible verificar la inmunidad midiendo los anticuerpos anti-antígeno de superficie, en caso de no alcanzar el nivel ≥ 10 mIU/ml se puede repetir esquema de vacunación con dosis estándar o doble dosis.

Es posible utilizar vacuna que incluye hepatitis B más hepatitis A en esquema de 3 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 alogénico vs. autó-

logos (12.20 vs. 4.60/1000 trasplantes) y con y sin EICH (18.85 vs. 8.25/1000).

Existen dos vacunas contra el neumococo, la conjugada y la polisacárida. Por años la indicación fue la vacuna polisacárida 23 valente al año post TPH. Sin embargo, en consideración de la estimulación de anticuerpos dependientes de linfocitos T, la vacuna conjugada resulta especialmente inmunogénica en el escenario de reconstitución inmune incompleta. Por lo tanto, si bien existen pocos datos en población adulta, en diferentes centros se ha incorporado la estrategia de iniciar inmunización precoz con vacuna conjugada para las tres primeras dosis y una cuarta dosis polisacárida al año, basado en que se ha demostrado que la dosis de vacuna polisacárida 23-valente aumenta la cobertura de serotipos de neumococo. Se puede considerar una cuarta dosis de conjugada al año en pacientes con EICH crónica.

En relación con la oportunidad de la primera dosis de vacuna conjugada en los centros que incorporan su uso, se inicia entre 3 y 6 meses post TPH en base a estudios que avalan el inicio precoz con vacuna conjugada, a partir del tercer mes, en vista de la similar inmunogenicidad que la obtenida al vacunar a partir del noveno mes, 79% vs. 82%.

Completada la serie de vacuna conjugada se debe administrar una dosis de polisacárida. El beneficio de dosis de refuerzo después del año es desconocido.

Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

La vacuna está indicada en todos los pacientes. Existen datos que demuestran la inmunogenicidad de la vacuna conjugada. Corresponde administrar 3 dosis a partir del sexto mes.

Virus de Influenza

Los TPH presentan alto riesgo de complicaciones asociadas a influenza: un tercio de los casos presenta infección del tracto respiratorio inferior con mortalidades de 28 a 45%. La respuesta a la vacuna es mediada por la generación de anticuerpos neutralizantes y respuesta citotóxica específica CD4 y CD8. Se recomienda iniciar la inmunización con vacuna anti-influenza inactivada a partir de los 6 meses post TPH y repetir su administración cada año. Si la influenza empieza a circular antes de los 6 meses post TPH, puede adelantarse su administración a partir del 4to mes post TPH. En el caso que hubiese sido vacunado entre los 4 y 6 meses post trasplante podría administrarse una segunda dosis separada por 4 semanas. La eficacia clínica de la vacuna se ha estimado en 80%. Según estudios publicados, la dosis alta sería más inmunogénica que la estándar pero con mayor reacción local, sin embargo, la recomendación actual es usar las dosis habituales recomendadas en la población general.

Administrar la vacuna anti-influenza en el pretrasplante al receptor permite mantener más elevados los niveles de anticuerpos durante los 180 días post trasplante, que cuando se administra la vacuna al donante. Por ello, se puede considerar su uso en la fase pretrasplante.

Virus de la Varicela zoster

La inmunidad a varicela zóster se pierde post TPH resultando 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 post TPH, en quienes se recomienda considerar después de los 24 meses, sin EICH activo y que no esté

recibiendo inmunosupresores. En adultos, en ausencia de información clara para sustentar recomendación a pacientes, se debe asegurar la vacunación de su entorno en caso de que se identifique algún susceptible. La recomendación más reciente de la IDSA 2013 incluyen su prescripción en adultos seronegativos cumplidas las condiciones enumeradas más arriba a recibir 2 dosis a partir del mes 24 post TPH.

En cuanto a prevención de zoster, la vacuna viva contra zoster no está recomendada en TPH. Solamente se cuenta con publicaciones, con pequeño número de participantes, de seguridad y efectividad de vacuna zoster recombinante en receptores de TPH autólogo, que otorgan evidencia para su uso en este grupo, pero no hay información para avalar aun la recomendación de vacuna zoster recombinante en TPH alogénico.

Neisseria meningitidis

Se estima que la vacuna conjugada contra el meningococo debe generar respuestas inmunogénicas más estables que la polisacárida aunque no hay estudios comparativos entre ambas. Existen datos que avalan el uso de vacuna meningocócica C conjugada en niños receptores de TPH, no así para adultos. En la literatura las recomendaciones son variadas, desde incluir a todos o limitar su indicación hasta los 18 años. La recomendación es que es posible incorporarla en el calendario con dos dosis de vacuna meningocócica conjugada a partir del sexto mes, incluyendo la opción de la tetravalente (MenACWY) y serogrupo B (MenB), especialmente en pacientes con TPH con condiciones concomitantes como asplenia, que reciben eculizumab, viajes a zonas endémicas o brotes epidémicos.

Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Esta infección produce morbilidad grave y mortalidad en TPH. La información publicada aun es escasa para establecer recomendaciones específicas en este grupo, pero sin duda deben ser incluidos en los calendarios quedando por definir el mejor momento post TPH, los refuerzos necesarios y el tipo de vacuna a recomendar.

Dependiendo de la situación epidemiológica debería ser de las primeras vacunas a incluir y sus refuerzos deben pretender lograr la mantención de la mejor respuesta inmune que logren generar.

Entre los datos publicados cabe destacar la generación de respuesta inmune y su mantención en el tiempo luego de 3 dosis de vacuna de ARNm administrada en el plazo de 9 meses. De acuerdo con el recientemente publicado consenso español, la vacunación podría iniciarse entre 3 y 6 meses post-

TPH teniendo presente la carga de COVID en la comunidad e iniciando más precozmente en TPH autólogo que alogénico.

Los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) recomiendan que con vacunas ARNm la serie inicial debe incluir 3 dosis administradas días 0, 21 y 4 semanas después de la 2ª dosis, luego un 1er refuerzo a los 3 meses de la 3ª dosis y un 2º refuerzo a los 4 meses de la 4ª dosis.

En general el riesgo de EICH o activación inmune asociada a la vacuna no ha sido definido.

También se ha reportado vacunar a donante y receptor previo al TPH, como una estrategia con resultados favorables. En una serie de pacientes hematológicos que incluía 26% de TPH alogénico, se observó que los casos infección entre los vacunados era en aquellos que no tenían anticuerpos circu-

lantes 3 a 6 semanas después de haber recibido 2 dosis de vacuna. Sin embargo, no a la fecha no está recomendada la medición de anticuerpos dado las limitaciones del conocimiento sobre su interpretación.

Hepatitis A

Considerando la prevalencia de hepatitis A puede incluirse en el esquema de vacunación 2 dosis de vacuna de hepatitis A desde el sexto mes. Sin embargo, se debe tener presente que la disminución de anticuerpos en el receptor de TPH alogénico se observa a los 48 meses, por lo que se puede posponer el inicio de su indicación.

Virus papiloma Humano

Debe considerarse su inclusión teniendo en cuenta los beneficios de prevenir infección y posterior desarrollo de cáncer, puede iniciarse el esquema de vacunación con las dosis estándar a partir del sexto mes post TPH tanto en hombres como mujeres, sin poder señalarse con certeza un límite de edad para su indicación, al menos en individuos inmunocompetentes la FDA ha aprobado su uso hasta los 45 años.

Rabia

La vacuna anti-rábica también puede ser usada; sin embargo, si la indicación es pre-exposición debería ser después de 12 a 24 meses post TPH.

Sarampión, rubeola y parotiditis

Deben recibirla aquellos seronegativos para sarampión. Pero en consideración que se trata de una vacuna viva, sólo debe administrarse después de haber logrado la inmunorrecons-

titución post-trasplante, por lo que habitualmente se recomienda 2 dosis después de los 24 meses, en ausencia de enfermedad injerto contra hospedero y sin estar usando inmunosupresores. Sin embargo, se debe destacar, que existe un estudio realizado durante un brote epidémico de sarampión en Brasil, en el cual se administró esta vacuna entre 9 y 18 meses post-TPH, inclusive en pacientes bajo terapia inmunosupresora. Se observaron efectos adversos leves e inmunogenicidad disminuida en aquellos que se encontraban recibiendo inmunosupresores, pero se logró seroconversión en los susceptibles. En base a este estudio es posible considerar anticipar la vacuna en algunos pacientes en situación de brote epidémico.

Fiebre amarilla

Existe poca información, eventualmente podría administrarse por viaje o residencia en área endémica, pero no antes de los 24 meses post trasplante, 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 viva. Estas vacunas no deben administrarse en ningún momento post-trasplante.

Esquema del calendario de dosis de vacunas recomendadas post TPH

	Meses post TPH													
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	18	24	
dTpa				x		x		x				x		
Poliomielitis inactivada				x		x		x						
Hepatitis A ¹				x						x				
Hepatitis B				x	x					x				
<i>S pneumoniae</i> ²	x		x		x					x				
<i>H influenza</i>				x		x		x						
<i>N meningitidis</i> ³				x		x								
<i>Influenza</i> ⁴				x										
COVID-19 ⁵	x	x			x				x					
Papiloma humano ⁶										x	x	x		
Varicela ⁷													x	
Sarampión-Rubeola-Parotiditis ⁸													x	

1. Hepatitis A. Considerar según factores de riesgo individuales y prevalencia en cada país.
2. Vacuna antineumocócica ³ primeras dosis conjugada, 4^a dosis polisacárida.
3. Meningococo considerar en pacientes con asplenia, que reciben eculizumab, viajes a zonas endémicas o brotes epidémicos. Administrar dos dosis y refuerzos cada 5 años en caso de asplenia
4. Influenza considerar 1 dosis pretrasplante. Reiniciar a los 6 meses post trasplante y continuar vacunación anual.
5. COVID-19, vacunas ARNm la serie inicial que debe in-

cluir 3 dosis administradas días 0, 21 y 4 semanas después de la 2da dosis, luego 1er refuerzo a los 3 meses de la 3ª dosis y 2do refuerzo a los 4 meses de la 4ª dosis. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>

6. Papiloma humano. Tres dosis a hombres y mujeres (0, 1 y 6 meses)
7. Varicela. Considerar administrar vacuna antivariela en pacientes seronegativos, sin inmunosupresores y sin EICH a los 24 meses post trasplante. Se debe tener precaución dado que es vacuna viva atenuada.
8. Sarampión, rubéola y paperas. Considerar partir de los 24 meses post TPH en seronegativos, sin inmunosupresores y sin EICH. Se debe tener precaución dado que es vacuna viva atenuada.

Vacunas al donante

Esta estrategia favorece la transmisión de inmunidad al receptor y la respuesta del receptor ante la revacunación. Está demostrada para: toxoide tetánico, neumococo y Hib conjugada; sin embargo, no existen recomendaciones claramente consensuadas. Podría considerarse también COVID-19.

Vacunas al grupo familiar y contactos cercanos

Siempre se debe considerar la vacuna contra la influenza estacional y COVID-19. En aquellos susceptibles varicela, sarampión, rubéola y parotiditis.

En caso de existir en el grupo familiar o contactos cercanos indicación de vacunación polio, la vacuna oral debe evitarse privilegiando la vacuna polio inactivada. Otra opción es evitar el contacto las cuatro semanas siguientes entre quien

recibe la vacuna polio oral y el paciente TPH. También debe evitarse el contacto por el mismo periodo de tiempo entre quien recibe vacuna de rotavirus y el paciente post trasplante.

Siempre se debe considerar la vacuna contra la influenza estacional y COVID-19. En aquellos susceptibles varicela, sarampión, rubéola y parotiditis.

En caso de existir en el grupo familiar o contactos cercanos indicación de vacunación polio, la vacuna oral debe evitarse privilegiando la vacuna polio inactivada. Otra opción es evitar el contacto las cuatro semanas siguientes entre quien recibe la vacuna polio oral y el paciente TPH. También debe evitarse el contacto por el mismo periodo de tiempo entre quien recibe vacuna de rotavirus y el paciente post trasplante.

Asplenia

J. V. Osorio

El bazo es el mayor órgano linfático y cumple funciones de filtro fagocítico y de producción de anticuerpos; por tanto, su ausencia congénita, quirúrgica o funcional, condiciona déficit en la generación de inmunoglobulinas e incremento en la morbimortalidad relacionada con enfermedades infecciosas, especialmente por bacterias encapsuladas. El papel del bazo en la respuesta inmune frente a agentes encapsulados se hace evidente por la reducción de las células B de memoria de los isotipos Ig M e IgG tras la remoción del órgano, así como de los macrófagos presentes en su tejido, encargados de facilitar la opsonización de partículas cubiertas con IgG, lo cual se traduce en incapacidad para responder adecuadamente a las infecciones producidas principalmente por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, ya que su cápsula les permite evadir la fagocitosis y la lisis mediada por complemento.

S. pneumoniae es el microorganismo más frecuente, hasta en 90% de los casos de sepsis; sin embargo, no se ha documentado un serotipo predominante. *H. influenzae* tipo b es el serotipo más virulento y previo a la inmunización de rutina, era responsable de 80% de las infecciones invasivas por *H. influenzae*. Los individuos hipoesplénicos tienen mayor riesgo de presentar infecciones invasivas por este microorganismo, aunque en menor proporción que pneumococo. Como agentes causantes de sepsis catastrófica en el paciente esplenectomizado también se cuentan en un pequeño porcentaje *Salmonella* sp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Capnocytophaga canimorsus*.

Existe una amplia variedad de enfermedades que cursan con hipoesplenismo o asplenia, de índole congénito, gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal), hepático (hepatopatía alcohólica), oncohematológico (desórdenes mieloproliferativos), autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), infeccioso (VIH), iatrogénico (esplenectomía), vascular (trombosis o embolización de vasos esplénicos) y misceláneas (amiloidosis).

En Estados Unidos, cerca de 25.000 personas son llevadas a esplenectomía electiva o de urgencia cada año. El riesgo de sepsis catastrófica (septicemia severa y meningitis) y de muerte por esta causa en el paciente esplenectomizado puede ser hasta 50 y 600 veces más alto respectivamente, que en la población general. En Corea del Sur se realizó un estudio utilizando una base de datos nacional para determinar la incidencia y el riesgo relativo (RR) de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en pacientes con diagnóstico de asplenia/hiposplenismo entre 2009 y 2018. Identificaron 57 casos de ENI entre 21.376 pacientes con 82.748 años-persona de exposición. La incidencia acumulada de ENI a los 8 años fue del 0,5%. El 45,6% de las infecciones ocurrieron dentro de los dos años después del diagnóstico de asplenia/hipoesplenismo. y el RR de ENI fue 32 veces mayor que en la población general (IC 95 %, 21,7–47,0).

En un análisis de 19680 pacientes esplenectomizados de 78 estudios con un periodo de seguimiento promedio de 7 años, la prevalencia de infecciones invasivas fue 3.2%, similar entre niños y adultos, pero con mayor mortalidad en los primeros. Pese a que muchas infecciones ocurren en los dos primeros años postesplenectomía, permanece algún grado de riesgo a lo largo de la vida, que se ha estimado en 5%,

con casos reportados de infección fulminante hasta 20 años después de la cirugía. Para reducir este impacto deletéreo se han utilizado estrategias de prevención de sepsis catastrófica basadas en:

- Profilaxis antibiótica.
- Autoadministración de antibióticos y consulta temprana a los servicios de salud en caso de fiebre y síntomas asociados como mialgias, náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal.
- Vacunación.

Vacuna contra *Streptococcus pneumoniae*

Un estudio prospectivo encontró que los pacientes esplenectomizados por linfoma de Hodgkin, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune y trauma tenían respuestas de anticuerpos comparables frente a la vacunación neumocócica. En contraste, otro estudio mostró que los pacientes esplenectomizados debido a trauma tenían títulos de IgM e IgG significativamente más altos en comparación con aquellos que fueron esplenectomizados por neoplasias hematológicas. Las vacunas disponibles para ser utilizadas en los pacientes a riesgo de infección invasiva por pneumococo son la polisacárida 23-valente (PPV23), la 13-valente conjugada (PCV13), la 15-valente conjugada (PCV15) y la 20-valente conjugada (PCV20). No hay estudios que comparen la eficacia de estas vacunas en la población de pacientes asplénicos. Sin embargo, varios investigadores han evaluado la respuesta de anticuerpos IgG específicos para los serotipos de *S. pneumoniae* en pacientes asplénicos que recibieron inmunización con PPV23 y la vacuna conjugada (PCV7, PCV13). Los pacientes que recibieron dos o más dosis de PPSV23 antes de la PCV7

tuvieron niveles de anticuerpos IgG significativamente más bajos para serotipos 9V y 19F que quienes no recibieron PPSV23 anteriormente. En un estudio realizado en Suecia con la intención adicional de evaluar la adherencia a las guías de vacunación en los pacientes esplenectomizados, se incluyeron 79 individuos con mediana de edad de 61.5 años al momento de la esplenectomía; 81% recibieron vacuna pneumocócica, 51,9% contra *Haemophilus influenzae* tipo b y 22,8% fueron vacunados contra meningococo. Se observaron elevados niveles de anticuerpos contra serotipos específicos en el grupo previamente vacunado con PPV23, más pronunciados aun en el grupo que había recibido PCV13. Los datos obtenidos de este estudio sugieren que la PCV13 es inmunogénica para los serotipos 1, 3, 4, 5, 7F, 18C, 19A, 19F y 23F si se utiliza como “booster” en pacientes asplénicos previamente vacunados con PPV23.

En otro estudio retrospectivo de adherencia a guías de vacunación del paciente esplenectomizado desarrollado en 100 pacientes de Leicester, Reino Unido, se observó que al 95 % se les administró una vacuna anual contra la influenza y 84 % de los pacientes elegibles recibieron una vacuna anti-pneumocócica de refuerzo cada cinco años. Ochenta y nueve fueron tratados con profilaxis antibiótica a largo plazo y 20 pacientes tuvieron un suministro de emergencia de antibióticos, resaltando la importancia de mejorar la adherencia a las estrategias en la población susceptible.

Se sabe que cerca del 50% de las infecciones relacionadas con sepsis catastrófica en adultos inmunocomprometidos son producidas por serotipos de pneumococo contenidos en la vacuna conjugada; sin embargo, 21% adicional estarían relacionadas con serotipos presentes únicamente en la vacuna

polisacárida. Un estudio retrospectivo sobre enfermedad invasora por pneumococo que incluyó 169 adultos de Bogotá, Colombia, encontró que la proporción de los serotipos causantes de infección incluidos en PCV 13 y PPV23 en el período 2015-2017 fue de 51,3% y 58,8%, respectivamente; destacando el aumento de los serotipos 3 y 19A en el último período de estudio, información que fue corroborada por los datos de la vigilancia nacional de 2019 con 29% y 37% respectivamente para estos serotipos. Solo de 18 pacientes se obtuvo información acerca de historial de vacunación frente a pneumococo. 16 pacientes no fueron vacunados y 2 recibieron PPV23.

