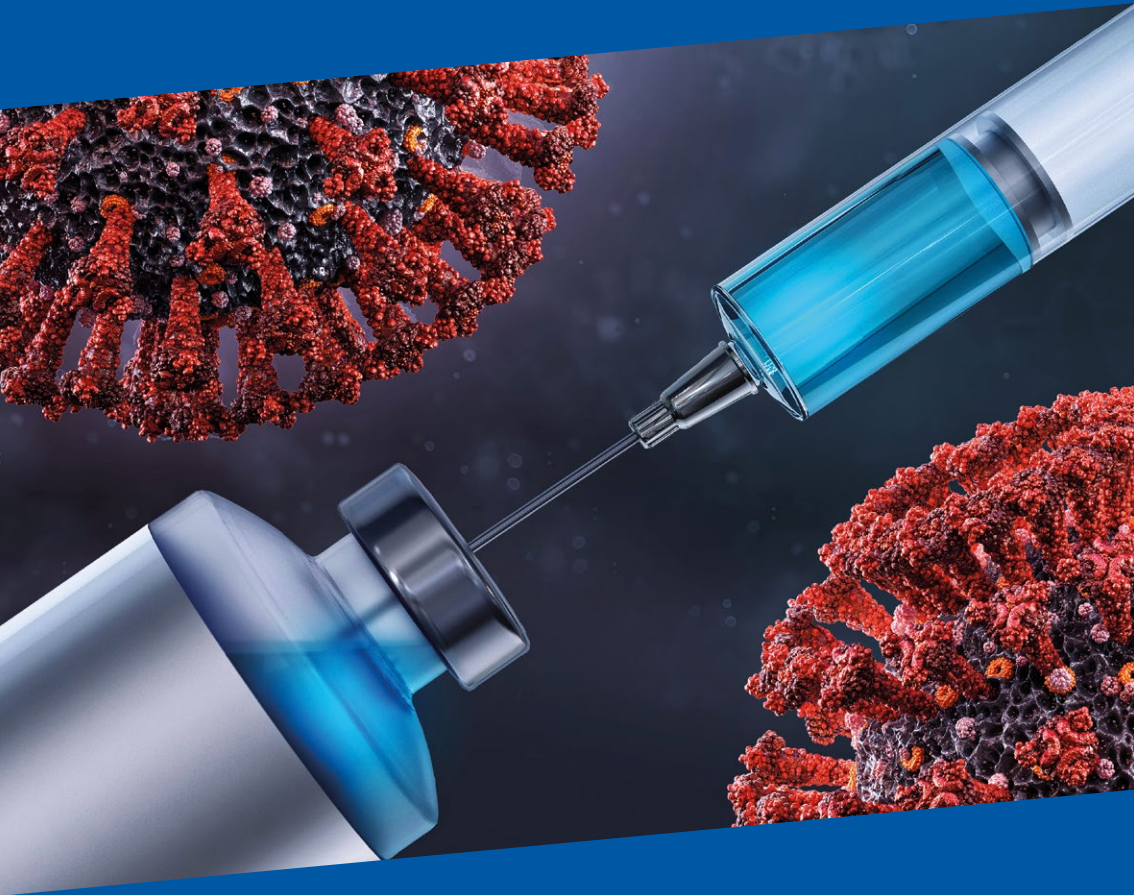


Edición 2021

Manual de Vacunas de Latinoamérica



Edición 2021

Manual de Vacunas de Latinoamérica



Manual de Vacunas de Latinoamérica
Cuarta edición, 2021

ISBN: 978-958-53569-1-7

© 2021 Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
Cali, Colombia

Todos los derechos reservados.

La SLIPE otorga permiso de descarga de este libro digital exclusivamente para uso personal.
Está prohibido cualquier uso comercial de este libro o de cualquiera de sus partes.

Preparación editorial: MediScience Group SAS
Bogotá, Colombia

ADVERTENCIA

Los autores son responsables por el contenido de cada uno de sus capítulos. Asimismo, ellos han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse de que las indicaciones que figuran en el libro sean las correctas y las recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica en el momento de la publicación del libro. Sin embargo, queremos advertir a los lectores que deben consultar la información y las recomendaciones que, de forma periódica, proporcionan las autoridades sanitarias y los fabricantes de los productos, y que no podemos hacernos responsables de las consecuencias que puedan derivarse de cualquier error en el texto que haya podido pasar inadvertido. Finalmente, cuando haya más de una opción admitida para la prevención de una determinada enfermedad, las recomendaciones del libro representan exclusivamente las preferencias de los autores, sin que ello indique que otras opciones no puedan ser igualmente eficaces o recomendadas.

AUTORES

Dr. Pío López

Director Manual de vacunas de Latinoamérica, edición 2021

Infectólogo, Pediatra.

Profesor titular y jefe del Departamento de Pediatría de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Director del Programa de Infectología Pediátrica de la Universidad del Valle.

Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), 2019- 2021.

Director general del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP), Cali, Colombia.

Reconocimiento como investigador emérito de Colciencias.

Dr. Miguel W. Tregnaghi

Subdirector Manual de vacunas de Latinoamérica, edición 2021

Especialista en Infectología Pediátrica.

Investigador clínico. Director del Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados (CEDEPAP), Córdoba, Argentina.

Fundador y expresidente de la SLIPE y la Asociación Panamericana de Infectología (API).

Miembro de la Academia de Ciencias de Nueva York.

Infectólogo Pediatra del Instituto Privado de Especialidades Pediátricas y Ginecobstetricias (IPEPGO) y del Centro Médico Vitus, Córdoba, Argentina.

Dra. Angela Gentile

Presidenta Comité Académico Vacunas de SLIPE

Infectóloga Pediatra, Epidemióloga.

Jefa del Departamento de Epidemiología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Asesora para la OPS/OMS en Enfermedades Inmunoprevenibles.

Presidenta de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), 2013-2015.

Miembro de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas de Argentina (CONASEVA).

Secretaria de Asuntos Institucionales de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos

Médico, Pediatra Infectólogo.

Profesor titular y jefe del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Dr. Alejandro Díaz Díaz

Pediatra especialista en Enfermedades Infecciosas.

Universidad CES, Medellín, Colombia.

The Ohio State University/Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos.

Dra. Alexandra Sierra García

Médica Pediatra e Infectóloga de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Tesorera SLIPE, 2019-2021.

Coordinadora de proyectos del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP), Cali, Colombia.

Infectóloga Pediatra de la Clínica Imbanaco y de la Clínica de VIH Pediátrico, Cali, Colombia.

Docente del Departamento de Pediatría de la Universidad del Valle para el Área de Infectología Pediátrica, Cali, Colombia.

Dra. Ana Ceballos

Médica Cirujana, Pediatra y Pediatra Infectóloga.

Coordinadora del Centro de Investigaciones del Instituto Médico Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Investigadora del Centro de Investigaciones del Instituto Médico Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Miembro del Comité de Especialidades Pediátricas (Infectología) del Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba, Argentina.

Secretaria del Comité de Infectología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), Filial Córdoba, Argentina.

Asesora de la Comisión de Acreditación de Residencias de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Coordinadora del Curso de la Sociedad Argentina de Pediatría: *¿Cómo vacunar y por qué hacerlo?* (2020).

Dra. Ana Cristina Mariño Drews

Pediatra Infectóloga.

Coordinadora de Infectología Pediátrica del Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

Profesora titular de Pediatría e Infectología Pediátrica de la Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Coordinadora del Comité de Vacunas de la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) y representante de la SCP en el Comité Nacional de Prácticas en Inmunización (CNPI).

Secretaria SLIPE, 2019-2021.

Dra. Andrea Restrepo Gouzy

Pediatra especialista en Enfermedades Infecciosas del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Docente de la Universidad CES, Medellín, Colombia.

Dr. Antonio Arbo

Maestro en Ciencias Médicas.

Pediatra Infectólogo.

Exjefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil de México, México.

Profesor titular de Pediatría de la Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay.

Jefe del Departamento de Investigación y Docencia del Instituto de Medicina Tropical, Asunción, Paraguay.

Investigador de nivel III en el Sistema Nacional de Investigadores.

Académico de número de la Academia Nacional de Medicina, Paraguay.

Dr. Arturo Abdelnour Vásquez

M. D., Ph. D.

Pediatra de la Universidad de Costa Rica e Inmunólogo Clínico de la Universidad de Gotemburgo, Suecia.

Profesor de grado y posgrado en Pediatría.

Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina.

Actualmente trabaja como asistente especialista en el Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica.

Dra. Astrid Anaíd Hernández Soto

Médica Pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría, México.

Infectóloga Pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría, México.

Fellow de enfermedades infecciosas pediátricas de AMSA en el Children's Hospital of Philadelphia y el Open Medical Institute.

Hospital Infantil Teletón de Oncología, México.

Dr. Carlos Garcés Samudio

Pediatra especialista en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Antioquia, Clínica Cardiovid, Clínica Las Américas (Auna) y Fundación Antioqueña de Infectología, Medellín, Colombia.

Docente de la Universidad CES y Universidad de Antioquia, grupo Pediencias, Medellín, Colombia.

Dr. Carlos Torres Martínez

Infectólogo Pediatra del St. Mary's Hospital, Londres, Inglaterra.

M. Sc. en Epidemiología y Estadística Médicas del London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Inglaterra.

MBA de la Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Docente de la Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Director médico de Cafettor Médica S.A.S., Colombia.

Miembro del Comité de Vacunas de la SLIPE.

Dra. Carmen Deseda

Especialista en Pediatría del St. Louis Children's Hospital, Missouri, y San Juan City Hospital, Puerto Rico.

Doctora en Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Caribe, Puerto Rico.

Epidemióloga Médica con énfasis en el Área de Enfermedades Infecciosas, CDC, Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

Profesora asociada de Pediatría y asesora de Epidemiología Médica en varios hospitales en San Juan, Puerto Rico.

Codirectora clínica de vacunación de viajeros, Puerto Rico.

Investigadora de estudios clínicos de vacunas contra dengue, meningococo e influenza.

Dra. Catalina Pérez

Profesora clínica pediátrica del Departamento de Pediatría de la Facultad Medicina de la Universidad de la República, Uruguay.

Presidenta de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.

Responsable de la Diplomatura de Infectología Pediátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Uruguay.

Dra. Cecilia Piñera Morel

Médica especializada en Pediatría e Infectología Pediátrica de la Universidad de Chile.

Profesora asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Jefa de la Unidad de Infectología Pediátrica del Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile.

Miembro del Comité Consultivo de VIH de la Sociedad Chilena de Infectología.

Miembro del Comité Nacional de SIDA Pediátrico de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Dr. David Prado Cohrs

David Prado egresó de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Efectuó sus estudios de Pediatría en el Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.

Fue *Fellow* del Programa de Enfermedades Infecciosas de The University of Texas y *Fellow* de la Fundación Rockefeller.

Actualmente es profesor de Microbiología y Farmacología en la Universidad Francisco Marroquín, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio

Médica, Pediatra Infectóloga.

Profesora adjunta y coordinadora académica del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Dra. Derly Carolina Hernández Moreno

Médica de la Universidad Nacional de Colombia.

Pediatra de la Universidad Militar Nueva Granada e Infectóloga Pediatra de la Universidad del Valle.

Actualmente es Infectóloga Pediatra del Hospital Militar Central e investigadora y directora médica para Asuntos Pediátricos del Centro de Atención Médica e Investigación Clínica (CAIMED).

Miembro de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN).

Dr. Eduardo Arias de la Garza

Pediatra, Infectólogo.

Médico adscrito al Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría y del Hospital del Niño y del Adolescente Morelense.

Miembro de la SLIPE.

Profesor titular de Pediatría e Infectología de la Universidad Latinoamericana campus Ciencias de la Salud, Cuernavaca, Morelos, México.

Especialista en Pediatría del Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja de Seguro Social de Panamá.

Diplomado en Gerencia de Proyectos de la Universidad ADEN, 2016.

Dr. Eduardo Gotuzzo

Profesor emérito de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Lima, Perú.

Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Cayetano Heredia, 1995-2017.

Director del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), 1996-2017.

Dr. Eduardo López Medina

Médico Cirujano especialista en Pediatría en el Miami Children's Hospital.

Subespecialidad en Infectología Pediátrica con énfasis en Investigación Clínica y Traslacional.

Maestría en Epidemiología de the London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Inglaterra.

Programa de Investigación Clínica, Universidad de Harvard, Estados Unidos.

Profesor de Pediatría e Infectología en la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Director de Infectología del Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

Director científico del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP), Cali, Colombia.

Dr. Eduardo Luis López

Profesor titular de Pediatría y Vacunología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador.

Director de la Carrera de Especialista en Infectología Pediátrica de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Jefe del Departamento de Medicina del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Investigador principal del Consejo de Investigación en Salud del Ministerio de Salud, Buenos Aires, Argentina.

Dra. Elidia Domínguez Salazar

Médica Pediatra.

Diplomado en Gerencia de Proyectos de la Universidad ADEN, 2016.

Coordinadora de estudios e investigación clínica en la Fundación para el Avance de Investigación Clínica y Traslacional (FAICYT) y Health Research International, 2004-2006.

Pediatra del Cuarto de Urgencias del Hospital Integrado San Miguel Arcángel, 2005-2008, Panamá.

Creadora y coordinadora de la Unidad de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología (INDICASAT), 2006-2008.

Gerente de Asuntos Médicos de Vacunas para Centroamérica y el Caribe de GlaxoSmithKline Vacunas, octubre de 2008 a la fecha.

Dr. Enrique Gutiérrez Saravia

Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Colombia.

Profesor emérito del Hospital Militar (HMC) de la Universidad Militar Nueva Granada.

Exjefe del Departamento de Pediatría y del Servicio de Infectología Pediátrica del HMC.

Expresidente de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), Capítulo Central.

Expresidente de la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), Regional Bogotá.

Exvicepresidente de la SLIPE.

Presidente del Comité de Ética de ACD.

Delegado por Colombia y presidente del Capítulo Andino de la SLIPE.

Dr. Germán Camacho Moreno

Pediatra Infectólogo.

Fundación HOMI Hospital Pediátrico de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

Fundación Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Dr. Héctor Abate

Médico, Pediatra Infectólogo.

Integrante del Comité de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Profesor titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas e integrante del Consejo Académico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Mendoza.

Coordinador y docente del Curso virtual *¿Por qué vacunar y cómo hacerlo?*, organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), 2020 y 2021.

Docente del *XIV Curso Latinoamericano de Actividades en Inmunizaciones a Distancia* 2020 y 2021 del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Docente del Curso virtual *Vacunas y Controversias* 2020 y 2021, organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Dr. Javier Arístegui Fernández

Jefe de la Unidad de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España.

Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

Dr. Jesús Feris Iglesias

Profesor meritísimo de la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).

Maestro de la Pediatría por la Sociedad Dominicana de Pediatría.

Maestro de la Medicina por el Colegio Médico Dominicano.

Investigador científico de la UASD.

Investigador científico de la Nación 2020 por el Ministerio de Educación Superior Ciencia y Tecnología.

Académico de número de la Academia de Ciencias de la República Dominicana.

Autor y coautor de varios libros y publicaciones científicas.

Presidente de la Fundación Dominicana de Infectología.

Dr. José Brea Del Castillo

Pediatra Infectólogo.

Presidente de la Sociedad Dominicana de Vacunología.

Presidente del Comité Científico de la Sociedad Dominicana de Pediatría.

Miembro del Comité de Vacunas de la SLIPE.

Dr. José Iván Castillo Bejarano

Médico, Pediatra Infectólogo.

Profesor adjunto y coordinador de investigación del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Coordinador del Comité de Tuberculosis de la SLIPE.

Dr. José Alejandro Mojica

Médico Pediatra de la Universidad Militar Central, Bogotá, Colombia.

Infectólogo de la Universidad Nacional de México, México D. F., México.

Director médico de Sanofi Aventis Pasteur, Bogotá, Colombia, 2007-2016.

Infectólogo Pediatra de la Secretaría de Salud de Bogotá en Subred Sur de Hospitales.

Infectólogo Pediatra de enfermedades transmisibles del Ministerio de Salud de Colombia desde el año 2017.

Dr. José Antonio Suárez

Médico especialista en Pediatría e Infectología Pediátrica. Medicina Crítica en Pediatría.

Investigador SNI-SENACYT y asesor en enfermedades tropicales del Instituto Conmemorativo Gorgas, Panamá.

Profesor Asistente de la Cátedra de Parasitología del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela.

Coordinador del Posgrado de Infectología Pediátrica del Hospital J. M. de los Ríos, Caracas, Venezuela, 1989-2000.

Presidente de la Comisión de Medicina Tropical y del Viajero de la SLIPE.

Miembro de la Comisión de Medicina Tropical de la Asociación Panamericana de Infectología (API).

Miembro honorario de la Comisión de Medicina Tropical de ACIN.

Expresidente de la Sociedad Venezolana de Infectología.

Dr. Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Médico Pediatra de la Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Infectólogo de la Universidad Autónoma de México y el Instituto Nacional de Pediatría.

Coordinador de Infectología Clínica Infantil Colsubsidio y Clínica Infantil Santa María del Lago, Bogotá, Colombia.

Miembro activo de la Asociación Colombiana de Infectología y la Sociedad Colombiana de Pediatría.

Docente clínico de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria Sanitas, la Universidad de los Andes y la Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Dra. Laura Teresa Naranjo Lara

Médica especialista en Pediatría e Infectología Pediátrica.

Entrenamientos en enfermedades infecciosas del paciente inmunosuprimido en el St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, Estados Unidos, 2000.

Curso avanzado de Medicina Tropical, Perú, 2016.

Adjunto y colaborador docente de la Sección de Infectología del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela.

Coordinadora del Programa de VIH del Instituto de Medicina Tropical hasta el año 2010.

Pediatra Infectóloga del Programa Metropolitano de Trasplante de Hígado de la Policlínica Metropolitana hasta el año 2010.

Gerente de Asuntos Médicos en GlaxoSmithKline Vacunas desde el 2010 hasta la fecha.

Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant

Profesora doctora coordinadora del Departamento de Salud del Niño, Universidad Metropolitana de Santos, São Paulo, Brasil.

Miembro de la Cámara Técnica Asesora de Inmunizaciones (Polio) del Ministerio de la Salud, Brasil.

Miembro del Departamento de Infectología de la Sociedad Brasileña de Pediatría (SB).

Miembro del Comité de Infectología de la Sociedad de Pediatría (SPS) de São Paulo, Brasil.

Miembro del Comité Científico y del Comité de Vacunas de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

Expresidenta y miembro del Núcleo Asesor Permanente de la SLIPE.

Dr. Marcelo Tregnaghi

Médico especialista en Pediatría graduado en la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Miembro de la SLIPE.

Investigador clínico en Pediatría.

Dr. Marco Aurelio Palazzi Sáfadi

Profesor adjunto y director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de Santa Casa, São Paulo, Brasil.

Presidente del Departamento de Infectología de la Sociedad Brasileña de Pediatría.

Presidente del Departamento de Inmunizaciones de la Sociedad de Pediatría de São Paulo, Brasil.

Dra. María L. Ávila-Agüero

Médica Pediatra de la Universidad de Costa Rica, especializada en Infectología.

Jefa del Servicio de Infectología Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica.

Profesora asociada de Pediatría y directora del Posgrado de Infectología Pediátrica de la Universidad de Costa Rica.

Investigadora afiliada a CIDMA, Escuela de Medicina de Yale University.

Dra. María Marta Contrini

Médica especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de división del Departamento de Medicina del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Dra. María Elena Santolaya de Pablo

Médica especializada en Pediatría e Infectología Pediátrica.

Pediatra Infectóloga del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna.

Profesora titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Miembro de la Academia Chilena de Medicina.

Dra. Mercedes Macías Parra

Pediatra, Infectóloga.

Directora médica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Profesora adjunta del Posgrado de Infectología Pediátrica del INP y la Universidad Nacional Autónoma de México.

Profesora adjunta de pregrado del Módulo Crecimiento y Desarrollo de la Universidad Autónoma Metropolitana, México.

Expresidenta de la SLIPE.

Dr. Miguel O' Ryan

Pediatra, Infectólogo.

Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Miembro de número de la Academia Chilena de Medicina.

Integrante del Consejo Asesor del Ministerio de Salud de Chile para la pandemia por COVID-19.

Investigador en el área de interrelación agente-hospedero y vacunas.

Actualmente preside el Comité Científico Internacional de World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID).

Miembro del Consejo Ejecutivo de la International Society of Infectious Diseases (ISID) y consejero del International Vaccine Institute (IVI).

Dra. Mónica Trujillo Honeysberg

Pediatra Infectóloga del Hospital Pablo Tobón Uribe y de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

Docente de Pediatría de la Universidad CES y de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Coordinadora del Programa de Infectología Pediátrica de la Universidad CES, Medellín, Colombia.

Dr. Napoleón González Saldaña

Pediatra Infectólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Jefe del Departamento de Infectología del INP, México, 1980-2020.

Profesor titular de Infectología Pediátrica de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, 1980-2020.

Consejero académico de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), México.

Dr. Pablo Tregnaghi

Médico Pediatra Infectólogo.

Fundador y *CEO* de Vaxeen Immunization System.

Presidente del Comité de Informática Médica de la SLIPE, 2013-2021.

Delegado de la SLIPE en la Argentina, 2013-2015.

Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad de Investigación Clínica (SICC) de Córdoba, Argentina, 2013-2017.

Miembro evaluador de la Comisión Asesora en Educación en la Ciencia del Ministerio de Ciencia y Tecnología del Gobierno de la Provincia de Córdoba, Argentina, 2010-2016.

Dra. Paola Díaz Neyra

Médica de la Universidad Peruana de Cayetano Heredia.

Clínica San Felipe S.A., Perú.

Policlínico Virgen del Milagro, Perú.

Dra. Paula Vanadia

Médica Pediatra.

Exmédica miembro de plantilla de los investigadores clínicos del Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados (CEDEPAP), Córdoba, Argentina.

Miembro de plantilla del Servicio de Pediatría del Instituto Privado de Especialidades Pediátricas y Ginecobstetricias (IPEPGO), Córdoba, Argentina.

Miembro de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Miembro titular de la SLIPE.

Dr. Roberto Debbag

Médico Infectólogo de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Médico Infectólogo asesor de la Comisión Salud Honorable de la Cámara de Senadores.

Vicepresidente de la SLIPE.

Miembro del Directorio Sociedad Mundial Infectología Pediátrica.

Dr. Rodolfo Villena

Médico especializado en Pediatría e Infectología Pediátrica de la Universidad de Chile.

Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Pediatra de la Unidad de Infectología del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago de Chile, Chile.

Miembro del Comité de Farmacovigilancia en Vacunas del Instituto de Salud Pública de Chile.

Representante de Chile para la SLIPE.

Dr. Rodrigo DeAntonio

M. D., M. Sc., Ph.D.

Director ejecutivo y científico del Centro de Vacunación e Investigación (Cevaxin). Investigador del SNI (Senacyt) de la Ciudad de Panamá, Panamá.

Dr. Rolando Ulloa-Gutiérrez

Médico asistente especialista del Servicio de Infectología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica.

Miembro de la Academia Nacional de Medicina de Costa Rica.

Coordinador de la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA).

Presidente del Comité Investigación de la SLIPE.

Dra. Silvia González Ayala

Médica, doctora en Medicina.

Infectóloga Pediatra.

Profesora titular de Cátedra de Infectología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Plata, Argentina.

Profesora titular de Cátedra de Infecciones en Perinatología de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de La Plata, Argentina.

Consultora en Infectología y miembro del Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación del Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

Dra. Teresa Hernández Sampelayo

Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Jefa de la Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Presidenta de la Fundación Española de Pediatría.

Profesora asociada del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, España.

Dr. Ulises D'Andrea Nores

Médico Cirujano de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 1997.

Médico Pediatra del Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba, Argentina, 2001.

Jefe del Departamento de Pediatría del Instituto Médico Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba, Argentina, desde 2008 a la actualidad.

Investigador del Centro de Investigación del Instituto Médico Río Cuarto, Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Investigador principal para el CDC, Centro COVID 2020.

Experiencia en investigación clínica en diferentes líneas de vacunas Rotarix, Menveo y otras.

Miembro de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), desde el año 2000 a la actualidad.

Miembro de la Comisión Directiva de la SAP, filial Río Cuarto, desde el año 2008 a la actualidad.

Dra. Vanesa Edelvais Castellano

Médica especialista en Pediatría de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Diplomada en Vacunología y Salud Pública por la Sociedad Mexicana de Salud Pública.

Médica de plantilla en Promoción y Protección de la Salud del Área de Inmunizaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Coordinadora médica del Vacunatorio de la Clínica Privada Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

Docente del Curso en línea latinoamericano del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: *El vacunatorio en el día a día*.

Miembro (expresidenta) de la Subcomisión de Becas y Premios de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Miembro titular de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y la SLIPE.

Dra. Virginia Bazán

Médica Pediatra del Servicio de Epidemiología del Área de Inmunizaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Miembro titular de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Miembro del Comité de Infectología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Miembro de la SLIPE.

Coordinadora de los cursos latinoamericanos *Actualización en inmunizaciones a distancia y El vacunatorio en el día a día* del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, desde 2007 a la actualidad.

Dr. Xavier Sáez-Llorens

Profesor de Pediatría, jefe de Infectología y director de Investigación Clínica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá.

Investigador distinguido del SNI (Senacyt), Panamá.

Miembro del Comité Nacional de Bioética en Investigación, Ciudad de Panamá, Panamá.

Investigador principal de vacunas en Cevaxin, Ciudad de Panamá, Panamá.

SALUDO DEL PRESIDENTE SLIPE

«Para conseguir grandes cosas, debemos no sólo actuar, sino también soñar, no solo planear, sino también creer»

Anatole France

«Todos tenemos sueños, pero para hacer los sueños realidad, se necesita una gran cantidad de determinación, dedicación, autodisciplina y esfuerzo»

Jesse Owens

La presente administración SLIPE tiene el gusto y orgullo de poner a su disposición la cuarta edición del *Manual de vacunas de Latinoamérica*, 2021. Nuestro Manual es un documento valioso para consulta de primera mano para el infectólogo, el pediatra, el médico general, el estudiante de medicina y todos los profesionales de la salud.

Ofrecemos este Manual que consta de 25 capítulos que fueron desarrollados por reconocidos profesores, médicos, pediatras, infectólogos y expertos en vacunas de toda Latinoamérica, quienes adicionaron un espacio a sus largas jornadas de trabajo e hicieron un alto en sus obligaciones diarias para hacer realidad este sueño que la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) tenía desde el año 2005.

Sea esta la oportunidad para agradecer a todos y a cada uno de los autores por su generosidad en ofrecernos sus conocimientos. Ha sido una tarea ardua dadas las circunstancias de la pandemia, que aumentaron sus responsabilidades con la sociedad y la salud en cada uno de sus países, pues no estábamos preparados para una situación así. Sin embargo, gracias al apoyo y compromiso de todos, hemos logrado publicar esta edición 2021, cumpliendo así la misión consagrada de nuestra sociedad de ofrecer información de alta calidad para una educación médica continuada.

Afectuosamente,

Dr. Pío López

Presidente SLIPE 2019 - 2021

Director *Manual de vacunas de Latinoamérica*, edición 2021

PRÓLOGO DE LA CUARTA EDICIÓN LATINOAMERICANA DEL MANUAL DE VACUNAS DE LA SLIPE

MIGUEL W. TREGNAGHI

La historia de las vacunas comienza con su empleo por parte de los chinos, quienes inocularon la viruela (variolización) en torno al año 1000 d. C., según consta en textos como *El tratamiento correcto de la viruela*, atribuido a una monja budista que vivió durante el reinado de Jen Tsung (1022 a 1063). No obstante, en 1796, el médico inglés Edward Jenner descubrió una forma de proteger a las personas de la viruela que llegó a ser aceptada de manera oficial como la primera vacuna contra la viruela. Jenner, en su pueblo, observó cómo las recolectoras de leche cuyas manos tenían contacto directo con unas vesículas que se presentaban en las ubres de algunas vacas luego no enfermaban de viruela durante las epidemias.

Con los años se fueron desarrollando nuevas vacunas y surgió la necesidad de extender el conocimiento sobre ellas a la comunidad, así, las sociedades científicas asumieron un compromiso fundamental con esta tarea. Nuestra Sociedad (SLIPE), desde su fundación, asumió un papel protagónico en este propósito. El éxito de las tres primeras ediciones del *Manual de vacunas en pediatría* de la SLIPE motivó esta cuarta edición, en la que se actualizaron todos los capítulos y se agregaron algunos nuevos que harán de éste un manual práctico, moderno y con todos los adelantos ocurridos en estos últimos tiempos y, no tengo duda alguna, que redundarán en una mayor comprensión y conocimiento de las inmunizaciones. Al igual que las anteriores, esta nueva edición ha sido desarrollada por especialistas del Comité de Vacunas de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), de la Asociación Panamericana de Infectología (API) y la Asociación Española de Pediatría (AEP), con la colaboración de otros prestigiosos especialistas internacionales en el tema.

En esta edición se incorporaron las bases fundamentales para mejorar los programas de inmunizaciones en nuestros países que están permitiendo el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas en la ampliación de las coberturas y de los seguimientos de los pacientes y los efectos adversos, que en años anteriores generaban complejidades. Hoy disponemos de más de una treintena de vacunas de uso sistemático y no sistemático para prevenir enfermedades transmisibles, pero debemos estar atentos al vertiginoso mundo de la aparición de nuevas enfermedades y de los nuevos desarrollos en vacunas.

Quiero expresar mi profundo agradecimiento al señor presidente actual de la SLIPE y autor de la presente edición, el Dr. Pío López, quien me ha honrado con la designación de subdirector y con la misión de prologar esta cuarta edición.

ÍNDICE

Advertencia	5
Autores	7
Saludo del presidente SLIPE	25
Prólogo	27
Índice	29
Sección I: Generalidades	
Capítulo 1	
Definiciones	35
Capítulo 2	
Bases inmunológicas de las vacunas	45
Capítulo 3	
Aspectos socioeconómicos de las vacunas: las vacunas como inversión social	57
Capítulo 4	
Conservación y manipulación de las vacunas	65
Recomendaciones para el manejo de las vacunas	79
Capítulo 5	
Intervalo de administración entre vacunas y otros productos inmunobiológicos	97
Capítulo 6	
Seguridad de las vacunas	107
Contraindicaciones de las vacunas	135
Reacciones adversas de las vacunas y farmacovigilancia	148
Capítulo 7	
Profilaxis posexposición e inmunización pasiva	157
Capítulo 8	
Oportunidades perdidas en vacunación	171
Capítulo 9	
Nuevos sistemas inteligentes para la gestión de los programas de inmunización	179

Sección II: Vacunas	
Capítulo 10	
Vacuna contra la tuberculosis (BCG)	199
Vacunas contra la difteria, tosferina y tétanos (DTP, DTPa, Tdap)	213
Vacuna contra la polio	235
Capítulo 11	
Varicela	251
Herpes zóster	260
Vacuna triple vírica (MMR) – Vacuna tetravírica (MMRV)	267
Influenza	289
Capítulo 12	
Vacuna contra la hepatitis A	299
Vacunación contra la hepatitis B	311
Vacuna contra el rotavirus	326
Vacunas contra el virus de papiloma humano	339
Capítulo 13	
Vacunas anti <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	351
Vacunas meningocócicas	360
Vacunas contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo)	378
Capítulo 14	
Vacunas combinadas	397
Capítulo 15	
Fiebre amarilla	411
Vacunas contra el cólera	418
Vacunas contra la fiebre tifoidea	428
Rabia	438

Sección III: Condiciones Especiales	
Capítulo 16	
Calendarios vacunales en América Latina	461
Capítulo 17	
Vacunas en desarrollo e inmunizaciones para el futuro	469
Capítulo 18	
Inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos	483
Vacunas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana	507
Capítulo 19	
Vacunación del recién nacido prematuro	521
Vacunación en el embarazo	534
Vacunación en niños con alteraciones de la hemostasia	542
Vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes y manejo inmunosupresor	547
Vacunación en niños con enfermedades crónicas	565
Vacunaciones en el niño con calendario incompleto	580
Vacunas en el adolescente	593
Capítulo 20	
Vacunación en el personal de salud	607
Capítulo 21	
Vacunación en desastres naturales	623
Capítulo 22	
Vacunación en situaciones de epidemia o pandemia	629
Capítulo 23	
Vacunación en el niño viajero	643
Capítulo 24	
Dengue	659
Capítulo 25	
Vacunas contra la COVID-19: una carrera contra el tiempo	670
SARS-CoV-2 y COVID-19 vacunas y su desarrollo	684
Anexo: preguntas habituales sobre vacunas	697
Abreviaturas utilizadas en el texto	735

SECCIÓN I

GENERALIDADES

CAPÍTULO 1

DEFINICIONES

PAULA VANADIA

En este capítulo se expone una breve definición de los principales términos técnicos y abreviaturas a los que hace referencia el Manual.

El objetivo es proporcionar una noción de cada término atendiendo a los aspectos relacionados con las inmunizaciones con los conceptos claros detallados a continuación.

- **Adyuvante:** sustancia que, administrada junto a un antígeno, aumenta de forma inespecífica la respuesta inmunitaria al mismo.
- **Agente infeccioso:** microorganismo (virus, bacteria, hongo o parásito) capaz de producir una infección o enfermedad infecciosa.
- **Aislamiento:** separación de personas o animales infectados durante el período de transmisibilidad (contagiosidad) de la enfermedad en instalaciones bajo condiciones que eviten o limiten la transmisión directa o indirecta del agente infeccioso a los susceptibles.
- **Alérgeno:** nombre con el que se conoce a cualquier antígeno que cause alergia.
- **Alergia:** hipersensibilidad del organismo frente a determinados alérgenos que provocan síntomas característicos cuando son inhalados, ingeridos, inyectados o puestos en contacto con la piel o las mucosas.
- **Alotipo:** producto proteico codificado por un gen, que puede ser reconocido como antígeno por el sistema inmune de otro miembro de la misma especie.
- **Anafilaxia:** reacción inmune mediada por la IgE contra un antígeno, que provoca vasodilatación y la constricción de la musculatura lisa (reacción de hipersensibilidad de tipo I de Gell y Coombs). Habitualmente es grave.
- **Anatoxina:** toxoide. Toxina bacteriana modificada para que pierda su toxicidad sin perder la capacidad de generar anticuerpos.
- **Anergia:** estado de falta de respuesta a un antígeno.

- **Anticuerpo:** proteína (inmunoglobulina) producida por un organismo en respuesta a la estimulación por un antígeno que tiene la propiedad de unirse de forma específica al mismo.
- **Anticuerpos monoclonales:** anticuerpos producidos por un solo clon de linfocitos B, por lo que todas las moléculas son idénticas y tienen la misma especificidad. Los de uso terapéutico son producto de hibridomas obtenidos mediante la fusión de células de mieloma y linfocitos B.
- **Antígeno:** sustancia capaz de interaccionar con el receptor de las células T o B.
- **Antígeno T dependiente:** antígeno que necesita la cooperación de los linfocitos T para generar anticuerpos. La mayoría de los antígenos proteicos son de este tipo.
- **Antígeno T independiente:** antígeno capaz de generar anticuerpos aun en ausencia de linfocitos T. Suelen ser polisacáridos. Su capacidad inmunógena en los niños menores de 18 a 24 meses es escasa. Por lo general no dan lugar a memoria inmunológica.
- **Antitoxina:** anticuerpo capaz de neutralizar la acción tóxica de un antígeno (los efectos de una toxina).
- **Asplenia:** ausencia de bazo.
- **Booster:** ver definición en *Dosis de refuerzo*.
- **Carrier:** ver definición en *Transportador*.
- **Caso coprimario:** aquel que surge en las primeras 24 horas siguientes a la aparición de un caso dentro de un grupo de contactos directos.
- **Caso primario:** aquel que aparece sin que exista contacto directo conocido con otro paciente.
- **Caso secundario:** aquel que surge entre los contactos de un caso primario después de un período superior a 24 horas de su aparición.
- **CDC:** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (sigla en inglés de Centers for Disease Control and Prevention).
- **CDSS:** sistemas de apoyo a la decisión clínica (sigla en inglés de Clinical Decision Support Systems).
- **Citocinas:** moléculas peptídicas producidas por las células del sistema inmune que modifican el comportamiento de otras células de estirpe diferente o de sí mismas.
- **Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH):** conjunto de genes ubicados en el ser humano en el cromosoma 6 que codifican un grupo de glicoproteínas denominadas antígenos mayores de histocompatibilidad. Los antígenos de histocompatibilidad de clase I presentan péptidos generados en el citoplasma

de la propia célula a los linfocitos T CD8+, mientras que los de clase II presentan péptidos degradados en vesículas intracelulares a los linfocitos T CD4+. El CMH también codifica otras proteínas importantes en el procesamiento de antígenos o necesarias en la defensa del huésped.

- **Conservante:** sustancia utilizada para prevenir la alteración de un medicamento u otro producto biológico y facilitar su conservación.
- **Contacto:** cualquier persona o animal cuya relación con una fuente de infección haya sido tal que pueda contraer la infección.
- **Determinante antigénico:** ver definición en *Epítopo*.
- **Dosis de refuerzo (recuerdo o booster):** dosis adicional de una vacuna con objeto de incrementar y prolongar su efecto inmune.
- **Efectividad vacunal:** el efecto directo de la vacuna más el efecto indirecto aportado por la inmunidad colectiva.
- **Eficacia vacunal:** grado de protección conferido por la vacuna contra una infección determinada. Se expresa como el porcentaje de vacunados que ha adquirido una protección total contra esa infección (por ejemplo, vacunas de microorganismos atenuados) o como el porcentaje de disminución de susceptibilidad a la infección (por ejemplo, vacunas de microorganismos inactivados).
- **Eficiencia vacunal:** eficacia de una vacuna en relación a su coste.
- **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos que protege y promueve la salud humana y animal mediante la evaluación y el seguimiento de los medicamentos en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (sigla en inglés de European Medicines Agency).
- **Epítopo:** parte de la molécula de un antígeno que puede ser reconocida por un receptor del linfocito T o del linfocito B.
- **ESAVI:** evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.
- **Exotoxina:** toxina producida por una bacteria y liberada en un medio de cultivo o en el huésped.
- **Fallo vacunal primario:** falta de seroconversión inicial a la vacuna.
- **Fallo vacunal secundario:** situación en la que una persona adquiere una enfermedad frente a la que había sido vacunada, después de haber tenido una seroconversión inicial.
- **FDA:** Administración de Fármacos y Alimentos (sigla en inglés de Food and Drug Administration). Es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de medicamentos y alimentos.
- **Fuente de infección:** persona, animal, objeto o sustancia desde el que el agente infeccioso pasa al sujeto susceptible.

- **Gammaglobulina:** proteína plasmática que migra a la región gamma del espectro electroforético. En esta zona migran proteínas con función de anticuerpo (inmunoglobulinas), **en particular la IgG y la IgA.**
- **GVAP:** plan de acción mundial sobre vacunas de la OMS (sigla en inglés de Global Vaccine Action Plan).
- **Hapteno:** molécula, por lo general de bajo peso molecular, que se puede unir a un anticuerpo de forma específica, pero que no es inmunogénica por sí misma. Para producir una respuesta inmune, se debe unir a una molécula mayor — habitualmente una proteína— que se denomina transportador (*carrier*).
- **Hibridoma:** línea celular híbrida obtenida mediante la fusión de un linfocito B productor de un anticuerpo determinado con una célula de mieloma seleccionada por su capacidad de crecer en cultivo y para sintetizar cadenas de inmunoglobulina.
- **Idiotipo:** conjunto de idiotopos de una molécula de anticuerpo.
- **Idiotopo:** determinante antigénico específico de la región variable de una molécula de anticuerpo.
- **Incidencia:** número de casos nuevos de una enfermedad determinada (o de un efecto adverso o de una complicación, etcétera) que se desarrollan en una población de riesgo durante un período determinado. Se calcula a partir de estudios prospectivos en los que hay un seguimiento de los pacientes.
- **Individuo inmune:** persona que posee anticuerpos protectores específicos o inmunidad celular específica como consecuencia de infección o inmunización completa anterior o de haber padecido la enfermedad.
- **Inmunidad:** conjunto de factores humorales y celulares que protegen al organismo frente a la agresión por agentes infecciosos.
- **Inmunidad adquirida:** inducción (inmunidad activa) o transmisión (inmunidad pasiva) de un estado de resistencia frente a un antígeno mediante la actuación directa de anticuerpos o de células específicas.
- **Inmunidad colectiva o de grupo (*herd immunity*):** estado de inmunidad en la población que previene la aparición de epidemias. La protección colectiva frente a un agente infeccioso conlleva un menor riesgo de contraer esa infección para todo el grupo y no solo para los vacunados. Constituye el fundamento de los programas de vacunación, cuyo efecto protector incluye también a las personas no vacunadas.
- **Inmunidad de adopción:** inmunidad adquirida tras el contacto con un antígeno. Es específica para ese antígeno y se genera por la selección clonal de los linfocitos específicos para ese antígeno.

- **Inmunidad natural:** conjunto de mecanismos bioquímicos y fisicoquímicos innatos que impiden la entrada o la proliferación de agentes infecciosos en el organismo.
- **Inmunización:** acción de conferir inmunidad mediante la administración de antígenos (inmunización activa) o de anticuerpos específicos (inmunización pasiva).
- **Inmunodeficiencias:** grupo heterogéneo de enfermedades, congénitas o adquiridas, en las que algún componente de la respuesta inmune está ausente o es funcionalmente defectuoso. Las inmunodeficiencias primarias, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, las leucemias, los linfomas y las neoplasias diseminadas o tratadas con fármacos alquilantes, antimetabolitos, dosis elevadas de corticoesteroides o radioterapia ocasionan una supresión importante de la respuesta inmune que provoca una falta de reacción adecuada a las inmunizaciones, así como un alto riesgo de complicaciones graves con ciertas vacunas constituidas por microorganismos vivos.
- **Inmunogenicidad:** propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmunitaria detectable.
- **Inmunógeno:** antígeno que produce una respuesta inmune. Todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos.
- **Inmunoglobulinas:** a) Proteínas plasmáticas con función de anticuerpo; hay cinco clases o isotipos: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD. De la IgG existen cuatro subclases (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) y de la IgA, dos (IgA1, IgA2). b) Preparado farmacéutico de anticuerpos obtenidos de mezclas de plasmas de donantes.
- **Inmunoprevenible:** enfermedad prevenible por vacunación.
- **Inmunosupresión:** disminución o caída de la inmunidad provocada por enfermedades o fármacos.
- **Isotipos:** variantes de las inmunoglobulinas que están presentes en todos los miembros de una especie, como es el caso de las diferentes clases y subclases de anticuerpos.
- **Letalidad:** se refiere especialmente a la proporción de muertes en una enfermedad respecto de su número de casos.
- **Linfocina:** citocina producida por los linfocitos.
- **Linfocitos Th1 y Th2:** subpoblaciones de los linfocitos T CD4+ caracterizadas por las citocinas que producen. Los Th1 activan macrófagos y se denominan, a veces, células CD4 inflamatorias. Los Th2 estimulan a los linfocitos B en la producción de anticuerpos.
- **Liofilizado:** es el proceso y producto de la congelación rápida de una sustancia y su posterior deshidratación, también rápida. En medicina se utiliza en medicamentos y vacunas.

- **Memoria inmunológica:** capacidad de las células del sistema inmunitario (linfocitos T y B) para reconocer un antígeno con el que estuvieron previamente en contacto y de responder de forma rápida y generalmente eficaz frente a él.
- **Mortalidad:** número proporcional de muertes en una población y tiempo determinados.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **ONG:** organizaciones no gubernamentales.
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud.
- **PAI:** Programa Ampliado de Inmunización de la OMS.
- **Péptido:** derivado proteínico constituido por la combinación de dos o más aminoácidos.
- **Período de incubación:** intervalo de tiempo entre la exposición a un agente infeccioso y la aparición del primer signo o síntoma de la enfermedad causada por el mismo.
- **Período de transmisión o de contagio:** intervalo de tiempo durante el cual el agente infeccioso puede ser transmitido, directa o indirectamente, de una persona a otra o del animal al hombre.
- **Población de riesgo:** conjunto de personas que se considera que tienen una mayor probabilidad de contraer una enfermedad determinada, además de aquellas que mantienen un contacto directo, en comparación con los patrones de esa enfermedad en un subconjunto de la población o en la población general. Se define de acuerdo a la afiliación organizativa o comunidad de residencia.
- **Polisacárido:** hidrato de carbono que, como el almidón o la celulosa, está formado por varios monosacáridos. Algunas vacunas utilizan el polisacárido de la cápsula bacteriana.
- **Portador:** persona o animal enfermo, convaleciente o sano que alberga el agente patógeno de una enfermedad y actúa como propagador de la misma.
- **Prevalencia:** proporción de personas de una población que tiene una enfermedad determinada, un efecto adverso o una complicación, entre otros. Describe la situación en un momento concreto, no lo que ocurrirá en el futuro.
- **Primovacunación o inmunización primaria:** serie de dosis de un mismo producto biológico vacunal que se ha de administrar a una persona susceptible para que consiga una inmunidad adecuada frente a la infección que se quiere prevenir.
- **Quimiocinas:** citocinas de peso molecular pequeño, cuyo papel en la respuesta inflamatoria consiste en atraer células —predominantemente fagocíticas y linfoides— hacia el foco inflamatorio y activarlas.

- **Quimioprofilaxis:** administración de una droga para prevenir una infección o su progresión.
- **Quimioterapia:** uso de una droga con el fin de tratar una enfermedad clínicamente reconocible o de evitar su progreso.
- **Reinmunización o revacunación:** administración de un inmunógeno o vacuna que había sido administrado previamente.
- **Respuesta inmune primaria:** aquella que se produce tras el primer contacto con un antígeno.
- **Respuesta inmune secundaria:** aquella que se produce tras el contacto con un antígeno T dependiente con el que el sistema inmune ha estado en contacto previamente.
- **RNVe:** registro nominal de vacunación electrónico.
- **Susceptible:** ausencia de inmunidad frente a un agente infeccioso determinado de forma que si se llegara a entrar en contacto con él, se estaría expuesto a contraer la enfermedad.
- **SIG:** sistemas de información geográficos.
- **SII:** sistemas de información de inmunización.
- **Tasa de ataque:** incidencia de nuevos casos de una enfermedad específica en un período determinado, expresada en forma de proporción (por ejemplo, número de casos nuevos de enfermedad meningocócica por 100.000 personas en un período de tres meses).
- **Tasa de incidencia:** proporción entre el número de casos nuevos de una enfermedad específica en un período definido (numerador) y el número de personas de la población en la que ocurre (denominador). Se suele expresar por 1.000 o 100.000 habitantes y año o por 1.000 o 100.000 personas de un grupo etario concreto y año.
- **TCO:** costo total de propiedad de sistemas de información (sigla en inglés de *total cost of ownership*).
- **TIC:** tecnologías de la información y la comunicación.
- **Tolerancia inmunológica:** hiporrespuesta inmune inducida que ocurre como consecuencia de una delección concreta o supresión de un clon celular que reacciona con un antígeno específico.
- **Toxoides o anatoxinas:** exotoxina bacteriana modificada mediante procedimientos físicos como el calor o químicos como el formol para que pierda su toxicidad, pero retenga la capacidad de estimular la producción de antitoxina. Provoca una respuesta inmune de características similares a las de la vacuna de microorganismos inactivados.

- **Transportador (*carrier*):** proteína a la que se pueden unir haptenos o antígenos no inmunógenos de pequeño tamaño confiriéndoles así inmunogenicidad. El transportador es reconocido por los linfocitos T.
- **Vacuna:** producto biológico utilizado para conseguir una inmunización activa artificial (vacunación).
- **Vacuna adsorbida:** los antígenos están fijados (adsorbidos) a la superficie de un adyuvante (fosfato o hidróxido de aluminio), lo que refuerza el poder inmunogénico de la vacuna, ya que así se retarda la liberación del antígeno del lugar de inyección, se estimula la producción de algunas citocinas y se da lugar a una respuesta más intensa de los linfocitos T.
- **Vacuna combinada:** contiene antígenos de varios agentes infecciosos diferentes (por ejemplo, sarampión-rubéola-parotiditis), que se aplican en una sola administración. No debe confundirse con vacunaciones simultáneas.
- **Vacuna conjugada:** vacuna de antígeno polisacárido al que se une (conjugua) un derivado proteico con el objetivo de aumentar su capacidad inmunógena; el antígeno compuesto por polisacárido y proteína pasa de ser timo-independiente a ser timo-dependiente, lo que le permite desencadenar una respuesta inmune secundaria y de memoria adecuada incluso en lactantes pequeños.
- **Vacuna de microorganismos muertos o inactivados:** se obtiene inactivando los microorganismos por procedimientos químicos o físicos. En general, induce una respuesta inmunitaria fundamentalmente de tipo humoral de menor intensidad y duración que la obtenida con las vacunas de microorganismos vivos atenuados. Se requieren varias dosis para la primovacunación, y dosis de refuerzo para mantener una concentración adecuada de anticuerpos séricos.
- **Vacuna de microorganismos vivos atenuados:** está constituida por microorganismos que han perdido la virulencia mediante el pase seriado por diversos medios de cultivo u otros procedimientos. Induce una respuesta inmunitaria intensa y de larga duración, parecida a la originada por la infección natural. En general suele ser suficiente una dosis, excepto cuando se administra por vía oral. Induce la aparición de inmunidad humoral y celular.
- **Vacuna de péptidos sintéticos (peptídica):** Vacuna de péptidos sintéticos (peptídica): elaborada a partir de la síntesis exclusiva de segmentos de antígenos —péptidos lineales—, considerados esenciales para desencadenar una respuesta inmunológica. Vacuna de vectores: vacuna en la que se utilizan vectores vivos no patógenos que expresan, por recombinación genética, los genes que codifican antígenos proteicos de otros microorganismos frente a los que se pretende inmunizar.
- **Vacuna idiotípica:** contiene anticuerpos que reproducen determinantes antígenicos de microorganismos.

- **Vacuna monocomponente:** contiene un solo fragmento antigénico de un microorganismo (por ejemplo, algunas vacunas acelulares de tosferina).
- **Vacuna monovalente:** contiene un solo serotipo o serogrupo de un mismo microorganismo (por ejemplo, vacuna antimeningocócica C).
- **Vacuna multicomponente:** contiene varios fragmentos antigénicos de un solo microorganismo (por ejemplo, algunas vacunas acelulares de tosferina).
- **Vacuna polivalente:** contiene varios serotipos o serogrupos de un mismo microorganismo (por ejemplo, vacuna antineumocócica).
- **Vacuna recombinante:** vacuna de antígeno proteico obtenido mediante la inserción (recombinación genética) en un microorganismo (por ejemplo, una levadura) o en un cultivo celular de un fragmento apropiado —habitualmente un plásmido bacteriano—que contiene el gen o segmento de ADN que codifica el antígeno deseado.
- **Vacuna reasortante:** se obtiene mediante técnicas de biología molecular, recombinando cepas distintas de microorganismos de la misma o diferente especie animal para producir una nueva cepa que reúna las características que más interesen de cada una de ellas.
- **Vacunación:** procedimiento de administración de preparados vacunales. – Vacunaciones simultáneas: aquellas que se aplican al mismo tiempo.
- **Vacunaciones sistemáticas:** aquellas que se aplican a la totalidad de la población, forman parte de los calendarios vacunales de una comunidad y han demostrado ser eficaces contra las enfermedades transmisibles de reservorio humano y transmisión interhumana.
- **Vacunaciones no sistemáticas:** aplicación de carácter individual, basada en indicaciones relacionadas a circunstancias personales o ambientales.
- **Virulencia:** grado de patogenicidad de un agente infeccioso. En epidemiología se expresa por la tasa de letalidad.

Bibliografía

Food and Drug Administration. Information for patients. Clinical trials: what patients need to know [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration. Glossary of terms; [Consultado el 12 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/glosario-de-terminos>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and immunizations [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Glossary. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/terms/glossary.html>

PAHO. Lo que el equipo directivo municipal puede hacer durante una pandemia. Módulo glosario. Washington (DC); PAHO: 2009; [Consultado el 12 de febrero del 2021]. 5p. Disponible en: https://www.paho.org/disasters/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=tools&alias=872-leadership-aglosario&Itemid=1179&lang=en

Mediciclopedia. Madrid: Instituto Químico Biológico. Vacuna; [Consultado el 12 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://www.iqb.es/diccio/v/vacuna.htm>

CAPÍTULO 2

BASES INMUNOLÓGICAS DE LAS VACUNAS

ARTURO ABDELNOUR

El rol principal del sistema inmune es distinguir entre lo propio y lo extraño, y atacar a lo extraño con el fin de eliminarlo. Para esto, utiliza una serie de herramientas que actúan en forma orquestada, pero en diferentes momentos. El entendimiento del funcionamiento de la respuesta inmune ha permitido utilizar agentes infecciosos en forma artificial, como las vacunas, para semejar la respuesta inmune que ocurre posterior a la exposición del agente infeccioso en forma natural, empero, sin causar enfermedad, sino induciendo inmunidad protectora. Esto constituye las bases inmunológicas de las vacunas, tema que se revisa en este capítulo.