Por lo antes expuesto, actualmente se recomienda que las personas con condiciones de riesgo por inmunosupresión reciban los dos tipos de vacuna según los esquemas establecidos, puesto que pese a la mayor capacidad inmunogénica de la vacuna conjugada, existe una importante proporción de infecciones invasivas producidas por serotipos no incluidos en esta, comprendidos en la PPV23. Sin embargo, la eficacia clínica de la vacunación ha resultado más difícil de determinar. Un estudio de cohortes encontró que la vacunación con PPV23 no disminuyó el riesgo de muerte. El estudio incluyó a 879 pacientes esplenectomizados por diferentes motivos, donde 132 de ellos recibieron PPV23. Otra cohorte concluyó que la causa de la esplenectomía fue el predictor más importante de mortalidad y generación de anticuerpos como respuesta a la vacunación antineumocócica.

Actualmente se recomienda en los adultos > 19 años con inmunocompromiso por asplenia funcional o anatómica, fístula de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares que no hayan recibido ninguna de estas vacunas, ya sea la aplicación inicial únicamente de PCV20 o de una dosis de PCV13

o PCV15, seguida al menos 8 semanas después por una dosis de PPV23. La segunda dosis de PPV23 se administrará 5 años después de la primera para personas de 19 a 64 años y a los 65 años (o después), solamente una dosis adicional, si han transcurrido al menos 5 años de la última dosis (hasta 3 dosis de PPV23).

No hay contraindicación para recibir la vacuna PPV23 en el embarazo, si la gestante debe hacerlo.

Por otra parte, en el caso de que la dosis inicial haya sido de la vacuna polisacárida, se aconseja la administración de la dosis de PCV13, PCV15 o PCV20, al menos un año después de ésta.

La inmunización de estos pacientes sigue unos principios esenciales. En los casos de remoción quirúrgica del bazo, la primera dosis de la vacuna debe ser aplicada de ser posible dos semanas antes del procedimiento o en esplenectomía de urgencia, dos semanas después.

5

Haemophilus influenzae tipo b

Antes de la introducción de la vacuna, *H. influenzae tipo b* (Hib) era el principal agente causante de meningitis bacteriana en niños de Estados Unidos, Suecia, Islandia, Holanda y Reino Unido, con una tasa de mortalidad que iba de 5-10% en países de altos ingresos, hasta 28% en África. Adicional a su estímulo sobre el sistema inmunológico, la vacuna conjugada contra Hib tiene un gran impacto sobre el estado de portador nasofaríngeo, con lo cual se consigue interrumpir la cadena de transmisión entre niños y adultos susceptibles, reduciendo de esta manera la infección incluso en la población no inmunizada (inmunidad colectiva). De esta manera, la incidencia de meningitis por Hib se ha reducido en más de 90%

en países con programas bien estructurados de inmunización con coberturas altas y sostenidas.

Debido al riesgo de infección invasora por encapsulados, en los pacientes hipoesplénicos o asplénicos también se recomienda inmunización con la vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo b. Esta vacuna les 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 2 semanas antes) y de la disponibilidad para la determinación de anticuerpos.

Vacuna antimeningocócica

En el mundo se reportan anualmente cerca de 1.2 millones de casos de infección invasiva por meningococo, con una tasa de letalidad que alcanza el 15% en la población general y hasta 70% en pacientes asplénicos. Tradicionalmente en Arabia Saudita y países de África Subsahariana (cinturón de la meningitis) los serotipos de meningococo predominantes han sido A y W135. En Latinoamérica esta enfermedad se considera endémica y su incidencia anual es usualmente inferior a un caso por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, en los últimos 20 años se han registrado epidemias relacionadas con los serogrupos B y C, siendo el primero actualmente más frecuente en Uruguay, Chile, Argentina, Paraguay, Bolivia y Colombia; mientras que en el sureste de Brasil predomina el serogrupo C.

En los últimos años se ha observado la emergencia del serogrupo W en los países del Cono Sur, así como del Y en Colombia y Venezuela. Tomando en consideración el perfil epidemiológico local, las personas con asplenia deben recibir

un esquema de dos dosis de vacuna recombinante contra el meningococo serotipo B con un refuerzo al año de terminada la serie y ser revacunados cada 2-3 años, con el fin de ofrecer protección frente a la enfermedad invasiva por este serogrupo. Del mismo modo, deben contar con dos dosis de la vacuna conjugada ACWY, separadas una de la otra al menos dos meses, con un refuerzo al año de terminada la serie y ser revacunados cada 2-3 años. Se recomienda que las vacunas ACWY y la recombinante B no sean administradas concomitantemente hasta tener más datos de compatibilidad. Por el momento se recomienda administrarlas separadas dos semanas.

Vacuna contra influenza

Por el riesgo de complicaciones con infecciones bacterianas secundarias, se recomienda la vacunación anual contra influenza inactivada o recombinante en pacientes asplénicos. Sin embargo, la vacuna con virus vivos se encuentra contraindicada.

Otras vacunas

Otras vacunas en el paciente adulto con asplenia como tétanos-difteria-tosferina acelular; varicela, zoster, sarampión-rubéola-papera, virus de papiloma humano en menores de 26 años; hepatitis A y B, deberán administrarse siguiendo los criterios de universalidad o susceptibilidad, según sea el caso.

La ausencia o alteración funcional del bazo también puede aumentar el riesgo de ser infectado por SARS-CoV-2 o sufrir un curso más severo de COVID-19. Al respecto, un gran estudio de cohorte basado en registros evaluó la mortalidad por COVID-19 y encontró que la asplenia tiene un riesgo de mortalidad comparable al de otras condiciones reconocidas,



como hipertensión, enfermedad respiratoria, enfermedad cardíaca o renal crónica, cuando se empareja por edad y sexo. Por esto, los pacientes esplenectomizados o con una función del bazo reducida deben incluirse en los programas de priorización de vacunas contra COVID-19.

Inmunizaciones en pacientes oncológicos

M. E. Gutiérrez

Introducción.

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 debieran ser administradas antes del inicio de la quimioterapia, de la terapia

con otras drogas inmunosupresoras y antes de radioterapia o esplenectomía; siempre que esto sea posible.

Las vacunas inactivadas son seguras; sin embargo, para que alcancen la mayor eficacia deben idealmente ser administradas hasta catorce días antes del inicio de la quimioterapia o tres meses luego de los ciclos de quimioterapia. Debe destacarse que el inicio del tratamiento quimioterápico no debe ser retrasado para administrar vacunas. Cuando se usan anticuerpos anti linfocitos 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 (seis meses, si se utilizaron anticuerpos anti linfocitos 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. La respuesta a la vacuna varía dependiendo del tipo de cáncer y se estima en un 66% para cáncer de mama y 78% para cáncer de pulmón. Estos valores son similares a los encontrados en la población general, y mucho mayores que los observados en pacientes con malignidades hematológicas.

De las presentaciones disponibles, deben utilizarse las vacunas inactivadas. Están contraindicadas las vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas no pueden causar influenza, dada la no patogenicidad del virus inactivado; por consiguiente no representan riesgo para pacientes inmunocomprometidos. Se debe administrar una dosis anual, y el tiempo óptimo de

aplicación se debe determinar tomando en cuenta el inicio de la temporada de influenza y el de la quimioterapia. Idealmente más de 14 días previos al inicio de la quimioterapia o 3 meses después de su finalización. Si estos plazos no se pueden cumplir, dado que la vacuna se aplica durante períodos específicos cada año, se administrará de todos modos sabiendo que la eficacia será menor. Debe asegurarse la vacunación de los contactos cercanos de estos pacientes y del personal de salud que los atiende.

Para mejorar la inmunogenicidad de la vacunación contra influenza se han intentado nuevas estrategias tales como el uso de dosis más altas o la adición de adyuvantes. Se han observado resultados positivos en pacientes de 65 años y más; sin embargo la evidencia es escasa aún con respecto al uso de estas formulaciones en pacientes con cáncer.

5

Vacunas antineumocócicas: Los pacientes con inmunosupresión secundaria a quimioterapia son más susceptibles a desarrollar infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. La administración de vacunas antineumocócicas debe evitarse durante ciclos de quimioterapia por la pobre respuesta inmunogénica anticipable. Idealmente, la vacuna debería aplicarse antes de que el paciente inicie el tratamiento.

Ambos tipos de vacunas disponibles son inactivadas: la que incluye 23 polisacáridos capsulares neumocócicos purificados (PPSV23) y las que incluyen 13, 15 o 20 serotipos del neumococo conjugados con una toxina diftérica no tóxica.

Aquellos pacientes que no hayan recibido una dosis previa de PCV 13 o PPSV23, deben recibir primero una dosis de PCV 13, seguida de una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas

después. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 cinco años después de la primera. A los pacientes que previamente hayan recibido una o más dosis de PPSV23 se les debe administrar una dosis de PCV13 un año después de la última dosis de PPSV23.

Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 cinco años después de la primera. Además, aquellos pacientes que recibieron PPSV23 antes de los 65 años, deben recibir otra dosis a esta edad.

En 2021 fueron aprobadas por la FDA las vacunas conjugadas PCV 15 y PCV 20. En pacientes con cáncer de 19 años en adelante, que no han recibido nunca una vacuna conjugada; se recomienda administrar una dosis de PCV 20 o una dosis de PCV 15, seguida de una dosis de PPSV23, al menos un año después. Se puede considerar un intervalo mínimo de 8 semanas en pacientes oncológicos.

Vacuna contra Difteria, tétanos y pertussis (Td/Tdap):

Contienen toxinas y subunidades bacterianas tratadas químicamente. En los pacientes con cáncer se debe evaluar el estatus de vacunación y ofrecer la protección que esté indicada.

La evaluación de la evidencia serológica de inmunidad en pacientes con cáncer ha demostrado una disminución de la inmunidad para estas enfermedades después de la quimioterapia. Se debe considerar vacunación con Tdap en pacientes que han completado quimioterapia debido al aumento que se ha observado en los casos de tosferina.

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 Herpes Zoster: La incidencia de herpes zoster en pacientes oncológicos es considerablemente mayor que en la población general. Aunque se espera que estos pacientes mantengan una inmunidad residual al virus varicela-zoster debido a la infección crónica latente; esta los protege contra varicela, pero la protección es incompleta contra zoster. La magnitud del riesgo se relaciona con la naturaleza del cáncer y el tipo de tratamiento. Además, el herpes zoster puede ser más severo, más extenso, su duración más prolongada e incluso con la posibilidad de diseminación visceral y complicaciones potencialmente fatales como neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser vacunados antes de la inmunosupresión. De otra forma, se debe considerar programar la vacunación cuando es más factible que la respuesta inmune sea más robusta (ej., durante períodos de menor inmunosupresión, remisión o enfermedad estable)

- Vacuna de virus vivos atenuados: Esta vacuna está contraindicada en los pacientes oncológicos, una vez iniciado el tratamiento. Sin embargo, ellos podrían recibir esta vacuna mientras su inmunidad está intacta; entre 2 a 4 semanas antes del inicio de la quimioterapia.
- Vacuna recombinante contra zoster (RZV): Desde 2021, la FDA amplió la indicación de esta vacuna para incluir adultos de 18 años y más, que están o estarán en mayor riesgo de herpes zoster por inmunodeficiencia o inmunosupresión causada por enfermedad conocida o tratamiento. Es la primera vacuna contra zoster aprobada para su uso en personas inmunocomprometidas. Se recomiendan 2

dosis de RZV independientemente de si el paciente tiene historia previa de zoster o de haber recibido la vacuna zoster de virus vivos. El intervalo entre dosis debe ser 2 a 6 meses. En casos en los que el paciente se beneficie con un esquema de vacunación más corto, la segunda dosis puede aplicarse entre 1 a 2 meses después de la primera. Si la segunda dosis se aplicó antes de 4 semanas, otra dosis se debe repetir al menos 4 semanas después de la dosis que se dio muy temprano. No hace falta reiniciar la serie de vacunas si han transcurrido más de 6 meses desde la primera dosis.

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 ésta. En ciertas circunstancias, puede considerarse la vacunación de personas entre 27 a 45 años de edad que no hayan sido adecuadamente vacunadas y pueden estar en riesgo de nuevas infecciones. Las 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 sólo deben recibir la vacuna inactivada.

Vacunas contra SARS-CoV-2: Las personas inmunocomprometidas, como aquellas con cáncer activo o recibiendo quimioterapia, están en un riesgo aumentado de presentar COVID-19 grave. Las vacunas mencionadas en este capítulo no son de virus vivos, con lo cual su administración es segura en este grupo de pacientes. Por ello, se recomienda la vacunación de estos pacientes y sus contactos cercanos.

De ser posible, deberían completar su vacunación al menos 2 semanas antes de comenzar quimioterapia, para optimizar la respuesta inmune. Aunque las respuestas serológicas a las vacunas pueden verse afectadas en pacientes oncológicos recibiendo tratamiento, aún así se recomienda la vacunación en ellos puesto que puede proveer protección parcial, incluyendo inmunidad celular inducida por vacuna. Los pacientes oncológicos pueden ser elegibles para recibir profilaxis pre o post-exposición con anticuerpos monoclonales anti SARS-CoV-2, y ello no requiere retrasar la vacunación.

La administración de tixagevimab/cilgavimab como profilaxis pre-exposición debe diferirse al menos 2 semanas luego de recibir una dosis de vacuna COVID-19, 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, así como de los macrófagos presentes en su tejido, encargados de facilitar la opsonización de partículas cubiertas con IgG, lo cual se traduce en incapacidad para responder adecuadamente a las infecciones producidas principalmente por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, ya que su cápsula les permite evadir la fagocitosis y la lisis mediada por complemento.

Esquema de Vacunación COVID-19 para personas con inmunocompromiso moderado o grave. Adaptado de ²⁸

Vacuna	Grupo de edad	Total de dosis recomendadas	Número de dosis primarias	Número de refuerzos	Intervalo entre dosis			
					1ª y 2ª	2ª y 3ª	3ª y 4ª	4ª y 5ª
Moderna	18 años y más	5	3	2	4 sem	Al menos 4 semanas	Al menos 3 meses	Al menos 4 meses
Novavax	18 años y más	2	2	N/A	3 sem	N/A	N/A	N/A
Pfizer BioNTech	18 años y más	5	3	2	3 sem	Al menos 4 semanas	Al menos 3 meses	Al menos 4 meses
Janssen	18 años y más	4	2 10 Janssen y una mRNA)	2	Al menos 4 sem	Al menos 2 meses	Al menos 4 meses	N/A

*Para series primarias de vacunación se recomiendan: Moderna, Novavax y Pfizer-BioNTech.

• **Para vacunaciones de refuerzo:** Moderna y Pfizer-BioNTech. Actualmente, no se ha autorizado dosis de refuerzo de ninguna vacuna COVID-19 para pacientes de 18 años y más que hayan recibido una serie primaria con Novavax.
NA: no autorizada.

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 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 3 meses después de concluida.
2. **Hepatitis B:** La vacunación universal contra hepatitis B en adultos hasta los 59 años sin necesidad de tamizar por factores de riesgo, se propone actualmente como estrategia para aumentar la cobertura de vacunación y disminuir los casos de hepatitis. 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; si bien la respuesta en estas personas puede ser subóptima.
3. **Vacuna antimeningocócica:** La vacunación antimeningocócica 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). Se dispone de varios tipos de vacunas contra meningococo: de polisacáridos, conjugadas, monovalentes y polivalentes contra serogrupos A, C, W y Y; además de la vacuna monovalente recombinante contra serogrupo B (4CMenB). La vacuna a utilizar en cada país depende de los serogrupos predominantes, costo y disponibilidad. Por ser vacunas inactivadas se pueden usar con seguridad en paciente inmunosuprimido.

Vacunas contraindicadas durante el periodo de máxima inmunosupresión:

Las siguientes son vacunas que contienen virus vivos atenuados con lo cual, su uso en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia está contraindicado, por el riesgo de que desarrollen la enfermedad.

1. **Vacuna contra Varicela:** La varicela puede presentarse con más severidad en pacientes con cáncer e inmunosupresión secundaria a quimioterapia. Dado que estos pacientes no son elegibles para vacunación de virus varicela zoster, cuando exista

exposición a varicela sin evidencia de inmunidad previa, estaría indicada la inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela zoster. 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 sarampión, parotiditis y rubéola:** Se trata de una vacuna viva atenuada y no debe ser administrada a pacientes severamente inmunosuprimidos, pero puede ser considerada seis meses después de finalizada la quimioterapia en pacientes con riesgo aumentado de sarampión. En caso de que un paciente con cáncer severamente inmunosuprimido por el tratamiento oncológico resulte expuesto a sarampión se recomienda inmunoprofilaxis con inmunoglobulina anti sarampión independientemente de su estatus inmunológico o vacunal.

Inmunizaciones en pacientes hematooncológicos

R. Terán

La inmunodeficiencia secundaria es la pérdida o deficiencia cualitativa de los componentes inmunes celulares o humorales, consecuencia de una enfermedad o su terapia; tal es el caso de las neoplasias malignas hematológicas, el tratamiento con radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y con fármacos inmunosupresores.

Al evaluar el nivel de inmunocompetencia, se toman en cuenta la gravedad de la enfermedad, su duración, la estabilidad clínica, las complicaciones, las comorbilidades y cualquier tratamiento potencialmente inmunosupresor. La edad o lugar de residencia solamente (independientemente de la condición médica del paciente), no debe utilizarse para determinar el nivel de inmunocompetencia.

Las condiciones que incluyen a inmunocomprometidos moderados y severos graves (pero no se limitan) son:

- Tratamiento activo para tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas
- Neoplasias malignas hematológicas asociadas con respuestas deficientes a las vacunas contra el COVID-19, independientemente del estado actual del tratamiento (p. ej., leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia aguda)
- Receptor de un trasplante de órgano sólido o de terapia inmunosupresora
- Receptor de terapia con receptores de antígenos

quiméricos o trasplante de células hematopoyéticas (dentro de los 2 años posteriores al trasplante o a la terapia inmunosupresora)

- Inmunodeficiencia primaria moderada o grave (como: inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Di George, síndrome de Wiskott-Aldrich)
- Infección avanzada por VIH o infección por VIH no tratada
- Tratamiento activo con corticosteroides en dosis altas (20 mg o más de prednisona o equivalente por día, durante 2 o más semanas), agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos inmunosupresores relacionados con trasplantes, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer clasificados como gravemente inmunosupresores, bloqueadores del factor de necrosis tumoral y otros agentes biológicos que son inmunosupresores o inmunomoduladores (como agentes que agotan las células B. (2)

La vacunación en los pacientes hematooncológicos es compleja porque el grado de inmunosupresión depende tanto de la enfermedad como del tratamiento realizado. En los últimos años se han introducido nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción, lo cual requiere que se realicen nuevos estudios. (3)

A diferencia de las personas inmunocompetentes, los pacientes oncológicos que han recibido QT o trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH), pueden tener una respuesta pobre a la vacunación. Existen diferencias con el tipo de QT y su duración. La respuesta es menor cuando se administra la

vacunación durante períodos de inducción y de consolidación por lo que, el momento de la vacunación con respecto al tratamiento juega un rol muy importante.