Tipos de inmunidad

La palabra inmunidad deriva del adjetivo latino *inmunis*, un término legal que significa exención de tareas. Desde el punto de vista biológico, se refiere a la protección contra infecciones.

La inmunización activa tiene por objeto inducir y producir respuestas inmunitarias específicas protectoras (anticuerpos y/o inmunidad mediada por linfocitos T) mediante la administración de diferentes formas de antígenos (vacunas, toxoides). El término vacuna deriva de la palabra inglesa *vaccine*, denominación formada a partir del nombre del virus utilizado por Jenner para desarrollar la vacuna antivariólica. La inmunización pasiva se basa en la administración de anticuerpos producidos de forma exógena (inmunoglobulinas procedentes de donantes humanos o animales) al individuo sano susceptible con el objeto de proporcionar una protección inmediata, pero temporal, frente al agente infeccioso en cuestión. La protección o inmunidad individual es la protección que obtiene un individuo cuando recibe vacunas que lo protegerán frente a las enfermedades hacia las que van dirigidas. La protección colectiva, o inmunidad de grupo, hace referencia a la protección conferida por

algunas vacunas a toda la población al evitar la transmisión del agente infeccioso. Las enfermedades con las que se puede generar inmunidad de grupo son las que se transmiten de persona a persona, tienen un huésped único y proporcionan inmunidad específica y duradera (por ejemplo, sarampión, polio, varicela, etc.).

Antígenos o inmunógenos

La vacunación utiliza inmunógenos o antígenos provenientes de agentes infecciosos para generar una respuesta inmune específica con el objetivo de desarrollar inmunidad en forma activa. La mayoría de las sustancias extrañas, incluyendo los microorganismos, inducen respuestas inmunes cuando penetran en el organismo humano. El término inmunógeno se refiere a la capacidad que tiene una molécula de generar una respuesta inmune específica, tanto de anticuerpos (humoral) como de linfocitos T (celular), reflejando mejor la situación biológica. El término antígeno denota una molécula que, al introducirse en el organismo, induce una respuesta inmune provocando la formación de anticuerpos. Clásicamente se ha utilizado el concepto definido como cualquier sustancia capaz de interactuar con los productos de una respuesta adaptativa B, es decir, los anticuerpos.

Esta distinción conceptual entre inmunógeno y antígeno es importante porque, si bien todos los inmunógenos son también antígenos, no todos los antígenos son inmunógenos. Por ejemplo, los haptenos, a pesar de ser reconocidos de forma específica por el sistema inmune, no son capaces de inducir una respuesta inmune específica por sí mismos, es decir que no son inmunógenos.

Cualquier agente infeccioso, incluso el más simple y pequeño virus, está formado por múltiples componentes moleculares, cada uno de los cuales puede actuar potencialmente como un antígeno individual. Cuando las células del sistema inmune reconocen a un antígeno para iniciar una respuesta específica hacia él, en realidad reconocen pequeñas regiones moleculares de este, cada una de las cuales es denominada epítipo o determinante antigénico. Se deduce de lo anterior que un antígeno posee múltiples epítopos que pueden ser reconocidos por las células del sistema inmune adaptativo, los linfocitos T y B. En una proteína, por ejemplo, un epítipo está típicamente formado por unos seis a diez residuos de aminoácidos. Por lo tanto, dependiendo del tamaño molecular y la complejidad de un antígeno proteico o de otra naturaleza química, van a existir potencialmente múltiples epítopos.

En términos generales, en una molécula antigénica, los epítopos reconocidos por los linfocitos B y los anticuerpos producidos por estos tienden a localizarse en sus regiones más expuestas a los solventes acuosos, mientras que los epítopos que estimulan a los linfocitos T tienden a localizarse en los sitios más internos de sus estructuras. En otras palabras, las regiones más hidrofílicas tienden a ser mayormente reconocidas por los anticuerpos, mientras las regiones de carácter más hidrofóbico tienden a constituir epítopos potenciales para los linfocitos T.

El conocimiento de la estructura fina de los principales epítomos de los distintos agentes infecciosos es de gran importancia para la comprensión de la inmunidad hacia estos y para el diseño y desarrollo de vacunas eficaces.

Otros dos términos utilizados en el acto de la vacunación son inmunogenicidad, que es la capacidad de la molécula de inducir una respuesta inmune detectable, y antigenicidad, que es la capacidad de la molécula de ser reconocida por el sistema inmune.

Factores determinantes de la inmunogenicidad

La inmunogenicidad está dada por una serie de factores, algunos de los cuales dependen de la sustancia *per se* y otros que dependen del organismo al que es enfrentada. En consecuencia, la inmunogenicidad no es una característica intrínseca de las moléculas, sino una propiedad relativa que depende del sistema inmune al cual se enfrente. Una sustancia muy inmunogénica para una especie, o incluso un individuo, puede ser poco o nada inmunogénica para otra especie o individuo. Entre los factores relacionados directamente con el antígeno, se destacan tres. El primero es el carácter de extraño para el organismo. El segundo es su masa molecular, que generalmente debe ser superior a los 3.000-5.000 daltons. Y por último, la sustancia debe ser degradable por el organismo.

Las sustancias de bajo peso molecular (menores de unos 2.000-3.000 daltons) usualmente no son capaces de inducir una respuesta inmune por sí solas. Sin embargo, si son acopladas a una molécula de mayor tamaño que actúa como transportador, adquieren inmunogenicidad, pudiendo inducir, por ejemplo, la formación de anticuerpos contra ellas. Tales sustancias se comportan como haptenos.

Naturaleza fisicoquímica del inmunógeno. Tradicionalmente se ha dividido a los inmunógenos en muertos y vivos atenuados. El entendimiento generado en los últimos años de la respuesta inmune a los microorganismos, junto con el conocimiento de la biología celular y la genética molecular, y el desarrollo de técnicas bioquímicas y biofísicas, ha permitido comprender mejor los inmunógenos. La naturaleza química de los antígenos puede ser muy variada. Principalmente, las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y sus combinaciones (glicoproteínas, proteoglicanos, lipoproteínas, glicolípidos) actúan como antígenos. Los ácidos nucleicos pueden funcionar también como antígenos, aunque su inmunogenicidad tiende a ser menor que la de otros tipos de moléculas. Esto ha llevado a que cada vez sea más frecuente utilizar carbohidratos, proteínas o material genético de microorganismos en vez de sus células completas, permitiendo generar una respuesta inmune más específica y más segura.

Debido a que el sistema inmunológico es inmaduro durante los dos primeros años de vida, la respuesta a los antígenos de carbohidratos es solo de tipo IgM y de corta duración, denominada T independiente. Si el carbohidrato se conjuga con

una proteína transportadora, esta va a estimular al linfocito T ayudador CD4+, que liberará citocinas que permitirán al linfocito B —convertido en célula plasmática— producir otros tipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA). Esta respuesta se conoce como T dependiente y es de larga duración. Después de los dos años, el sistema inmune madura, mejorando la respuesta a los antígenos de carbohidratos y evitando la necesidad de usar proteínas transportadoras. Empero, las vacunas a base de carbohidratos con proteínas transportadoras tienen la ventaja de generar inmunidad de las mucosas, permitiendo eliminar la portación de bacterias capsuladas e inducir la inmunidad colectiva o de rebaño.

Vía de administración del inmunógeno. La dosis, vía de entrada y forma de administración del inmunógeno en el organismo influye también en su respuesta inmune al mismo. Los inmunógenos pueden administrarse por varias vías con el fin de inducir la mejor respuesta inmune protectora local. Por ejemplo, si el objetivo es desarrollar anticuerpos protectores en la mucosa gastrointestinal, la vacuna se administra por vía oral (por ejemplo, rotavirus), mientras que si el objetivo es proteger al niño de una enfermedad invasora, la vacuna se administra por vía parenteral (por ejemplo, enfermedad invasora por neumococo). Así, las diferentes vías de administración son la oral, nasal, subcutánea e intramuscular.

Dosis necesarias para generar una respuesta inmune (calendarios de vacunación). Para lograr una respuesta inmune protectora, se requiere aplicar la vacuna en una o más ocasiones dependiendo de la naturaleza química del antígeno (carbohidrato o proteína), del estado del microorganismo (muerto o vivo atenuado) y de la edad de la persona. Por ejemplo, para antígenos bacterianos, se requieren varias dosis que consituyen el esquema básico de inmunización (generalmente tres) y varios refuerzos (dos o más), mientras que para antígenos vivos, usualmente provenientes de virus, se requieren una dosis y un *booster*. Los calendarios de vacunación se construyen utilizando este concepto, junto con la epidemiología local de cada país.

Respuesta inmune generada por vacunas

La respuesta inmune generada por las vacunas compromete tanto al sistema inmune innato como al adaptativo. El sistema inmune innato, inicialmente llamado inespecífico, está constituido por los fagocitos, el sistema del complemento y los linfocitos asesinos naturales o células inmunes innatas, mientras que el adaptativo es formado por los linfocitos B y T (CD4+ y CD8+). Hoy comprendemos que ambos sistemas interactúan en la respuesta inmune y que los receptores tipo Toll (TLR, por la sigla en inglés de *toll like receptors*) los comunican luego del reconocimiento del inmunógeno.

La respuesta inmune innata y los receptores tipo Toll. La activación del sistema inmune innato, al igual que la del adaptativo, se lleva a cabo luego de reconocer los antígenos de los agentes infecciosos, aunque la respuesta adaptativa es una respuesta más específica. En el caso de la respuesta innata, el organismo utiliza receptores de membrana llamados receptores que reconocen patrones (PRRs, por la sigla en inglés de *pattern recognition receptors*). Ejemplos de estos PRRs son los TLRs. Los TLRs se expresan en células del sistema inmune innato (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas) y se ubican en dos sitios: la membrana celular (TLR-1, 2, 4, 5 y 6), que reconoce antígenos extracelulares, y la membrana endosomal (TLR-3, 7, 8 y 9), que reconoce antígenos intracelulares. Los TLRs reconocen estructuras conservadas de los agentes infecciosos conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por la sigla en inglés de *pathogen associated molecular patterns*), presentes solo en microorganismos y no en seres humanos. Cada TLR reconoce un PAMP diferente. Por ejemplo, el TLR-2 reconoce peptidoglicano de bacterias grampositivas; el TLR-4 reconoce lipopolisacaridos de bacterias gramnegativas; y los TLRs-3, 7 y 8, ácidos nucleicos virales. El reconocimiento de PAMPs por parte de estos diferentes tipos de receptores induce señales intracelulares responsables de activar genes que inducen la producción de citoquinas antiinfecciosas y la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+. De ahí que los TLRs sean el mecanismo para comunicar el sistema inmune innato y el adaptativo.

La respuesta inmune adaptativa. A diferencia de la respuesta inmune innata, la adaptativa es utilizada por el organismo como respuesta efectora a las vacunas. Esta tiene la ventaja de ser específica y de generar memoria. Ocurre en varias fases que se describen como presentación del antígeno; reconocimiento del antígeno; activación de los linfocitos; y generación de la respuesta humoral y celular.

Presentación del antígeno y reconocimiento del antígeno. La presentación del antígeno ocurre en diferentes órganos del sistema inmune dependiendo de la vía por la que sea administrado. Es así como las células del sistema inmune asociado a las mucosas reconocen los antígenos cuando la vía de administración es oral y las células presentes en el ganglio linfático regional lo hacen cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular. El bazo puede contribuir en la generación de anticuerpos o linfocitos T específicos en los casos en los que haya circulación sanguínea del antígeno.

Las células encargadas de la presentación del antígeno son las células dendríticas o células del sistema monocito macrófago, llamadas células presentadoras de antígenos. Estas células degradan el material fagocitado dentro de sus vacuolas con la ayuda de enzimas proteolíticas que cortan las proteínas en pequeños fragmentos peptídicos. Estos péptidos se unen a un tipo especial de proteínas, denominadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II o clase I, y son presentados por la célula presentadora de antígenos a los linfocitos ayudadores CD4+ o linfocitos citotóxicos CD8+, respectivamente.

Los linfocitos B y T poseen receptores en la membrana celular llamados receptores del linfocito B (inmunoglobulina de superficie del isotipo IgM) y receptores del linfocito T (TCR, por la sigla en inglés de *T cell receptor*), respectivamente. La función de estos receptores es reconocer el antígeno presentado en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad. La diversidad de estos receptores confiere la ventaja de poder responder a múltiples antígenos simultáneamente sin dejar de producir una respuesta específica. Posterior al reconocimiento del antígeno, el linfocito se activa.

Activación de los linfocitos y generación de la respuesta inmune humoral y celular.

La activación del linfocito significa que prolifera generando dos poblaciones de células: una efectora y una de memoria. Esta respuesta es orquestada por el linfocito ayudador CD4+, que libera citoquinas que activan a los linfocitos B y CD8+. Así los linfocitos B que se han convertido en células plasmáticas producen anticuerpos IgG, IgA o IgE, y los linfocitos CD8+ eliminan las células infectadas a través de mecanismos de citotoxicidad o muerte celular programada.

La población de linfocitos de memoria se mantiene durante años para que, en caso de que haya otro encuentro con el mismo antígeno, la respuesta generada sea más rápida, mayor y más eficiente.

Cinética de la respuesta. La temporalidad de la respuesta inmune humoral se puede dividir en respuesta primaria y secundaria. La primera exposición de un individuo a un antígeno se denomina inmunización primaria, que genera una respuesta inmune débil y de corta duración. La segunda exposición al mismo antígeno se conoce como inmunización secundaria, que genera una respuesta inmune más intensa y duradera.

La medición de la respuesta humoral de anticuerpos es más fácil que la de la respuesta celular (linfocitos T CD4+/CD8+). De ahí que la mayoría de los estudios clínicos presenten información sobre la respuesta de anticuerpos.

La respuesta primaria de los anticuerpos se divide en cuatro fases. Después de la administración del antígeno, hay un período de aproximadamente cinco a diez días (siete días en promedio), llamado fase de latencia, en el que no suelen detectarse anticuerpos. Luego viene una fase exponencial en la que ocurre un incremento exponencial en la cantidad de los anticuerpos del isotipo IgM durante unos cinco días en promedio. Posteriormente hay una fase de estabilidad que suele durar entre siete a diez días, durante la cual los niveles de anticuerpos se mantienen estables. Finalmente, se presenta la fase de declinación, en la que los niveles de anticuerpos IgM bajan. En la respuesta inmune primaria también hay una respuesta del isotipo IgG, pero es leve y de corta duración. La duración de la respuesta primaria es corta y se detectan anticuerpos principalmente del isotipo IgM y, en menor grado, IgG.

La reexposición al mismo antígeno induce una respuesta inmune secundaria mucho más intensa y duradera, en la que el período de latencia es más corto (entre uno a tres días) debido a la activación de los linfocitos de memoria, el incremento más rápido del título de anticuerpos y los niveles alcanzados más altos y duraderos, incluso por años. En la respuesta secundaria, el isotipo predominante es la IgG, aunque también se eleva transitoriamente la IgM. Además, los anticuerpos generados en respuestas posteriores mejoran la afinidad hacia el antígeno mediante recombinación genética, permitiendo que la unión sea mejor.

Anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. El objetivo de la respuesta inmune humoral es generar anticuerpos. En el caso de infecciones virales, los anticuerpos generados tienen la capacidad de neutralizar el ingreso del virus a las células del huésped evitando así la infección. Empero, en ocasiones también se generan anticuerpos no neutralizantes. Los anticuerpos no neutralizantes, o anticuerpos de unión, se unen específicamente al patógeno, pero no interfieren con su infectividad. En algunos casos, algunas especies de virus pueden utilizar anticuerpos no neutralizantes para facilitar la absorción en las células del huésped. Este mecanismo se conoce como mejora dependiente de anticuerpos y puede ser perjudicial para el individuo. Se ha observado para el virus del dengue, el virus Zika y, más recientemente, el virus SARS-CoV-2.

Uso de adyuvantes. Los adyuvantes son sustancias que, unidas al antígeno, o inyectadas simultáneamente con él, hacen más efectiva la respuesta inmune. Los adyuvantes pretenden aumentar la inmunogenicidad de antígenos altamente purificados o recombinantes y así poder reducir la cantidad de antígeno y el número de inmunizaciones necesarias. De esta forma se puede aumentar la eficacia de las vacunas en recién nacidos, ancianos y personas inmunocomprometidas. Los adyuvantes permiten promover la inducción de inmunidad en las mucosas y potenciar la inmunidad celular, aumentando los títulos de anticuerpos funcionales (bactericidas, neutralizantes). Además están muy presentes hoy en día en el desarrollo de nuevas vacunas. Los más utilizados son las sales minerales como el hidróxido o fosfato de aluminio y las emulsiones como MF59.

Pueden actuar a través de dos mecanismos principales: 1. A través del sistema de liberación de antígeno, aumentando la disponibilidad del antígeno en las células presentadoras de antígeno. Se consigue un retraso en el aclaramiento antigénico y un aumento de la respuesta al antígeno en las localizaciones fisiológicas específicas. En este grupo de adyuvantes se incluyen las sales insolubles de aluminio, los liposomas, los virosomas, las micropartículas (PLG), las emulsiones y las partículas semejantes a virus. 2. A través de inmunopotenciadores que activan directamente los receptores celulares e inducen la liberación de citocinas. Actúan como inmunopotenciadores el monofosforil lípido A y sus derivados, el muramil dipéptido y sus derivados y los oligonucleótidos (CpG), entre otros.

Interferencia de anticuerpos o interferencia viral. La administración de antígenos virales vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas y varicela) en niños menores de 12 meses puede no generar una respuesta inmune protectora a largo plazo. Esto puede ocurrir debido a que los anticuerpos maternos de tipo IgG que traspasaron la placenta pueden permanecer circulando en la sangre del niño, bloqueando la respuesta generada por la vacuna administrada (interferencia por anticuerpos pasivos). Ante una situación epidemiológica de emergencia, por ejemplo, un brote de sarampión en el que la vacuna debe ser administrada a partir de los seis meses de edad, se debe volver a aplicar a los 15 meses, con el *booster* correspondiente a partir de los seis años.

Otra situación que puede interferir con la respuesta inmune a las vacunas a base de virus vivos atenuados es la interferencia viral, que se refiere a que al aplicar dos vacunas de virus vivos atenuados en días diferentes con un intervalo menor de cuatro semanas entre una y otra, los anticuerpos generados por la primera vacuna pueden bloquear la respuesta a la segunda. La recomendación en estos casos es que se apliquen el mismo día en sitios diferentes o que se espere al menos cuatro semanas para la administración entre una y otra. Para las vacunas con antígenos de otra naturaleza, no hay necesidad de respetar un intervalo entre la aplicación de dos dosis.

Clasificación de las vacunas. Las vacunas pueden clasificarse de diferentes formas.

Según el tipo de antígeno en:

1. Microorganismo vivos atenuados (BCG, sarampión, rubéola, paperas, varicela).
2. Microorganismos muertos inactivados (hepatitis A, *pertussis*, influenza).
3. Subunidades (antígeno capsular polisacárido de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo B).
4. Vacunas recombinantes: obtenidas de antígeno proteico insertado (recombinación genética) en un microorganismo o en un cultivo celular de un fragmento bacteriano apropiado que contiene un gen o un segmento de ADN que codifica el antígeno (por ejemplo, hepatitis B).
5. Vacunas reasortantes: obtenidas mediante técnicas de biología molecular al recombinar cepas distintas de microorganismos de la misma o diferente especie animal para producir una nueva cepa que reúna las características que más interesen a cada una de ellas (por ejemplo, rotavirus).

Según número de antígenos:

1. Vacunas monovalentes: preparadas con un solo serotipo o serogrupo de un microorganismo.
2. Vacunas polivalentes: elaboradas con varios serotipos o serogrupos de un microorganismo (vacuna antigripal trivalente, vacuna antipoliomielítica, vacuna antimeningocócica, vacuna antineumocócica).
3. Vacunas combinadas: preparaciones en las que dos o más antígenos de diferentes microorganismos se combinan físicamente en una misma preparación (tetraivalente, pentavalente o hexavalente).

Según conjugación:

1. Vacunas conjugadas: combinación del antígeno (generalmente antígenos polisacáridicos) con proteínas transportadoras (toxide tetánico, toxina diftérica) para aumentar su inmunogenicidad, principalmente en los mayores de dos años.
2. Vacunas no conjugadas: se caracterizan por la composición de un solo antígeno (por ejemplo, toxide tetánico).

Terminología en la medición de la respuesta inmune (inmunogenicidad). Diferentes términos son utilizados para referirse a la medición de la respuesta inmune humoral.

Seroconversión: se refiere a la aparición de anticuerpos contra una antígeno. Para demostrarla, es preciso analizar al menos dos sueros de la misma persona separados por un intervalo de tiempo variable. En general, se considera seroconversión al aumento de al menos cuatro veces en el título de anticuerpos en el suero frente a un antígeno concreto, en relación al obtenido cuatro semanas antes. En el caso de la vacunación, suele expresarse en el porcentaje de personas que desarrollan anticuerpos después de vacunarse, por ejemplo un 90 %. La seroconversión tiene limitaciones como procedimiento diagnóstico, derivadas de la necesidad de obtener dos sueros del mismo paciente separados en el tiempo, lo que a veces no es posible. Por otra parte, la elevación del nivel de anticuerpos puede demorarse hasta dos meses después del inicio de los síntomas y existen casos de falsos negativos, en los que a pesar de la negatividad de las pruebas serológicas, se puede detectar la presencia del agente patógeno mediante cultivo u otros métodos.

Seroprotección: se refiere a la cantidad de individuos en una población que genera anticuerpos en títulos protectores luego de la aplicación de un inmunógeno. Para esto se debe conocer el título de anticuerpos que se correlaciona con protección (correlato de protección). Por ejemplo, para hepatitis B es mayor que 10UI/L, mientras que para *Haemophilus influenzae* tipo B varía si es para protección a corto plazo (1 ug/mL) o a largo plazo (mayor que 10 ug/mL). Esto también suele expresarse como el porcentaje de una población que genera títulos protectores.

El verdadero valor de las vacunas se determina midiendo su eficacia, eficiencia y efectividad. El primer término se refiere a la capacidad que tiene una vacuna de proteger a los individuos que participan en un estudio clínico, una situación controlada, mientras que eficiencia denota lo mismo, pero en una situación no controlada, en el mundo real. Cuando se quiere estudiar el beneficio económico de una vacuna, se utiliza el término efectividad refiriéndose al coste-beneficio.

Bibliografía

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021; [consultado el 12 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, et al. Roitt's Essential Immunology. 13th edition. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2017. 576 pp.

Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, et al. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2020; [Consultado el 12 de febrero del 2021]. 196p. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th edition. New York (NY): Garland Science; 2017. 904 pp.

Owen J, Punt J, Stranford S. Kuby Immunology. 7th edition. New York (NY): WH Freeman (Macmillian publishers); 2013. 944 pp.

Committee on Infectious Diseases. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st edition. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. 1200p.

CAPÍTULO 3

ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS DE LAS VACUNAS LAS VACUNAS COMO INVERSIÓN SOCIAL

MARÍA L. ÁVILA-AGÜERO

Las vacunas nacieron en junio de 1798, a partir de la publicación *Causes and Effects of the Variolae Vaccinae* de Edward Jenner, por lo que su autor es conocido como el padre de la vacunación. Desde entonces, las vacunas han demostrado ser una de las estrategias más sólidas de salud pública para reducir la incidencia de las enfermedades y, por ende, las muertes asociadas. Como resultado directo de la inmunización, el mundo está más cerca que nunca de erradicar la poliomielitis, ya que solo quedan dos países endémicos: Afganistán y Pakistán. Asimismo, las muertes por sarampión, una de las principales causas de muerte infantil, disminuyeron en un 73 % en todo el mundo entre 2000 y 2018, evitando un estimado de 23,2 millones de muertes. Hasta el año 2019, solo faltaban doce países por eliminar el tétanos materno y neonatal, una enfermedad con una tasa de mortalidad entre los recién nacidos que oscila desde el 70 % hasta el 100 %. Adicionalmente, el beneficio de las vacunas va más allá del control de las enfermedades inmunoprevenibles y nunca antes se habían generado evidencias suficientes para afirmarlo con tanta certeza como en la última década.

Los avances científicos, tecnológicos y sociales ofrecen grandes oportunidades para ampliar los esquemas básicos de vacunación tanto en los países de América como en el resto del mundo. Por ejemplo, el concepto de vacunas para la infancia ha ido evolucionando hacia el de vacunas para el desarrollo humano o vacunas para la familia, en el que se incluye a cada uno de los integrantes para ser beneficiado por uno o varios biológicos a lo largo de su vida. Para maximizar el impacto resultante de la vacunación en la salud pública, se requiere de una serie de condiciones. Entre ellas está la necesidad de generar mayor conciencia preventiva en la población y de promover ideas como que la salud no solo es ausencia de enfermedad o que la destinación de recursos económicos para introducir nuevas vacunas no es un gasto, sino una inversión. El apoyo político para destinar fondos a los programas de

vacunación debe basarse en el conocimiento de su costo-eficiencia y los ahorros en cuanto a atención de la enfermedad se refiere, por su capacidad de salvar vidas y evitar discapacidad. Tanto es así que las vacunas deben ser visualizadas como un derecho humano, una inversión social que genera importantes réditos sociales, económicos y políticos.

A pesar de los importantes logros alcanzados, aún aguardan grandes retos para posicionar a las vacunas como un bien social y asegurar su acceso sin exclusión, cumpliendo con los principios de equidad y de justicia social. Si la enfermedad no reconoce fronteras, ¿por qué la salud se enfrenta a barreras? Las vacunas no deben tener fronteras y la región latinoamericana debería garantizar esquemas similares para sus pobladores según sus necesidades específicas.

Consideraciones generales

La salud es un producto social condicionado por diferentes determinantes que pueden modificarse mediante un conjunto de estrategias e intervenciones con diversos niveles de complejidad y costes. Para ello, los servicios sociales de protección y atención de la salud de las personas deben ser accesibles con oportunidad y calidad, así como la medicina preventiva debe tener una relevancia similar a la de la medicina curativa. La promoción de la salud debe ser destacada como la estrategia maestra en toda política de salud pública.

Las vacunas han beneficiado a la humanidad a lo largo de más de 200 años. Han salvado la vida de tres millones de niños al año y han permitido elevar la esperanza de vida entre diez y quince años. Es evidente que la inmunización constituye una de las estrategias de mayor eficiencia y menor coste en salud pública, generando un impacto positivo en un tiempo relativamente corto.

La vacunación se orienta a grupos claramente definidos e incorpora acciones concretas que permiten captar a las personas mediante un contacto directo que aplica diversas tácticas, que, a su vez, favorecen el acceso a otros servicios de atención primaria. Además, ejerce un mecanismo de acción directo al proteger al individuo vacunado, pero, si se alcanza un adecuado nivel de inmunidad poblacional, también provoca un efecto indirecto conocido como inmunidad colectiva o de rebaño. Para lograr estos beneficios, no se requiere modificar ni alterar estilos de vida, como sí lo requieren otras intervenciones en salud pública, tales como la prevención de la obesidad o de la hipertensión.

Un niño de un país pobre puede ser inmunizado por 30 dólares americanos, es decir, al inmunizar diez niños, se salvan vidas a un coste de 300 dólares y un millón de dólares invertidos en vacunas salvaría más de 3.300 vidas. De igual manera, se ha demostrado que los quintiles más desfavorecidos ganarían más de los programas de vacunación porque la enfermedad los empobrece incluso más y obstaculiza la recuperación de su salud y su desarrollo pleno, por lo que tienen mucho por ganar, tanto en términos de salud como económicos.

El mundo logró un progreso notable en la supervivencia infantil en las últimas tres décadas y, en la actualidad, millones de niños tienen mejores posibilidades de sobrevivir que en el año 1990: uno de cada 27 niños murió antes de cumplir los cinco años en 2019, en comparación con uno de cada once en 1990. A pesar del progreso mundial en la reducción de las tasas de mortalidad infantil durante las últimas décadas, se estima que 5,2 millones de menores de cinco años murieron en el año 2019; más de la mitad de estas muertes ocurrió en África subsahariana y muchas de ellas pudieron haber sido evitadas con robustos programas de salud pública, incluidos los programas de inmunización.

El porcentaje de niños que recibe la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP) se utiliza a menudo como un indicador de qué tan bien se están proporcionando los servicios de inmunización de rutina en cada país. En 2019, las tasas de cobertura mundial para la tercera dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP3) alcanzaron el 85 % frente al 72 % del año 2000 y el 20 % de 1980. Aun así, el progreso se ha estancado durante la década actual y 85 países todavía tienen que alcanzar el objetivo establecido por el Plan de Acción Mundial sobre Vacunas para DTP3 de una cobertura del 90 % o más. En 2019, 19,7 millones de niños menores de un año en todo el mundo no recibieron las tres dosis recomendadas de DTP y el número de niños de dosis cero, definidos como niños del mismo grupo etario que no se beneficiaron de ninguna vacuna, fue estimado en 13,8 millones.

América Latina ha logrado cerrar brechas en la última década. Con una población que rondaba los 651 millones de habitantes en el año 2019, 30 % no tenía acceso a salud pública universal y debía recurrir a gastos de bolsillo. El *Informe regional sobre agua potable y saneamiento en América Latina y el Caribe*, presentado en LATINOSAN 2019, reveló que 14,3 millones de personas aún defecan al aire libre y 17,5 millones emplean letrinas simples. Esto representa un 4,9 % de los habitantes de la región con dificultades para acceder a instalaciones mejoradas de saneamiento, como inodoros o letrinas con ventilación o de losa. Además, solo 337,5 millones (51,8 %) disponen de servicios de saneamiento en los que los excrementos se eliminan de manera segura. En el ámbito de acceso al agua potable, 13,9 millones de personas (2,16 %) todavía se abastecen de pozos y manantiales no protegidos o de aguas superficiales sin tratamiento. Por el contrario, 456 millones de habitantes tienen acceso al servicio de una manera segura (72,9 %). En cuanto a las diferencias entre el área urbana y la rural, hubo mejoras en este servicio, pues la diferencia se redujo del 35 % al 11 % desde el 2000. El Informe constató que la brecha de acceso de saneamiento entre las áreas urbanas y rurales se ha reducido desde el 2000, pues, al comparar datos de la OMS y el Fondo de la ONU para la Infancia (UNICEF), pasó de un 100 % a un 24 %.

Aunque estos logros en salud pública deben mantenerse, todavía es necesario mejorar coberturas en el campo de la vacunación dentro de la región y en el interior de los países. Colomé-Hidalgo y colaboradores compararon las desigualdades en cuanto a la cobertura de la inmunización completa en los lactantes en países de América Latina y el Caribe durante el año de 1992 y 2016, concluyendo que la cobertura de inmunización completa en los países revela brechas de desigualdad con respecto a

los quintiles de ingreso. Estas desigualdades parecen disminuir con el transcurso del tiempo, no obstante, deberán ser parámetros a considerar en las evaluaciones y no se deberían incluir únicamente los niveles globales de coberturas.

Pocos negarían que existe un imperativo moral para que las vacunas estén ampliamente disponibles con equidad. La esperanza estuvo centrada entre 2011 a 2020 en la llamada «década de las vacunas», el llamamiento a la acción propiciado por Bill Gates que abarcó cuatro elementos clave: la intensificación de la investigación y el desarrollo, incluido el financiamiento y la priorización de los ensayos clínicos de fase III, el apoyo al más alto nivel para movilizar a la comunidad de donantes, el cumplimiento de las responsabilidades asumidas por los países en desarrollo y el aumento en los esfuerzos para comunicar los beneficios de las vacunas dirigidos al público en general, a los tomadores de decisiones y a los profesionales relevantes de la salud. Gracias a esta iniciativa se lograron avances significativos, vacunando a más de 20 millones de niños y ayudando a más de 100 países a alcanzar al menos el 90 % de la cobertura para la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina. En este tiempo, también se fortaleció el reconocimiento de los beneficios socioeconómicos de la inmunización más allá de la reducción de la carga de morbilidad. Sin embargo, para mantener y maximizar los beneficios de las vacunas, la inversión sostenida y el compromiso por aumentar el acceso a las vacunas con la provisión de coberturas homogéneas serán vitales en los próximos años, sobre todo en un mundo azotado por la pandemia por COVID-19 que ha ocasionado una sustancial contracción económica.

Estimar el valor de la inversión mundial en programas de inmunización es fundamental para ayudar a los responsables de la toma de decisiones a planificar y movilizar los programas de inmunización y asignar los recursos necesarios para obtener todos sus beneficios. Sim SY y colaboradores estimaron los costos para el período 2011-2030 del programa de inmunización contra diez patógenos (*Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, virus del papiloma humano, encefalitis japonesa, sarampión, *Neisseria meningitidis* serotipo A, *Streptococcus pneumoniae*, rotavirus, rubéola y fiebre amarilla) para derivar el retorno de la inversión. Utilizando el enfoque del costo de la enfermedad, el rendimiento de la inversión por cada dólar fue de 26,1 para los 94 países analizados entre 2011 a 2020 y de 19,8 entre 2021 a 2030. Por otro lado, al utilizar la estimación del costo de una vida, el retorno de la inversión fue de 51,0 de 2011 a 2020 y de 52,2 de 2021 a 2030. Los resultados demuestran un alto rendimiento continuo de la inversión de los programas de inmunización si solo nos referimos a ellos en términos económicos.

Más allá del rédito económico, las vacunas tienen la capacidad de contribuir a la reducción de la pobreza, siendo evidente que si un niño no padece una infección incapacitante, tendrá la oportunidad de desarrollarse plenamente. Ser inteligente es lo más costoso que hacemos, no en términos de dinero, sino en una moneda que es vital para todos los seres vivos: la energía. Los recién nacidos gastan cerca del 90 % de sus calorías en la construcción y el funcionamiento de sus cerebros, y si se produce un costo inesperado de energía durante la infancia, cuando se está construyendo el cerebro, su desarrollo será afectado. La enfermedad infecciosa es un

factor que le puede robar grandes cantidades de energía a un cerebro en desarrollo. Hasta ahora, la evidencia sugiere que las enfermedades infecciosas son una de las principales causas de la variación global en la inteligencia humana.

Otros ejemplos son citados: recientemente, se demostró que el virus del sarampión puede ocasionar amnesia inmunológica, lo que convierte a las personas susceptibles de otras infecciones. Los investigadores del estudio postularon que el virus del sarampión pudo haber destruido un promedio de 40 % de los anticuerpos contra otros virus y bacterias adquiridos por los participantes antes de ser afectados por la infección por sarampión. Esta supresión inmunológica puede durar años, lo que implica un alto riesgo para los contagiados. La vacuna contra el sarampión puede impactar la salud a largo plazo y tener resultados cognitivos a través de dos vías: primero, por medio de un efecto patógeno indirecto que previene la supresión inmune funcional asociada al sarampión y la amnesia inmune y, segundo, a través de la acción directa por medio del efecto inmunomodulador de la vacuna viva atenuada que induce memoria inmune innata y disminuye la incidencia de infecciones no relacionadas con el sarampión. Otro efecto para nada despreciable es la capacidad de las vacunas de reducir la resistencia antibiótica, efecto demostrado por la vacunación contra la influenza y el neumococo.

Conclusiones

Las vacunas ofrecen la invaluable oportunidad de lograr transformaciones siempre y cuando la respuesta social, el apoyo político y las negociaciones conviertan los planes y las propuestas en estrategias de intervención viables. Controlar, prevenir, eliminar y erradicar son palabras posibles en salud pública con el uso adecuado de las vacunas. Las evidencias a favor de sus beneficios son sólidas, tanto en términos de prevención de la enfermedad, como en las mejoras de las condiciones socioeconómicas de los países y los ciudadanos por medio de programas de inmunización robustos. La *Declaración de los Derechos del Niño/a* y la *Convención sobre los Derechos del Niño/a* consagran el derecho al acceso a la salud y entre ese derecho figuran las vacunas. Óscar Arias-Sánchez, dos veces presidente de la República de Costa Rica y Premio Nobel de la Paz, resumió lo que significan las vacunas como inversión social durante la reunión del Grupo Técnico Asesor de la OPS, realizada en el año 2009 en Costa Rica:

«Hay en los libros de historia palabras aterradoras como rabia y viruela. Es probable que el léxico de nuestros nietos carezca por completo de expresiones como sarampión y rubéola. Eso se lo debemos a científicos brillantes y a políticos responsables. La razón por la que millones de personas contraen tétanos o tuberculosis no es médica, sino política. Ojalá que pongamos cada quien nuestro pequeño esfuerzo en la obra descomunal de preservar la vida en esta Tierra. Se lo debemos a los hombres y mujeres que antaño padecieron estas enfermedades terribles. Y se lo debemos, sobre todo, a los millones de niños sin nacer que esperan que les construyamos en los años venideros un mundo más sano para vivir.»

Bibliografía

Allen A, de Albuquerque C, Heller L, et al. V Conferencia Latinoamericana de Saneamiento: LATINOSAN [Internet]; 2019 abril 1-3; San José, Costa Rica; [Consultado el 7 de abril del 2021]. Disponible en: <https://latinosan2019cr.com/>

Avila-Agüero ML, Brea-del Castillo J, Falleiros-Arlant LH. Vaccines without borders to Latin America. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(11):1239-1240.

Avila-Agüero ML, Soriano-Fallas A, Brenes-Chacón H, et al. Can vaccines act as a mechanism to reduce antimicrobial resistance? *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(7):595-598.

Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: A systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969-1987.

Bloom DE, Canning D, Weston M. The value of vaccination. *World Econ*. 2005;6(3):15-39.

Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby JL, et al. Vaccine-preventable diseases. En: Disease control priorities in developing countries. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., eds. 2nd Ed. Washington, D.C.: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group; 2006. pp.389-411.

Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365(9465):1147-1152.

Chang AY, Riumallo-Herl C, Perales NA, et al. The equity impact vaccines may have on averting deaths and medical impoverishment in developing countries. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(2):316-324.

Chokshi DA, Kesselheim AS. Rethinking global access to vaccines. *BMJ*. 2008;336(7647):750-753.

Colomé-Hidalgo M, Donado Campos J, Gil de Miguel A. Monitoring inequality changes in full immunization coverage in infants in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e56.

Eppig C. Mind [Internet]. New York (NY): Scientific American. Why is average IQ higher in some places? A surprising theory about global variations in intelligence; [Consultado el 9 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.scientificamerican.com/article/why-is-average-iq-higher-in-some-places/>

Liu L, Johnson JL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-2161.

Lozano R, Wang H, Foreman K, et al. Progress towards millennium development goals 4 and 5 on maternal and child mortality: An updated systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9797):1139-1165.

Mina MJ, Kula T, Leng Y, et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019;366(6465):599-606.

Moxon ER, Siegrist CA. The next decade of vaccines: Societal and scientific challenges. *Lancet*. 2011;378(9788):348-359.

Nandi A, Shet A, Behrman JR, et al. Anthropometric, cognitive, and schooling benefits of measles vaccination: Longitudinal cohort analysis in Ethiopia, India, and Vietnam. *Vaccine*. 2019;37(31):4336-4343.

Ospina Henao S, Marín Mora A, Chan Solano F, et al. Bioethical implications in vaccine development, a COVID-19 challenge. *Cureus*. 2020;12(9):e10530.

Ozawa S, Stack ML, Bishai DM, et al. During the 'decade of vaccines,' the lives of 6.4 million children valued at \$231 billion could be saved. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(6):1010-1020.

Peny JM, Gleizes O, Covillard JP. Financial requirements of immunisation programmes in developing countries: a 2004-2014 perspective. *Vaccine*. 2005;23(37):4610-4618.

Rees H, Madhi SA. Will the decade of vaccines mean business as usual? *Lancet*. 2011;378(9789):382-385.

Sim SY, Watts E, Constenla D, et al. Return on investment from immunization against 10 pathogens in 94 low-and middle-income countries, 2011–30. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(8):1343–1353.

Stack ML, Ozawa S, Bishai DM, et al. Estimated economic benefits during the ‘decade of vaccines’ include treatment savings, gains in labor productivity. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(6):1021-1028.

Ulloa-Gutierrez R, Miño G, Odio C, et al. Vaccine-preventable diseases and their impact on Latin American children. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(12):1671-1673.

World Health Organization. Health topics [Internet]. Geneva: World Health Organization. Social determinants of health; [Consultado el 7 de abril del 2021]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1

CAPÍTULO 4

CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN DE LAS VACUNAS

MARCELO TREGNAGHI

Las vacunas son productos biológicos que han tenido una gran relevancia en la salud infantil y cuyo desempeño puede ser alterado si las recomendaciones de conservación y manipulación no se cumplen de manera rigurosa. En cualquier momento, desde su fabricación hasta su administración, las vacunas pueden verse expuestas a condiciones adversas de conservación (luz y temperatura) que pueden modificar su potencia y, por tanto, su eficacia. Es por ello imprescindible respetar y cumplir estrictamente las condiciones de conservación, transporte y almacenamiento de las vacunas para garantizar la seguridad y eficacia de los productos administrados, puesto que los errores en estos aspectos pueden llevar al fracaso de una campaña de vacunación. Dadas las características prácticas de este Manual se analizarán las características de la cadena del frío, remitiendo a los interesados en la logística de los programas de vacunación a consultar en la literatura especializada.

Cadena de frío

La cadena de frío es el sistema de transporte, almacenamiento y distribución de las vacunas en las condiciones de temperatura recomendadas, de forma que se mantenga su potencia intacta desde el lugar de fabricación hasta su administración al individuo. La cadena de frío se compone de tres partes fundamentales:

- a. Cadena fija, compuesta por frigoríficos y congeladores, es el lugar donde se almacenan y conservan las vacunas.
- b. Cadena móvil, compuesta por contenedores, neveras portátiles y bolsas isotérmicas utilizadas para el transporte de las vacunas.
- c. Personal sanitario, eslabón fundamental de la cadena de frío, encargado de mantener dicha cadena.

Es importante conocer y respetar las siguientes recomendaciones, que constituyen el decálogo de la cadena de frío:

1. El mantenimiento de la cadena de frío de las vacunas es una condición fundamental para garantizar la eficacia del programa de inmunización.
2. Las vacunas son medicamentos biológicos, termosensibles y fotolábiles que pueden verse degradados por el frío, el calor y la luz, lo que puede ocasionar una pérdida en su capacidad inmunizante.
3. La temperatura óptima de conservación para lograr el efecto protector y evitar reacciones no deseables se encuentra entre 2 °C y 8 °C.
4. Cualquier alteración en la cadena de frío puede ocasionar la pérdida de la capacidad inmunizante que es acumulativa, permanente, no se recupera y se incrementa con el tiempo de exposición.
5. En cada centro sanitario debe existir la figura de un coordinador que sea responsable de la conservación, manipulación y almacenamiento de las vacunas.
6. El control de las temperaturas se debe realizar por medio de las lecturas de los termómetros y su registro correspondiente, dos veces al día, al comienzo y al final de la jornada laboral.
7. Cualquier anomalía de la temperatura debe ser comunicada lo antes posible al responsable del distrito o área sanitaria. Dichas vacunas tienen que quedar inmovilizadas hasta que se notifique si pueden ser utilizadas.
8. El protocolo de actuación sobre la cadena de frío debe ser consensuado y actualizado por todo el equipo integrante del programa y dado a conocer a todo el personal sustituto.
9. Los teléfonos, fax y correo electrónico de la autoridad responsable a quien dirigirse en caso de una rotura de la cadena de frío deben estar ubicados en un lugar visible.
10. Los fallos en el transporte, conservación y almacenamiento de las vacunas constituyen un riesgo real y son más habituales que lo deseable.

Equipamiento de la cadena de frío

Los equipos, tanto fijos como móviles, que están presentes en la cadena de frío son los siguientes:

- **Habitáculos congeladores:** localizados a nivel regional, se utilizan para almacenar grandes cantidades de vacunas con el fin de abastecer varias áreas durante un período de hasta tres meses.
- **Congeladores de gran capacidad (300 litros) y potencia:** deben estar disponibles en los centros regionales y de vacunación donde haya habitáculos. Se utilizan como depósitos de vacunas a largo plazo a temperatura de -20°C y para fabricar cubos de hielo.
- **Frigoríficos o congeladores pequeños (140 litros):** deben utilizarse en las clínicas y consultas médicas donde se desarrollen programas de vacunación. Son elementos imprescindibles en la cadena de frío, puesto que allí se conservarán las vacunas hasta su utilización.

Los frigoríficos domésticos, incorporados muy frecuentemente como parte de la cadena de frío en los programas de vacunación, deben ser utilizados solo para el almacenamiento de las vacunas durante un corto período. La temperatura que alcanzan en el interior de su refrigerador oscila entre los 4°C y 10°C y, en el congelador, entre 0°C y -4°C . Para asegurar su correcto funcionamiento y utilización, así como la viabilidad de las vacunas ahí conservadas, es fundamental respetar una serie de recomendaciones:

- Situar el frigorífico fuera de la luz directa del sol, lejos de toda fuente de calor y separado 15 cm de la pared y el techo para evitar sobrecalentamiento.
- Mantener a una temperatura entre 2°C y 8°C y, los congeladores, por debajo de 0°C .
- Mantener y verificar periódicamente la temperatura. Para ello estarán dotados de termostatos reguladores entre 2°C y 8°C y se instalarán termómetros de máxima-mínima, ya sean de mercurio o digitales, que permitan comprobar periódicamente la temperatura al menos dos veces al día, de lo que se debe hacer un registro escrito.
- En el exterior de la puerta, en una zona bien visible del frigorífico, colocar el siguiente aviso: «NO ABRIR y NO DESCONECTAR», y los siguientes documentos importantes: teléfonos de contacto, fax y correos electrónicos de los responsables a quienes contactar en caso de rotura de la cadena de frío, la hoja de registro de las temperaturas máximas y mínimas y el protocolo de actuación de la cadena de frío con las instrucciones del procedimiento a seguir con las vacunas allí conservadas en caso de avería eléctrica.

- Colocar acumuladores de frío y botellas de plástico llenas de agua en el interior del frigorífico, en las baldas de la puerta y en los estantes más alejados del congelador. Estos acumuladores de frío ayudarán a estabilizar la temperatura interna del frigorífico y, en caso de avería, mantendrán el frío durante seis a doce horas.
- Garantizar la conexión eléctrica del frigorífico es esencial. Para ello, debe estar conectado a la red general y no a derivaciones intermedias. Cada lugar de almacenamiento de vacunas debe contar con un generador eléctrico con el fin de evitar desconexiones accidentales.
- No utilizar los frigoríficos con sistema no frost, que no generan escarcha, porque no mantienen la temperatura estable ni uniforme en su interior y pueden alcanzar temperaturas por debajo de 0 °C en determinados lugares.
- Emplear frigoríficos con bandejas perforadas o de rejillas para evitar la humedad y los depósitos de agua, que pueden afectar la integridad de los envases de las vacunas.
- Descongelar cada seis a doce meses o cada vez que la pared del congelador produzca una escarcha superior a 0,5-1 cm.

Además de las características técnicas de los frigoríficos, las siguientes normas de utilización y de almacenamiento de las vacunas también deberán ser acatadas:

- Utilizar el frigorífico exclusivamente para almacenar vacunas. Es imperativo no guardar en su interior comidas, bebidas, ni ningún otro tipo de material clínico o material radiactivo.
- Evitar abrir la puerta innecesariamente para no sobrepasar la frecuencia admitida de cuatro a seis veces al día.
- No dejar las vacunas en la puerta del frigorífico, donde las variaciones de temperatura son máximas, ni en la bandeja del congelador, donde pueden congelarse accidentalmente. Evitar el contacto directo con el hielo.
- Colocar las vacunas que se conservan refrigeradas en los estantes centrales del frigorífico, lejos del congelador, y separadas de las paredes para facilitar la circulación del aire.
- Evitar la congelación de los disolventes de las vacunas liofilizadas porque los viales se pueden romper al congelarse. Muchos de los disolventes pueden conservarse a temperatura ambiente, lo que ahorra espacio en el frigorífico.

Material adicional para conservar la cadena de frío

- Contenedores isotérmicos: el material utilizado es poliestireno expandido o poliuretano. Tienen que ser compactos, sólidos, aislados y herméticos. Se facilitarán a todos los centros periféricos para el transporte de vacunas, incluso para poder transportarlas durante varios días. También son útiles para guardar transitoriamente las vacunas cuando existan averías eléctricas. Se deben colocar acumuladores de frío (*ice-packs*) dentro de las cajas, entre sus paredes y las cajas de vacunas y, entre estas y los acumuladores de frío, se debe poner papel o poliestireno para evitar la congelación de las vacunas por el contacto directo.
- Bolsas isotérmicas: son neveras portátiles utilizadas para el transporte de pequeñas cantidades de vacunas, aproximadamente la cantidad necesaria para una sesión de inmunización. Se utilizan también como material de almacenamiento de vacunas cuando se produce un corte aislado del suministro eléctrico o se programa una limpieza del frigorífico. Su uso se debe procurar por un tiempo mínimo y solamente se pueden abrir cuando sea imprescindible. Tienen capacidad de conservación de frío de entre tres a siete días. Las vacunas se deben rodear de los acumuladores de frío dispuestos dentro de la bolsa.
- Acumuladores de frío para mantener la temperatura. Se tienen que almacenar con la suficiente anticipación en el congelador para que estén congelados cuando sean utilizados para el transporte. Al sacarlos del congelador, deben dejarse a temperatura ambiente desde uno hasta cinco minutos, hasta que aparezcan gotitas de condensación en su superficie, antes de introducirlos en los contenedores de transporte para evitar el enfriamiento excesivo de las vacunas.
- Controladores de temperatura: su principal función será comprobar el funcionamiento correcto de las cadenas móvil y fija. Existen diferentes tipos, siendo los más utilizados los siguientes:
 - » Termógrafos: miden la temperatura de forma continua y automática. Las mediciones quedan registradas en gráficas de papel. Permiten conocer los cambios de temperatura sufridos en el interior del refrigerador.
 - » Indicadores químicos: existen diferentes tipos: indicadores de umbral crítico de temperatura, indicadores de congelación, indicadores para acumuladores de frío e indicadores de tiempo y temperatura.
- Termómetros: existen distintos tipos:
 - » Termómetro de máxima y mínima: es el más utilizado para monitorear la temperatura, ya que mide la temperatura actual y la máxima y mínima alcanzadas desde la última lectura o comprobación. Formado por un tubo en forma de U, dispone de dos columnas, la de la derecha representa la temperatura máxima y la de la izquierda, la temperatura mínima. La parte inferior del tubo es de mercurio, de color gris-plata, y la parte superior tiene unos fiadores o índices de color azul o rojo (Figura 1.1). Cuando se produce un cambio de temperatura, el mercurio empuja los fiadores hacia

arriba, produciendo una separación entre ambas barras en la que cada una alcanza la temperatura máxima o mínima. Una vez realizada la medición, se procederá a reiniciar el termómetro hasta la siguiente lectura poniendo los fiadores en contacto con el mercurio.

- » Termómetro digital: se debe situar en el exterior del frigorífico, en un lugar visible y alejado de cualquier fuente de calor. Consta de un cable que dispone de un sensor en su extremo, el cual, por su elevada sensibilidad, ha de colocarse en la zona central del frigorífico, separado de la puerta y de las paredes (Figura 1.2). Este tipo de termómetro indica una doble lectura de la temperatura del frigorífico: por un lado, mide la temperatura actual del exterior e interior y, por otro, la temperatura máxima y mínima alcanzada desde la última medición. Existen distintos tipos. Una vez realizadas las mediciones, se deben anotar en una gráfica o en una hoja de control mensual. Resulta muy útil colocar estos documentos en una zona visible y accesible para todos, como puede ser la puerta o el lateral del frigorífico.

Figura 1.1. Termómetro convencional y termómetro de máxima y mínima.

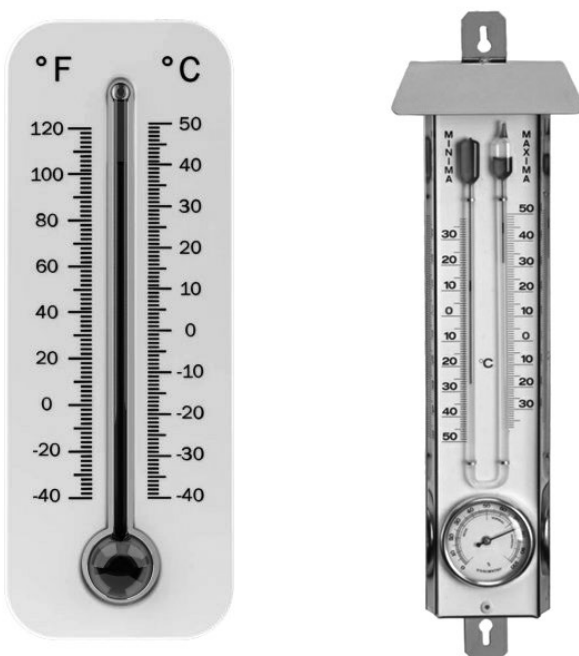


Figura 1.2. Termómetro digital.