Los pacientes con TPH sufren un período largo de inmunosupresión; que depende de si es autólogo o alogénico, de la fuente de las células madre, de la manipulación de las mismas y de las complicaciones postrasplante (ej. enfermedad injerto contra huésped). Así, en el trasplante alogénico se observa una depresión inmunológica mayor y más prolongada que en el autólogo. Después del trasplante, las células T con capacidad de responder a nuevos antígenos que se generan después de 6 a 12 meses en los niños, es más tardío en los adultos.

Se debe tomar en cuenta que las infecciones en los trasplantados son más frecuentes, que la morbi-mortalidad por esta causa es importante, y que la terapia antimicrobiana es menos efectiva que en el inmunocompetente, lo que hace que la inmunización sea particularmente importante en estos pacientes.

Los receptores de TPH requieren reinmunización después del trasplante, porque la ablación de las células hematopoyéticas en la médula ósea antes del trasplante elimina la mayor parte o la totalidad de la memoria inmunológica, razón por la que son considerados “nunca inmunizados”; siendo necesario de ser posible, la titulación de anticuerpos (Ac) para determinar la respuesta inmunitaria y así definir el manejo del paciente. Esto es de suma importancia, si consideramos que los receptores de TPH son más sensibles a sufrir de algunas de las enfermedades prevenibles con vacunas. (5)

Se debe considerar la vacunación al donante de TPH, siendo recomendable que el mismo haya recibido completo

el esquema de rutina; ya que así se mejora la respuesta a algunas vacunas por parte del donante. (5)

A pesar de que la vacunación se considera una estrategia útil y muy importante para la prevención de enfermedades infecciosas en estos pacientes, se ha observado que existe una subutilización de ésta en pacientes hematológicos.

Vacunas Inactivadas: Estas vacunas en general pueden ser administradas a personas inmunocomprometidas si está indicado, porque sus antígenos no pueden replicarse y no existe un aumento en el riesgo de eventos adversos asociados a las mismas; sin embargo, disminuyen la magnitud y la duración de la inmunidad. Aunque los pacientes con enfermedades hematológicas malignas pueden tener una respuesta subóptima, el calendario de vacunación de rutina debe ser mantenido; y administrarse antes del inicio de la terapia de ser posible, o cuando ésta se encuentre en el nivel más bajo de inmunosupresión, excepto que el riesgo de exposición al patógeno sea alto. Las dosis de cualquier vacuna recibida durante la terapia inmunosupresora deben repetirse una vez que ya no exista esta condición, a menos que la respuesta de Ac fuere adecuada. En donantes de TPH, las vacunas inactivadas deben ser administradas según el esquema acorde con la edad; al menos dos semanas antes del período de acondicionamiento previo al trasplante. Si el trasplante se planea durante la temporada de influenza, se debe administrar la vacuna antigripal inactivada. (5)(6)

Vacunas Vivas Atenuadas: los pacientes con la mayoría de las formas de inmunocompetencia alterada no deben recibir vacunas vivas (MMR, varicela, MMRV, LAIV, fiebre amarilla, fiebre tifoidea oral Ty21a, BCG, viruela varicela y rotavirus).

Por lo tanto, estas vacunas se encuentran contraindicadas en los pacientes con inmunodeficiencia severa grave debido a cualquier neoplasia maligna que afecte la médula ósea o el sistema linfático y que, por este motivo se encuentren en QT o RT. (6)

Si los pacientes con diagnóstico de linfoma, leucemia u otras neoplasias hematológicas se encuentran en remisión, la QT y/o la RT fueron completadas al menos por 3 meses y la función de las células T es normal, se considera que ya no están inmunocomprometidos, y pueden recibir vacunas vivas. Después de la terapia con Ac anti- células B, las vacunas vivas deben posponerse por al menos 6 meses. Las vacunas vivas no deben ser administradas dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del acondicionamiento previo al TPH. La BCG no debe administrarse nunca a un candidato a TPH. (1,5)

Algunas puntualizaciones especiales que tener presentes en pacientes con enfermedades onco hematológicas: (1,6–9)

1. No vacunar durante los períodos de máxima inmunosupresión. Cuando es posible, las vacunas deben ser administradas antes del inicio de la QT, RT, del tratamiento con otras drogas inmunosupresores y de la esplenectomía. El momento óptimo para lograr mejor inmunogenicidad es hasta 15 días antes de iniciar la QT. Por lo general es posible administrar las vacunas antes del inicio de la QT en pacientes con linfoma o mieloma (durante el período de estudio y estadificación); mientras en las leucemias agudas en que los pacientes tienen un severo inmunocompromiso causado por la enfermedad y por el tratamiento, que se constituyen en una urgencia, no hay oportunidad de vacunar antes de la QT.

2. Si no se pudieron administrar las vacunas antes de la QT, se lo debe hacer 3 a 6 meses después de finalizada la misma. La excepción es la vacuna de la Influenza que se debe administrar independientemente de la QT, ya que, siendo una enfermedad estacional, se puede perder la oportunidad de vacunar.
3. Las vacunas con virus vivo atenuado están contraindicadas durante el período de inmunosupresión, enfermedad activa, y QT hasta 3 a 6 meses después (6 meses si recibieron Rituximab).
4. Las vacunas vivas deben aplicarse ≥ 4 semanas antes de la inmunosupresión, y evitarse dentro de las 2 semanas de inicio de la misma.
5. Las vacunas inactivadas deben administrarse ≥ 2 semanas antes de la inmunosupresión. Cuando son aplicadas durante la QT, deben ser readministradas cuando se haya recuperado la inmunidad.
6. Las vacunas inactivadas son generalmente aceptadas (ejemplo neumococo, meningococo, influenza); mientras que, las vacunas de virus vivo, virus vivo atenuado y bacterias atenuadas (rotavirus, LAIV, MMR, MMRV, fiebre amarilla, Ty21a oral typhoid, BCG, rotavirus, varicela y varicela zoster) están contraindicadas en personas con inmunodepresión severa grave. Los pacientes en tratamiento con hidroxiurea no deben recibir vacunas con virus vivo.
7. En pacientes con enfermedades oncohematológicas, no solo existe el riesgo de contraer enfermedades virales, si no que con mayor frecuencia ocurre una reactivación de infecciones latentes como varicela zóster y hepatitis B. Particular importancia tiene la influenza

porque provoca complicaciones por infecciones bacterianas sobreañadidas.

Vacunas especialmente indicadas

Las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes son la vacuna de la gripe o influenza; las antineumocócicas conjugada 13 valente (PCV13), polisacárida 23 valente (PPV23), PVC15 y PVC20; y la vacuna contra la hepatitis B (VHB). Los pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional también deben recibir la vacuna antimeningocócica y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* B (ver capítulo de Asplenia).

Influenza

La influenza causa enfermedad severa grave en pacientes con leucemia, con elevada mortalidad y morbilidad asociadas. Si bien la neumonía es la principal complicación de la influenza, en ocasiones con distress respiratorio, pueden presentarse distintas manifestaciones. Otros factores de riesgo para complicaciones asociadas a influenza son: linfopenia, uso de corticoides, edad avanzada, entre otros.

La evidencia existente sobre la efectividad de la vacuna de influenza en adultos con inmunosupresión y malignidad son en su mayoría observacionales, incompletos y de baja calidad. Sin embargo, la vacunación es segura en esta población. La suma de las evidencias encontradas, animan a favor de su uso en adultos con cáncer.

La vacuna inactivada trivalente estacional de influenza debe administrarse a todos los pacientes hemato-oncológicos preferentemente antes del inicio de la QT (por lo menos 14 días). Si esto no es posible, se debe administrar incluso entre

los ciclos de quimioterapia dado que es una vacuna estacional y de otra forma se perdería la oportunidad de vacunación. Si se indica durante la QT o en los 3 a 6 meses posteriores a la misma, la eficacia estará muy disminuida por lo que se aconseja la revacunación. Se recomienda la vacunación contra la influenza a los convivientes.

Puede considerarse altas dosis de vacuna trivalente de influenza en niños y adultos con leucemia, con base a un estudio realizado (10) en que encontró buena tolerancia, y seguridad en un estudio aleatorizado en que valoró seroprotección y seroconversión. (11)

Vacuna antineumocócica

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* siguen siendo una causa importante de morbi mortalidad en todo el mundo. Los pacientes con enfermedades malignas hematológicas forman parte del grupo de quienes pueden cursar con enfermedad neumocócica invasiva invasora (ENI) y tener mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por esta causa.

En 2018-2019, la incidencia de ENI fue de 24/100.000 habitantes en personas ≥ 65 años, siendo de serotipo PCV13 el 27 % de casos. En personas de 19 a 65 años con condiciones predisponentes, la incidencia de ENI fue del 30% del serotipo PCV13; los serotipos exclusivos PCV15, PCV20 y PPSV23 fueron causa de ENI en el 13%, 28% y 43% respectivamente. (12)

La infección por *Streptococcus pneumoniae* puede causar una enfermedad severa grave en los pacientes inmunodeprimidos. En EUA, en pacientes de entre 18–64 años con cáncer hematológico, la tasa de enfermedad neumocócica invasiva invasora fue de 186/100.000 habitantes en 2010. La tasa es 20 veces mayor que en las personas inmunocompetentes.

Las vacunas para el *Streptococcus pneumoniae* tienen un potencial comprobado para prevenir la enfermedad y la muerte. Existen dos tipos de vacunas contra la enfermedad neumocócica invasiva invasora están disponibles en la mayoría de países: la vacuna 13 valente (PCV13) y la vacuna 23 valente (PPSV23). Actualmente se tienen disponibles también las vacunas PVC15 y PVC20 para pacientes adultos; la primera tiene dos antígenos polisacáridos conjugados adicionales en comparación con la PCV15, y la segunda tiene siete antígenos adicionales. (13)

Pese a que existe evidencia de que es probable que algunos pacientes inmunodeprimidos (ej. linfoma o mieloma múltiple), desarrollan respuestas subóptimas de Ac al vacunar con PCV13 y PPSV23, los beneficios potenciales superan y justifican esta medida. Por ello, la vacunación antineumocócica es parte del calendario tanto para niños como para adultos, ya que reduce la carga de la enfermedad.

La vacuna PPSV23 es independiente de células T, por lo cual no crea memoria inmunológica, pero tiene la ventaja de cubrir varios serotipos. La vacuna 13 Valente (PCV13) debe ser administrada en todas las personas en condiciones de inmunodepresión; ésta es dependiente de células T y dosis repetidas resultan en un efecto booster.

En pacientes inmunocomprometidos, los datos son limitados y sugieren que la PCV13 es más inmunogénica comparada con la PPSV23.

La vacunación durante la QT y la RT debe ser evitada, ya que cuando es administrada muy cerca de la QT puede conducir a la pérdida de la inmunidad duradera. Por ello, lo ideal es administrar el esquema de las vacunas antes de la QT. Se debe iniciar con PCV13 y al menos 8 semanas después la PPV23. Cuando no es posible antes de la QT (la cual no

se debe diferir por la vacunación), se puede administrar la PCV13 antes de la QT y la PPV23 luego de finalizar la misma. La respuesta a la vacunación es pobre durante 6 a 12 meses después del tratamiento con Ac anti células B.

Los adultos de ≥ 65 años que no hayan recibido previamente PCV13 o cuyo historial de vacunación se desconoce, deben recibir 1 dosis de PCV (ya sea PCV20 o PCV15 o PCV13). Cuando se utiliza PCV15 o PCV13, debe ir seguido de una dosis de PPSV23, no así con PCV20.

Los adultos de 19 a 64 años con ciertas afecciones médicas subyacentes u otros factores de riesgo que no hayan recibido previamente PCV o cuyo historial de vacunación previo se desconoce, deben recibir 1 dosis de PCV (ya sea PCV20 o PCV15 o PCV13). Cuando se usa PCV15 o PCV13, debe ir seguido de una dosis de PPSV23, administrada al menos un año después de la dosis de PCV15. Para adultos con una afección inmunocomprometida (linfoma, leucemia, mieloma, Hodgkin, VIH, hemoglobinopatías, etc) se puede considerar un intervalo mínimo de 8 semanas entre PCV15 y PPSV23.

Los adultos que solo han recibido PPSV23 pueden recibir un PCV (ya sea PCV20 o PCV15) ≥ 1 año después de su última dosis de PPSV23.

Respecto a la revacunación, el grupo de trabajo acogiendo los lineamientos de la ACIP, recomienda hasta dos dosis de PPSV23 con un lapso de cinco años antes de los 65 años; seguidas de una dosis de PPSV23 después de los 65 años, cuando hayan transcurrido 5 años de la dosis anterior de PPSV23. (14–17)

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, sí está recomendada la vacuna anti-hepatitis B. Se la indica en pacientes susceptibles (no vacunados previamente y que no hayan presentado la enfermedad, con serología negativa). Puede haber una respuesta subóptima a esta vacuna en pacientes inmunodeprimidos. Se deben administrar tres o cuatro dosis, al doble de la dosis habitual; tomando en cuenta el momento óptimo para su administración. (18)

Vacuna antimeningocócica (19)

Esta vacuna debe ser aplicada a pacientes con asplenia funcional y anatómica cualquiera sea la endemicidad del país. La vacuna antimeningocócica conjugada ACWY debe ser administrada en pacientes con asplenia, dos dosis, con un intervalo de 8 semanas; recomendándose volver a administrar cada 5 años.

La indicación de la vacuna recombinante para el meningococo serogrupo B dependerá de la epidemiología de cada país, 2 o 3 dosis. Esta vacuna está autorizada para personas de ≥ 10 años con afecciones de alto riesgo como asplenia o deficiencia del complemento.

Pese a que la vacuna polisacárida MPSVA es la única autorizada en personas >55 años, se debe dar MenACWY-CRM o MenACWY-D en lugar de MPSV4 en adultos de ≥ 56 años en casos de asplenia o déficit de complemento. Administrar una serie de 2 dosis de MenACWY con al menos 8 semanas de intervalo, y revacunar a 5 años si el riesgo persiste.

Los pacientes con enfermedades malignas hematológicas no tienen un riesgo incrementado per se de sufrir meningococcemia; excepto que tuvieran concomitantemente alguna condición predisponente como: hacinamiento, déficit del

complemento, uso de inhibidores del complemento, asplenia funcional o anatómica, microbiólogos expuestos, personas viviendo con VIH, hombres que tienen sexo con hombres, y estudiantes o reclutas expuestos. Por lo cual, la indicación de vacunación estará relacionada con las mismas (ver capítulo vacuna meningocócica).

Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)

Los adultos no inmunizados, con asplenia o que vayan a ser esplenectomizados, deben recibir una dosis de la vacuna Hib, independientemente del historial de vacunación o la edad. Los pacientes con enfermedades malignas hematológicas deberán recibir esta vacuna si existe un riesgo específico para esta infección.(18)

Los receptores de TPH deben ser revacunados con 3 dosis de la vacuna Hib, de 6 a 12 meses después del trasplante. (5)

Coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19)

En un metanálisis en 2020, la mortalidad en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas y COVID-19 fue del 34%, con un riesgo significativamente mayor de morir con ≥ 60 años que con < 60 años (RR 1.8); mientras el RR de morir en quienes tenían tratamiento antitumoral frente a los que no lo tenían, fue de 1,17. (20)

Pese a que las vacunas de ARNm BNT162b2 y mRNA-1273 tienen una eficacia y seguridad sólidas contra COVID-19 en personas inmunocompetentes; en pacientes inmunocomprometidos por enfermedades hematológicas no lo es; lo cual se debe en parte a los tratamientos inmunosupresores que tienen diferencias relacionadas con los distintos regímenes

o, a la propia enfermedad principalmente cuando hay afectación de células B, Así, la seronegatividad en LLC fue del 36%, en la Macroglobulinemia de Waldestrom 26%, en Linfoma del manto 56%, en Linfoma de la zona marginal 38%, en el folicular 22% y en el difuso de células grandes 21%; mientras que la seronegatividad en leucemias mieloide aguda, linfóide aguda, mieloide crónica y mieloma múltiple fueron de 9%, 12%, 2,9% y 5,3% respectivamente.

Las reacciones más frecuentes después de una tercera dosis de ARNm de COVID-19 con Moderna® o Pfizer® fueron: dolor del brazo, dolor en el sitio de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, dolores musculares, entre otros.

Se recomienda usar la misma vacuna para las tres dosis, pero si la vacuna original no se encuentra disponible o se desconoce, se puede administrar cualquiera de las dos. El tiempo entre la segunda y tercera dosis debe ser de 28 días.

En conclusión, si bien la respuesta de Ac no es completa en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, su perfil de seguridad sí lo es, razón por la cual sí se recomienda la vacuna de acuerdo a las guías vigentes. (21,22)

Se ha adoptado la práctica de ofrecer de manera rutinaria a los pacientes con cáncer un total de tres dosis de una vacuna contra el COVID-19 para brindar un nivel de protección comparable al de las personas sin cáncer. En el futuro, es probable que se requieran dosis regulares de refuerzo, posiblemente con vacunas nuevas, para mantener la protección. (21)

Las personas inmunocomprometidas de ≥ 12 años o ≥ 18 años deben recibir una dosis adicional de la vacuna contra la COVID-19, al menos 28 días después de completar la vacunación primaria. (2,6)

Vacuna Herpes Zóster

La incidencia de Herpes Zóster (HZ) es alta en pacientes con inmunodeficiencia, y es particularmente alto en la enfermedad de Hodgkin, con una tasa de alrededor del 30% durante la enfermedad o su tratamiento.

Las tasas de HZ aumentan con la edad, así como también la probabilidad de desarrollar neuralgia postherpética (PHN). El riesgo de HZ y complicaciones relacionadas es generalmente mayor en los inmunocomprometidos en comparación con los adultos inmunocompetentes, aunque existe heterogeneidad dentro y entre los grupos inmunocomprometidos.

Se evaluó la vacuna recombinante contra el zóster (VRZ) respecto a su eficacia (EV) para prevenir el HZ y evitar los efectos adversos graves (EAG), en estudios realizados en inmunocomprometidos. Se estimó que la EV de la VRZ fue de 68,2% para los receptores de TPH autóloga y, del 87,2% y 98,6% para pacientes con neoplasias malignas hematológicas y posibles enfermedades inmunomediadas. La evaluación de los EAG, mostró resultados comparables entre los grupos de inmunocomprometidos que recibieron la vacuna y el placebo. Otro estudio realizado en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas reveló una eficacia para prevenir la neuralgia posherpética 89%. (23,24)

La vacuna zoster recombinante, que tiene un perfil de seguridad aceptable y una eficacia entre moderada y alta, es la primera vacuna contra HZ que fue aprobada para pacientes inmunocomprometidos. Actualmente se recomienda para personas ≥ 19 años inmunocomprometidas para la prevención del herpes zóster y las complicaciones relacionadas. Son necesarias dos dosis, independientemente de si hubiera reci-

do la vacuna viva, o si hubiera padecido HZ previamente. La segunda dosis debe ser administrada entre 2 a 6 meses de la primera. (24)

Es recomendable que se administre la vacuna antes de que el paciente sufra inmunodepresión cuando sea posible, en períodos de menor inmunosupresión y enfermedad estable, con el fin de que la respuesta sea más robusta. Si un paciente está cursando un episodio de HZ, la vacunación debe retrasarse hasta que la etapa aguda de la enfermedad haya terminado y los síntomas disminuyan. RZV no debe administrarse cuando existen antecedentes de reacción alérgica grave, como anafilaxia, a algún componente de esta vacuna. (25)

El HZ puede reaparecer, por lo cual las personas que han tenido esta patología deben recibir la vacuna. (25)

Vacunas contraindicadas

Vacuna varicela

Esta vacuna está contraindicada debido a que existen reportes de infección diseminada luego de la vacunación. Si los pacientes inmunosuprimidos son susceptibles al virus varicela zoster (no tuvieron varicela previamente y no fueron vacunados) y tienen contacto con un paciente cursando varicela deben recibir profilaxis post exposición con inmunoglobulina específica o, de no estar disponible, con antivirales dado que tienen riesgo de enfermedad grave.

La vacunación para varicela debe ser indicada a toda persona (personal de salud y familiares) susceptibles, que tengan contacto con pacientes de alto riesgo para enfermedad severa grave (inmunodepresión). (6)

Sarampión–paperas–rubéola

No debe ser administrada a personas con leucemias, linfomas y otras neoplasias que afectan la médula ósea y los ganglios linfáticos, debido a que tienen cepas vivas atenuadas y pueden causar graves efectos secundarios. Sin embargo, pacientes con leucemia, linfoma y otras malignidades que se encuentren en remisión y sin QT (por lo menos 6 meses), pueden recibir esta vacuna. (6)

Fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada en personas severamente gravemente inmunocomprometidas, neoplasias malignas en actividad, bajo tratamiento, tratamientos con drogas inmunosupresoras o inmunomoduladoras, trasplantes recientes, RT actual o reciente. Por ello se recomienda que estos pacientes no realicen viajes a zonas endémicas de fiebre amarilla. (6)

Vacunación en pacientes con trastornos de la coagulación

Puede haber riesgo de formación de hematomas con la administración de inyecciones intramusculares y subcutáneas. La vacuna contra la hepatitis B ha sido administrada en pacientes con hemofilia (con aguja calibre 23 o menor y compresión local de 1–2 minutos), con un porcentaje bajo de hematomas, sin requerir terapia de suplementación de factores. Es recomendable usar agujas de bajo calibre, hacer compresión posterior y de ser necesario las vacunas intramusculares y subcutáneas sean administradas cuando los pacientes hayan recibido recientemente terapia de reemplazo.

Familiares y cuidadores de personas con inmunosupresión

Los contactos familiares y otros cercanos a personas inmuno-deprimidas, deben recibir todas las vacunas apropiadas para su edad y exposición; deben recibir la vacuna de influenza anual y si son susceptibles, también la vacuna contra la varicela y el rotavirus.

Para este grupo de personas, no existe preferencia para el uso de vacuna inactivada contra la influenza.

Si hay contactos domésticos que han recibido la vacuna viva oral contra la poliomielitis en otro país en las últimas 6 semanas, no deben tener contacto con personas inmunocomprometidas. (18)

Recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedades oncológicas y hematooncológicas

Vacuna	Indicación
Influenza	Recomendada
Antineumocócica	PCV 13, seguida a las 8 semanas de PPSV23 o 1 dosis de PCV20 o 1 dosis de PCV15, seguida de una dosis de PPSV23 ≥ 1 año después.
Hepatitis B	Recomendada, si es susceptible
Antimeningococo	Recomendada, si hay asplenia funcional o anatómica
<i>Haemophilus influenzae</i>	Recomendada, si hay asplenia funcional o anatómica
Papiloma virus	Considerar 3 dosis hasta los 46 años
Hepatitis A	Si corresponde
Difteria, Tétanos dT	Recomendada según indicación habitual adolescentes y adultos. Cada 10 años.

Vacuna	Indicación
Sarampión, Paperas, Rubeola	Contraindicada en enfermedad activa y QT
Varicela	Contraindicada en enfermedad activa y QT
Herpes zoster vacuna recombinante	Pacientes de ≥ 19 años antes de la inmunosupresión o en períodos de menor inmunosupresión.
Fiebre amarilla	Contraindicada en enfermedad activa y en QT
COVID-19	Serie primaria de 3 dosis con intervalo de 4 semanas para Pfizer o 4-8 semanas para Moderna, y una o 2 dosis adicionales como parte del esquema primario. Para los moderada y severamente gravemente inmunocomprometidos se recomienda la dosis adicional sea de las plataformas ARNm o vectores virales. Como refuerzo de vacuna ARNm bivalente al menos 2 meses después de completar serie primaria de vacunación con una pauta monovalente de ARNm y al menos 3 meses en caso de que se trate de ARNm monovalente. (26)

Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

R. Rabagliati

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

Se debe considerar con inmunosupresión de alto grado a pacientes que reciben terapia esteroidal equivalente a prednisona ≥ 20 mg/d por más de 14 días y aquellos que reciben antagonistas de factor de necrosis tumoral o rituximab e inmunosupresión de moderado o bajo grado aquellos recibiendo prednisona < 20 mg/d, metotrexato $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/ día.

Como principio general todos estos pacientes deben ser evaluados para definir si requieren o no vacunas para evitar enfermedades inmunoprevenibles. De manera similar a otros pacientes inmunocomprometidos se debe considerar la vacunación del grupo familiar y contactos cercanos, en especial influenza anual, COVID-19 y en aquellos susceptibles, varicela, sarampión, rubéola y parotiditis. En caso de existir en el grupo familiar o contactos cercanos indicación de vacunación contra la polio, la formulación oral está contraindicada y debe usarse la polio inactivada.

Usuarios de corticoides e inmunosupresores

Los esteroides determinan su efecto inmunosupresor a través de:

- Activación de genes con efectos anti-inflamatorios
- Inhibición de la síntesis de múltiples proteínas inflamatorias.

- Reducción del número de células inflamatorias en los distintos tejidos: eosinófilos, linfocitos, mastocitos y células dendríticas.

Los pacientes con enfermedades reumatológicas reciben frecuentemente corticoides, pero su efecto inmunosupresor se ve potenciado por el uso concomitante de otros fármacos como azatioprina, metotrexato y cada vez más frecuentemente antagonistas del factor necrosis tumoral (infiximab entre otros) o anticuerpos monoclonales anti CD-20 (rituximab) entre otros. Las infecciones son frecuentes en los pacientes reumatológicos y se estima que la incidencia de infecciones graves es el doble de la población general.

En Lupus eritematoso sistémico (LES) existen varios estudios que reportan la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna de influenza. No se ha demostrado incremento de la actividad de LES luego de la vacunación influenza. Y si bien se logra incremento de los títulos de anticuerpos posterior a la administración de la vacuna, en algunos estudios se destaca una menor respuesta en comparación a la población general, especialmente en pacientes mayores de 50 años, en terapia con prednisona sobre 10 mg/d o azatioprina. En relación a la vacuna antineumocócica, se ha podido establecer su efectividad a través de la medición de anticuerpos luego de la administración de vacuna 23-valente, aunque suele ser de menor magnitud que controles sanos. Al mismo tiempo se ha evidenciado la seguridad de la vacuna en este grupo sin aumentar su grado de actividad lúpica.

En artritis reumatoidea (AR) también se ha observado la seguridad de la vacuna influenza y neumococo, con incremento de los niveles de anticuerpos mediados post vacunación.

En pacientes con LES, AR, espondilitis anquilosante (EA) y Behçet, la vacuna de hepatitis B ha sido evaluada en pequeño número de pacientes demostrando ser segura.

La vacuna dT también es segura e inmunogénica en pacientes con LES y AR.

Debe evitarse 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 14 días, bajas dosis de metotrexato < 0,4 mg/kg/sem, azatriopina < 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina < 1,5 mg/kg/ día. En aquellos sin evidencias de inmunidad para varicela se puede administrar la vacuna, previo al inicio de la inmunosupresión para lo cual se requiere administrar 2 dosis separadas por más de 4 semanas. Aquellos que son IgG varicela zóster positivos, idealmente deben recibir la vacuna zóster al menos 4 semanas antes del inicio de los inmunosupresores, una vez iniciada la terapia se recomienda no utilizar esta vacuna especialmente en aquellos con inmunosupresión alto grado.

La Liga Europea de Enfermedades Reumatológica (EULAR) ha publicado recomendaciones de vacunación en este grupo, destacando los conceptos de incorporar la historia de inmunizaciones en la evaluación inicial de los pacientes y administrar las vacunas durante fases estables de la enfermedad.

Las recomendaciones de API a este grupo de pacientes son:

1. Vacuna influenza anual.
2. Vacuna antineumocócica conjugada y después de 8 semanas la polisacárida 23 valente.
3. Difteria tétanos según las recomendaciones generales de la población adulta.

4. Vacuna virus papiloma humano en menores de 45 años considerando el eventual riesgo aumentado de neoplasia por el compromiso del sistema inmune.
5. Vacuna de hepatitis A según riesgo epidemiológico de país.
6. Vacuna de hepatitis B, para lo cual se debe chequear previamente la serología basal del paciente.

Las vacunas vivas como BCG están contraindicadas; en el caso de la vacuna sarampión, rubéola y parotiditis, se puede considerar en pacientes con inmunosupresión de bajo grado.

Usuarios de antagonistas de factor de necrosis tumoral

Suelen ser pacientes con enfermedades reumatológicas, pero sus indicaciones se han ampliado a otros grupos de pacientes como las enfermedades inflamatorias intestinales o psoriasis entre otras. Entre los fármacos de este grupo se encuentran infliximab, etanercept y adalimumab.

Estas drogas pueden tener varios efectos sobre la respuesta inmune a las vacunas:

- Disminución de la migración y maduración de células dendríticas.
- Inhibición de la activación y secreción de interferon- α por linfocitos T.
- Reducción de la sobrevivencia de células de memoria.

Las vacunas influenza y neumococo pueden ser administradas, logrando incremento de los niveles de anticuerpos a niveles protectores, aunque menores que los que se observan en población control. Respecto a la segunda, lo más adecuado es el uso de la conjugada y después de más de 8 semanas la polisacárida 23-valente.

En cambio, vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en pacientes receptores de estas drogas.

En pacientes con AR recibiendo infliximab la respuesta inmunogénica es similar a los controles sanos, aunque hay algunos estudios que demuestran menores niveles de anticuerpos.

La vacuna de hepatitis B en apacientes con EA recibiendo infliximab la respuesta de anticuerpos ha sido pobre.

En general se recomienda iniciar la inmunización previamente a la administración de anti TNF o en lo posible esperar 3 meses después de haberlos recibido para iniciar la inmunización.

Usuarios de anticuerpos monoclonales anti-CD20

El fármaco más utilizado de este grupo es rituximab. Se indica en pacientes reumatológicos, hemato-oncológicos o receptores de trasplantes. Su efecto está dirigido a células con receptor CD20, proteína transmembrana presente en los linfocitos pre-B y LB maduros, lo cual determina su efecto inmunosupresor.

Existen pocos datos en la literatura. En pacientes con artritis reumatoidea (AR) en tratamiento con rituximab, especialmente aquellos en asociación a metotrexato, los estudios desarrollados destacan de manera más consistente una menor respuesta humoral a las vacunas, por lo que idealmente las vacunas deberían administrarse previo al uso de rituximab. Si bien la información específica es escasa, la vacunación contra influenza debe seguirse anualmente y la vacuna antineumocócica debe iniciarse con la vacuna conjugada y después de 8 semanas o más administrar la polisacárida 23 valente. Pero en general, se debería esperar de 6 a 12 meses para iniciar vacunas a quienes han recibido rituximab.

En resumen, siempre se debe evaluar la historia de vacunas recibidas, confirmar la susceptibilidad mediante serología basal y planificar el esquema de vacunas idealmente previo al inicio de inmunosupresores. La vacunación previo al inicio

de la inmunosupresión permite alcanzar mejor inmunogenicidad de las vacunas inactivadas y aplicar vacunas vivas atenuadas que luego pueden estar contraindicadas. Las vacunas de influenza y anti neumocócica se consideran seguras e inmunogénicas en este grupo de pacientes. Pueden usarse concomitantemente con el uso de esteroides, inmunosupresores o infliximab, pero deberían administrarse previo al inicio de rituximab. En cambio, las vacunas vivas atenuadas no están recomendadas en estos pacientes durante el uso de terapias inmunosupresoras, aplazando su aplicación por lo menos un mes después de suspender el tratamiento con dosis altas de corticosteroides o 3 meses después de la suspensión de inmunosupresores. Recordar incluir las recomendaciones de vacunas para los familiares cercanos.

5

Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Los pacientes receptores de inmunosupresores por distintas indicaciones deben recibir las vacunas disponibles en sus países, en los mismos esquemas recomendados para la población general. EULAR en su documento de recomendaciones más recientes hace hincapié en esta indicación, señalando que de ser posible anticipar las vacunas COVID-19 previo al inicio de la inmunosupresión podría ser conveniente en la medida que esto sea factible. En relación a aquellos pacientes que usen rituximab, en conocimiento que su efecto impacta en la respuesta a las vacunas, sin embargo, en ausencia de datos no es posible realizar una recomendación específica en este grupo.

Vacunas en pacientes inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

	Inmunosupresión de moderado a bajo grado	Inmunosupresión de alto grado
Influenza inactivada	Recomendada anual	Recomendada anual
Influenza viva atenuada	Contraindicada	Contraindicada
<i>S. pneumoniae</i> *	Recomendada PCV 13 + PPV23	Recomendada PCV 13 + PPV23
COVID-19	Recomendada	Recomendada
Hepatitis A	Recomendada según factores de riesgo o condiciones epidemiológicas	Recomendada según factores de riesgo o condiciones epidemiológicas
Hepatitis B	Recomendada	Recomendada
Varicela	Recomendada en bajo grado	Contraindicada
Zoster	Recomendada en bajo grado	A considerar vacuna recombinante
dT	Puede administrarse en aquellos con indicación	Puede administrarse en aquellos con indicación
Fiebre amarilla	Contraindicada. Puede haber excepciones en usuarios de bajas dosis	Contraindicada
Rabia	Puede administrarse en aquellos con indicación.	Puede administrarse en aquellos con indicación.
VPH	Recomendada hasta los 45 años	Recomendada hasta los 45 años
Meningococo	Puede administrarse en aquellos con indicación. Considerar tetravalente (MenACWY) y serogrupo B (MenB)	Puede administrarse en aquellos con indicación. Considerar tetravalente (MenACWY) y serogrupo B (MenB)
Sarampión-Rubeola-Parotiditis	Contraindicada. Puede haber excepciones en usuarios de bajas dosis	Contraindicada.

* Primera dosis con conjugada (Prevenar 13) y luego de 8 semanas administrar polisacárida

Vacunación ocupacional

Durante 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 ya que comprometen el desempeño y productividad del trabajador, provocando el riesgo de infección de los compañeros.

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 laborales 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.

Con la pandemia del Covid-19 una gran preocupación se estableció con la transmisión del SARS-CoV-2 en el entorno laboral y las recomendaciones de inmunización se hicieron más enfáticas en los diversos países.

La recomendación de vacunas para profesionales de la salud está establecida y reglamentada en varios países, mediante normas y decretos, pero no son solamente esos profesionales los que necesitan inmunización. En varias otras actividades existe riesgo aumentado de adquisición y de transmisión de enfermedades infecciosas en el ambiente de trabajo, en el cual se puede contraer la enfermedad o ser el vector de ella en su transmisión. Es necesario, por lo tanto, de acuerdo con la actividad y las características del ambiente de trabajo, definir el grado de riesgo para enfermedades infecciosas en dicho ambiente.

Objetivos de la vacunación de trabajadores

Los objetivos básicos de la vacunación de los trabajadores son:

- Prevención de enfermedades directamente relacionadas con las condiciones y ambientes de trabajo (riesgos ocupacionales).
- Prevención de enfermedades frecuentemente encontradas en la comunidad que puedan afectar la salud del trabajador y comprometer su desempeño profesional.
- Prevención de la transmisión involuntaria de enfermedades infecciosas de trabajadores a su clientela. Por lo tanto, la vacunación de los trabajadores pretende no solo proteger a estos, sino también a las personas que son asistidas por ellos. El médico del trabajo debe, en la definición de las vacunas indicadas para cada área de la actividad dentro de la empresa, tener en consideración:
 - el riesgo biológico de la función;
 - los riesgos individuales (enfermedades crónicas, edad, entre otras);
 - los riesgos del ambiente (situación epidemiológica local, existencia de brotes);
 - los riesgos para la clientela puesto que el trabajador puede ser el vector de transmisión;
 - las vacunas de rutina indicadas para adultos.

Abordaje de los trabajadores

Las recomendaciones para las inmunizaciones de los trabajadores de las distintas áreas tienen en consideración los riesgos especiales para las diferentes enfermedades inmunoprevenibles con relación a varias áreas de actuación profesional.

Cabe destacar que las vacunas con indicación ocupacional deben ser responsabilidad del empleador, que puede optar entre poner a todos sus funcionarios al día con el calendario del adulto o limitarse a ofrecer las vacunas que protegen de infecciones a los que están sujetos debido a sus actividades o que puedan poner a su clientela en riesgo.

Las vacunas con indicaciones ocupacionales pueden ser clasificadas de la siguiente forma: vacunas generales: aquellas indicadas para todo adulto independientemente de su ocupación; y vacunas específicas relacionadas con los riesgos específicos de cada profesión (para sí o para su cliente), teniendo en cuenta los riesgos de exposición a la actividad, los riesgos de transmisión para su clientela, sus necesidades individuales, la situación epidemiológica del lugar, la existencia de brotes en la comunidad, la necesidad de viajar.

Es importante recordar que las vacunas deben ser aplicadas por servicios reconocidos por el Ministerio de Salud y agencias reguladoras locales, para que el trabajador reciba el certificado de vacunación reconocido en todo el territorio nacional y que sus antecedentes vacunales puedan constar en su historia médica.

Se recomienda solicitar al funcionario empleado que no esté de acuerdo con ser vacunado que firme un documento en el que se expresa consciente de la indicación y de los riesgos consecuentes de su rechazo.

Los exámenes clínicos ocupacionales periódicos son excelentes oportunidades para orientar respecto a las vacunaciones necesarias.

- Durante el examen médico en la admisión del empleado.

Definir riesgos individuales y ocupacionales: actividad, clientela, edad, sexo, comorbilidades, epidemiología todas las vacunas indicadas, considerando el individuo no vacunado.

- Durante exámenes periódicos y de vuelta al trabajo:

Indicar refuerzo (si hubiese), indicar las nuevas vacunas del programa, re-evaluar los riesgos individuales y ocupacionales, re-evaluar los antecedentes vacunales e indicar vacunas no recibidas anteriormente.

- Durante el examen de cambio de función.