Personal encargado de la vacunación

Es imprescindible contar con personal cualificado y especialmente entrenado en el complejo sistema de almacenamiento, conservación, manipulación y administración de las vacunas para garantizar el éxito de los programas de vacunación. Es, por consiguiente, el personal sanitario un eslabón fundamental en la cadena de frío. Se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- En los centros de vacunación se debe designar a una persona como responsable de la vacunación (coordinador). Será su competencia asegurarse de que las vacunas y otros productos biológicos sean almacenados y manejados de forma correcta y segura. Habrá en cada centro otra persona entrenada en el manejo de las vacunas que, en caso de necesidad, pueda sustituir al coordinador principal.
- Las vacunas expuestas a variaciones de temperatura pueden inactivarse. Algunas de ellas cambian de aspecto y sufren modificaciones en sus características físicoquímicas, hecho que debe ser detectado y reconocido por el personal encargado de administrarlas, quien debe conocer las características de las vacunas, incluidas las características físicas, y estar familiarizado con las normas de conservación (Tabla 1).

Tabla 1. Normas de conservación, almacenamiento y características físicas de las vacunas*

Vacuna	Temperatura de almacenamiento	Tiempo de estabilidad	Aspecto físico normal
DTP	2-8° C. No congelar. 24 horas o más de 25° C o menos de 2° C, precipita.	Máximo 18 meses almacenada en frío.	Aspecto turbio blanquecino. No usar si tiene grumos que no se disuelven al agitar.
OPV Polio oral	Almacenar <0 °C. Permanece líquida a -14° C. Puede congelarse-descongelarse (máximo 10 ciclos) si nunca estuvo a > 8 °C ni más de 24 horas descongelada.	Máximo 18 meses almacenada en frío.	Líquido claro rojo o rosa (por el indicador de pH, fenol, que contiene). Amarillo si se ha almacenado con hielo seco. Los cambios de color no tienen importancia, siempre que se mantenga un aspecto claro.
Sarampión (virus vivo)	Polvo: 2-8 °C. Puede congelarse. Protegerlo de la luz, que inactiva el virus. Diluyente: temperatura ambiente o refrigerado. Reconstituida: 2-8 °C protegida de la luz.	1-2 años almacenada en frío.	Reconstituida: solución clara color amarillo. No utilizar si al reconstituirla está turbia.
Hepatitis B recombinante	2-8 °C. La congelación reduce su potencia.	Máximo 2 años almacenada en frío.	Después de agitación fuerte, aspecto ligeramente opaco, suspensión blanca.
Haemophilus b conjugadas	2-8 °C. No congelar.	Máximo 2 años almacenada en frío.	Líquido claro, incoloro.
Polio inactiva (IPV)	2-8 °C. No congelar.	Máximo 1 año almacenada en frío.	Aspecto claro, incoloro. Si está turbia o de otro color, no utilizarla.
Vacuna neumocócica 23-valente	2-8 °C. La congelación destruye su potencia.	Máximo la fecha de caducidad.	Líquido claro, incoloro o ligeramente opalescente.
Gripe	2-8 °C. La congelación destruye su potencia.	Válida para el año que se ha preparado; su composición antigénica varía anualmente.	Líquido claro, incoloro.

- Se debe informar a todas las personas que administren vacunas sobre las necesidades especiales de almacenamiento de cada producto y los límites en los que su estabilidad se conserva inalterada. Las normas de almacenamiento tienen que guardarse cerca de las neveras donde se conservan las vacunas para que puedan ser consultadas con facilidad. También deben estar disponibles los protocolos de actuación en caso de que se produzca una alteración en la cadena del frío o ante la sospecha de inactivación de las vacunas.
- El equipo encargado de las inmunizaciones debe conocer tanto las técnicas de administración de las vacunas como las normas de manipulación de los residuos vacunales.

Termoestabilidad de las vacunas

Para poder establecer adecuadamente las condiciones de conservación y almacenamiento de las vacunas, es importante conocer su estabilidad y cuánto se modifica su potencia a una temperatura determinada. En general, las vacunas más estables son los toxoides adsorbidos tetánicos y diftéricos. La vacuna oral contra la polio (OPV) es la más sensible al calor. Los viales de OPV abiertos que no se han utilizado completamente después de ser reconstituidos deben desecharse en una hora si no llevan preservantes o a las tres horas en caso de llevarlos. La vacuna puede dañarse y perder su potencia si es reconstituida con un disolvente caliente. Las condiciones de termoestabilidad de las vacunas a diferentes temperaturas de almacenamiento se muestran en la Tabla 2.

Interrupción de la cadena del frío

La rotura de la cadena del frío no siempre resulta evidente, por lo que es fundamental tomar las medidas necesarias para poder controlar rutinariamente la temperatura del frigorífico. El personal responsable de la vacunación debe saber la importancia de reconocer y comunicar inmediatamente cualquier accidente en la conservación o el manejo de las vacunas, como cualquier alteración del suministro eléctrico, desconexión accidental o error en el almacenamiento de las vacunas, entre otros. Debe reconocer el aspecto de las vacunas en condiciones normales y cómo se modifican tras alteraciones de la temperatura. Además, debe estar capacitado para consultar fácilmente durante cuánto tiempo se mantiene la termoestabilidad (Tabla 2, 3 y 4).

Toda alteración de la cadena del frío, congelación o descongelación accidental deberá ser reportada a los responsables del programa de vacunación del centro, quienes tendrán que decidir qué hacer con las vacunas afectadas. Ante toda interrupción de la cadena del frío y hasta que se decida la conducta a seguir, se deben tomar las siguientes medidas:

- Verificar cuidadosamente la duración de la anomalía térmica.
- Comprobar y anotar las temperaturas máxima y mínima registradas en el interior del frigorífico y del congelador durante el tiempo que duró la anomalía térmica. Si se registraron temperaturas superiores a 15 °C o inferiores a 0 °C, si la avería térmica ha sido superior a 48 horas o si hay muchas vacunas almacenadas, será necesario contactar a la autoridad sanitaria local. Si el número de vacunas en almacenamiento afectadas es pequeño, deberán ser desechadas sin analizar su potencia.
- Comprobar el aspecto físico de los productos, rotular las vacunas presumiblemente afectadas con una nota que indique «NO UTILIZAR», retirarlas del frigorífico en uso y almacenarlas inmediatamente en otro frigorífico a temperatura adecuada hasta que su actividad sea comprobada.
- Analizar el tipo de productos afectado por la avería:
 - » Los toxoides suelen ser resistentes a las variaciones térmicas.
 - » La vacuna de hepatitis B no reduce sensiblemente su eficacia a temperatura ambiente durante un período inferior a siete días. No puede congelarse.
 - » Las vacunas contra el cólera, tosferina, fiebre tifoidea, polio, rabia, tétanos, Hib y gripe no deben ser congeladas.
- Revisar la presentación del producto: las vacunas liofilizadas no reconstituidas son más resistentes a la congelación.
- En caso de que sea necesario analizar la potencia de las vacunas tras el incidente térmico, se remitirá una muestra no utilizada, manteniendo la cadena del frío durante el transporte, a un lugar donde serán evaluadas. Estos lotes no deben ser utilizados hasta que su actividad haya sido comprobada.

Tabla 2. Termoestabilidad de las vacunas utilizadas más frecuentemente en los programas de inmunización sistemática.

Vacuna ¹	Temperatura de almacenamiento °C			
	0/+8 °C	+22/+25 °C	+35/37 °C	>37 °C
Toxoides tetánico y diftérico, monovalentes o como parte de vacunas combinadas	Estable durante 3-7 años	Estable durante meses	Estable durante semanas	A 45 °C: estable 2 semanas. A 35 °C: pérdida de potencia en pocos días. A 60-65 °C: pérdida de potencia en pocas horas.
Hepatitis B ²	Estable durante 2-4 años	Estable durante meses	Estable durante semanas	A 45 °C: estable durante días
Sarampión ³	Estable durante 2 años	Conserva una potencia adecuada superior al 50 % durante al menos 1 mes	Conserva una potencia adecuada al menos 1 semana, pero puede perder un 20 % de actividad entre 1-4 días y un 50 % entre 2-6 días	A 41 °C: pierde el 50 % de su potencia a los 2-3 días. A 54 °C: pierde el 80 % de su potencia después de 24 horas.
Tosferina ²	Estable durante 18-24 meses, a pesar de una pérdida lenta y progresiva de actividad	Estabilidad variable. Algunas veces son estables durante 2 semanas.	Estabilidad variable, algunas veces pierden el 50 % de su potencia en 1 semana.	A 45 °C: pierde el 10 % de su potencia por día. A 50 °C: pérdida rápida de potencia.
BCG ³	Estable durante 1 año	Estabilidad variable. Entre el 20-30 % de pérdida de viabilidad durante 3 meses de exposición.	Estabilidad variable. Pérdida del 20 % de viabilidad durante 3-14 días de exposición.	Inestable. A 70 °C: 50 % de pérdida durante 30 minutos de exposición.
Polio oral ³	Estable durante 6-12 meses	Algunas vacunas conservan actividad durante 1-2 semanas posexposición.	Inestable. Pérdida de títulos adecuados en 1-3 días.	Muy inestable. A 41 °C: pierde el 50 % de actividad en 1 día. A 50 °C: pérdida de títulos adecuados tras 1-3 horas de exposición.
Hib	Debe conservarse entre +2 y +8°C			

¹Los datos se refieren al liofilizado de las vacunas contra sarampión y BCG. Otras vacunas se presentan en forma líquida. Las vacunas reconstituidas pierden pronto su potencia y debe ser retiradas al finalizar la sesión de vacunación. La vacuna BCG reconstituida no contiene agentes bacteriostáticos y puede contaminarse.

²Vacunas adsorbidas en aluminio. No congelarlas.

³La temperatura óptima de almacenamiento a largo plazo es -25 °C. El disolvente puede guardarse aparte. No debe congelarse.

Tomada de: World Health Organization, 1998.

Tabla 3. Termoestabilidad de otras vacunas

Vacuna	TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO				
	0-8 °C	22-25 °C	35-37 °C	>37 °C	Observaciones
Antipolio inactivada (IPV)	Se deteriora lentamente tras 2 años de almacenamiento a 4 °C	Descenso de la capacidad del antígeno D para el tipo 1 al cabo de 20 días	Pérdida total del antígeno D para el tipo 1 al cabo de 20 días		
Toxoide tetánico	Estable durante 7 años	Estable durante meses	Estable por lo menos durante 6 meses	Estable durante 2 semanas a 45 °C	No debe ser congelada
TD (tétanos, difteria tipo adulto)	Estable durante 3-7 años	Estable durante meses	Estable por lo menos durante 6 semanas	Estable durante 2 semanas a 45 °C	No debe ser congelada
Antigripal	Debe conservarse entre 2 y 10 °C y nunca superar los 20 °C				
Antihepatitis A Antineumocócica Antirrábica Anticolérica	Deben conservarse entre 2 y 8 °C				
Antitifoidea oral Antiamarílica	Debe conservarse entre 2 y 10 °C y debe protegerse de la luz				

Tabla 4. Puntos clave en la manipulación de las vacunas.

1. Hacer los pedidos de vacunas ajustándose a las necesidades. Las vacunas caducadas representan una pérdida injustificada de dinero.
2. Almacenar las vacunas correctamente y siempre siguiendo las indicaciones del fabricante.

Vacunas refrigeradas (+2 °C/+8 °C)			
BCG	DTPa/Hib	Hepatitis A	Neumococo
Cólera	DTPw/DTPa	Hepatitis B	Rabia
DT, Td	DTPw/HB	Hib	MMR
DTP/Hib	Gripe	IPV	Varicela (Varilrix)
DTPa/HB	HA + HB	Meningococo	
Vacunas a proteger de la luz			
BCG			
Fiebre amarilla			
Fiebre tifoidea oral			
Hib			
MMR			

3. Almacenar y utilizar las vacunas de forma rotatoria para evitar que caduquen.
4. Asegurar el suministro eléctrico de frigoríficos y congeladores.
5. Instalar termómetros al interior de frigoríficos y congeladores.
6. Mantener la temperatura de los frigoríficos entre 2 °C y 8 °C y la de los congeladores por debajo de 0 °C.
7. Almacenar acumuladores de frío en el congelador y botellas de agua o suero fisiológico en el interior del frigorífico para amortiguar las variaciones de temperatura.
8. Utilizar contenedores especiales para el transporte de vacunas.

La OPV se debe transportar en nieve carbónica.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Section 1: Active and passive immunization. In: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Peter G, ed. 24th Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997. pp. 6-14.

Baltimore RS. Immunizations. In: Jenson HB, Baltimore RS. Pediatric infectious diseases: Principles and practice. Norwalk (CT): Appleton and Lange; 1995. pp.295-325.

Canada Communicable Disease Report. National Guidelines for vaccine storage and transportation. Presented at "Immunization in 90s the Laboratory CDC", Health Canada. October 5-7, 1994, Quebec.

Jeremijenko A, Kelly H, Sibthorpe B, et al. Improving vaccine storage in general practice refrigerators. BMJ. 1996;312(7047):1651-1652.

World Health Organization. Global Programme for Vaccines and immunization. Strategic plan 1998-2001. Geneva: World Health Organization; 1998. 166p.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS VACUNAS

JAVIER ARÍSTEGUI FERNÁNDEZ
TERESA HERNÁNDEZ SAMPELAYO

Recepción y almacenamiento

1. Al recibir un pedido de vacunas, inmediatamente se debe proceder a abrir cada caja para inspeccionar su contenido y comprobar que las vacunas estén frías al tacto. Se debe corroborar, además, que tengan indicadores de frío y calor y que no hayan sido sometidas a temperaturas extremas durante el transporte.
2. Si alguna de las vacunas está caliente o si hay sospechas sobre su estado de conservación, se debe rotular con «NO UTILIZAR» y se tiene que almacenar en las condiciones que requiera, separada del resto de las vacunas en uso. Se procederá contactando con el laboratorio o el organismo correspondiente para verificar su actividad.
3. Las vacunas refrigeradas deben estar frías, pero no congeladas.
4. Al inspeccionar las vacunas recibidas, se debe verificar su número, lote y fecha de caducidad. Si existe alguna discrepancia entre el pedido realizado y el recibido, se debe comunicar inmediatamente al organismo pertinente.
5. Refrigerar las vacunas inmediatamente después de la inspección, a conformidad estricta con los requerimientos de conservación de cada vacuna. Todas las vacunas se deben conservar en el frigorífico, entre 2 °C y 8 °C.
6. Evaluar si la duración total del transporte, desde el punto de salida hasta la recepción, ha sido excesiva (más de 48 horas) y si el producto pudo haber sido expuesto durante el trayecto a fluctuaciones de temperatura que hayan podido comprometer su integridad.

7. Asegurarse de que el almacenamiento en el frigorífico se haga rotando el inventario de forma que las vacunas con fecha de caducidad más próxima sean más accesibles que aquellas con fecha de caducidad lejana.
8. Revisar regularmente las fechas de caducidad, con periodicidad diaria o semanal dependiendo del volumen de utilización. Las vacunas caducadas deben ser desechadas para evitar su administración accidental.
9. Nunca administrar vacunas caducadas. La fecha de caducidad está expresada habitualmente en mes y año: caduca el último día del mes indicado.
10. Indicar en las etiquetas de los viales multidosis la fecha y hora en que se han reconstituido o han sido abiertas por primera vez. Los viales abiertos se deben guardar juntos en una misma bandeja del frigorífico para prevenir accidentes y no se pueden almacenar otros medicamentos en el mismo lugar.

Retirada y eliminación de los productos biológicos y del material utilizado en la vacunación

Una vez finalizada la vacunación, los productos biológicos y todo el material utilizado debe ser adecuadamente desechado para evitar contaminaciones accidentales. Se incluyen también en este epígrafe los viales con el preparado vacunal residual, los algodones usados y los textiles que queden contaminados con sangre o heces en el caso de la administración oral de vacunas atenuadas que puedan eliminarse por heces en las primeras horas o días posvacunación: OPV, vacuna contra el rotavirus, etc. También se deben desechar los objetos punzantes, las jeringuillas y las agujas utilizados en la aplicación parenteral de preparados vacunales.

Después del uso, los materiales punzantes deberán ser descartados sin ninguna manipulación, en recipientes de un solo uso tipo —biocontenedores de seguridad—, que deben ser de estructura rígida y biodegradables, con cuerpo y tapa que garanticen la impermeabilidad y estanqueidad, tanto interna como externa, y que podrán ser incinerados sin impactos medioambientales. Además, deben llevar el símbolo internacional de biocontaminante sobre fondo amarillo.

TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS

El acto vacunal es aquel mediante el cual el paciente recibe una vacuna, administrada por un profesional sanitario, con la finalidad de producir una inmunidad específica inducida por el producto administrado. El acto vacunal puede dividirse en tres fases: a) Fase previa a la vacunación; b) Fase vacunal; y c) Fase posvacunal.

a) Fase previa a la vacunación

- Personal: en todos los centros de vacunación debe haber una persona designada como responsable de los programas de vacunación (coordinador) y personal sanitario debidamente cualificado y entrenado en las técnicas de conservación, manipulación y administración de las vacunas. El personal sanitario encargado de vacunar deberá tomar todas las precauciones necesarias para evitar riesgos de transmisión o adquisición de infecciones, así como para prevenir accidentes en el acto de la vacunación.

Los protocolos disponibles en cuanto a la seguridad de los profesionales en el uso y manipulación de objetos como jeringas y agujas deben ser acatados. El lavado de manos antes y después de vacunar es imperativo. Han de tomarse todas las precauciones necesarias para evitar el contacto con sangre o fluidos corporales. No es necesario el uso de guantes, excepto si se tienen lesiones abiertas en las manos o si se va a tener contacto con sangre o fluidos corporales potencialmente infecciosos de los niños a vacunar. En caso de exposición por pinchazo a sangre o fluidos, hay que seguir las indicaciones de los protocolos específicos del servicio regional de salud correspondiente. Los profesionales directamente involucrados en la vacunación deben haber recibido las vacunas conforme a su situación personal concreta y según la comprobación de su inmunización previa.

- Encuesta prevacunal: antes de vacunar a un niño o adolescente, el profesional que va a administrar la vacuna debe asegurarse de que esté indicada, de que el paciente o sus padres hayan sido convenientemente informados de los beneficios y posibles efectos secundarios de la vacuna y de que no exista contraindicación alguna para la vacunación. El objetivo es establecer si hay contraindicaciones permanentes (una reacción alérgica anafiláctica a una dosis previa de cualquier vacuna o a sus componentes o la aparición de una encefalopatía de etiología desconocida en los siete días siguientes a la administración de una vacuna con componente antitosferínico) o temporales (indicaciones para demorar la vacunación: el embarazo y la inmunodepresión o inmunosupresión son los ejemplos más comunes de contraindicación temporal para las vacunas vivas atenuadas). Las contraindicaciones temporales permiten la administración de la vacuna una vez resuelta la causa.

Los padres deberán cumplimentar el documento de la encuesta prevacunal antes de entrar a la consulta de vacunación (Tabla 1). En el momento de realizar la encuesta prevacunal, serán informados de los beneficios que tiene la vacunación, las características de la vacuna que se va a administrar, las características de la enfermedad que va a prevenir y los posibles efectos adversos, así como las medidas a tomar y los lugares a acudir en caso de que se produzca alguna reacción vacunal.

Tabla 1. Encuesta prevacunal. Listado de comprobación de posibles contraindicaciones absolutas o relativas para la vacunación.

Pregunta		Sí	No	No sabe
1	¿El niño está enfermo hoy?			
2	¿Es alérgico al látex o a algún medicamento, alimento o vacuna?			
3	¿Ha tenido antes una reacción adversa importante a alguna vacuna?			
4	¿Ha recibido alguna vacuna en el mes anterior?			
5	¿Tiene alguna enfermedad crónica (diabetes, asma, cardiopatía, trastornos de la coagulación, entre otras)?			
6	¿Ha tenido con anterioridad convulsiones, algún problema cerebral o el síndrome de Guillain-Barré?			
7	¿Tiene leucemia, cáncer o cualquier otra enfermedad que afecte la inmunidad?			
8	¿Ha recibido corticoides, productos anticancerosos o radioterapia en los últimos 3 meses?			
9	¿Ha recibido inyecciones de inmunoglobulinas o transfusiones de sangre u otros hemoderivados en el último año?			
10	¿Convive con personas de edad avanzada, con cáncer, trasplantadas o con alguna otra circunstancia que afecte la inmunidad?			
11	En el caso de tratarse de una adolescente: ¿está embarazada o existe la posibilidad de quedar embarazada en las próximas 4 semanas?			
Cuestionario contestado por:		Fecha: dd/mm/aaaa		

Modificado de: Immunization Action Coalition, 2020.

- Material: antes de proceder a la vacunación, se comprobará y revisará la disponibilidad y el estado del material necesario:
 - » Carnet (cartilla) de vacunación del niño.
 - » Jeringas de 2 mL, agujas estériles de un solo uso y de calibre 19G o 21G para extraer la vacuna o para su reconstitución y agujas para la administración de la vacuna, según las indicaciones de la Tabla 2. Se recomienda el uso de jeringas y agujas con mecanismos de seguridad para evitar las punciones accidentales del profesional. En todo caso, ha de ser material estéril y de un solo uso.
 - » Agua estéril o suero salino fisiológico, algodón y apósito adhesivo hipoalergénico.
 - » Productos biológicos: las vacunas y los disolventes correspondientes si la reconstitución previa es necesaria.
 - » Contenedor de plástico rígido para desechar las agujas utilizadas. También es vital contar con los fármacos y el equipo necesario para atender las posibles reacciones anafilácticas, como adrenalina a 1:1.000 y equipo de reanimación cardiopulmonar, que debe ser revisado periódicamente para garantizar su correcto funcionamiento y operatividad en caso de ser necesario.
- Normas generales para la preparación de las vacunas
 - » Comprobar que todo el material referido en el apartado anterior esté disponible y en buen estado.
 - » Comprobar, antes de empezar a vacunar, la temperatura que existe en el interior del frigorífico donde se almacenan las vacunas, revisando los termómetros de máximos y mínimos y las hojas de registro por si se ha producido alguna alteración que haya podido afectar el estado de conservación del producto a aplicar.
 - » Todas las vacunas tienen que conservarse refrigeradas en la nevera, no congeladas.
 - » Revisar el protocolo y la ficha técnica de la vacuna a aplicar si no se está familiarizado con ella.
 - » Comprobar las características del producto que se va a administrar:
 - › Nombre comercial, forma de presentación, aspecto y dosis.
 - › Modo de conservación y si se han respetado las indicaciones prescritas.
 - › Forma de administración: oral, parenteral (IM, SC, ID) o intranasal.
 - › Localización anatómica: deltoides, vasto externo.
 - › Fecha de caducidad: la vacuna es válida hasta el último día del mes en el que caduca.

- › Revisar al trasluz alteraciones en el aspecto físico de la vacuna como turbidez, cambios de color o floculación (aparición de partículas blanquecinas en suspensión que no desaparecen al agitarlas) que indiquen que una vacuna adsorbida ha sufrido temperaturas de congelación, por lo que se ha podido inactivar y debe ser descartada.
 - » Elegir la aguja adecuada según la vía de administración, la edad, el lugar anatómico y el tipo de vacuna.
 - » Solo mezclar varias vacunas en la misma jeringa si es indicado por el fabricante o la autoridad sanitaria.
 - » Utilizar agua destilada o suero fisiológico para la limpieza de la piel. El uso de antisépticos como clorhexidina al 20 %, povidona yodada o agua oxigenada no es preciso, así como el alcohol se debe evitar porque puede inactivar las vacunas de virus vivos.
 - » En caso de administración de múltiples vacunas en el mismo acto vacunal, hay que asegurar una distancia mínima de 2,5 cm entre los lugares de punción. Si es necesario, pueden administrarse simultáneamente tres o cuatro inyecciones IM. En los lactantes y niños pequeños, pueden administrarse una o dos vacunas en cada muslo. En los niños mayores, pueden usarse ambas regiones deltoideas si la masa muscular del deltoides es grande puede admitir dos inyecciones y, como alternativa, el muslo.
 - » Las vacunas pueden administrarse según un orden determinado y dejar para el final las más dolorosas: la vacuna antineumocócica conjugada y la vacuna contra el VPH.
 - » Seguir rutinas precisas sobre qué vacunas poner en cada localización anatómica en cuanto a la administración de varias vacunas y registrar el procedimiento para poder identificar la causa de alguna posible reacción local.
 - » Cuando se deba administrar simultáneamente una vacuna y una gammaglobulina, deben inyectarse en extremidades distintas.
 - » Procurar que la reconstitución con el disolvente sea la correcta al administrar una vacuna liofilizada.
- Errores en la administración de las vacunas

En el curso de la utilización de las vacunas pueden producirse errores que, aunque muchas veces no tienen consecuencias inmediatas, pueden reducir la eficacia de la vacuna y dejar a los pacientes sin protección. Los principales tipos de errores en el acto vacunal son: 1) Vacuna o intervalo de administración incorrectos según el calendario vacunal o la pauta de vacunación; 2) Vacuna o dosis incorrectas para el paciente por su edad o características; 3) Vacuna contraindicada; 4) Vacuna errónea;

5) Errores en la preparación; 6) Errores en el registro; 7) Vía de administración equivocada; 8) Persona equivocada; y 9) Vacuna caducada.

- Recomendaciones para prevenir los errores en la utilización de las vacunas

Por una parte, existen indicaciones dirigidas a los laboratorios fabricantes y las agencias reguladoras para mejorar la seguridad del envasado, etiquetado y denominación, de forma que sea posible diferenciar claramente las vacunas y evitar errores en su preparación y elección. Por otra parte, las recomendaciones dirigidas a centros y profesionales sanitarios que manejan las vacunas, con medidas orientadas a mejorar la práctica del acto vacunal, se centran en realizar una completa verificación que asegure el cumplimiento de las “7C” (ce de *correcto*) antes de la administración:

- » 1C. Paciente correcto: comprobar nombre, apellidos y fecha de nacimiento.
- » 2C. Edad correcta: comprobar que el paciente tenga la edad adecuada para la vacuna a administrar.
- » 3C. Vacuna correcta: comprobar que la vacuna a administrar corresponda con el motivo de vacunación y esté en perfectas condiciones.
- » 4C. Dosis correcta: comprobar que la dosis a administrar es la indicada.
- » 5C. Vía de administración correcta: comprobar que la vía de administración sea la indicada.
- » 6C. Condiciones correctas: comprobar que la vacuna esté en perfectas condiciones de almacenamiento y asegurar el cumplimiento de las demás condiciones para su correcta administración.
- » 7C. Registro correcto: comprobar que el registro en la cartilla o historia clínica del niño sea adecuado.

b) Fase propia de la vacunación: técnicas y procedimientos

- Protección del personal sanitario que vacuna
 - » Se deben seguir los protocolos disponibles en cuanto a la seguridad de los profesionales en el uso y manipulación de objetos punzantes como jeringas y agujas. Siempre se deben utilizar agujas con mecanismos de bioseguridad.
 - » Tomar todas las precauciones necesarias para evitar el contacto con sangre o fluidos corporales.
 - » No es necesario usar guantes, salvo por las siguientes excepciones:
 - › Riesgo de entrar en contacto con sangre, mucosas o fluidos corporales del sujeto a vacunar, por ejemplo, con la administración de la vacuna oral contra el rotavirus, la OPV o la vacuna antigripal intranasal.

- › Si la persona que administra la vacuna tiene heridas abiertas en las manos.
 - › Si el protocolo regional de salud o de prevención de riesgos laborales así lo contempla.
 - › Si el profesional lo prefiere. En este caso, los guantes se deben cambiar para cada acto vacunal.
 - » No se deben utilizar guantes cuando, además de ser innecesarios, supongan una fuente de diseminación de microorganismos y un riesgo de transmisión de infecciones nosocomiales.
 - » En caso de exposición por pinchazo o contacto sobre piel no intacta o mucosas con sangre o fluidos, se deben seguir las indicaciones de los protocolos específicos del servicio regional de salud o centro de trabajo correspondiente relativos a esta incidencia. Estos protocolos deben ser conocidos por todos los profesionales sanitarios, además de ser revisados y actualizados de forma periódica.
 - » Los profesionales involucrados directamente en la vacunación deben estar vacunados correctamente o su inmunización previa debió haber sido comprobada.
- Material y equipo necesario
 - » Contenedor de desechos cortantes o punzantes y materiales biológicos.
 - » Vacunas y disolventes si la reconstitución previa es necesaria. En este caso deben ser los correspondientes a cada vacuna. Para evitar errores, es muy importante consultar la ficha técnica o el prospecto del producto a administrar si hay alguna duda.
 - » Jeringas de 2 mL, a menos que la vacuna sea precargada.
 - » Para las vacunas a reconstituir, se deben utilizar agujas de carga (sin filo).
 - » Agujas para la administración de la vacuna, según las indicaciones de la Tabla 2.
 - » Las vacunas de administración parenteral deben inyectarse en el lugar de mayor inmunogenicidad y menor riesgo de producir una lesión local en vasos, nervios o tejidos. Para ello, debe elegirse la aguja de calibre y longitud adecuados. El tipo de aguja depende de la vía, el lugar anatómico y la técnica de administración elegida. También hay que tener en cuenta la edad y la masa muscular de la persona a vacunar. El calibre o diámetro exterior de la aguja se expresa en gauges (G). Cuanto mayor sea el número de G, menor será el diámetro. La longitud se expresa en milímetros (mm).

- » Se recomienda el uso de agujas con mecanismos de seguridad para evitar las punciones accidentales del profesional al vacunar. En todo caso, tanto jeringas como agujas deben ser material estéril y de un solo uso.
- » En el caso de las vacunas precargadas, solamente es necesario colocar la aguja de bioseguridad adecuada y agitar.
- » Agua estéril o suero salino fisiológico, algodón y apósito adhesivo hipoalérgico.
- » Es imprescindible contar con los fármacos y el equipo necesario ante posibles reacciones adversas inmediatas, especialmente la anafilaxia.

- Preparación del paciente

Tienen que tenerse en cuenta dos aspectos importantes antes de proceder a vacunar a un paciente:

- » Limpieza de la piel:
 - › Antes de vacunar, elegir una zona de piel sana, sin lesiones cutáneas o hematomas.
 - › Limpiar la piel con agua destilada o suero fisiológico y dejar secar antes de inyectar la vacuna.
- » Momento de vacunar: se debería evitar vacunar a los niños alérgicos durante los días de más polinización.

- Métodos para aliviar el dolor y técnicas de relajación y distracción del niño

- » Amamantamiento en lactantes.
- » En lactantes, si no es posible la lactancia materna, usar soluciones azucaradas (glucosa o sacarosa).
- » En lactantes, si se requiere inyección múltiple, disponer de más de un profesional para aplicar las vacunas simultáneamente.
- » Anestésicos tópicos en todas las edades. Recordar que requieren un tiempo para actuar y un coste adicional.
- » Si existen, utilizar las marcas de vacuna menos dolorosas.
- » Evitar la posición supina en los menores de tres años.
- » Inyectar rápidamente y sin aspirar en todas las edades.
- » Aplicar en último lugar la vacuna más dolorosa en todas las edades.
- » Asegurar la técnica correcta de inyección en todas las edades.
- » Frotar la vacuna entre las manos antes de la administración.

- » Elegir la zona de punción adecuada en todas las edades.
 - » Elegir agujas largas en todas las edades.
 - » Utilizar ejercicios respiratorios y maniobras de distracción como cuentos o juguetes en los niños de dos a doce años.
 - » Utilizar música sin necesidad de auriculares en los adolescentes.
 - » Acariciar o frotar la piel próxima al punto de punción antes y durante la inyección de la vacuna en los niños mayores de cuatro años y no frotar después de vacunar.
 - » Preparar la vacuna fuera de la vista del niño.
 - » Educación sanitaria del personal de salud, de los padres y del paciente.
 - » En el caso de vacunación a grupos de niños mayores y adolescentes, es recomendable, si es posible, usar una entrada y salida distintas para evitar el contacto del niño vacunado con los que esperan a ser vacunados, con el fin de evitar el “contagio” del miedo y la ansiedad.
- Vías y técnicas de administración
 - » Vía oral: es la vía utilizada para administrar la OPV, la vacuna antitifoidea Ty21a, la vacuna oral contra el cólera y la vacuna contra el rotavirus. Las vacunas deben ser extraídas del frigorífico en el momento de ser administradas y se tienen que administrar directamente en la boca si se utilizan viales monodosis. En caso de utilizar envases multidosis, la dosis correspondiente se debe administrar en una cucharilla de un solo uso. Se considera que la regurgitación o el vómito de una parte de la vacuna antirrotavírica no justifica la repetición de la vacunación, a menos que se crea firmemente que se ha perdido casi toda o toda la dosis de la vacuna, caso en el que puede administrarse una dosis adicional, aunque este es un proceder cuya idoneidad no ha sido establecida; en todo caso, no debe administrarse dosis adicional más que una sola vez.
 - » Vía intramuscular: vía de administración en la masa muscular profunda. Esta vía está contraindicada en los pacientes con diátesis hemorrágica.

Material necesario:

- » Jeringa y aguja estériles de un solo uso. El diámetro y longitud de las agujas dependen de la edad del niño y del lugar anatómico donde se va a pinchar (Tabla 2).
- » Producto biológico: vacuna.
- » Algodón y agua estéril o suero fisiológico para la limpieza de la piel.

Tabla 2. Administración de las vacunas: vía, lugar anatómico y tipos de agujas.

Vía (ángulo)	Niños: edad y tamaño		Lugar anatómico Calibre (color)	Aguja	
				Longitud*	
IM (90°)	Lactantes muy pequeños, prematuros		Músculo vasto externo del muslo	25 G (naranja)	16 mm
	Lactantes, niños y adolescentes	< 12 meses	Músculo vasto externo del muslo	25 G (naranja)	25 mm
		1-2 años	Músculo vasto externo del muslo#	25 G (naranja)	25-32 mm
			Deltoides	25 G (naranja)	16-25 mm
		≥ 3 años	Deltoides#	25 G (naranja) 23 G (azul)	
			Músculo vasto externo del muslo	25 G (naranja) 23 G (azul)	25-32 mm
	Niños/adolescentes muy grandes u obesos		Deltoides	23 G (azul) 21 G (verde)	25-40 mm
SC (45°)	Lactantes, niños y adolescentes	< 12 meses	Muslo§	25 G (naranja)	16 mm
		≥ 12 meses	Músculo tríceps del brazo (cara externa/posterior) o deltoides	25 G (naranja) 23 G (azul)	
ID (15°)	Cualquier edad/peso		BCG: cara externa superior del brazo (en la región superior de la inserción distal del músculo deltoides) o en la cara externa del muslo. Tuberculina: cara ventral del antebrazo	27 G (gris)	13 mm

G: gauge (calibre, diámetro exterior de la aguja); 21 G (verde): 0,8 mm; 23 G (azul): 0,6 mm; 25 G (naranja): 0,5 mm; 27 G (gris): 0,4 mm. El color del cono indica el calibre y no la longitud.

* Las agujas más largas causan reacciones locales de menor intensidad en comparación con las más cortas.

Lugar recomendado dependiendo de la masa muscular del primer al segundo año.

§ Cara anterior o anterolateral externa.

ID: vía intradérmica; IM: vía intramuscular; SC: vía subcutánea.

Tomado de: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, Capítulo 5, 2021.

Procedimiento: cuando se va a aplicar una vacuna u otro producto biológico, se precisa que el procedimiento sea realizado de forma adecuada, observando cuidadosamente las siguientes indicaciones:

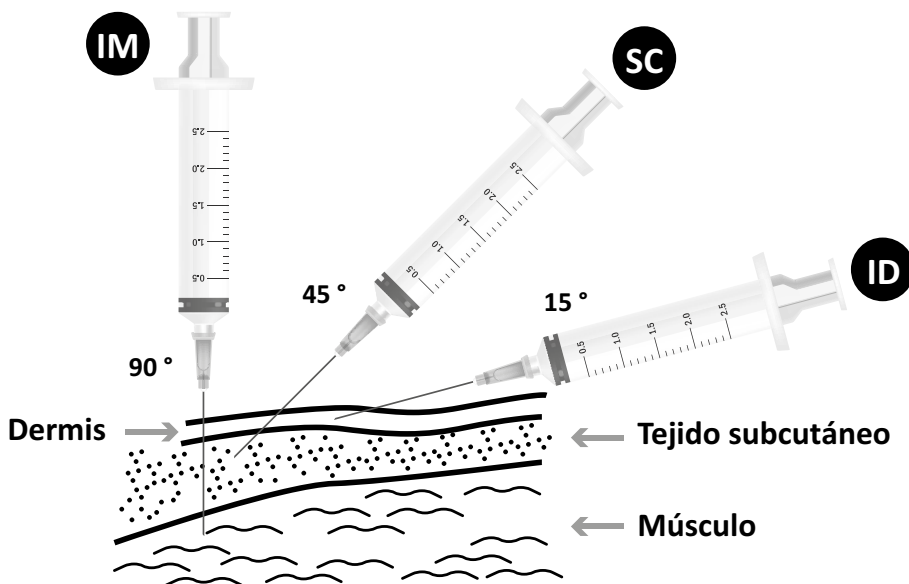
- » Lavado de manos.
- » Preparación del material necesario: comprobar antes de administrar si la vacuna, su dosis y su vía de administración son las indicadas. Además, verificar su fecha de caducidad y que esté en buenas condiciones.
- » Elección del lugar anatómico donde se va a realizar la inyección. Asegurarse de elegir piel intacta para el sitio de administración. No inyectar donde exista inflamación local y vasos sanguíneos visibles o en zonas de dolor o bajo anestesia.
- » Limpiar la piel y dejar secar.
- » Tomar la masa muscular sobre la que se va a pinchar firmemente entre los dedos índice y pulgar.
- » Con un movimiento rápido y seguro, clavar la aguja en un ángulo de 90° (Figura 1).
- » Relajar la piel e inyectar lentamente. No se considera necesario hacer un aspirado previo a la inyección, ya que los vasos de los lugares recomendados de inyección no son del tamaño suficiente para introducir la aguja en ellos.
- » Terminada la inyección, retirar rápidamente la aguja, hacer presión suave durante un minuto evitando frotar, ejercer presión excesiva o practicar masaje sobre la zona de inyección.
- » Cubrir la zona de punción con una bolita de algodón y una tira adhesiva que podrán ser retiradas unos pocos minutos después.

- **Modo y lugar de la inyección:**

Vasto externo: esta es la localización indicada para la inyección intramuscular en los recién nacidos, lactantes y niños menores de dieciocho meses.

- » Posición y sujeción del niño: es importante que los lactantes y niños no se muevan, aunque es recomendable también evitar la sujeción excesiva, ya que puede incrementar el miedo y la tensión muscular. Pueden usarse amplias variedades de posiciones y formas de sujeción, por ejemplo, se aconseja que los lactantes menores de doce meses de edad estén sentados en el regazo, sobre las piernas de la madre o el padre y abrazados para que el muslo quede descubierto, o bien, en la mesa o camilla en decúbito supino, lateral o sentado. El decúbito es la mejor posición porque el muslo está más relajado.

Figura 1. Vías de administración.



IM: intramuscular (90 °), SC: subcutánea (45 °) e ID: intradérmica (15 °)

- » Dividir el espacio entre el trocánter mayor del fémur y la rodilla en tres partes y trazar una línea media horizontal que divida la parte externa del muslo. El punto de inyección estará en el tercio medio, justo encima de la línea horizontal.
- » Tomar la masa muscular entre los dedos antes y durante la inyección.

Deltoides: se utiliza en adultos y niños mayores de doce a dieciocho meses, en quienes el músculo está desarrollado, solo si el volumen de líquido que se va a inyectar es pequeño (0,5 mL o menor). En los niños menores de doce a dieciocho meses, este músculo está poco desarrollado, por lo que no se puede asegurar una buena absorción y se recomienda pinchar en el vasto externo.

- » Para localizar el lugar de inyección se trazará un triángulo de base en el borde inferior del acromion y el vértice, debajo del lugar de inserción del músculo deltoides. El espacio delimitado por el triángulo es donde se puede inyectar.
- » El paciente debe estar en decúbito supino o sentado sobre el regazo y abrazado por un adulto para mostrar la región deltoidea, con el brazo flexionado sobre el antebrazo para conseguir la relajación del deltoides.

Glúteo: no se recomienda utilizar la región glútea como lugar de inyección intramuscular para evitar las complicaciones locales asociadas, como la lesión del nervio ciático. Además, se ha descrito una menor eficacia de determinadas vacunas (hepatitis B y antirrábica) administradas por esta vía, probablemente debido a la aplicación inadvertida en el tejido graso profundo.

Vía subcutánea o hipodérmica: vía de introducción de un producto biológico en el interior del tejido conjuntivo, debajo de la piel. Se utiliza para administrar ciertas vacunas y medicamentos (adrenalina).

Material necesario:

- » Jeringa estéril de un solo uso
- » Aguja estéril
- » Algodón y agua estéril
- » El producto biológico

Procedimiento:

- » Lavarse las manos.
- » Preparar el producto biológico.
- » Comprobar la dosis que se va a administrar, que la vacuna esté bien conservada y su fecha de caducidad.
- » Elegir el lugar de inyección, comprobando que tanto los tejidos superficiales como profundos estén sanos y la piel íntegra. Se suele utilizar la región anterolateral del muslo para los niños de cero a dieciocho meses y la región deltoidea en su parte posterior para los mayores de esa edad.

Modo y lugar de inyección:

- » Limpiar la piel y dejar secar.
- » Una vez elegido el punto de inyección, se toma un pellizco de la piel y tejido subcutáneo entre los dedos índice y pulgar.
- » Introducir la aguja con el bisel hacia abajo, con un ángulo de 45° (Figura 1).
- » Soltar el pellizco e inyectar lentamente el producto biológico.
- » Retirar la aguja con un movimiento rápido, secar y hacer un ligero masaje con movimientos circulares para favorecer la absorción del líquido.

Vía intradérmica: es la introducción dentro de la dermis de una cantidad mínima (0,01 mL a 0,1 mL) de un producto biológico que será absorbido de forma lenta y local. Esta vía está indicada para administrar ciertas vacunas (BCG), hacer pruebas diagnósticas (Mantoux) o comprobar la sensibilidad del paciente a determinados antígenos.

Material necesario:

- » Jeringa estéril de tuberculina de un solo uso
- » Aguja estéril
- » Vacuna
- » Algodón y agua estéril

Procedimiento:

- » Elegir el lugar de inyección en una zona de piel y tejidos sanos. Para el test de Mantoux suele utilizarse la cara anterior de antebrazo y para la BCG, el tercio superior del brazo izquierdo o la región deltoidea.
- » Comprobar las condiciones del producto que se va a administrar, su estado, dosis, vía de administración y fecha de caducidad.

Modo y lugar de inyección:

- » Lavarse las manos.
- » Limpiar la piel y dejar secar.
- » Sacar todas las burbujas de aire de la jeringa una vez cargado el producto biológico.
- » Tras elegir la zona a pinchar (antebrazo o parte superior del brazo), estirar la piel entre el dedo índice y pulgar.
- » Introducir la aguja con el bisel hacia arriba en un ángulo de 15° (Figura 1) hasta que el bisel desaparezca debajo de la piel.
- » Relajar la piel e inyectar lentamente el producto hasta obtener una pápula. La pápula que aparece inmediatamente después de la inyección y desaparece espontáneamente entre diez a 30 minutos.
- » Esperar unos segundos antes de retirar la aguja para permitir la difusión del producto inyectado.
- » Secar tras retirar la aguja.

Vía intranasal: existe una vacuna antigripal viva atenuada que se administra por vía intranasal mediante un dispositivo similar a una jeringa que pulveriza la suspensión en el interior de la nariz, la mitad de la dosis en cada fosa nasal. Para su administración, deben seguirse las indicaciones suministradas por el fabricante.

En todos los casos, tras la administración de la vacuna, sea cual sea la vía de administración o la vacuna administrada, el personal sanitario debe lavarse las manos y desechar todo el material utilizado en el acto vacunal en conformidad con las normas sanitarias de desecho de material biológico. Nunca se debe encapuchar, romper, ni doblar las agujas por el peligro de pinchazo accidental.

c) Fase posvacunal

- Se aconseja que el paciente aguarde durante quince a 30 minutos en la sala de espera ante la posible aparición de reacciones adversas locales o sistémicas inmediatas tras la administración de la vacuna. Si llegaran a ocurrir, se anotarán en la cartilla de vacunación del niño, junto con los datos correspondientes a la vacuna.
- La mayoría de las vacunas puede tener efectos adversos leves tales como fiebre, dolor, enrojecimiento e hinchazón en la zona de la punción. Estas situaciones, en general, no necesitan ser registradas
- El paracetamol no debe administrarse de forma rutinaria para prevenir posibles reacciones adversas. Solo debe usarse para tratar la fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) o el dolor, si se presenta después, en una dosis de 10-15 mg/kg, que suele ser suficiente. En caso de no serlo, se complementará con una segunda dosis entre cuatro a seis horas después.
- Todos los efectos adversos que se presenten de manera o intensidad inusual o que provoquen situaciones de riesgo vital u hospitalización deben ser registrados y comunicados al sistema de farmacovigilancia.
- Suficientes evidencias epidemiológicas confirman que no existe ninguna relación causa-efecto entre cualquier vacuna y el síndrome de muerte súbita infantil o asma; la vacuna triple vírica (MMR) y el autismo o la enfermedad inflamatoria intestinal; la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b y la diabetes; y la vacuna contra la hepatitis B (HB) y la esclerosis múltiple.
- Los episodios vasovagales (lipotimias o síncope) son un efecto adverso frecuente en los niños mayores y adolescentes, incluso con pérdida de conciencia de unos segundos de duración, recientemente referidos en las niñas vacunadas en grupos contra el VPH. Ocurren inmediatamente o en los primeros minutos tras la vacuna. El riesgo más importante de esta situación es el posible daño ocasionado por la caída. Para evitarlos o minimizar sus riesgos, se recomienda mantener sentado al adolescente en una silla mientras se le vacuna. También

puede convenir aconsejarle que permanezca sentado o acostado si se le nota pálido o ansioso y evitar el contacto con otros adolescentes a la espera de ser vacunados. Los episodios vasovagales son frecuentes en los adolescentes y adultos, pero raros entre los niños pequeños; en este grupo, una pérdida de conciencia o cualquier situación similar debe generar sospechas de anafilaxia o convulsión.

- La anafilaxia es extraordinariamente rara, pero puede ser fatal, siendo vitales el uso oportuno de adrenalina por vía intramuscular, el tratamiento del *shock* y las maniobras de reanimación.
- En todos los casos, tras la administración de cualquier vacuna, se deben registrar en la cartilla vacunal y en la historia clínica del paciente los siguientes datos: fecha de administración, nombre de la/s vacuna/s administrada/s, fabricante/s, lote/s, fecha/s de caducidad, vía/s de administración, lugar/es anatómico/s de administración y firma del profesional que ha vacunado. Se notará así mismo si se ha producido algún tipo de reacción atribuible a la vacuna.

Los registros idealmente deberían estar informatizados. Las aplicaciones informáticas permiten el registro minucioso y automatizado de datos de los pacientes y de las vacunas, contienen sistemas de alerta de situaciones anómalas, tales como calendarios no cumplidos o contraindicaciones absolutas conocidas, y permiten que los profesionales y los servicios de salud pública aprovechen la información almacenada. Sería provechoso que en los centros de vacunación se pudiera disponer de pistolas de lectura de los códigos de barras de las vacunas administradas para incorporar de manera automática los datos de identificación del producto a la historia informatizada del paciente, ganando en fiabilidad por el registro directo infalible y por la trazabilidad que posibilita en caso de problemas de seguridad. También sería deseable crear una base de datos en internet de los registros individuales de vacunación de todos los niños de un país con información procedente tanto desde la asistencia sanitaria pública como de la práctica privada y la opción de consulta desde cualquier región del país.

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 5: Storage and handling [Internet]. En: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2015; [Consultado en julio del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-storage.html>

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021; [consultado el 26 de abril del 2021]. Sección I, capítulo 6. Transporte y conservación de las vacunas. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-6>

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021; [consultado el 26 de abril del 2021]. Sección I, capítulo 5. El acto de la vacunación: antes, durante y después. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5>

Department of Health and Ageing. National vaccine storage guidelines. Strive for 5 [Internet]. 3rd Ed. Canberra, Australia: Australian Government; 2019; [Consultado el 26 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/04/national-vaccine-storage-guidelines-strive-for-5.pdf>

García Sánchez N, Merino Moína M, García Vera C, et al. Alivio del dolor y el estrés al vacunar. Síntesis de la evidencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:317-327.

Immunization Action Coalition. Screening checklist for contraindications to vaccines for children and teens [Internet]. Saint Paul (MN): Immunization Action Coalition; 2020; [Consultado el 26 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.immunize.org/catg.d/p4060.pdf>

Immunization, Vaccines and Biologicals. Temperature sensitivity of vaccines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006; [Consultado en julio del 2020]. 73p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69387/WHO_IVB_06.10_eng.pdf;jsessionid=EDE4E19F76FE0072AAF4A6A27763BEC3?sequence=1

Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide: Part 1 - Key immunization information [Internet]. Toronto: Government of Canada; 2020; [Consultado en julio del 2020]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information.html>

Wolicki J, Miller E. Chapter 6: Vaccine administration [Internet]. En: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2015; [Consultado en julio del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>

CAPÍTULO 5

INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN ENTRE VACUNAS Y OTROS PRODUCTOS INMUNOBIOLOGICOS

ANGELA GENTILE
VANESA EDELVAIS CASTELLANO

En este capítulo se resumen las recomendaciones en relación a los intervalos entre las dosis de una vacuna, la administración simultánea, la recuperación de esquemas atrasados y los intervalos entre ciertas vacunas (por ejemplo, sarampión o varicela) e inmunobiológicos o hemoderivados.

Intervalos en la administración de las vacunas

La respuesta óptima a una vacuna depende de múltiples factores, incluido el tipo de vacuna, la edad del receptor y su estado inmune.

Aunque la administración de una dosis de algunas vacunas puede inducir una respuesta de anticuerpos protectores, como la fiebre amarilla o rubéola, la mayoría de las vacunas requiere la administración de múltiples dosis en una serie primaria para el desarrollo de la inmunidad, por ejemplo, las vacunas contra la polio, el tétanos, la difteria o *Bordetella pertussis*.

La administración de dosis de una vacuna a intervalos inferiores a los intervalos mínimos o antes de la edad mínima puede producir una respuesta inmune reducida con una eficacia disminuida de la vacuna. Para algunas vacunas, como la triple viral, es necesario esperar la edad de un año, cuando los anticuerpos maternos circulantes no interfieran con la respuesta a la vacuna.

Las dosis de vacuna administradas ≤ 4 días antes de la edad mínima o intervalo se consideran válidas. Las dosis de cualquier vacuna administrada ≥ 5 días antes de la edad mínima o el intervalo mínimo no deben considerarse válidas y deben repetirse según la edad apropiada.

Los esquemas de inmunización pueden tener algunas variaciones entre diferentes regiones o países. Las edades recomendadas de los esquemas se pueden consultar en la página de la OMS, donde se actualizan los calendarios de acuerdo a la información vigente provista por los ministerios de salud de cada país (https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules).

Aplicación simultánea y no simultánea de diferentes vacunas

La aplicación simultánea de las vacunas es una medida que disminuye las oportunidades perdidas de vacunación. La inmunogenicidad y eficacia de las vacunas no se ven afectadas, ni tampoco se aumenta el riesgo de efectos adversos en la mayoría de los casos.

Una vacuna inactivada puede administrarse simultáneamente o en cualquier momento antes o después de una vacuna inactivada diferente o vacuna viva.

Cuando se administran vacunas de virus vivos por vía parenteral de manera no simultánea con intervalos menores de cuatro semanas, puede producirse un fenómeno de interferencia mediada por el interferón que inhibe la respuesta inmunológica de la segunda vacuna. Para minimizar el riesgo potencial, las vacunas de virus vivos suministradas por vía parenteral que no sean administradas el mismo día deben aplicarse con cuatro semanas o más de diferencia siempre que sea posible. Si las aplicaciones se separan en menos de cuatro semanas, la vacuna de virus vivos administrada en segundo lugar debe volverse a administrar cuatro o más semanas después de la dosis previa.

En general, las vacunas de virus vivos administradas por vía oral no interfieren con las vacunas de virus vivos administradas por vía parenteral u oral, aunque se ha informado una reducción en la tasa de seroconversión después de la primera dosis de la vacuna contra el rotavirus monovalente cuando es suministrada de manera simultánea con la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV, por la sigla en inglés de *oral poliomyelitis vaccine*).

En la Tabla 1 se describen las recomendaciones de intervalos mínimos para la administración de antígenos vivos e inactivados si no son administrados simultáneamente.

Tabla 1. Recomendaciones de los intervalos mínimos para la administración de antígenos vivos e inactivados.

Tipo de antígeno	Intervalo mínimo entre antígenos
Dos o más antígenos inactivados ¹	Simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis
Antígenos inactivados y vivos atenuados	Simultáneamente o con cualquier intervalo entre dosis
Dos antígenos vivos atenuados ^{2,3} (triple viral, varicela y fiebre amarilla)	Simultáneamente o separar al menos 4 semanas entre sí

1. En personas con asplenia funcional o anatómica, la vacuna meningocócica conjugada con toxoide diftérico, MenACWY-D (Menactra®) y neumocócica conjugada 13 valente (PCV13) no deben administrarse simultáneamente y deben espaciarse en 4 semanas. Del mismo modo, para las personas con afecciones inmunosupresoras de alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, implante coclear o fístula de LCR, si tanto PCV13 como la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) están indicados, PCV13 debe administrarse primero y PPSV23 debe administrarse 8 semanas después.