Evaluar las indicaciones de vacuna para la nueva función.

- Durante el examen de despido.

Orientar sobre la necesidad de dar seguimiento a los esquemas de vacunación iniciados y de refuerzos (si hubiese).

La elaboración de campañas de vacunación es la estrategia que permite difundir la vacunación, estimular la adhesión de los trabajadores y mejorar la cobertura de vacunación de la empresa en menor tiempo. Para que una campaña de vacunación sea exitosa, son necesarios algunos cuidados estratégicos que posibiliten seguridad, respeto a la cadena de frío y mayor adhesión de los empleados.

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, manipulación y limpieza, entre otros.

- Vacunas especialmente indicadas — hepatitis A, tétanos, influenza y covid-19.

2. Vacunación de quienes trabajan con niños

Profesionales que trabajan con niños: maestros y otros profesionales que trabajan en escuelas, guarderías y orfanatos.

La literatura señala riesgos ocupacionales identificados en adultos involucrados con el cuidado de niños, para hepatitis A, citomegalovirus, varicela, influenza, tuberculosis, infección estreptocócica, enfermedad diarreica, escabiosis, pediculosis e infección herpética.

- **Vacunas especialmente indicadas:** viral (sarampión, paperas y rubéola); hepatitis A, varicela, influenza, pertussis (dTpa, para aquellos que trabajan con lactantes) y covid-19.

6

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 perros; accidentes punzocortantes, principalmente en manos y pies, ocasionados por el acondicionamiento inadecuado de la basura; exposición a olores y contacto con restos y sobras mal empacadas; accidentes de tránsito; exposición a enfermedades infecciosas debido al riesgo biológico presente en tal actividad.

Los riesgos a los que se exponen estos trabajadores están relacionados, entre otros, al tipo de basura que manipulan. Están expuestos al contacto con líquidos o secreciones corporales, como también eventualmente a fragmentos de tejidos.

Por lo tanto, es necesario destacar las inmunizaciones entre las medidas de prevención involucradas en la protección del trabajador de la recolección de basura. Las vacunas indicadas para este grupo de profesionales son:

Vacunas especialmente indicadas:

- hepatitis A,
- tétanos (dT),
- rabia,
- fiebre tifoidea (en situaciones epidemiológicas que lo justifiquen,
- influenza
- y covid-19.

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 especialmente indicadas:

- rabia,
- tétanos,
- influenza
- y covid-19.

El esquema de dosis de la vacuna de la rabia en la pre exposición es de tres dosis: la segunda, siete días después de la primera y la tercera, 14 a 21 días después de la segunda.

Según la Comisión de Peritos en Rabia de la OMS, una vez verificada la respuesta inmunitaria al esquema inicial, los pacientes deberán realizarse serología y recibir refuerzos de la vacuna con intervalos de uno a tres años mientras permanezcan bajo riesgo.

5. Vacunación de trabajadores sexuales

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

Vacunas especialmente indicadas:

- VPH,
- influenza,
- hepatitis A y B
- y covid-19.

6

6. Vacunación de profesionales administrativos

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

Vacunas generales del calendario.

- Vacunas específicas —influenza—.

7. Vacunación de profesionales viajeros frecuentes y de la aviación

Profesionales viajeros frecuentes: aquellos que por viajar en forma frecuente dentro o fuera del país se exponen al riesgo de adquirir enfermedades infecciosas endémicas en esos destinos. Profesionales de la aviación: pilotos y tripulantes de cabina de pasajeros.

Vacunas especialmente indicadas:

- triple viral (sarampión, paperas y rubeola),
- hepatitis A y B,

- varicela,
- Antimeningocócica conjugada ACWY y antimenin-
gocócica B,
- Fiebre amarilla,
- Fiebre tifoidea (en situaciones epidemiológicas que
lo justifiquen),
- influenza,
- Covid-19
- y poliomielitis. La poliomielitis es hoy una preocu-
pación mundial en función principalmente de la
circulación de virus derivado de la vacuna oral. La
vacunación de viajeros para áreas endémicas es fun-
damental en la reducción de riesgos.

8. Manicuras y podólogos

Están más expuestos a las secreciones y sangre de los clien-
tes, además del riesgo potencial de accidentes con materiales
punzocortantes.

Vacunas específicas

- —influenza,
- covid-19
- 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 particular-
mente propensos a infecciones, algunas de las cuales son in-
munoprevenibles. Además, pueden realizar viajes frecuentes.

Vacunas especialmente indicadas:

- influenza,
- covid-19,
- fiebre amarilla,
- anti meningocócica conjugada ACWY,
- anti meningocócica B,
- hepatitis A y hepatitis B—. Según requerimiento.

10. Vacunación de militares, policías y bomberos

Estos profesionales presentan riesgos especiales de adquisición de enfermedades, especialmente aquellos que actúan en misiones, cuando existe posibilidad de brotes dependiendo del riesgo epidemiológico local.

Vacunas especialmente indicadas:

- triple viral (sarampión, paperas y rubéola),
- doble del tipo adulto (difteria y tétanos)
- y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación), influenza,
- hepatitis A,
- varicela,
- meningocócica conjugada ACWY,
- meningocócica B
- y covid-19.

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), poliomiелitis y fiebre amarilla (en regiones con indicación de vacunación).

- Vacunas específicas —influenza,
- hepatitis A,
- varicela,
- meningocócica conjugada ACWY y
- meningocócica B—.

12. Vacunación de aquellos que trabajan en campos de refugiados, situaciones de catástrofe y ayuda humanitaria

Viven situaciones de confinamiento y viajan frecuentemente, muchas veces en condiciones sanitarias no adecuadas.

Vacunas especialmente indicadas:

- triple viral (sarampión, paperas y rubéola),
- influenza,
- hepatitis A y B,
- pertussis,
- poliomielitis,
- varicela,
- covid-19,
- anti meningocócica conjugada ACWY,
- anti meningocócica B,
- rabia,
- fiebre amarilla y
- fiebre tifoidea. De acuerdo con la zona donde desempeñará su actividad.

13. Vacunación del profesional de la salud

Cuando se piensa inmunizar al profesional de la salud, hay dos aspectos que deben ser considerados: el profesional como individuo con riesgo aumentado de enfermarse a razón de una mayor exposición a agentes infecciosos; y el profesional

como fuente transmisora de esos agentes, poniendo en riesgo a los pacientes, especialmente los de alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, y demás funcionarios de su lugar de trabajo.

Se entiende por profesional de la salud todo trabajador que tenga contacto no solo de forma directa con el paciente, sino también aquellos que ejercen actividades en contacto con sangre, fluidos y secreciones de los pacientes. En ese contexto están insertos los médicos, enfermeros, técnicos y auxiliares de enfermería, patólogos y técnicos en patología, dentista, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, psicólogos, personal de apoyo, 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 especialmente indicadas: triple viral (sarampión, paperas y rubéola),
- influenza,
- covid-19,
- hepatitis A y B,
- pertussis (para los trabajadores con niños pequeños y que laboran en áreas de recién nacidos),
- varicela,
- anti meningocócica conjugada ACWY y anti meningocócica B (estas últimas en personal de laboratorio).

14. Trabajadores de edad avanzada y/o portadores de comorbilidades

Los trabajadores de edad avanzada y/o portadores de comorbilidades presentan riesgos especiales en relación con enfermedades infecciosas, y puede haber vacunas especialmente recomendadas para ellos.

El envejecimiento de la fuerza de trabajo gracias a los avances en la medicina y a la mejora en la calidad de vida es un hecho comprobado en ámbito mundial, que también se observa en la América Latina.

El envejecimiento de la población también demandó cambios en las prácticas médicas debido al aumento del número de personas de edad avanzada - un grupo de edad que requiere una atención especial a la salud. Además del alto porcentaje de pacientes con enfermedades crónicas o degenerativas, se sabe que con la edad hay una disminución natural de la función inmune del individuo, con una reducción de la capacidad de respuesta inmune contra las infecciones, fenómeno llamado de inmunosenescencia. Entonces, la vacunación de las personas de edad avanzada tiene como principales

objetivos proporcionar protección contra las enfermedades infecciosas potencialmente graves, reducir la susceptibilidad a las infecciones graves por la presencia de comorbilidades comunes en este grupo de edad, y también evitar la descompensación de enfermedades crónicas ante un proceso infeccioso.

Por lo tanto, los gerentes de las acciones de seguridad y salud en el trabajo deben elaborar un programa específico para el trabajador de edad avanzada, que incluya un calendario de vacunación apropiado que tenga en cuenta tanto el riesgo laboral como el riesgo específico del grupo de edad o del estado de salud del individuo.

Vacunas recomendadas para las personas de edad avanzada

- dT, anti neumocócica,
- influenza,
- covid-19 y
- herpes zóster.
- Vacunas específicas acorde a la actividad que realiza.

Inmunización de los viajeros y migrantes

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 y los expone a riesgos de salud asociados con su viaje por las características propias del viajero (edad, sexo, enfermedades preexistentes) y por las características de su destino geográfico.

Inmunización de los viajeros y migrantes

H. VÁZQUEZ, J. TORRES

7.

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 inmunorespuesta del individuo vacunado llega a ser completa en un plazo de tiempo que varía según la vacuna, el número de dosis requeridas y si el individuo se había vacunado antes contra la misma enfermedad, significando que determina dos viajeros pueden necesitar que se les programe un calendario vacunal. En consecuencia, es aconsejable que antes de realizar el viaje el viajero acuda a una consulta especializa-

da por lo menos 4 – 6 semanas antes del inicio del mismo. Las vacunas, en el contexto de la Medicina del Viajero, pueden clasificarse en tres categorías

- a) ***Vacunas rutinarias:*** forman parte del calendario oficial de vacunación para niños y adultos de cada país.
- b) ***Vacunas requeridas u obligatorias:*** desde 1988, la única vacuna internacionalmente obligatoria es la de la fiebre amarilla. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es la posible exigencia legal de vacunación, establecida por algunos países para la circulación de viajeros en su territorio, como por ejemplo, la peregrinación a La Meca (vacuna antimeningocócica y antipoliomielítica), o cursar estudios universitarios en países desarrollados (vacuna antisarampión, antimeningocócica).
- c) ***Vacunas recomendables:*** son las inmunizaciones que requieren los viajeros de acuerdo con las enfermedades a las cuales se pueden exponer durante el viaje. El consejo médico referido a inmunizaciones depende en gran medida de factores relacionados con el viajero y las características del viaje.

El viajero

Son fundamentales la edad, el sexo, las inmunizaciones previas, enfermedades anteriores y estado de salud actual, alergias, medicación, embarazo y la ocupación o profesión. Los antecedentes de viajes anteriores pueden ser de interés para identificar inmunizaciones previas.

La edad y el sexo son variables críticas en la valoración inicial de las necesidades específicas de inmunización, especialmente cuando no se dispone de documentación objetiva (registros o tarjetas de vacunación), pues en muchos pacientes estas variables hacen posible presumir los antecedentes de vacunaciones recibidas, así como la probabilidad de exposición anterior a la infección natural (ej. la mayoría de los nacidos antes de 1966 han tenido contacto con el virus del sarampión). Igualmente, los viajeros mayores de 65 años y los que padecen una amplia variedad de enfermedades (diabetes, enfermedad pulmonar crónica, etc.), deben recibir vacunas antigripal y antineumocócica.

Ciertas patologías y determinados estilos de vida aconsejan la vacunación contra la hepatitis B, la hepatitis A, o ambas; todo ello con independencia de las eventuales recomendaciones derivadas del viaje en sí. En general, el embarazo contraindica el empleo de vacunas vivas atenuadas y obliga durante el primer trimestre de gestación a adoptar precauciones con el empleo de ciertas vacunas inactivadas. Asimismo, las situaciones de inmunodeficiencia (por enfermedad o tratamiento) contraindican la vacunación con vacunas vivas. No obstante, es aconsejable valorar cada caso en particular (persona y situación), tomando en cuenta los riesgos relativos de adquirir la enfermedad y los asociados con la vacunación.

El costo de las vacunas es otro factor a tener en cuenta porque la mayoría de las vacunas recomendables no se administran gratuitamente por el sistema de salud de los países y por lo tanto es un costo que debe asumir cada individuo, por lo que a veces es necesario establecer una lista de las prioritarias de acuerdo al riesgo del viaje. También hay que

considerar el tiempo previo a la fecha de partida con el cual se hace la consulta médica, ya que muchas veces el mismo es insuficiente para una correcta inmunización. Una buena proporción de los viajeros sólo se ocupa de los aspectos sanitarios preventivos del viaje en el último momento, con poco o ningún tiempo para realizar las inmunizaciones adecuadas, lo cual obliga a aplicar esquemas rápidos de vacunación de eficacia no comprobada. Por esta razón, el grado de protección alcanzado puede ser subóptimo y los potenciales efectos adversos de alguna vacuna manifestarse en el mismo curso del viaje. Además, es posible que ocurran eventuales interferencias por el uso concomitante de antimaláricos u otra medicación. Por 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 actualiza-

ción 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.

- Vacunas Covid 19

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	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
HRIG	Inmunoglobulina antirrábica humana
HZ	Herpes Zóster

I

ID	Administración de alimentos y medicamentos (EEUU)
Ig	Fiebre hemorrágica Argentina
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 vía 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 sólidos

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

Difteria, tétanos y tos ferina

- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Pink book. 14th ed. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>
- Jesús Reyna Figueroa, Rosa Patricia Vidal Vázquez, Vesta Richardson. (2013). Epidemiología de las enfermedades prevenibles con la vacuna pentavalente acelular en México. Unirioja.es. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5993074>.
- La FDA aprueba el uso de una vacuna durante el tercer trimestre del embarazo. (2022, octubre 25). U.S. Food and Drug Administration; FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-de-una-vacuna-durante-el-tercer-trimestre-del-embarazo>.
- Hibberd, P. L. (s/f). Tetanus-diphtheria toxoid vaccination in adults. Uptodate.com. Recuperado el 5 de septiembre de 2023, de https://www.uptodate.com/contents/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?search=boostrix&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=1.
- Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:77.
- Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2018; 67:1

Encefalitis centro-europea

- Dubischar KL, Kadlecik V, Sablan JB, Borja-Tabora CF, Gatchalian S, Eder-Lingelbach S, et al. Inmunogenicidad de la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa inactivada Ixiaro en niños de una región endémica del virus de la encefalitis japonesa. Pediatr Infect Dis J. 2017 Sep;36(9):898-904.
- Dubischar KL, Kadlecik V, Sablan B Jr, Borja-Tabora CF, Gatchalian S, Eder-Lingelbach S, et al. Seguridad de la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa inactivada Ixiaro en niños: un estudio de fase 3 abierto, aleatorizado, con control activo. Pediatr Infect Dis J. 2017 Sep;36(9):889-97.
- Hills SL, Walter EB, Atmar RL, Fischer M. Vacuna contra la encefalitis japonesa: recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP). Informe recomendado por MMWR 2019.
- Jelinek T, Cromer MA, Cramer JP, Mills DJ, Lessans K, Gherardin AW, et al. Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa derivada de células Vero (Ixiaro, Jespect) en una población pediátrica en países no endémicos de EJ: un estudio de fase 3 abierto y no controlado. Travel Med Infect Dis. 2018 de marzo a abril; 22:18-24. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.03.003.
- Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, Buhler S, Paulke-Korinek M, Nothdurft HD, et al. Inmunogenicidad a corto plazo y seguridad de un régimen de profilaxis pre-exposición acelerada con vacuna contra la encefalitis japonesa en combinación con una vacuna contra la rabia: un estudio de fase III, multicéntrico, observador ciego. J Viajes Med. 2015 julio-agosto;22(4):225-31.
- Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Kundl M, Zwazl I, Seidl-Friedrich C, Jelinek T. Persistencia de anticuerpos seis años después de la vacunación de refuerzo con vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa. Vacuna. 9 de julio de 2015;33(30):3600-4.
- Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Hills SL. Eventos adversos después de la vacunación con

una vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa derivada de un cultivo de células Vero en los Estados Unidos, 2009–2012. *Vacuna*. 2015 29 de enero; 33 (5): 708–1

Fiebre amarilla

1. Monath T, Cetron MS, Teuwen DE. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:959–1055.
2. Barrett AD, Monath TP. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. *Adv Virus Res* 2003; 61:291–315
3. Tumor O. Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41:391–427
4. Pan American Health Organization. Update: situation of yellow fever in the Americas 2009. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=568&Itemid=259. July 1, 2010.
5. Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *Am J Epidemiology* 1971; 93:122–9.
6. 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.
7. Gottuzzo E Et al. Review Article: Efficacy and Duration of Immunity after Yellow Fever Vaccination: Systematic Review on the need for a Booster dose Every 10 years. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89(39): 434–444
8. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 1981;59:895–90
9. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* July 30, 2010 / 59(RR07);1–27.
10. Mark D. Gershman, Emily S. Jentes, Rhett J. Stoney Y. CDC Health Information for International Travel 2020. Yellow book chap4 New York: Oxford University Press; 2020 disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever> Acceso Abril 2022
11. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev. Vaccines* 2012; 11(4):427–48
12. The Sixty-seventh World Health Assembly Implementation of the International Health Regulations (2005) <http://www.who.int/ith/2016-ith-annex1.pdf?ua=1> acceso mayo 2016
13. World Health Organization. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response. WHO Secretariat information paper. 20 July 2016. WHO reference number: WHO/YF/SAGE/16.1
14. World Health Organization. Yellow fever vaccine: WHO position in the use of fractional doses June 2017. *Weekly epidemiological record* N°25, 2017; 92:345–356
15. Staples E. et al. Yellow Fever Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR* 2015; 64(23):647–650

Fiebre Hemorrágica Argentina

1. Programa Nacional de control de la Fiebre Hemorrágica Argentina, Instituto Dr. Julio I Maiztegui. Cuarta edición, Argentina, 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 JI, Levis S, et al. Inocuidad e inmunogenicidad en seres humanos de la

- cepa Candid 1 de virus Junín. Medicina (Buenos Aires). 1998; 6: 660.
- Maiztegui, JI, McKee KT, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine Hemorrhagic Fever. *J Infect Dis.* 1998; 177: 277-283.
 - 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.
 - Enria DA, Briggiler AM, Sanchez Z. Treatment of Argentine Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res.* 2008; 78: 132-9.
 - 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.
 - Ministerio Salud Provincia Buenos Aires Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) <http://www.ms.gba.gov.ar/media/files/2020/11>

Fiebre Tifoidea

- Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. *N Engl J Med.* 2002;347(22):1770-82.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Fiebre tifoidea. Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; [Consultado el 17 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-25>
- Crump J, Sjölund-Karlsson M, Gordon M, et al. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(4):901-937
- Gibani M, Britto C, Pollard A. Typhoid and paratyphoid fever: A call to action. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):440-448.
- Mukhopadhyay B, Sur D, Gupta SS, et al. Typhoid fever: Control & challenges in India. *Indian J Med Res.* 2019;150(5):437-447.
- World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper - March 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93(13):153-172.
- SAGE Working Group on Typhoid Vaccines, WHO Secretariat. Background Paper to SAGE on typhoid vaccine policy recommendations, 2017. Geneva: World Health Organization; 2018. 87p.
- Van Cam R, Shorman M. Typhoid vaccine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated July 2020
- Grace D, Appiah, Michael J. Hughes, Kevin Chatham-Stephens Typhoid and paratyphoid fever CDC Health Information for International Travel 2020 (The Yellow Book) Chapter 4(78). Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever>
- Patel P. Safety, immunogenicity, and effectiveness of typhoid conjugate vaccines in Malawi. American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2020 National Meeting, November 18, 2020 [website]. Arlington (VA): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2020 (<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9181/presentation/4779>).
- Sirima SB, Ouedraogo A, Barry N, Siribie M, Tiono AB, Nébé I et al. Safety and immunogenicity of co-administration of meningococcal type A and measles-rubella vaccines with typhoid conjugate vaccine in children aged 15-23 months in Burkina Faso. *Int J Infect Dis.* 2021;102:517-523 (<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.103>).
- Typhoid Vi conjugate vaccine, TYPHIBEV® package insert. Biological E. Limited; 2020 (<https://extranet.who.int/pqweb/content/typhibev%C2%AE>).
- Date K, Harvey P, Bhatnagar P, An Q, Andrews J, Shimpi R et al. Field effectiveness of a typhoid conjugate vaccine — Navi Mumbai (India), 2018-2020. American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2020 National Meeting, November 18, 2020 [website]. Arlington (VA): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2020 (<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9181/presentation/4739>).