2. Excepto las vacunas orales vivas (por ejemplo, la vacuna contra la fiebre tifoidea Ty21a y la vacuna contra el rotavirus). Se pueden administrar el mismo día o en cualquier intervalo antes o después de las vacunas inyectables vivas o inactivadas.

3. Para aquellos países que utilizan vacunas administradas por vía nasal, se recomienda administrar con otras vacunas atenuadas el mismo día o separadas por cuatro semanas porque se desconoce si existe fenómeno de interferencia.

Recuperación de esquemas atrasados

En muchas ocasiones es necesario vacunar a individuos que no han recibido vacunas previamente o que no han completado su calendario de vacunación de forma regular de acuerdo a lo recomendado. Cuando el esquema de vacunación se inicia tardíamente, se interrumpe o se realiza en otros países, es necesario adaptar la situación al calendario vigente teniendo en cuenta las vacunas recibidas y la edad.

Deben considerarse como vacunas válidas aquellas dosis que estén correctamente registradas o identificadas. Los intervalos superiores a los recomendados entre dosis no disminuyen la respuesta inmune, por lo que es necesario completar la serie primara o los refuerzos con las dosis pendientes para que el individuo quede correctamente vacunado y protegido.

En caso de interrupción de los esquemas de cualquier vacuna, se continuará con las dosis faltantes desde la última dosis.

En la Tabla 2 se describen las edades mínimas y los intervalos mínimos recomendados para aquellos que han demorado o interrumpido el esquema de vacunación con algunas consideraciones de acuerdo a la vacuna.

Tabla 2. Recuperación de esquemas: edad recomendada para la aplicación de una vacuna e intervalo mínimo entre dosis.

Vacuna	Edad mínima	Intervalo mínimo entre dosis			Consideraciones
		1.ª a 2.ª	2.ª a 3.ª	3.ª a 4.ª o refuerzo	
BCG	Lo antes posible antes del egreso de la maternidad				A partir de 1.500 o 2.000 grs según país.
Hepatitis B monovalente	Al nacimiento ¹	1 mes	2 meses		El intervalo mínimo entre la 1.ª y la 3.ª dosis es de 4 meses. La 3.ª dosis no debe aplicarse antes de los 6 meses de vida. ²
Hexavalente (DTP-Hib-HB-IPV), Pentavalente (DTP-Hib-HB), DTP	6 semanas	1 mes	1 mes o 6 meses (como dosis final)	6 meses	Las edades máximas varían por laboratorio. Edad máxima DTP: 6 años, 11 meses y 29 días. Las dosis varían de acuerdo a la edad de inicio del esquema: < 1 año: 3 dosis + 1.º refuerzo a partir de los 15-18 meses y 2.º refuerzo a partir de los 4 años. 1 año a 3 años: 3 dosis + 1.º refuerzo y 2.º refuerzo a partir 4 años a los 6 meses de la última dosis. 4 a 6 años: 3 dosis + 1 refuerzo. A partir de los 7 años: continuar con un esquema de 3 dosis (última con 6 meses de intervalo de la última dosis) con vacuna DTaP-Salk, dTap o dT.
Vacuna tetravalente (DTaP-Salk)	5 años	1 mes	1 mes o 6 meses (como dosis final)	6 meses	Edad máxima 13 años.
Vacuna anti <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) ³	6 semanas	1 mes	1 mes	2 meses	Las dosis varían de acuerdo a la edad de inicio: 2 a 6 meses: 3 dosis más refuerzo a partir del año. 7 a 11 meses: 2 dosis más refuerzo a partir del año. 12 a 14 meses: 2 dosis con 2 meses de intervalo. ≥ 15 meses: 1 dosis.

Intervalo de administración entre vacunas y otros productos inmunobiológicos

Vacuna	Edad mínima	Intervalo mínimo entre dosis			Consideraciones
		1.ª a 2.ª	2.ª a 3.ª	3.ª a 4.ª o refuerzo	
Vacuna neumococo conjugada 13 valente (PCV13) ⁴	6 semanas a partir de 1800 g	1 mes	1 o 2 meses	1 o 2 meses	Huésped sano se recupera hasta los 5 años. 6 semanas a 11 meses: se pueden administrar en un esquema de 2^ª o 3 dosis primarias con un refuerzo a los 12-15 meses. Entre 12 y 23 meses: 2 dosis. ≥ 2 años e inmunocompetentes: 1 dosis. ≥ 2 y < 6 años con inmunocompromiso, fistula de LCR o implante coclear: 1 dosis de PCV13 si recibieron 3 dosis de vacuna PCV7 o PCV13 antes de los 24 meses de edad o 2 dosis si han recibido un esquema incompleto de ≤ 2 dosis antes de los 24 meses de edad. ≥ 6 años: 1 dosis PCV13 a los que no hubiesen recibido esquema o tuviesen un esquema incompleto de PCV13.
Rotavirus monovalente (Rotarix®) ⁶	6 semanas	1 mes	-	-	Edad máxima de la 1.ª dosis: 14 semanas; 2.ª dosis: 6 meses, 0 días
Rotavirus pentavalente (Rotateq®) ⁶	6 semanas	1 mes	1 mes	-	Edad máxima de la 1.ª dosis: 12 semanas; 3.ª dosis: 8 meses.
Vacuna polio inactivada (IPV-Salk) ⁷	6 semanas	1 mes	1 mes o 6 meses (como dosis final)	6 meses	No requiere refuerzo si recibió la 3.ª dosis con un intervalo de 6 meses de la 2.ª dosis o 1 refuerzo a partir de los 4 años. ⁸
Vacuna polio bivalente (bOPV-Sabin)	6 semanas	1 mes	1 mes	6 meses	No requiere refuerzo si recibió la 3.ª dosis o 1 refuerzo a partir de los 4 años.
Meningococo conjugada tetravalente conjugada con proteína CRM 197(Menveo®) ^{9,10}	2 meses	2 meses	2 meses		Las dosis varían de acuerdo a la edad de inicio: 2 meses a 6 meses de edad: Esquema de 4 dosis: 3 dosis + 1 refuerzo a partir de los 12 a 16 meses. Esquema de 3 dosis¹¹: 2 dosis + 1 refuerzo a partir de los 12 meses. ≥ 7 a 23 meses: 1 dosis + 1 refuerzo. ≥ 2 años: 1 dosis. En niños con riesgo incrementado de enfermedad meningocócica 2 dosis.

Vacuna	Edad mínima	Intervalo mínimo entre dosis			Consideraciones
		1.ª a 2.ª	2.ª a 3.ª	3.ª a 4.ª o refuerzo	
Meningococo tetravalente conjugada con la proteína transportadora de toxoide tetánico (Nimernrix®) ^{9 10}	6 semanas	2 meses	2 meses		Las dosis varían de acuerdo a la edad de inicio: 6 semanas a <6 meses: 2 dosis + 1 refuerzo al ≥ 1 año. 6 a 12 meses: 1 dosis + 1 refuerzo a partir de ≥ 1 año. ≥ 1 año: 1 dosis.
Meningococo conjugada tetravalente conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico (Menactra®) ^{9 10}	9 meses	3 meses			Las dosis varían de acuerdo a la edad de inicio: 9 a 23 meses e inmunocomprometidos: 2 dosis. 2 a 55 años: 1 dosis.
Vacuna meningococo b (Bexsero®)	2 meses	1 o 2 meses	1 o 2 meses	2 meses o 6 meses	Dosis e intervalos varían de acuerdo a la edad y el inicio del esquema: 2 a 5 meses: 3 dosis con intervalo de 1 mes + refuerzo entre 12 a 23 meses con 6 meses de intervalo de la última dosis. 3 a 5 meses: 2 dosis con intervalo de 2 meses + refuerzo entre 12 a 23 meses con 6 meses de intervalo de la última dosis. 6 a 11 meses: 2 dosis con 2 meses de intervalo + refuerzo a partir del segundo año de vida con 2 meses de intervalo de la última dosis. 12 a 23 meses: 2 dosis separadas por dos meses y un refuerzo a los 12 a 23 meses de la serie primaria. ≥ 24 meses a 10 años: dos dosis separadas por 1 mes. Considerar un refuerzo en niños con riesgo de enfermedad meningocócica.
Hepatitis A ¹²	12 meses	6 meses			
Triple viral (sarampión, rubéola y paperas)	12 meses ¹³	1 mes	-	-	Se recomienda una dosis entre los 12 a 15 meses y una segunda dosis que se puede administrar entre los 18 meses y 6 años según país. ¹⁴
Varicela ¹⁵	12 meses ¹⁶	1 mes			
Cuádruple viral (sarampión, rubéola, paperas y varicela)	12 meses ¹⁷	1 mes			

Intervalo de administración entre vacunas y otros productos inmunobiológicos

Vacuna	Edad mínima	Intervalo mínimo entre dosis			Consideraciones
		1.ª a 2.ª	2.ª a 3.ª	3.ª a 4.ª o refuerzo	
Fiebre amarilla ¹⁸	6 a 9 meses en situaciones de riesgo				Viajeros: 1 dosis
HPV bivalente o cuadrivalente Esquema de 2 dosis ¹⁹	9 años	6 meses			
HPV bivalente o cuadrivalente Esquema 3 dosis ²⁰	9 años	1 mes	3 meses		Intervalo mínimo entre 1.ª y 3.ª dosis: 6 meses.
Vacuna influenza trivalente o tetravalente ^{21 22}	6 meses	1 mes			Dosis anual. Se recomiendan 2 dosis para la primovacunación en menores de 9 años.
Fiebre Hemorrágica Argentina (Candid # 1) ²³	15 años	1 mes			Edad máxima: 64 años

1. Si el niño tiene un peso menor de 2.000 gramos al ser vacunado, se le deben aplicar cuatro dosis en el primer año.
2. Si recibió vacunas combinadas, se recomiendan cuatro dosis totales (monovalente al nacimiento y tres dosis de vacuna combinada).
3. Puede administrarse mediante vacunas combinadas: pentavalente (DTPa-VPI-*Hib* o DTP-HepB-*Hib*), tetravalente (DTP-*Hib*) o hexavalente (DTPaVPI-*Hib*-HB). Se considera necesaria la administración de una dosis de refuerzo entre quince a dieciocho meses, independientemente de que en el esquema de inmunización primaria se hayan utilizado vacunas combinadas con tosferina de células enteras o acelulares.
4. Algunos países utilizan la vacuna conjugada decavalente.
5. Dentro de los programas de vacunación se utiliza un esquema simplificado de dos dosis antes del año más refuerzo posterior.
6. Se recomienda administrar el esquema con la misma vacuna. En caso de no disponibilidad, se pueden intercambiar las diferentes vacunas.
7. La vacuna IPV (por la sigla en inglés de inactivated polio vaccine) puede ser administrada en presentación monovalente o en forma de vacunas combinadas en cualquiera de las dosis.
8. El esquema óptimo incluye cuatro dosis de IPV (tres dosis en el esquema primario más un refuerzo), ya sea combinada o no combinada con otras vacunas indicadas en el programa de inmunización del país. Durante la etapa de transición de la vacuna OPV a la IPV, se debe tener en consideración que se puede optar por un esquema que combine las dos o las tres dosis de IPV seguidas por una o dos dosis de bOPV.
9. Las recomendaciones de vacunación universal frente al meningococo estarán fundamentadas en cada país de acuerdo a la epidemiología de la enfermedad meningocócica, la distribución de serogrupos y la distribución de los serotipos circulantes, la existencia de brotes y la morbi-mortalidad de la enfermedad.
10. Siempre que sea posible, debe ser utilizado el mismo producto comercial para todas las dosis de la serie de vacunas.

11. Esquema utilizado dentro de los programas de vacunación.
12. La administración de una única dosis ha demostrado ser efectiva con vacunación universal, por lo que ha sido adoptada en algunos países.
13. En caso de brote o epidemia, la primera dosis se puede adelantar a los seis meses de edad, pero en este caso debe aplicarse también las dosis de rutina que se administra entre los doce y quince meses y los dos y seis años, ya que la dosis aplicada antes del año de edad no cuenta para el esquema.
14. En caso de brote o epidemia, se sugiere disminuir el intervalo de administración entre dosis al intervalo mínimo.
15. El esquema de una dosis es utilizado en países con vacunación universal en Latinoamérica. Los países que administran dos dosis de rutina aplican la primera entre los doce y quince meses y una segunda entre los cuatro y cinco años.
16. Se puede usar a partir de los nueve meses en situaciones especiales.
17. Se puede usar a partir de los nueve meses en situaciones especiales.
18. Se administra a residentes o viajeros hacia zonas de riesgo. Algunos países utilizan un esquema de dos dosis para las áreas endémicas (por ejemplo, Argentina: dieciocho meses y once años; Brasil: nueve meses y cuatro años).
19. Esquema adoptado en algunos países para niños/as entre los nueve y trece años.
20. Esquema recomendado a partir de los catorce años y en inmunocomprometidos.
21. Algunos países incluyen en el calendario la vacuna universal entre los seis meses y los dos a cinco años, en los mayores de 60 o 65 años, las embarazadas, los trabajadores de la salud y los huéspedes de riesgo con diabetes, insuficiencia renal, enfermedades respiratorias crónicas, cardiopatía congénita o inmunosupresión.
22. Las dosis varían según la edad y el tipo de vacuna en menores de tres años: 0,25 o 0,50 en vacunas trivalentes y algunas tetravalentes, respectivamente.
23. Utilizada en Argentina para zonas endémicas.

Interferencia mediada por inmunoglobulinas o hemoderivados

La administración intramuscular o intravenosa de preparaciones que contienen inmunoglobulina (por ejemplo, inmunoglobulina, hiperinmunoglobulinas, inmunoglobulina intravenosa y sangre) antes o de manera simultánea con ciertas vacunas también puede afectar la respuesta inmune a las vacunas de virus vivos como sarampión y varicela. Cuando estos productos se administran dentro de los quince días posteriores a la aplicación de las vacunas mencionadas, también pueden afectar la respuesta de las mismas.

En la Tabla 3 se describe el intervalo de tiempo requerido para la administración de vacunas que contienen virus atenuados de sarampión o varicela en las personas que previamente hayan recibido inmunoglobulinas.

La inmunogenicidad de la vacuna contra la fiebre amarilla no se afecta por la administración concurrente de productos inmunobiológicos, probablemente porque la sangre de los que deriva contiene pocos anticuerpos específicos.

Tabla 3. Intervalo de tiempo sugerido para la administración de vacunas que contienen virus atenuados de sarampión y/o varicela en las personas que recibieron inmunoglobulinas previamente.

Producto/indicación	Dosis, incluyendo mg de inmunoglobulina G (IgG)/kg de peso y vía	Intervalo recomendado en meses antes de la aplicación de vacunas conteniendo antígenos contra sarampión y/o varicela
IgG hiperinmune antitétanica	250 unidades (10 mg IgG/kg) IM	3
IgG polivalente hepatitis A		
Profilaxis contacto	0,02 mL/kg (3,3 mg IgG/kg) IM	3
Viajero internacional 3 meses	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
IgG anti-hepatitis B	0,06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
IgG antirrábica humana	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4
IG polivalente - profilaxis Sarampión		
Contacto inmunocompetente	0,25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	5
Contacto inmunocomprometido	0,50 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	6
IgG Hiperinmune humana antivariela-zóster		
Profilaxis post-exposición varicela	0,5 a 1 mL/kg dosis única EV	8
IG intravenosa polivalente o inespecífica (IGIV)		
Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias	300-400 mg/kg EV	8
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	1.000 mg/kg EV (PTI)	10
Profilaxis post-exposición a varicela	300-400 mg/kg EV	8
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg EV	11
Anticuerpos monoclonales para virus sincicial respiratorio	15 mg/kg IM	Ninguno
Transfusión de sangre/derivados		
Glóbulos rojos lavados	10 mL/kg (insignificante IgG/kg)	Ninguno
Glóbulos rojos, con agregado de adenina	10 mL/kg (insignificante IgG/kg)	3
Concentrado de glóbulos rojos (hematocrito 65%)	10 mL/kg (10 mg IgG/kg)	6
Sangre entera (hematocrito 35%-50%)	10 mL/kg (80-100 mg IgG/kg)	6
Plasma/plaquetas	10 mL/kg (160 mg IgG/kg)	7

Bibliografía

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Argentina. Vademecum nacional de medicamentos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de Argentina. Consulta pública del vademecum nacional de medicamentos; [Consultado el 15 de julio del 2020]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Recommended timing of routine measles immunization for children who have recently received immune globulin preparations. *Pediatrics*. 1994;93(4):682-685.

Castellano V, Gentile A. Recupero de esquemas atrasados: Cómo evitar oportunidades perdidas de vacunación. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018;60(268):8-15; [Consultado el 20 de julio del 2020]. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/05/268-03-Castellano-Recupero.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(4):1391-1392.

Centers for Disease Control and Prevention. Catch-up guidance for children 4 months through 6 years of age. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2020; [Consultado el 1 de agosto del 2020]. 2p. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/job-aids/dtap.pdf>

Comité Nacional de Infectología. Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización sobre vacunas: Recomendaciones de 2018 [Internet]. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(Supl2):S37-S119; [Consultado el 28 de diciembre del 2020]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_actualizacion-sobre-vacunas-recomendaciones-de-2018-84.pdf

Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Introducción de la vacuna conjugada contra el neumococo al calendario nacional de inmunizaciones de la república Argentina. Lineamientos técnicos [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2011; [Consultado el 28 de diciembre del 2020]. 48p. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-de-neumococo>

Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud Argentina; 2012; [consultado el 28 de diciembre del 2020]. 336p. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-nacionales-de-vacunacion-argentina-2012>

Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, et al. General best practice guidelines for immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2020; [Consultado el 28 de diciembre del 2020]. 196p. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin's Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 7th edition. Philadelphia (PA): WB Sanders Co; 2017. pp1-15.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31° ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Active immunization; pp31-41.

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad [Internet]. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE); Mayo 2015; [Consultado el 28 de diciembre del 2020]. 28p. Disponible en: https://slipe.org/Calendario_de_vacunacion_SLIPE.pdf

World Health Organization. Geneva: World Health Organization. WHO Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary; [Consultado el 1 de agosto del 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases

CAPÍTULO 6

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

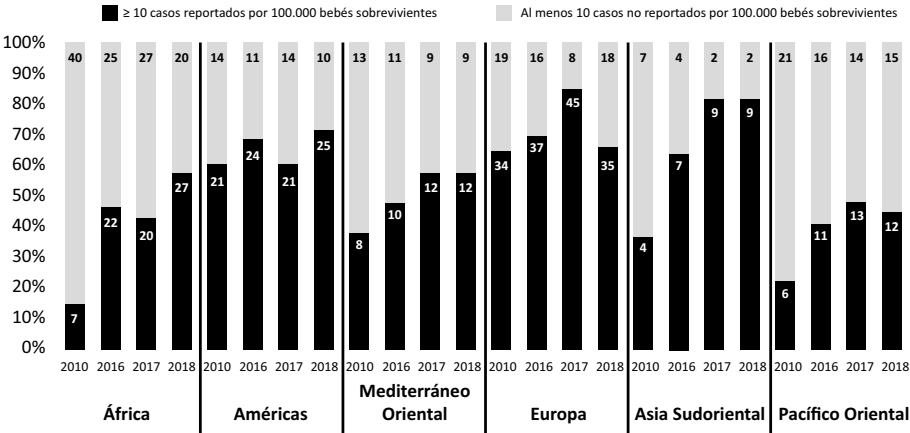
JOSÉ ALEJANDRO MOJICA

Reacciones adversas a las vacunas

Un evento adverso después de la vacunación, más conocido en nuestro medio como ESAVI, por la sigla de evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización, se define como cualquier situación de salud —signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad— desfavorable o no intencional que ocurre posterior a la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

Entre 2010 y 2018 las cifras de casos de ESAVI reportadas a nivel mundial dieron cuenta de los avances dispares en los sistemas de notificación entre los países pertenecientes a cada una de las regiones de la OMS (Figura 1). En 2018, la Región de la Américas reportó 6.460 ESAVI graves entre un total de 97.932 ESAVI. El país que reportó más ESAVI fue Estados Unidos de América (50.739), seguido por Brasil (28.314), Cuba (6.682) y Canadá (3.541). Los países donde no hubo reportes de ESAVI fueron Bahamas, Costa Rica, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía y San Vicente y las Granadinas (Figura 2). Los sistemas nacionales de vigilancia de cada país tienen diferentes grados de madurez y la notificación depende de uno o varios actores, lo que dificulta la realización del proceso. Así, el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) es el responsable de los reportes de ESAVI en el 48,6 % de los países de la región, el PNI junto con la autoridad reguladora nacional (ARN) en el 25,7 % y la ARN sola en el 8,6 %. En el porcentaje restante de los países de la región, el 17,1 %, existe una institución diferente para la notificación.

Figura 1. Porcentaje y número de países por Regiones de la OMS reportando ESAVI, Organización Mundial de la Salud.

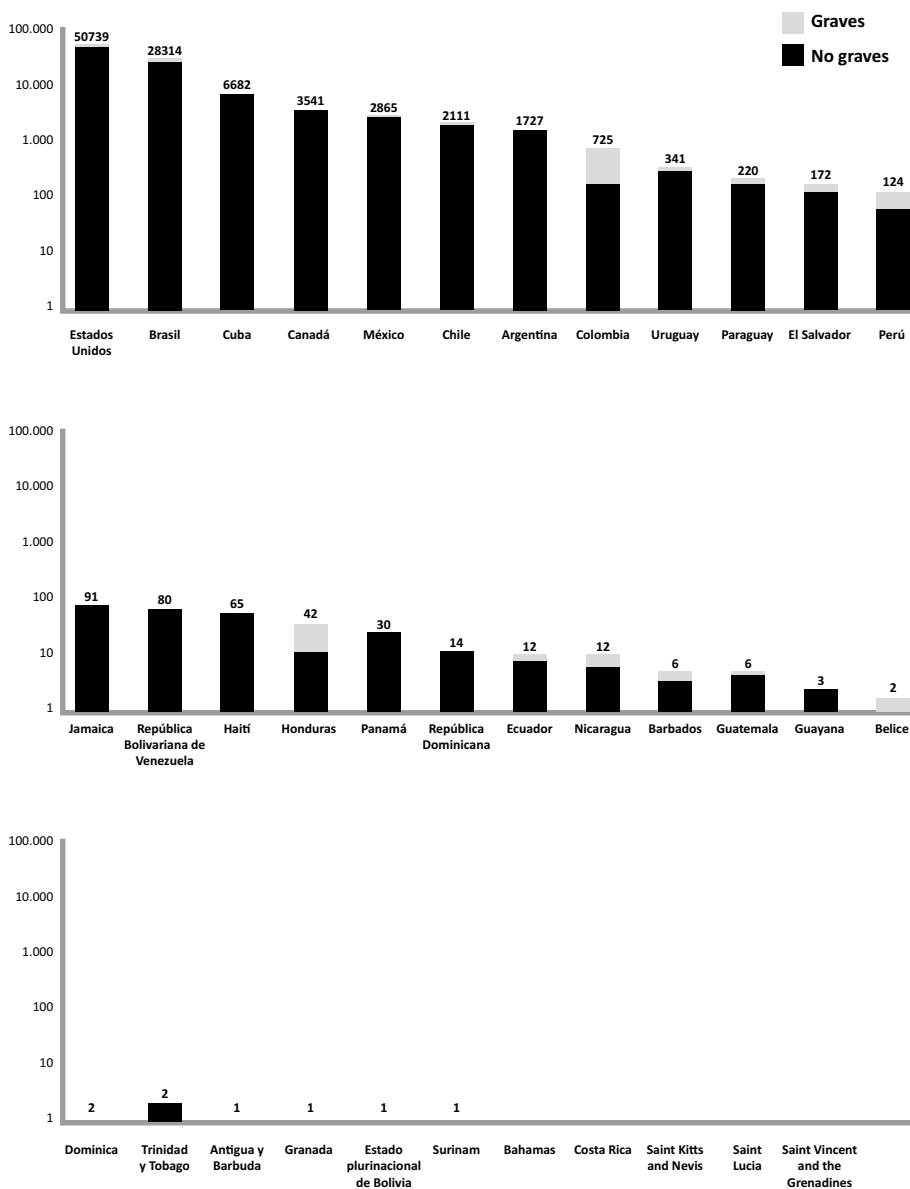


Adaptado de: World Health Organization, 2019.

Las vacunas son un tipo de intervención en salud pública y, aunque tienen muy buen perfil de seguridad, sus interacciones con el organismo humano pueden generar respuestas no deseadas que son identificadas durante el proceso de investigación clínica. Pueden deberse a defectos de fabricación o de cualquier otra índole que afecte la calidad, así como al transporte y la manipulación de la vacuna inadecuados, que generan riesgos que perjudican a los receptores del producto y que requieren notificación y atención clínica como reacción adversa. Los ESAVI pueden ser clasificados en función a sus causas (Tabla 1).

- Relacionado con la vacuna y sus componentes

Esta categoría incluye las situaciones relacionadas con el dispositivo para administrar la vacuna, el diluyente o los componentes de la misma. La activación del sistema inmune puede llegar a ser de tal intensidad que genera una respuesta en contra de los mismos tejidos del receptor. Aunque el mecanismo que desencadena una reacción adversa se desconoce, los ensayos clínicos exigidos para aprobar la vacuna miden su incidencia y los períodos de riesgo, sobre todo para los eventos más frecuentes (Tabla 2).

Figura 2. Número de ESAVI reportados por los países de la Región de las Américas.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2021.

Tabla 1. Tipos de ESAVI según causa.

Tipo de ESAVI por causa específica	Definición
Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes	ESAVI causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea su principio activo o cualquier otro de sus componentes (p. ej. adyuvantes, conservantes o estabilizantes).
Evento relacionado con una desviación de la calidad del producto	ESAVI ocasionado por desviaciones en las especificaciones de calidad de las vacunas, incluyendo los procesos de fabricación, almacenamiento o cadena de distribución, así como en los dispositivos empleados para la administración.
Evento relacionado con error programático	ESAVI causado por una desviación en los procedimientos estandarizados recomendados para cualquier fase del ciclo de la vacuna, desde su distribución por el fabricante hasta su uso y el desecho posterior de residuos.
Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación	ESAVI generado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socioculturales que lo rodean.
Evento coincidente	ESAVI que no fue causado por la vacuna, ni por un error programático, ni por una respuesta al estrés por la vacunación, pero que tuvo una relación temporal con la administración de la vacuna.
Evento no clasificable	Este tipo de eventos se definen operativamente cuando, dada la falta de información, no se pueden clasificar en ninguna otra categoría.

Fuente: World Health Organization, 2014.