14. Longley AT, Date K, Luby SP, Bhatnagar P, Bentsi-Enchill AD, Goyal V Et al. Evaluation of vaccine safety after the first public sector introduction of typhoid conjugate vaccine — Navi Mumbai, India, 2018. *Clin Infect Dis.* 2021;73(4): e927-e933 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciab059>)

Hepatitis A

1. Baez Triana,P , Neves,M . Infeccion por el virus de hepatitis A:Epidemiologia y diversidad genética. *LATREIA* Abril-junio 2015; 28 (2) 157-169
2. Murphy T.V, Feinstone,S.M, Bell,B.P. Hepatitis A vaccines. In: Plotkin,S.A,
3. Orentein,V.A, Offit,P.A Editors. *Vaccines* 6th ed. . pp 183-204.Saunders Elsevier,Philadelphia 201World Health organization. International travel and Health hepatitis Avaccine. Disponible en : www.who.int/ith/vaccines/hepatitisA Recurso consultado 05-11-2016
4. Hepatitis A.Epidemiologia y estrategias de intervención. Garcia Rojas A,Coordinador. Edit Undergraf S.L. España,2012
5. Simao Ferreira M, Borges,A. Hepatites por Virus (A,B,E) . In: S Cimerman,B.Cimerman. *Condutas em Infectologia*. 2ª Ed Atheneu. pp 103-120. Sao Paulo,2012
6. Lenz,J. Hepatitis A- Epidemiology,transmission and natural history.In:Mauss,S, Berg,T, Rocktrroh Ed. " Hepatology.A Clinical Text Book". Flyin Publisher. 1st ed. Chap 1, pp : 3-6 Dusseldorf 2010
7. Bruguera,M. Prevención de las hepatitis virales. *Enf Inf y Microbiol Clin* 2006; (24) : 10 doi 10.1157/13095377
8. World Health Organization. WHO Position Paper.Hepatitis A. Disponible, en www.who.int. Recurso consultado 30.07.2016
9. Alonso R, Aguilera,A, Cordoba,J, Fuertes,A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enf inf Microbiol Clin*, 2015: 33(9): e53-e62
10. Center for Diseases Control. *Contro,epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Atkinson W,Wolfe,S, Hamborsky,J eds. 13th ed.
11. Washington DC : Public Health Foundation, 2015. En:<http://www.dcd.gov/vaccines/pubs/ponkbook/donwloads/hepb/pdf>. Recurso consultado el 06-04-2016C.
12. Romero, V.Perdomo, F.Chamorro et al. " Prevención de hepatitis A mediante vacunación en Uruguay". *Rev Méd Uruug* 28; (2). Julio 2012 OMS. Hepatitis A. www.who.org Junio 2021

Hepatitis B

1. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, Esteban R. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2012 Aug-Sep;35(7):512-28.
2. Filippelli M., Lionetti E., Gennaro A., Lanzafame A., Arrigo T., Salpietro C., La Rosa B., Launay B.O., Floret D. Vaccination contre l'hépatite. *Médecine/ Sciences*.2015 ; 31 : 551-8
3. Food and Drug Administration. PREHEVBRI0 [package insert]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2021. <https://www.fda.gov/media/154561/download>
4. GeSIDA. Documento de consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH,VHB,VHC en adultos y niños. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016; 34(2) 121.e1 – 121.e5 .
5. 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.

6. Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Advances in hepatitis immunization (A, B, E): public health policy and novel vaccine delivery. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Oct;25(5):578–83.
7. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:88–90. DOI:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6504a5external icon>.
8. Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol.* 2012 Dec;55(4):296–302.
9. Leroux-Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med Microbiol Immunol.* 2015 Feb;204(1):69–78.
10. Leonardi S. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: An update *World J Gastroenterol* 2014 August 14; 20(30): 10383–10394
11. Mast, E. E., Weinbaum, C. M., Fiore, A. E., Alter, M. J., Bell, B. P., Finelli, L., Rodewald, L. E., Douglas, J. M., Jr, Janssen, R. S., Ward, J. W., & Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2006). 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. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 55(RR-16), 1–CE4.
12. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:229–233. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a1external icon>.
13. Núñez Freile B, Beltrán S, Torres F, Tapia M, Núñez I. Respuesta Inmunogénica de un régimen de vacunación doble de cuatro dosis IM vs un régimen estándar de tres dosis para hepatitis B en adultos con infección VIH. XVI Congreso Panamericano de Infectología. Chile 2013. Comunicación Oral No 9. Libro de Resúmenes. pag. 76
14. OPS. Recomendaciones básicas. Profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional al VIH, virus de hepatitis B y C, y normas de bioseguridad. 4ª Ed. Paraguay 2013.
15. Pickering L, Baker C, Freed G, Gall S, Grogg S, Poland G, Rodewald L, Schaffner W, Stinchfield P, Tan L, Zimmerman R, and Orenstein W. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:817–40
16. Rubin L, Levin M, Ljungman P, Davies G, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2013
17. Sangkomkham US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD0078
18. Savio E, Celi A.P., Pérez Sartori G., Vásquez H. Vacunaciones de los Adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. 3ra Edición. API. 2017.
19. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:455–8. PMID:29672472 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6715a5>
20. Schillie S, Murphy, T. V., Sawyer, M., Ly, K., Hughes, E., Jiles, R., de Perio, M. A., Reilly, M., Byrd, K., Ward, J. W., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 62(RR-10), 1–19.

21. US Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;324(23):2415–2422. doi:10.1001/jama.2020.22980
22. Weng, M. K., Doshani, M., Khan, M. A., Frey, S., Ault, K., Moore, K. L., Hall, E. W., Morgan, R. L., Campos-Outcalt, D., Wester, C., & Nelson, N. P. (2022). Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19-59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 71(13), 477–483. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7113a1>
23. WHO. Hepatitis B: key facts. 2022. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (acceso 12, noviembre 2022).

Herpes Zoster

1. Herng-Ching Lin, Ching-Wen Chien and Jau-Der Ho. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: A population-based follow-up study. *Neurology* March 9, 2010 74:788–789.
2. Jiunn-Horng Kang, Jau-Jiuan Sheu, Senyeong Kao, et al. Increased Risk of Multiple Sclerosis Following Herpes Zoster: A Nationwide, Population-Based Study. *JID* 2011;204 (15 July):188–192.
3. Salleras L, Salleras M, Prat M, Garrido P, Domínguez A. Vacunas frente al virus de la varicela zoster. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25 Supl 4: 29–47.
4. Vujacich C, Poggi E, Cecchini D, et al: Herpes zoster. *Epidemiología y clínica*. MEDICINA (Buenos Aires) 2008; 68: 125–128.
5. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–84.
6. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008;197:825–35.
7. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ, et al; US Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2009;200:1068–77.
8. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, Stek JE, Xu J, Chan IS, Silber JL. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and adults 60 years and older. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:646–52.
9. Salleras L et al. Vacunación frente al herpes zóster Vacunas. 2010;11(3):110–20
10. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* / January 28, 2011 / Vol. 60 / No. 2
11. Morrison VI, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900–9
12. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922–928
13. Mills R, Tyring SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine*. 2010;28:4202–4209
14. Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Kangan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911
15. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged 60 years. *J Infect Dis*. 2016;213(12):1872–5.
16. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2087–96.

17. Bardach AE, Palermo C, Alconada T, Sandoval M, Balan DJ, Nieto Guevara J, et al. (2021) Herpes zoster epidemiology in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 16(8): e0255877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255877>
18. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Long-term effectiveness of the live zoster vaccine in preventing shingles: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2018; 187:161–9.
19. Emmanouil Rampakakisa, Clare Pollocka, Claudia Vujacicb, Joao Toniolo Netoc, Alejandro Ortiz Covarrubias, Homero Monsanto, Kelly D. Johnson. Economic Burden of Herpes Zoster (“culebrilla”) in Latin America *International Journal of Infectious Diseases* 58 (2017) 22–26
20. Betowitz EM, Moyle G, Stelbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in H/Infected adults. A phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2015;211(8):1279–1287.
21. Cumingtam AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019–1032.
22. Dooling KZ, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(3):103–108.
23. Siedler A, Koch J, Garbe E, et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine, Bundesgesundheitsbl. 2019;62(3):352–376.
24. Céline Boutry, Andrew Hastie, Javier Diez-Domingo, Juan Carlos Tinoco, Chong-Jen Yu, Charles Andrews, Jean Beytout, Covadonga Caso, Huey-Shinn Cheng, Hee Jin Cheong, Eun Ju Choo, Dan Curiac, Emmanuel Di Paolo, Marc Dionne, Tamara Eckermann, Meral Esen, Murdo Ferguson, Wayne Ghesquiere, Shinn-Jang Hwang, Thiago Junqueira Avelino-Silva Pavel Kosina Chiu-Shong Liu, Jukka Markkula Beate Moekesch, Cláudia Murta de Oliveira, Dae Won Park, Karlis Pauksens, Paola Pirrotta, Georg Plassmann, Carol Pretswell, Lars Rombo, Bruno Salaun, Johan Sanmartin Berglund, Isabelle Schenkenberger, Tino Schwarz, Meng Shi, Benita Ukkonen, Toufik Zahaf, Cristiano Zerbini, Anne Schuind, and Anthony L. Cunningham; on behalf of the Zoster-049 Study Group. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clinical Infectious Diseases* 2022;74(8):1459–67
25. Kathleen L. Dooling; Angela Guo; Manisha Patel, Grace M. Lee, Kelly Moore, Edward A. Belongia, Rafael Harpaz, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *Morbidity and Mortality Weekly Report* January 26, 2018 / Vol. 67 / No. 3.
26. Ana Strezova, Javier Diez-Domingo, Kamal Al Shawafi, Juan Carlos Tinoco, Meng Shi, Paola Pirrotta, and Agnes Mwakingwe-Omari on behalf of the Zoster- 049 Study Group.
27. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination.
28. *Open Forum Infectious Diseases* 2022. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac485>

Influenza, Gripe

1. OPS y OMS. Influenza en el contexto de la pandemia por COVID-19. Actualización 23 de marzo de 2022.
2. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023-2024 northern hemisphere influenza season.
3. World Health Organization. New recommendations for the composition of influenza vaccines in 2023 for the southern hemisphere.
4. Ministerio de Salud de Argentina. Actualización epidemiológica: Circulación de influenza en contexto de la pandemia de COVID-19. 16 de marzo de 2022.

5. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Brotes de influenza aviar causados por influenza A(H5N1) en la Región de las Américas, 17 de mayo de 2023. OPS/OMS, 2023.
6. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Boletín epidemiológico semana epidemiológica 18. Disponible en: www.gba.gob.ar/saludprovincia/boletines_epidemiologicos.
7. Organización Panamericana de la Salud. Actualización regional, Influenza y otros virus respiratorios. Semana Epidemiológica 15.
8. World Health Organization. Influenza (seasonal). Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
9. Centers for Disease Control and Prevention. FluView: Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>.
10. Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, et al. Chasing Seasonal Influenza — The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med*. 2018;378(1):7-9. doi:10.1056/NEJMp1714916.
11. Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):942-951. doi:10.1016/S1473-3099(16)00129-8.
12. Recomendaciones de la Comisión de Vacunas SADI: Vacunas contra la gripe en adultos y niños. Año 2023.

Vacuna contra SARS-CoV-2

1. Rubin R. Updated COVID-19 Vaccine Now Available in US, Recommended for Everyone Older Than 6 Months. *JAMA*. 2023;330(15):1420. doi:10.1001/jama.2023.19759
2. Rubin R. This Fall's COVID-19 Vaccines Will Target Omicron XBB Subvariants, but Who Needs Them Remains to Be Seen. *JAMA*. 2023;330(4):299-301. doi:10.1001/jama.2023.10053
3. Chew KW, Malani PN, Gandhi RT. COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients—Updates and Future Directions. *JAMA*. Published online September 29, 2023. doi:10.1001/jama.2023.19542
4. Mateo-Urdiales A, Sacco C, Petrone D, et al. Estimated Effectiveness of a Primary Cycle of Protein Recombinant Vaccine NVX-CoV2373 Against COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2336854. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.36854
5. un P, Ning K, Wang Y, et al. COVID-19 Vaccination Willingness and Reasons for Vaccine Refusal. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2337909. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.37909
6. DeCuir. IDWeek 2023. Abstr 2083
7. Bennett. IDWeek 2023. Abstr 2337.
8. Variants happen CDC <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/whats-new/variants-happen.html>
9. Follmann. IDWeek 2023. Abstr 1939
10. Guías SLIPE, 12 de Nov del 2022 <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2023/04/Publicacion-vacunas-covid-ninos.pdf>

Vacuna contra Neisseria meningitidis

1. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *J Adolescent Health* 59 (2016) 53eS11
2. Meningococcal meningitis. Fact sheet no. 141 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en> (acceso marzo 2022)
3. Marco Aurélio P. Safadi, Miguel O'Ryan, Maria Teresa Valenzuela Bravo, Maria Cristina C. Brandileone The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations Vaccine 33 (2015) 6529-6536

4. <https://www.paho.org/es/temas/meningococo> Acceso 26/03/2022
5. Gotuzzo E. Enfermedad meningocócica invasiva: presentación clínica, secuelas y tratamiento. Acta I Simposio Regional sobre el meningococo, Sesión II, 2012:19-20. Disponible en http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/resources/Meningoccal-ProSpan_final.pdf
6. Stanoff DM, Pelton S, Harrison LH. Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). Vaccines, 6th Edition. ELSEVIER Saunders; 2012. p. 288-418.
7. Reisinger KS, Baxter R, Block SL et al. Quadrivalent Meningococcal Vaccination of Adults: Phase III Comparison of an Investigational Conjugate Vaccine, MenACWY-CRM, with the Licensed Vaccine, Menactra. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1810-1815.
8. Stamboulou D, Lopardo G, López P, Cortes-Barbosa C, Valencia A, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. Int J Infect Dis 2010;14:e868-875.
9. Martínón-Torres F et al. J Infect 2018;76:258-269
10. Nolan T et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. Vaccine. 2019 Feb 21;37(9):1209-1218.
11. Sarah A. Mbaeyi, MD1; Catherine H. Bozio, PhD Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 Recommendations and Reports / September 25, 2020 / 69(9);1-41. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm>
12. Parra MM, et al. Vaccine. 2018;36:7609-7617
13. Martínón-Torres F et al. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. J Infect. 2021 Jul;83(1):17-26. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33933528
14. Leszek Szenborn, MD, * Stan L. Block, "Immune Responses to Booster Vaccination with Meningococcal ABCWY Vaccine After Primary Vaccination. With Either Investigational or Licensed Vaccines". The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 37, Number 5, May 2018.
15. Phase 3, Observer-blind, Randomized, Active Controlled Trial to Assess the Safety of an Investigational Meningococcal Serogroups ACYWx Conjugate Vaccine (NmCV-5) and Compare Its Immunogenicity to a Licensed Meningococcal Serogroups ACYW Conjugate Vaccine (Menactra®), in Healthy Subjects 2 to 29 Years of Age. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03964012. Bibliografía recomendada – AEP. Manual de vacunas en línea

Enfermedades neumocócicas

Streptococcus pneumoniae, neumococo

1. A Ciabattini, C. N. (2018). Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. Seminars in Immunology, 40, 83-94. doi:10.1016/j.smim.2018.10.010
2. Bonten, M. et al. (2015). Polysaccharide Conjugate Vaccine against. The New England Journal of Medicine, 372(12), 1114-1125. doi:10.1056/NEJMoa1408544
3. Eng P, L. L. (2014). Role of pneumococcal vaccination in prevention of pneumococcal disease among adults in Singapore. Int J Gen Med, 7, 179-191. doi:10.2147/IJGM.S54963
4. Griffin, M. et al. (2013). U.S. Hospitalizations for Pneumonia after a Decade of Pneumococcal Vaccination. The New England Journal of Medicine, 369(2). doi:10.1056/NEJMoa1209165
5. Imai K, P. et al. (2018). Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases. BMJ Open, 8(e018553). doi:10.1136/bmjopen-2017-018553

6. Jung Y, et al. (2022). Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia Hospitalization in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 225(5), 836-845. doi:10.1093/infdis/jiab474
7. Moberley S, H. J et al. (2013). Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3
8. Organización Panamericana de la Salud. (2021). Informe regional de SIREVA II, 2018. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud.
9. Richard N. Greenberg, A. et al. (2014). Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*, 12(20), 2364-2374. doi:10.1016/j.vaccine.2014.02.002
10. Winje BA, et al. (2022). Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adult. Oslo: Norwegian Institute of Public Health.

Poliomielitis. Poliovirus

1. “OPS urge a aumentar la vacunación contra la poliomielitis en los niños de las Américas”. www.paho.org. Febrero 2022

Sarampión, rubéola y parotiditis

1. OPS. Eliminación del sarampión en las Américas http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afact-sheets&Itemid=40721&lang=es 332A. *Abreviaturas / Bibliografía VACUNACIONES de los ADULTOS. MANUAL PRÁCTICO | API 2017*
2. Kaplan LJ. Severe measles in immunodepressed patients *JAMA*. 1992; 267: 1237.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. *MMWR*. 2013; 62 (Nº 4).
4. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper *Weekly epidemiological record* No. 35, 2009; 84: 349–360. Disponible en: <http://www.who.int/wer> Recurso consultado 20.5.2014
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles—United States, January 1–August 24, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62: 741.
6. World Health Organization. Global Vaccine Safety. INFORMATION SHEET OBSERVED RATE OF VACCINE REACTIONS MEASLES, MUMPS AND RUBELLA VACCINES. En: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf Recurso consultado 3.5.2014
7. Castillo-Solorzano C, Reef SE, Morice A, Andrus JK, Ruiz Matus C, Tambini G, et al. Guidelines for the Documentation and Verification of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome Elimination in the Region of the Americas *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204: S683–S689.
8. G. St-Martina, L. Krause Knudsenb, F. Neess Engsigc, I. Panumd, P. H.S. Andersenb, J. Rønna, Jannik Fonagera, T. Kolsen Fischera. Mumps resurgence in Denmark *Journal of Clinical Virology* 61 (2014) 435–438
9. Preeti Krishnan Kutty, Jacqueline Lawler, Elizabeth Rausch-Phung, Ismael R Ortega-Sánchez, Stephen Goodell, Cynthia Schulte, Lynn Pollock, Barbara Valure, Jean Hudson, Kathleen Gallagher & Debra Blog (2014) Epidemiology and the economic assessment of a mumps outbreak in a highly vaccinated population, Orange County, New York, 2009–2010, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10:5, 1373–1381, DOI: 10.4161/hv.28389
10. The Pink Book, 12th Edition, May 2012, www.cdc.gov/vaccines/pinkbook/index.html
11. Varicella Zimmer AJ, Klinton JS, Oga-Omenka C, et al. Tuberculosis in times of COVID-19. *J Epidemiol Community Health* 2022; 76:310-316.

12. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:10–11.
13. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(48):30547–53.
14. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51:418–423.
15. Lynn RM, Avis JL, Lenton S, et al. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2021;106:8.
16. Madhukar Pai M, Kasaeva T, and Swaminathan S. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care — A Path to Recovery. *N ENGL J MED* 386;16 NEJM.ORG APRIL 21, 2022.
17. Santoli JM. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69.
18. Mod.KJ ProMED map: Sudan: <https://promedmail.org/promed-post?place=8703067,96>
19. Gallone M, Gallone, Larocca A, Germinario C and Tafuri S. Lack of immunity against rubella among Italian young adults. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:199.
20. Indenbaum V, Hübschen JM, Stein-Zamir C, Mendelson E, Sofer D, Hindiye H, et al. Ongoing mumps outbreak in Israel, January to August 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(35):306–05.
21. Nomoto H, Ishikane M, Nakamoto T, Ohta M, Morioka S, Yamamoto K, et al. Conjunctivitis, the key clinical characteristic of adult rubella in Japan during two large outbreaks, 2012–2013 and 2018–2019. *PLoS One* 2020;15(4):e0231966.
22. Perez Duque M, San-Bento A, Léon L, Custódio P, Esperança MA, Albuquerque MJ, Nascimento M, Balasegaram S, Sá Machado R (2021). Mumps outbreak among fully vaccinated school-age children and young adults, Portugal 2019/2020. *Epidemiology and Infection* 149, 205, 1–3.
23. Sane J, Gouma S, Koopmans M, de Melker H, Swaan C, van Binnendijk R, et al. Epidemic of mumps among vaccinated persons, The Netherlands, 2009–2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(4):643–8.
24. Schulte J, Short K, Persse D. Management and Control Issues Related to Two Mumps Outbreaks in Houston: Future Implications/ *Clinical Infectious Diseases*, 6/10/22, 15:17
25. Tagoa S, Yuji Hirai M. A case of adult rubella in Japan. *International Journal of Infectious Diseases* 82 (2019) 7–8.
26. Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002–2006. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(4):661–7.

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 antivariela-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.
16. Lopez A, Leung J, Schmid S, et al. Varicella. En: Roush SW, Baldy LM, Kirkconell Hall MA. *Manual for the surveillance of vaccine preventable diseases* [Internet]. Atlanta, GA: Center for Disease and Prevention; 2012; (consultado el 6 de noviembre de 2022). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt17-varicella.html>
17. Macartney K, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD001833.
18. María L. Ávila-Agüero, Sandra Beltrán, José Brea del Castillo, María Esther Castillo Díaz, Luis Eduardo Chaparro, Carmen Deseda, Roberto Debbag, Carlos Espinal, Luiza Helena Falleiros-Arlant, Antonio José González Mata, Mercedes Macías Parra, Fabiano Marques-Rosa, María Catalina Pérez & Mirella Vázquez-Rivera (2018) Varicella epidemiology in Latin America and the Caribbean, Expert Review of Vaccines, 17:2, 175-183, DOI: 10.1080/14760584.2018.1418327

Papiloma Humano

1. Ali H, Donovan B, Wand H, Tim RH. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data *BMJ* 2013; 2013. Disponible en: www.bmj.com
2. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener HC, Teixeira JC, Jaisamrarn U, Limson G, Szarewski A, Romanowski B. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Apr;22(4):361-73
3. Baisley KJ, Whitworth HS, Changalucha J y otros. Un ensayo de inmunopunte de la vacuna contra el VPH de reducción de dosis de 2 vacunas contra el VPH entre niñas adolescentes en Tanzania (el ensayo DoRIS): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio. *Juicios de Clín Contemp.* 2021 febrero; 101: 106266. doi: 10.1016/j.cct.2021.106266.

4. Barnabas RV, Brown ER, Onono M y otros y KEN SHE Study Team. Eficacia de la vacuna contra el VPH de dosis única entre niñas adolescentes y mujeres jóvenes en Kenia (el estudio KEN SHE): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio. *Pruebas*. 2021 27 de septiembre; 22 (1): 661. doi: 10.1186/s13063-021-05608-8
5. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; 32 (supl. 1): S16-24
6. Basu P, Malvi SG, Joshi S y otros. Eficacia de la vacuna contra la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) 16/18 a los 10 años después de una, 2 y 3 dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH en niñas en la India: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Lancet Oncol* 2021. 22(11):1518-1529. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8
7. 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
8. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-1799
9. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28; 105(1):28-37.
10. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705-719.
11. Petrosky E, Bocchini Jr, Hariri S, Chesson h, Curtis C. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR / March 27, 2015 / Vol. 64 / No. 11 Ferris D, Samakoses, R., Block, S.L, et al, Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665 FUTURE II Study Group Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N. Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1915-27
12. Globocan 2012 : Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx acceso marzo 2022
13. González P, Hildesheim A, Herrero R y otros. Justificación y diseño de un estudio de seguimiento a largo plazo de mujeres que recibieron y no recibieron la vacuna contra el VPH 16/18 en Guanacaste, Costa Rica. *Vacuna*. 2015;33(18):2141-215
14. Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible en http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf
15. HPV and disease prevention 2012. Vaccine. 20 de nov 2012; vol 30 (supl. 5)
16. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-23
17. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis*. 2007; 196 (10): 1447-54
18. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C y otros. Evaluación de la durabilidad de una dosis única de la vacuna bivalente contra el VPH: el ensayo CVT. Instituto Nacional del Cáncer J. 24 de febrero de 2020. pii: djaa011. doi: 10.1093/jnci/djaa011
19. 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-
20. McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts.

Drugs, 2014; 74(11):1253–1283.

21. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP y otros. Eficacia de la vacuna contra el virus del papiloma humano contra la infección por VPH: evaluación de una, dos y tres dosis. *El Diario de enfermedades infecciosas*. 2020; 221(6):910-918.
22. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years' post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014; 10(8) Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 39
23. 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.
24. 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
25. Sepehr N, Tabrizi et col. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program *JID*. 2012; 206: 1645-1651
26. Hariri S, Bennett N, Nicolaic L, Schaferd S, Parke I, Bloch K, Ungert E, Whitney E. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States –2008–2012. *Vaccine* 33 (2015) 1608–1613.
27. 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
28. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N y otros. Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con la ausencia de vacunación o los regímenes de vacunación estándar de 3 y 2 dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos. *Vacuna*. 2020; (38) 1302–1314.

MPox

1. Isaacs S., Mitja O. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of mpox (monkeypox). Uptodate. Mar 28, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-mpox-monkeypox>
2. Mpox Vaccines. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/vaccines/>
3. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 16 November 2022 . <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Immunization>
4. FDA. Vaccines, Blood & Biologics. Jynneos. 15/03/2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>
5. Bertran M. et al, Effectiveness of one dose of MVA–BN smallpox vaccine against mpox in England using the case-coverage method: an observational study. *The Lancet. ARTICLES* VOLUME 23, ISSUE 7, P828-835, JULY 2023. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00057-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00057-9)
6. Centers for Disease Control and Prevention. ACAM2000. October 21, 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/interim-considerations/acam2000-vaccine.html>
7. World Health Organization. Safety of smallpox vaccines. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/smallpox-vaccines>
8. Gruber, M.F. Current status of monkeypox vaccines. *npj Vaccines* 7, 94 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00527-4>
9. Precision Vaccinations. LC16 KMB (LC16m8) Monkeypox (Smallpox) Vaccine. September 20, 2022. [https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/lc16-kmb-lc16m8-monkeypox-smallpoxvaccine#:~:text=LC16%20KMB%20\(LC16m8\)%20Monkeypox%20Vaccine,culture%20smallpox%20and%20](https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/lc16-kmb-lc16m8-monkeypox-smallpoxvaccine#:~:text=LC16%20KMB%20(LC16m8)%20Monkeypox%20Vaccine,culture%20smallpox%20and%20)

monkeypox%20vaccine.

10. S. Antinori, G. Casalini, A. Giacomelli, et al. Update on Mpox: a brief narrative review. *Le Infezioni in Medicina*, n. 3, 269 - 276, 2023. doi:10.53854/liim-3103-1
11. World Health Organization. LC16m8 Attenuated Smallpox Vaccine https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/smallpox/abstract-2005-lc16m8-attenuated-smallpox-vaccine.pdf?sfvrsn=e388d477_1

Inmunización de los adultos inmunocomprometidos

1. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Updated Mar. 3, 2022. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding.
2. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). November 9, 2021. Vaccines During and After Pregnancy.

Inmunización de los adultos inmunocomprometidos Individuos que viven con el VIH

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309–1
2. Vázquez H, Chattas A L. Vacunas en VIH. Recomendaciones Vacunas SADI 2010., Disponible en: <http://www.sadi.org.ar/index.php/recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>
3. P. Bonvehí, H. Vázquez. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019. SADI Comisión vacunas. Consultado el 30 de octubre 2022 en <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019>
4. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1130-39
5. Geretti AM, Doyle Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Feb; 23(1):32–8..
6. ACIP. CDC Recommended Adult Immunization Schedule United States – 2022. Consultado 30 oct 2022 en <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
7. Pérez Sartori G. Individuos que viven con el VIH. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2017; Ecuador 2017. Pág 231-241
8. Ministerio de Salud Pública. Coinfecciones, profilaxis y vacunas. En: MSP. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención. Montevideo 2015
9. Martire B., Azzari C., Badolato R., Canessa C, Cirillo E, Gallo V et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine* 36 (2018) 3541–3554
10. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>, Consultado: 30 Oct. 2022. Tabla EE-1
11. Vázquez H. Virus del Papiloma Humano. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2017; Ecuador 2017, Pág 200–216
12. Herrero R., González P, Markowitz L.E. Present status of human papillomavirus

- vaccine development and implementation *Lancet Oncol* 2015; 16: e206–16
13. Milunka Kojic E, Kang M, Cespedes M. S, Umbleja T, Godfrey C, Allen R.T, Firnhaber C., Grinsztejn B., Palefsky J.M., Webster-Cyriaque J. Y., Saah A., Aberg J. A., Cuvín S. Human Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(1):127–35
14. Kahn J. A., Xu J., Kapogiannis B. G., Rudy B., Gonin R., Liu N., Wilson C. M., Worrell C.I, Squires K. E. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(5):735–44
15. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C, Nicolosi L, Bernardi S, Rossi P, et al. Immune re-constitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(12):1784–94.
16. Giacomet V, Penagini F, Trabattori D, Viganò A3, Rainone V, Bernazzani G, Bonardi CM, Clerici M, Bedogni G, Zuccotti G. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine* 32 (2014) 5657–5661
17. Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine* 2013;31:5745–53.
18. T. J. Wilkin; H. Chen; M. Cespedes; P. Paczuski; C. Godfrey; E. Chiao; A. Luque; J. Y. Webster-Cyriaque; B. Bastow; R. Cranston. ACTG A5298: A Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in Older HIV+ Adults. CROI Conference February 22–25, 2016 | Boston, Massachusetts. Consultado en: <http://www.croiconference.org/sessions/actg-a5298-phase-3-trial-quadrivalent-hpv-vaccine-older-hiv-adults> 17/3/2016
19. Son M, Shapiro ED, LaRossa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201: 1806–1810.
20. Dirección General de la Salud División Epidemiología. Manejo de pacientes con varicela. Consultado en: <http://www.msp.gub.uy/comunicado/manejo-de-pacientes-con-varicela>
21. Center for Disease Control. Update recommendations for use of VarIZIG—United States. *MMWR* 2013; 28: 574– 576.
22. Pérez Sartori G. Vacunas en el embarazo y puerperio. En: Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud, Área de Salud Sexual y reproductiva, Programa Nacional de ITS–VIH/SIDA. Guía Clínica para la eliminación de la sífilis congénita y transmisión vertical del VIH. Uruguay 2013 pág: 38–39.
23. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação da mulher, Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) – 2015/2016. Disponible en: www.sbiim.org.br/wp-content/uploads/2016/03/calend-sbim-mulher-20-59-anos-2015-16-151119-spread.pdf.
24. Vázquez H, Torres J. Inmunización de los viajeros y migrantes. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 247–252
25. Pérez Sartori G. Vacunas en pacientes con VIH. En: Cabrera S. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. Manual de Práctica Clínica. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Montevideo. Uruguay. Julio 2016. pag 193–201
26. Benson C, Hua L, Andersen J, et al. (2012) ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 96
27. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS*. 2010;24(9):1351–60.
28. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Annals of Internal*

- Medicine. 2014;160(1):30–7.
29. Simmons RD, Kirwan P, Beebejaun K, Riordan A, Borrow R, Ramsay ME, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: A population-based Cohort Study. *BMC Medicine*. 2015;13(1).
 30. Harris CM, Wu HM, Li J, Hall HI, Lee A, Zell E, et al. Meningococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection: A review of cases reported through active surveillance in the United States, 2000–2008. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3(4).
 31. J. MacNeil; L.G. Rubin; M. Patton; I.R. Ortega-Sánchez, S. W. Martin. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016 *MMWR* / November 4, 2016 / Vol. 65 / No. 43
 32. Sarah A. Mbaeyi, MD1; Catherine H. Bozio, PhD1; Jonathan Duffy, MD2; Lorry G. Rubin, MD3; Susan Hariri, PhD1; David S. Stephens, MD4; Jessica R. MacNeil, MPH5. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-#):[1-41].
 33. Guidance of Public Health England. Meningococcal: The Green Book. Ch 22 20 Sept 2016. Disponible en: www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22
 34. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#t5>
 35. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(15):455–8.
 36. Nault L, Marchitto L, Goyette G, Tremblay-Sher D, Fortin C, Martel-Laferrrière V, et al. Covid-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine*. 2022;40(26):3633–7.
 37. Facciola A, D'Amato S, Calimeri S, Giudice DL, Micali C, Rusotto Y, et al. Efficacy of COVID-19 vaccination in people living with HIV: A public health fundamental tool for the protection of patients and the correct management of infection. *Infectious Disease Reports*. 2022;14(5):784–93.
 38. Xueying Y, Zhang J, Olatosi B, Weissman S, Li X. Covid-19 vaccine effectiveness among people living with and without HIV in South Carolina, USA: Protocol of a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(8).
 39. Castelli F, Del Punta V, Giorgetti PF. The traveler with HIV. *Travel Medicine*. 2013;:273–82.

Vacunación viajeros VIH

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309–1
2. Vázquez H, Chattas A L. Vacunas en VIH. Recomendaciones Vacunas SADI 2010., Disponible en: <http://www.sadi.org.ar/index.php/recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>
3. P. Bonvehí, H. Vázquez. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019. SADI Comisión vacunas. Consultado el 30 de octubre 2022 en <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019> Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1130-39
4. Geretti AM, Doyle Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis*.



2010 Feb; 23(1):32–8..

5. ACIP. CDC Recommended Adult Immunization Schedule United States – 2022. Consultado 30 oct 2022 en <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
6. Pérez Sartori G. Individuos que viven con el VIH. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2017; Ecuador 2017. Pág 231–241
7. Ministerio de Salud Pública. Coinfecciones, profilaxis y vacunas. En: MSP. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención. Montevideo 2015
8. Martire B., Azzari C., Badolato R., Canessa C, Cirillo E, Gallo V et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine* 36 (2018) 3541–3554
9. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>, Consultado: 30 Oct. 2022. Tabla EE-1
10. Vázquez H. Virus del Papiloma Humano. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2017; Ecuador 2017, Pág 200–216
11. Herrero R., González P, Markowitz L.E. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation *Lancet Oncol* 2015; 16: e206–16
12. Milunka Kojic E, Kang M, Cespedes M. S, Umbleja T, Godfrey C, Allen R.T, Firnhaber C., Grinsztejn B., Palefsky J.M., Webster–Cyriaque J. Y., Saah A., Aberg J. A., Cuvin S. Human Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Papillomavirus Vaccine in HIV–1–Infected Women. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(1):127–35
13. Kahn J. A., Xu J., Kapogiannis B. G., Rudy B., Gonin R., Liu N., Wilson C. M., Worrl C.I, Squires K. E. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV–Infected Young Women. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(5):735–44
14. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C, Nicolosi L, Bernardi S, Rossi P, et al. Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(12):1784–94.
15. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A3, Rainone V, Bernazzani G, Bonardi CM, Clerici M, Bedogni G, Zuccotti G. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV–infected and HIV–negative adolescents and young adults. *Vaccine* 32 (2014) 5657–5661
16. Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV–16/18 AS04–adjuvanted vaccine in HIV–positive women in South Africa: a partially–blind randomised placebo–controlled study. *Vaccine* 2013;31:5745–53.
17. T. J. Wilkin; H. Chen; M. Cespedes; P. Paczuski; C. Godfrey; E. Chiao; A. Luque; J. Y. Webster–Cyriaque; B. Bastow; R. Cranston. ACTG A5298: A Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in Older HIV+ Adults. CROI Conference February 22–25, 2016 | Boston, Massachusetts. Consultado en: <http://www.croiconference.org/sessions/actg-a5298-phase-3-trial-quadrivalent-hpv-vaccine-older-hiv-adults-17/3/2016>
18. Son M, Shapiro ED, LaRossa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201: 1806–1810.
19. Dirección General de la Salud División Epidemiología. Manejo de pacientes con varicela. Consultado en: <http://www.msp.gub.uy/comunicado/manejo-de-pacientes-con-varicela>
20. Center for Disease Control. Update recommendations for use of VarIZIG–United States. *MMWR* 2013; 28: 574– 576.
21. Pérez Sartori G. Vacunas en el embarazo y puerperio. En: Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud, Área de Salud Sexual y reproductiva, Programa Nacional de ITS–VIH/SIDA. Guía Clínica para la eliminación de la sífilis congénita y

- transmisión vertical del VIH. Uruguay 2013 pág: 38–39.
22. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação da mulher, Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2015/2016. Disponible en: www.sbm.org.br/wp-content/uploads/2016/03/calend-sbim-mulher-20-59-anos-2015-16-151119-spread.pdf.
 23. Vázquez H, Torres J. Inmunización de los viajeros y migrantes. En: Savio R., Celi A., Pérez Sartori G., Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. API 2015; Ecuador 2015 Impresora Collage. Pág 247–252
 24. Pérez Sartori G. Vacunas en pacientes con VIH. En: Cabrera S. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. Manual de Práctica Clínica. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Montevideo. Uruguay. Julio 2016. pag 193–201
 25. Benson C, Hua L, Andersen J, et al. (2012) ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 5–8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 96
 26. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS*. 2010;24(9):1351–60.
 27. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(1):30–7.
 28. Simmons RD, Kirwan P, Beebejaun K, Riordan A, Borrow R, Ramsay ME, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: A population-based Cohort Study. *BMC Medicine*. 2015;13(1).
 29. Harris CM, Wu HM, Li J, Hall HJ, Lee A, Zell E, et al. Meningococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection: A review of cases reported through active surveillance in the United States, 2000–2008. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3(4).
 30. J. MacNeil; L.G Rubin; M Patton; I.R Ortega-Sanchez, S. W. Martin. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016 *MMWR* / November 4, 2016 / Vol. 65 / No. 43
 31. Sarah A. Mbaeyi, MD1; Catherine H. Bozio, PhD1; Jonathan Duffy, MD2; Lorry G. Rubin, MD3; Susan Hariri, PhD1; David S. Stephens, MD4; Jessica R. MacNeil, MPH5. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-#):1–41.
 32. Guidance of Public Health England. Meningococcal: The Green Book. Ch 22 20 Sept 2016. Disponible en: www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22
 33. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#t5>
 34. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(15):455–8.
 35. Nault L, Marchitto L, Goyette G, Tremblay-Sher D, Fortin C, Martel-Laferrrière V, et al. Covid-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine*. 2022;40(26):3633–7.
 36. Facciola A, D'Amato S, Calimeri S, Giudice DL, Micali C, Russotto Y, et al. Efficacy of COVID-19 vaccination in people living with HIV: A public health fundamental tool for the protection of patients and the correct management of infection. *Infectious*

- Disease Reports. 2022;14(5):784–93.
37. Xueying Y, Zhang J, Olatosi B, Weissman S, Li X. Covid-19 vaccine effectiveness among people living with and without HIV in South Carolina, USA: Protocol of a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(8).
38. Castelli F, Del Punta V, Giorgetti PF. The traveler with HIV. *Travel Medicine*. 2013;273–82.

Trasplantes de órganos sólidos (TOS)

1. Aung A, Trubiano J, Spelman D. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): A review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2015;13(1):31–47.
2. G. Pérez Sartori. Trasplantes de órganos sólidos. En: Savio E, Celi A, Pérez Sartori G, Vázquez H, Vacunaciones de los adultos Manual Práctico. 2nd ed. Quito: Asociación Panamericana de Infectología; 2017. p. 242–250.
3. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Hanoy M, Laurent C et al. Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(9):2147–2152.
4. Boyarsky BJ et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients *JAMA*. 2021;325(17):1784–1786.
5. Chong P, Handler L, Weber D. A Systematic Review of Safety and Immunogenicity of Influenza Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;66(11):1802–1811.
6. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(6):1311–1322
7. 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 Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2012; 61:816–819.
8. Chi C, Patel P, Pilishvili T, Moore M, Murphy T, Strikas R. Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. [J]. Disponible en: www.cdc.gov/vaccines/pubs/.../dialysis-guide-2012 Recurso consultado 17.10.2014
9. Chow J and Joav G. Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates. *CID*. 2009; 49: 1550–6.
10. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9).
11. Guidelines for vaccination in kidney transplant recipients. *Indian J Nephrol*. 2016 Apr;26(Suppl 1):S19–25.
12. Kobayashi M, Farrar J, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner A et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(4):109–117
13. Kumar D, Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27: 329–335.
14. Harboe Z, Modin D, Gustafsson F, Perch M, Gislason G, Sørensen S et al. Effect of influenza vaccination in solid organ transplant recipients: A nationwide population-based cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2022.
15. Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects – a review of the evidence. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;17(5):1496–1519.
16. Isao Miyairia, Takanori Funakia, Akihiko Saitohb. Immunization practices in solid

- organ transplant recipients. *Vaccine* 34 (2016) 1958–1964
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad G, Siegal D et al. Invasive Pneumococcal Disease in Solid Organ Transplant Recipients? 10-Year Prospective Population Surveillance. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(5):1209-1214.
 21. 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.
 22. L'Huillier A. G, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* Volume 11, Issue 12, 201-term care of the transplant recipient.
 23. Laure F, Pittet and Klara M. Posfay-Barbe. Immunization in transplantation: review of the recent literature. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013; 18: 543-548.
 24. M.N. Oxman. Zoster Vaccine: Current Status and Future Prospects. *CID*. 2010;51(2): 197-213.
 25. Moberley S. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane data Rev* 2008 Issue 02, Art. No. CD000422.
 26. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;66(11):1698-1704.
 27. Oesterreich S, Lindemann M, Goldblatt D, Horn P, Wilde B, Witzke O. Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients. *Vaccine*. 2020;38(17):3339-3350.
 28. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2832-8.
 29. 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.
 30. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). June 6, 2008/vol57/RR-5 www.cdc.gov/mmwr
 31. Rolak, S., Said, A., German, R., Hayney, M. S., & Caldera, F. (2022). Optimizing Immunization Strategies in Adult Patients With Chronic Liver Disease and Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology & hepatology*, 18(4), 196–206.
 32. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2021;75(2):435-438.
 33. Roke S. Prevalence of anal HPV infection in Solid Organ Transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int*. 2004 Aug; 17 (7): 366-9.
 34. 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*.
 35. SA Pergan, AP Limaye, The AST Infectious Diseases Community of Practice. *American J Transplant*. 2009; 9 (5 4): S108-S115.
 36. Serrano B, Bayer JM, Brun L, Diez C. Solid Organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine*. 2007; 25: 7331-7338.
 37. Statement on the use of conjugate pneumococcal vaccine-13 valent in adults

- (Pneu-C-13). Canada Communicable Disease Report. 2013; 39.
38. World Health Organization. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. World Health Organization; 2021.

Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH)

- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016 Sep;95(9):1435-55. doi: 10.1007/s00277-016-2711-1. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27339055; PMCID: PMC4972852.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Jun;33(2):593-609. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.007. PMID: 31005140; PMCID: PMC6814287.
- Piñana JL, Pérez A, Montoro J, Giménez E, Gómez MD, Lorenzo I, Madrid S, González EM, Vinuesa V, Hernández-Boluda JC, Salavert M, Sanz G, Solano C, Sanz J, Navarro D. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cross-sectional, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2019 May 17;68(11):1894-1903. doi: 10.1093/cid/ciy792. PMID: 30239624; PMCID: PMC7108095.
- Harbecke R, Cohen JL, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S429-S442. doi: 10.1093/infdis/jiab387. PMID: 34590136; PMCID: PMC8482024.
- Mahler MB, Taur Y, Jean R, Kernan NA, Prockop SE, Small TN. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jan;18(1):145-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.07.027. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21820392; PMCID: PMC3286795.
- Chevallier P, Jullien M, Peterlin P, Garnier A, Le Bourgeois A, Coste-Burel M, Béné MC, Guillaume T. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine over a 6-month follow-up period in allogeneic hematopoietic stem cells recipients. *Hematol Oncol*. 2022 Apr 25;10.1002/hon.3006. doi: 10.1002/hon.3006. Epub ahead of print. PMID: 35468662; PMCID: PMC9087413.
- Piñana JL, Vázquez L, Martino R, de la Cámara R, Sureda A, Rodríguez-Veiga R, Garrido A, Sierra J, Ribera JM, Torrent A, Mateos MV, de la Rubia J, Tormo M, Díez-Campelo M, García-Gutiérrez V, Álvarez-Larrán A, Sancho JM, Martín García-Sancho A, Yañez L, Pérez Simón JA, Barba P, Abrisqueta P, Álvarez-Twose I, Bonanad S, Lecumberri R, Ruiz-Camps I, Navarro D, Hernández-Rivas JA, Cedillo Á, García-Sanz R, Bosch F. Spanish Society of Hematology and Hemotherapy expert consensus opinion for SARS-CoV-2 vaccination in onco-hematological patients. *Leuk Lymphoma*. 2022 Mar;63(3):538-550. doi: 10.1080/10428194.2021.1992619. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34668835; PMCID: PMC8544670.
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html> Jullien M, Coste-Burel M, Clemenceau B, Letailleur V, Guillaume T, Peterlin P, Garnier A, Bourgeois AL, Imbert BM, Ollier J, Grain A, Touzeau C, Moreau P, Béné MC, Vié H, Chevallier P. Anti-SARS-CoV-2 vaccines in recipient and/or donor before allotransplant. *EJHaem*. 2022 Feb 17;10.1002/jha2.398. doi: 10.1002/jha2.398. Epub ahead of print. PMID: 35313664; PMCID: PMC8924852.
- Piñana JL, López-Corral L, Martino R, Vázquez L, Pérez A, Martín-Martín G, Gago B, Sanz-Linares G, Sanchez-Salinas A, Villalon L, Conesa-García V, Olave MT, Corona M, Marcos-Corralles S, Tormo M, Hernández-Rivas JA, Montoro J, Rodríguez-Fernández A, Risco-Gálvez I, Rodríguez-Belenguer P, Hernández-Boluda JC, García-Cadenas I,

Ruiz-García M, Muñoz-Bellido JL, Solano C, Cedillo Á, Sureda A, Navarro D; Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH-TC). SARS-CoV-2 vaccine response and rate of breakthrough infection in patients with hematological disorders. *J Hematol Oncol.* 2022 May 7;15(1):54. doi: 10.1186/s13045-022-01275-7. PMID: 35526045; PMCID: PMC9077637.

Imunizaciones en pacientes oncológicos

- Hibberd PL. Immunizations in patients with cancer. Up to date. May 4, 2022.
- Ariza-Heredia E, Chemaly R. Practical review of immunizations in adult patients with cancer, *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2015; 11(11):2606-2614.
- Aguado JM, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(7) 451-460.
- 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.
- Marshall G. *The Vaccine Handbook: A Practical Guide for Clinicians.* Fourth Edition. USA, 2012.
- Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf]. Updated March 15, 2022. Accessed on July 20, 2022.
- Savio E, Celi A, Pérez-Sartori G y Vásquez H. Vacunaciones de los Adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. Tercera edición. 2017.
- Kroger A, Sumaya C, Pickering L, et al. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports.* 2011; 60(2):3-61.
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule, United States- 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
- Grohskopf L, Alyanak E, Ferdinands J, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR* 2021; 70(5): 1-28.
- Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2(2): 1-45.
- Alberta Health Services. Influenza immunization for adult and pediatric patients undergoing cancer treatment. *Clinical Practice Guideline supp-002.* Oct. 2014.
- Sanada Y, Yakushiji K y cols. A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy. *Rev Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016; 46 (5):448-52.
- Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2019; 68(46): 1069-1075.
- 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.
- Kobayashi M, Farrar J, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR* 2022; 71 (4):109-114.

17. Broder K, Cortese M, Iskander J, et al. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR* 2006; 55(3); 1-34.
18. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR* 2011; 60(01); 13-15.
19. Anderson T, Masters N, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR* 2022; 71(3): 80-84.
20. Update on Herpes Zoster Vaccine: Licensure for Persons Aged 50 through 59 Years. *MMWR* November 11, 2011 / 60(44); 1528-1528.
21. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* June 6, 2008 / 57(05); 1-30.
22. Markowitz I, Dunne E, Scharf M. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56(02); 1-24.
23. 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* 2010; 59(20): 626-629.
24. Meites E, Szilagyi P, Cheeson H, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2019; 68(32): 698-702.
25. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Routine Poliovirus Vaccination. *MMWR* 2009; 58(30): 829-830.
26. Poliomyelitis Prevention in the United States. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49(05): 1-22.
27. Barriere J, Chamorey E, Adjoutah Z, et al. Impaired immunogenicity of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients treated for solid tumors. *Ann Oncol*. 2021; 32(8):1053-1055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33932508>
28. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States: Updated July 20, 2022. Accessed on July 21, 2022.
29. Hepatitis A. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. The Pink Book: Course textbook. 13th Edition. Apr 2015.
30. Hepatitis B. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. The Pink Book: Course textbook. 13th Edition. Apr 2015
31. Weng M, Doshani M, Kahn M. Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19–59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR* 2022; 71 (13): 477-483.
32. Mbaeyi S, Bozio C, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR* 2020; 69 (9): 1-41.
33. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013; 62(02): 1-22
34. Beck C, Mackenzie B y cols. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *Journal of Infectious Diseases* (2012) 206(8): 1250-1259.
35. Meningococcal disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine- Preventable diseases, 13th edition. April 2015.
36. Ali A, Zehra R y cols. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014; 108(1): 11–20.
37. Updated recommendations for use of VarizIG, United States 2013. *MMWR* July 19, 2013/Vol 62/ No 28.
38. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immuniza-

- tion Practices (ACIP). MMWR June 22, 2007/ Vol 56/ NoRR-4.
39. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR June 14, 2013 / 62(RR04); 1-34.

Imunizaciones en pacientes hematológicos

- Kroger A, Bahta L, Hunter P, ACIP. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf]. Accessed on [DATE] [Internet]. 2022. p. 1–197. Available from: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-
- CDC, ACIP. Vacunas e inmunizaciones. Consideraciones clínicas provisionales para el uso de vacunas COVID-19 actualmente aprobadas o autorizadas en los Estados Unidos. 2022 Nov.
- Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. Blood Rev. 2016 Mar 1;30(2):139–47.
- Hibberd PL. Official reprint from UpToDate Immunizations in hematopoietic cell transplant candidates and recipients [Internet]. 2022. Available from: www.uptodate.com
- Public Health Agency of Canada, NACI, CATMAT. Immunization of immunocompromised persons Canadian Immunization Guide - Canada. 2022.
- ACIP, CDC. ACIP Altered Immunocompetence Guidelines for Immunizations CDC. 2022.
- 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. Clinical Infectious Diseases. 2014 Feb;58(3).
- Hibberd Patricia L. Immunizations in adults with cancer [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-adults-with-cancer/print?search=inmunizacionenpacientesconcancer&source=search_result&selected=1/27www.uptodate.com
- CDC, ACIP, MMWR. Recomendaciones y calendarios de vacunas del ACIP _ CDC. 2021.
- Hakim H, Allison KJ, van de Velde LA, Tang L, Sun Y, Flynn PM, et al. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. Vaccine. 2016 Jun 8;34(27):3141–8.
- Grohskopf L, Alyanak E, et al, CDC, MMWR. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on immunization practice, United States, 2021–22 Influenza Season -. 2021 Aug.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_continuingEducation.html
- O'Neill JH. Pneumococcal Immunization for Adults in 2022. Dela J Public Health. 2022;8(1).
- Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. Calendario de inmunización recomendado por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para adultos de 19 años o más - Estados Unidos, 2022. MMWR Morb Mortal. 2022 Feb.
- Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, et al. Medline ® Abstract for Reference 24 of "Pneumococcal vaccination in adults" - UpToDate. 2018 May 7;
- Musher D, Rodriguez-Barradas M. Pneumococcal vaccination in adults - UpToDate. Up To Date. 2022.



17. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_continuingEducation.html
18. Public Health Agency of Canada NC. Immunization of immunocompromised persons Canadian Immunization Guide - Canada.ca. 2022.
19. Redfield RR, Bunnell R, Greenspan A, Kent CK, Gottard AJ, Leahy MA, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board [Internet]. Vol. 69, Recommendations and Reports. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip>.
20. Vijenthira A GIFT et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19 a systematic review and meta-analysis of 3377 patients - PMC. Blood. 2020;136(25):2281-890.
21. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, et al. COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Vol. 19, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Research; 2022. p. 385-401.
22. Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, Johnson PW, DeGennaro LJ, Nichols GL. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. Vol. 39, Cancer Cell. Cell Press; 2021 Aug.
23. Bastidas A, de la Serna G, Idris M, et al. Efecto de la vacuna recombinante de Zoster sobre la incidencia de herpes zóster después del trasplante autólogo de células madre - PMC. JAMA. 2019 Jun 9;
24. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al., CDC, ACIP. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022 -MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:80-84. 2022.
25. ACIP, CDC. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years CDC. 2022.
26. CDC. ACIP. Recomendaciones de la vacuna COVID-19 ACIP. 2022 Nov.

Inmunizaciones en inmunocomprometidos por esteroides, inmunosupresores y biológicos

1. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
2. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>
3. Harbecke R, Cohen JL, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. J Infect Dis. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S429-S442. doi: 10.1093/infdis/jiab387. PMID: 34590136; PMCID: PMC8482024.
4. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, Caporali R, Combe B, Conway R, Curtis JR, Elkayam O, Gossec L, Heijstek MW, Haupt L, Iagnocco A, Isaacs JD, Juhász IÁ, Makri S, Mariette X, McInnes IB, Mehta P, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H, Smolen JS, Wiek D, Winthrop KL, Navarro-Compán V, Machado PM. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. Ann Rheum Dis. 2022 Feb 23;annrheumdis-2021-222006. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub ahead of print. PMID: 35197264.

Vacunación ocupacional

1. Chen LH, Hill DR, Wilder-Smith A. Vaccination of travelers: how far have we come and where are we going? *Expert Rev Vaccines*. 2011 Nov;10(11):1609–20.
2. LaRocque RC, Rao SR, Lee J, Ansdell V, Yates JA, Schwartz BS, et al. Global TravelNet: a national consortium of clinics providing care to international travelers—analysis of demographic characteristics, travel destinations, and pretravel health-care of high-risk US international travelers, 2009–2011. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 15;54(4):455–62.
3. Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. *J Travel Med*. 2005 Jan–Feb;12(1):26–3.
4. World Health Organization. International travel and health 2012. Chapter 6: Vaccine-preventable diseases and vaccines. 2014 update. http://www.who.int/ith/ITH_chapter_6 Ingreso10/12/2016

[illegible]



La pandemia del Covid-19 ha generado efectos devastadores sobre todos los aspectos de la salud global a nivel mundial. El riesgo de grandes brotes, a partir del actual incremento masivo de pacientes adultos con diferentes enfermedades infecciosas como tuberculosis, sarampión, y otras, va en aumento a medida que las comunidades relajan las prácticas de distanciamiento social y otras medidas preventivas. Si no prestamos la atención necesaria para movilizar recursos, para implementar las vacunas y responder a los brotes, estaremos en un futuro cercano ante un sistema de salud incapaz de afrontar la situación. Algunas de estas infecciones pueden ser adecuadamente controladas y prevenibles con vacunación si se crean estrategias enfocada a evitar, controlar o eliminar tales enfermedades.