Tabla 2. Caracterización de algunos ESAVI según vacunas asociadas, gravedad, período de riesgo e incidencia.

Reacción*	Vacuna	Clasificación por gravedad++	Período de riesgo	Tasa de incidencia
Fiebre	Hepatitis B	No grave	1-2 días	1-6 %
	DTP	No grave	1-2 días	50 %
	MMR	No grave	1-2 días	10,50 %
	Influenza	No grave	6-12 horas	12 %
Enrojecimiento local o dolor	BCG	No grave	2-4 semanas	Casi todos los vacunados
	Hepatitis B	No grave	24 horas	3 %
	Neumococo (PCV)	No grave	Minutos a pocas horas después de la aplicación	10 %
	MMR	No grave	1-10 días	16,7 %*
	DTP-Td	No grave	1-2 días	Hasta 50 %
Irritabilidad	DTP	No grave	1-2 días	Hasta 60 %
Exantema	MMR	No grave	1-10 días	6,24 %*
Meningitis aséptica	MMR	Grave	2-3 semanas	1-10/100.000
Enfermedad neurotrópica**	Fiebre amarilla 17D-204	Grave	3-18 días	4-8/1.000.000
	Fiebre amarilla 17DD	Grave	3-18 días	5,6/1.000.000

Reacción*	Vacuna	Clasificación por gravedad++	Período de riesgo	Tasa de incidencia
Enfermedad viscerotrópica**	Fiebre amarilla 17D-204	Grave	3-60 días	3,1-3,9/1.000.000
	Fiebre amarilla 17DD	Grave	3-60 días	0,19/1.000.000
Trombocitopenia	MMR	Grave	8-9 días	1/30.000
Anafilaxis	Hepatitis B	Grave	0-1 hora	1-2/1.000.000
	MMR	Grave	0-1 hora	1-2/1.000.000
	Influenza	Grave	0-1 hora	1/500.000
Convulsiones febriles	Hepatitis B	Grave	1 mes	0,20 %
	DTP	Grave	3 días	60/100.000
Poliomielitis asociada a la vacuna	OPV	Grave	4-30 días	1,4-3,4/1.000.000
+ El listado de eventos y de vacunas asociadas no es exhaustivo. ++ La gravedad puede variar según el caso particular. La clasificación dada aquí corresponde al escenario más frecuente. * Referencia consultada no incluida en tabla original: De Menezes Martins R, Curran B, Maia M de L, et al. Contemp Clin Trials. 2015;41:1-8. ** Referencias consultadas no incluidas en tabla original: Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Vaccine. 2005;23(25):3256-3263. Guimard T, Minjolle S, Polard E, et al. Am J Trop Med Hyg. 2009;81(6):1141-1143. Kitchener S. Vaccine. 2004;22(17-18):2103-2105.				

Fuente: World Health Organization, 2014.

- Evento relacionado con una desviación en la calidad del producto

La elaboración de las vacunas debe seguir los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación/Manufactura (BPM) y su incumplimiento deriva en riesgos para los receptores. El ejemplo común es la contaminación microbiológica de los viales en donde se encuentra almacenado el producto biológico, con la consecuente infección local o sistémica en el receptor; otro es la inactivación inadecuada de un virus vacunal con la consiguiente generación de enfermedad tan severa como la infección por el virus salvaje.

- Evento relacionado con errores en la manipulación o administración de la vacuna (errores programáticos)

Abarca todos los eventos derivados de desviaciones ocurridas después de la fabricación, durante la distribución del producto. Incluye problemas en el transporte, el almacenamiento y el uso o la administración del producto biológico (Tabla 3). Este tipo de incidentes debe ser registrado en un sistema de vigilancia de la calidad del programa de inmunizaciones con el fin de complementar la vigilancia de ESAVI y servir para la toma de decisiones.

- Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación

Esta, como otras intervenciones en salud, está inmersa en contextos culturales particulares y se ve influenciada por la percepción de enfermedad y salud de las personas. La ocurrencia de eventos de este tipo puede darse en conglomerados, causando preocupación en la comunidad e impactando negativamente los programas de vacunación a largo plazo. Se debe realizar una investigación completa y un análisis cuidadoso que permitan descartar que los síntomas hayan sido ocasionados por una condición médica de origen orgánico. En aquellas situaciones en las que se descarte la presencia de una patología o condición médica orgánica, así como aquellas en las que tampoco se identifique un trastorno de salud mental o se distinga un caso claramente simulado por interés de ganancia secundario, el caso se debe excluir como ESAVI.

- Eventos coincidentes

La administración de las vacunas puede coincidir con el inicio de un proceso patológico que llevará en el corto plazo a enfermedad o con una enfermedad con manifestaciones discretas que no se detectó previo a la vacunación y que posteriormente se hace evidente. También puede ocurrir que inmediatamente después de la vacunación se instaure una condición médica nueva sin relación con la vacuna.

Tabla 3. Tipos de errores programáticos.

Error en la manipulación o uso	Reacción relacionada	
Error en la manipulación de la vacuna	Exposición al exceso de calor o frío como resultado de transporte inapropiado, almacenamiento o manipulación de la vacuna (y sus diluyentes cuando es aplicable).	Reacciones sistémicas o locales debidas a cambios en la naturaleza física de la vacuna, tales como aglutinación de excipientes basados en aluminio en vacunas sensibles a la congelación. Además de fallas de efectividad.
	Uso del producto después de la fecha de expiración.	Falla en la protección inmunológica como resultado de la pérdida de potencia o no viabilidad del producto atenuado.
Error en prescripción de la vacuna o no adherencia a las recomendaciones de uso	Falla en la adherencia a una contraindicación.	Anafilaxis, infección diseminada con vacuna viva atenuada, polio por virus vacunal, trombocitopenia.
	Falla en la adherencia a una indicación o prescripción (dosis o esquema).	Reacciones locales y/o sistémicas, neurológicas, musculares, vasculares o daño óseo debido a técnica de inyección incorrecta, equipo incorrecto o sitio de inyección incorrecto.
Errores en la administración	Uso del diluyente incorrecto o inyección de un producto distinto a la vacuna esperada o procedimiento de administración incorrecto.	Falla en la vacunación debido al diluyente o procedimiento incorrecto, reacción debida a las propiedades inherentes de la sustancia que se haya administrado en lugar del diluyente o la vacuna o su incorrecta administración.
	Técnica estéril incorrecta o procedimiento inapropiado con un vial multidosis.	Infección local en el sitio de aplicación o infección sistémica derivada de la aplicación de vacuna contaminada.

Fuente: World Health Organization, 2014.

En estas situaciones descritas, la relación temporal lleva a sospechar que tal condición médica corresponde a una reacción a la vacuna. Una herramienta para los sistemas de vigilancia en la evaluación de estos eventos son las tasas basales (*background rates*), que tienen el objetivo de determinar si la ocurrencia del evento cambia en frecuencia debido a la introducción de la vacuna o si el comportamiento de la frecuencia observada corresponde a la tasa esperada para la edad y es consistente con las características de la población afectada.

De la información de la siguiente tabla se deduce que, por ejemplo, en Bután se espera la ocurrencia de dos muertes coincidentes por cada 106 dosis administradas, lo que corresponde a una tasa de 18,9 por cada 1.000 dosis, cifra que se puede interpretar como las muertes coincidentes esperadas por dosis en el país y se puede comparar con las muertes reales ocurridas. Si se registra una tasa superior, debe haber un factor adicional que debe ser investigado.

Tabla 4. Tasas de mortalidad infantil y su relación con las frecuencias de vacunación en varios países.

País	Tasa de mortalidad infantil por 1.000 nacidos vivos (TMI)	Número de nacimientos por año (N)	Número estimado de muertes			Número de vacunación con PVV/DTP		
			En un mes	Una semana	Un día	En un mes	Una semana	Un día
Bután	42	15.000	53	12	2	3.233	746	106
Canadá	5	388.000	162	37	5	86.864	20.045	2.856
China	13	16.364.000	17.728	4.091	583	3.634.035	838.624	119.475
Indonesia	25	4.331.000	9.023	2.082	297	950.113	219.257	31.237
Irán	21	1.255.000	2.196	507	72	276.445	63.795	9.089
México	13	2.195.000	2.378	549	78	487.455	112.490	16.026
Sudán	57	1.477.000	7.016	1.619	231	313.382	72.319	10.303
Reino Unido	4	761.000	254	59	8	170.540	39.355	5.607

Fuente: World Health Organization, 2014.

- Otros criterios de clasificación de ESAVI

Según la gravedad

Los ESAVI se clasifican en ESAVI graves y ESAVI no graves. La mayoría de las reacciones son leves, no exigen tratamiento y no producen consecuencias a largo plazo. Las reacciones graves son de una incidencia bastante predecible y sumamente baja.

Para clasificar un evento adverso como grave debe cumplir las siguientes características:

- » Genera abscesos en el sitio de administración de la vacuna.
- » Requiere hospitalización.
- » Pone en riesgo la vida.
- » Causa discapacidad.
- » Su incidencia está por encima de la esperada en un conglomerado de personas.
- » Se relacionan directamente con un deceso que ocurre dentro de las cuatro semanas posteriores a la vacunación.

Sin embargo, los eventos graves son muy raros y se debe hacer el balance riesgo/beneficio. Los efectos adversos más graves —reacciones anafilácticas o encefalopatía— son muy poco frecuentes y ocurren en aproximadamente un caso de cada millón de vacunas puestas, como se explicó previamente, con mucho menos frecuencia que las consecuencias devastadoras de las enfermedades frente las que se busca proteger.

Según la frecuencia de ocurrencia

Los ESAVI se pueden clasificar de acuerdo con la frecuencia de ocurrencia en muy comunes, comunes o frecuentes, infrecuentes, raros y muy raros (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de ESAVI por frecuencia de ocurrencia.

Categoría de frecuencia	Frecuencia expresada como razón	Frecuencia expresada en porcentaje
Muy común	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Común (frecuentes)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común (infrecuente)	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raro	$< 1/10.000$	$< 0,01\%$

Fuente: World Health Organization, 2014.

Según su extensión

- Reacciones locales
 - » Reacciones locales comunes. Se caracterizan por dolor, tumefacción y enrojecimiento en el lugar de la punción. Son las más frecuentes, presentándose durante las primeras 48 horas tras la vacunación, y pueden variar de intensidad de forma individual. Ceden espontáneamente en uno o dos días.
 - » Dolor.
 - » Enrojecimiento.
 - » Induración y edema, de intensidad moderada.
 - » Nódulo en el punto de inyección vacunal: aumento del volumen del tejido blando, de límites no siempre bien definidos y de consistencia firme, en el punto de aplicación de la vacuna. Puede rodearse de una tumefacción blanda, sobre todo al principio, y presentar dolor y prurito, pero sin formación de absceso, calor ni rubor. Alternativamente, se denomina nódulo subcutáneo, quiste antigénico o granuloma. Estos últimos pueden representar una subcategoría de nódulos en el lugar de la inyección.
 - » Vesículas en los vacunados frente a la varicela.
 - » Pápulas en los vacunados con la BCG, que a menudo causa una reacción local consecutiva a la vacunación que comienza a la segunda semana. La pápula se ulcera y cicatriza después de varios meses. La cicatriz que loide que deja es más común en las poblaciones asiáticas y africanas.
 - » Linfadenitis regional, con la aparición de una o más adenopatías de aproximadamente 1,5 cm de diámetro.
- Reacciones locales raras
 - » Absceso en el lugar de la punción, con presencia o no de fiebre, con pus y signos inflamatorios. Una linfadenitis supurativa local por fistulización de una adenopatía axilar o cervical puede aparecer tras la vacunación con la BCG. Sucede con mayor frecuencia en los lactantes y puede ocurrir entre dos y dieciséis meses tras la administración.

Un absceso puede ser:

 - › Bacteriano: se caracteriza por fiebre, inflamación y pus, con tinción de Gram positiva, cultivo positivo o predominio de neutrófilos en el contenido del absceso, aunque la ausencia de alguno de estos factores no lo descarta.
 - › Estéril: no hay ninguna evidencia de infección bacteriana.

- » Reacción local grave, enrojecimiento o inflamación en la zona de la punción que cursa con edema que sobrepasa la articulación más próxima o reacción local inflamatoria que dura más de 72 horas o que requiere hospitalización.
 - » Reacción de hipersensibilidad tipo III o tipo Arthus debida a la formación de complejos inmunes por activación del complemento. Se caracteriza por inflamación cutánea que aparece horas después de la administración de la vacuna, sobre todo con los toxoides tetánico y diftérico. Cursa con una intensa reacción local, caracterizada por inflamación y dolor, que puede conducir a necrosis y que a veces se acompaña de sintomatología sistémica. Si sucede, no deberán aplicarse vacunas que contengan tétanos y difteria en al menos diez años.
 - » Reacción de hipersensibilidad tipo IV retardada de carácter celular, no humoral. Aparece entre las 24-72 horas posteriores a la administración de la vacuna y cursa con una importante reacción local. Se asocia a sustancias utilizadas como componentes de algunas vacunas —adyuvantes, antibióticos y agentes conservantes—.
- Reacciones sistémicas
 - » Reacciones sistémicas comunes. Son menos frecuentes que las reacciones locales. Se presentan en menos del 10 % de los pacientes vacunados, salvo en el caso de la vacuna DwPT, con la que la fiebre puede ocurrir en hasta el 50 % de los casos.
 - › Fiebre.
 - › Irritabilidad.
 - › Dolor muscular.
 - › Malestar general.
 - › Cefalea.
 - › Vómitos, diarrea y otros síntomas no específicos.
 - › Erupción cutánea en forma de exantema generalizado de breve duración y de aparición tardía, sobre todo tras la aplicación de la triple vírica y de la vacuna contra la varicela, o exantema polimorfo o urticarial.
 - › Artralgias de predominio en las articulaciones periféricas y de aparición tardía, normalmente de una a tres semanas posteriores a la administración de la vacuna, sobre todo de aquellas con el componente de rubéola de la triple vírica en adolescentes o mujeres adultas. Se resuelven espontáneamente en varias semanas.
 - › Adenopatías generalizadas.

- Reacciones sistémicas raras. Son incluso menos frecuentes que las anteriores.
 - » Episodio de hipotonía-hiporrespuesta (EHH): brusca instauración de una reducción del tono muscular, con disminuida o nula respuesta a estímulos verbales o sensoriales y cambios de la coloración cutánea (palidez o cianosis) tras una vacunación en un niño menor de dos años. La expresión de la hipotonía y las manifestaciones cutáneas son variables. Aparece inmediatamente o con un intervalo de hasta dos días, aunque en general a las tres a cuatro horas. Es más frecuente tras una primera dosis de preparados con un componente antitosferínico, es autolimitado, con una duración promedio de seis a 30 minutos, y resolución espontánea y sin secuelas a largo plazo.
 - » Llanto persistente: llanto continuo e inalterado durante tres horas o más tras la administración de una vacuna parenteral. Suele aparecer entre las dos horas y las ocho horas posteriores a la vacunación y su incidencia suele disminuirse con las vacunaciones sucesivas. Puede prolongarse más de veinte horas y se resuelve espontáneamente.
 - » Osteítis y osteomielitis secundarias a una sobreinfección bacteriana o asociadas a la vacunación con BCG (adenitis regional o mal llamada becegeftis). Suele aparecer de uno a doce meses tras la vacunación.
 - » Enfermedad provocada y diseminada por la BCG a causa de una infección local o diseminada producida por la cepa de *Mycobacterium bovis* contenida en la vacuna.
 - » Parálisis poliomiéltica relacionada con la vacuna antipoliomiéltica oral que se produce, entre otras causas, por la recuperación de la neurovirulencia de la cepa de polio de la vacuna.
 - » Encefalitis y viscerotropismo secundarios a la vacunación contra la fiebre amarilla.
 - » Reacción de hipersensibilidad de tipo I en forma de reacción aguda anafiláctica que se produce, generalmente, muy próxima a la vacunación y como consecuencia de la sensibilización previa a alguno de los componentes del preparado de la vacuna. Se manifiesta en forma de reacción urticarial con enrojecimiento cutáneo generalizado o hipotensión y, ocasionalmente, con estridor y dificultad respiratoria por broncoespasmo, laringoespasmo y edema que pueden poner en peligro la vida del paciente. La detección oportuna a través de un adecuado diagnóstico y las medidas tempranas de un tratamiento médico urgente (adrenalina intramuscular 0,01 mL/kg dosis) pueden revertir la situación y evitar la muerte.
 - » Reacción de hipersensibilidad de tipo II que se manifiesta en forma de destrucción celular por anticuerpos citotóxicos producidos por inducción tras la fijación del antígeno a las membranas celulares (p. ej. trombocitopenia asociada a la vacunación con DTWP o con la vacuna antisarampionosa).

- Reacciones adversas neurológicas
 - » Parálisis aguda flácida posvacunal: comienzo agudo de una parálisis flácida entre cuatro y 30 días después de recibir la OPV o parálisis aguda flácida entre cuatro y 75 días después del contacto con un caso vacunado. El déficit neurológico permanece por 60 días o más.
 - » Síndrome de Guillain-Barré (SGB): aparición brusca de una parálisis flácida, simétrica y ascendente, afebril, con pérdida sensorial, siendo característica la disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo.
 - » Parálisis facial.
 - » Meningitis.
 - » Convulsiones de duración variable, generalmente inferior de quince minutos. No se acompañan de signos o síntomas neurológicos focales. Las convulsiones pueden ser febriles, debiéndose descartar la causalidad etiológica de una infección concurrente, o afebriles, considerándolas secundarias a la vacunación si el paciente no había presentado crisis anteriormente o si, en caso de tenerlas, su temperatura no había superado los 38,5 °C.
 - » Neuritis braquial relacionada con el toxoide tetánico.
 - » Encefalopatías de comienzo agudo relacionadas temporalmente con la vacunación. Se caracterizan por al menos dos de las siguientes condiciones:
 - › Convulsiones.
 - › Alteración grave de la conciencia de más de un día de evolución.
 - › Cualquier alteración de la conciencia o cambio de comportamiento que se produzca dentro de los siete días posteriores a la vacunación, sobre todo tras la aplicación de vacunas con componente antitosferínico.

VIGILANCIA DE ESAVI

La vigilancia de ESAVI en la Región de las Américas se realiza en un modelo de dos niveles.

- **MODELO DE VIGILANCIA REGIONAL**

Sus objetivos son:

- » Identificar y monitorear el comportamiento de los eventos adversos raros y muy raros gracias a la agregación de múltiples bases de datos de reportes de caso individual.

- » Identificar nuevos eventos potenciales no identificados previamente (señales) observando patrones de ocurrencia de los eventos en diferentes países.
- » Monitorear problemas en la calidad de las vacunas y prevenir de manera temprana sus consecuencias gracias a la generación de alertas regionales que permitan el intercambio de información entre países.
- » Fortalecer la capacidad técnica en vigilancia de ESAVI y mejorar progresivamente la calidad de la información por el intercambio de experiencias y de capacidades entre los países y la OPS.
- » Desarrollar e implementar proyectos multinacionales de investigación *ad-hoc* para evaluar la asociación entre los eventos adversos y las vacunas.
- » Implementar técnicas de análisis de macrodatos (*big data*) y de ciencias de datos para generar información que sea útil para la evaluación permanente de la seguridad de vacunas, la generación de información útil para la planeación y gestión de los programas nacionales de inmunización y el apoyo en la toma de decisiones en tiempo real.

Para cumplir cada uno de los objetivos, se requiere del compromiso de todos los países y de la disposición de fuentes de información de alta calidad que dependen de las actividades que se desarrollen desde el nivel local. Esta vigilancia se implementará de manera progresiva, iniciando con el fortalecimiento de la vigilancia pasiva, aunada a la creación de una base de datos regional para el reporte de los casos individuales. En paralelo y según necesidad, se establecerán redes institucionales que puedan servir como centinelas para la detección activa de casos y como red hospitalaria de investigación para implementar los protocolos de evaluación de hipótesis de asociación.

• MODELO DE VIGILANCIA NACIONAL

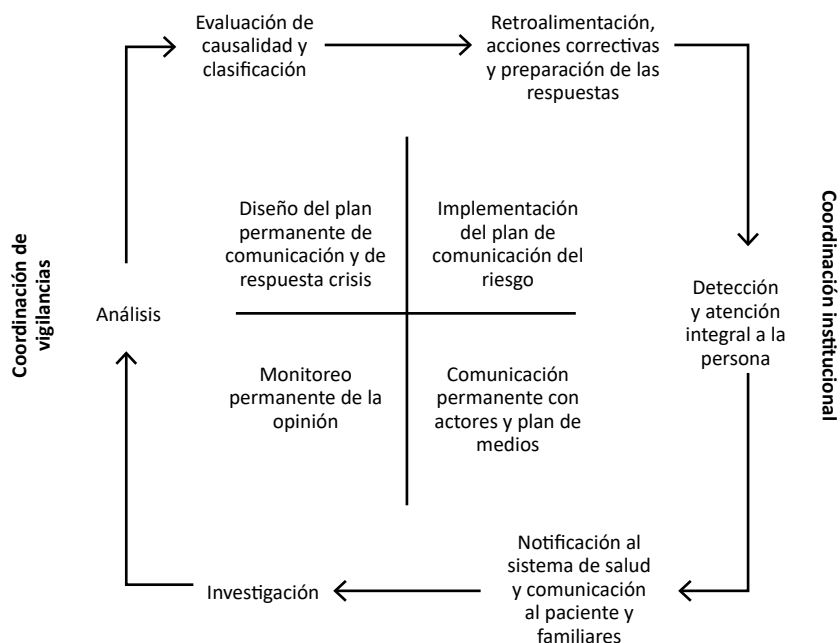
Antes de establecer el modelo de vigilancia, es conveniente identificar los riesgos y las medidas preventivas de ESAVI por medio de la implementación de todas las pautas sugeridas por el modelo de vacunación segura. La calidad de la vacuna y de la vacunación debe estar permanentemente controlada y documentada desde la autoridad reguladora y desde el programa nacional de inmunizaciones, respectivamente. Los fabricantes deben presentar a la ARN planes de gestión de riesgos e informes periódicos de seguridad en los que reporten información internacional relevante en relación con la ocurrencia de eventos adversos en el marco de la farmacovigilancia para garantizar un monitoreo efectivo de la seguridad de las vacunas. Algunas actividades de preparación incluyen el conocimiento actualizado de las enfermedades; los signos, síntomas o hallazgos anormales de laboratorio reconocidos como potenciales eventos adversos; los factores determinantes como

la incidencia y prevalencia, las características demográficas con más afectación o los factores ambientales determinantes; las coberturas de vacunación de la región afectada y el país; y la frecuencia previa de eventos adversos notificados, entre otras. Es imprescindible contar con un plan de crisis ante la posible presentación de un evento que ponga en riesgo la credibilidad del programa de vacunación. Las acciones de implementación, comunicación permanente, monitoreo de resultados y comunicación de riesgo deben llevarse a cabo de manera paralela al curso de todas las actividades de la vigilancia del evento.

Las personas son la prioridad en el sistema de vigilancia, por ello se debe preparar una estrategia de comunicación individual con la persona afectada y su familia basada en la transparencia en la información otorgada y proporcionar el resultado de la investigación y del análisis de causalidad. Se debe iniciar atendiendo la condición de salud de la persona y garantizando un diagnóstico preciso y un tratamiento efectivo, así como las medidas de rehabilitación en caso de ser necesarias. Es imprescindible notificar el evento al sistema de vigilancia en salud pública disponible en el país lo más pronto posible, procurando incluir toda la información clínica y epidemiológica relevante y verificable. Luego, iniciar la investigación para conocer de manera completa los hechos ocurridos, verificar el diagnóstico clínico, conocer el contexto y los factores relacionados o contribuyentes a la ocurrencia del evento. Posteriormente, se examinará toda la evidencia disponible y, según la metodología propuesta de análisis de causalidad, se establecerá primero la probabilidad de asociación del evento con la vacuna para después entender el rol de los factores contribuyentes.

Cuando se presenta un ESAVI no grave o no asociado a un conglomerado de casos que ocurre en el contexto de una situación de bajo riesgo para la salud pública, se dejará registrado en el sistema de notificación, pero no será necesario extender el proceso de investigación; solamente se deberá documentar y verificar con la evidencia suficiente. Al finalizar, las conclusiones del análisis del evento aportan las herramientas suficientes para identificar brechas en las barreras de seguridad de las vacunas o del sistema que garantiza la vacunación segura. Por ello, se realizará la formulación e implementación de las medidas correctivas que reduzcan la probabilidad de recurrencia del evento y que conduzcan al mejoramiento de la seguridad del programa de inmunizaciones y de la vigilancia de ESAVI. También se debe realizar la evaluación del proceso de vigilancia y la retroalimentación correspondiente (Figura 3).

Para implementar la notificación al sistema de vigilancia desde el nivel local, se debe contar con actividades extramurales de seguimiento y captura de información comunitaria, para las cuales será clave involucrar a profesionales con experiencia en farmacovigilancia que apoyen el proceso de respuesta a nivel local, subnacional y nacional. Tanto la ARN como el PNI deben tener la información oportunamente para identificar los eventos que constituyan una emergencia para la salud pública local y nacional y, de esta manera, planear la respuesta conjunta asignando actividades coherentes con las funciones estipuladas en la reglamentación local y de acuerdo

Figura 3. Ciclo de la vigilancia de ESAVI.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2021.

con la experiencia y capacidad técnica. Tanto el PNI como la ARN deberán hacer seguimiento a la notificación y, en caso de requerir cooperación técnica de la OPS/OMS, deberán seguir los procedimientos operativos definidos y publicados por la organización.

Tipos de vigilancia de ESAVI

- Vigilancia pasiva

Son las notificaciones voluntarias y espontáneas por parte de aquellos que identifican el evento adverso en la institución de salud o a través del reporte del vacunado al sistema de notificación correspondiente, que puede ser mediante una ficha de notificación, el sistema web o una llamada telefónica.

- Vigilancia activa

Es la implementación de estrategias de búsqueda sistemática de los eventos específicos en la comunidad o en las instituciones hospitalarias en el contexto de un protocolo con instrucciones detalladas para responder preguntas sobre la frecuencia real de un evento o su asociación con la vacuna. Por ejemplo, se pueden identificar casos no reportados asociados a una vacuna buscando los registros del evento adverso deseado y evaluando retrospectivamente el momento de la vacunación.

Notificación de ESAVI

- Los ESAVI graves deben ser notificados lo más pronto posible, máximo hasta las primeras 48 horas después de su identificación.
- Los ESAVI no graves deben ser notificados en los primeros siete días posteriores a su identificación.
- Dada la limitación de recursos para la vigilancia de ESAVI en algunos contextos, notificar los ESAVI no graves es decisión de cada país. Sin embargo, se debe entender que monitorear estos eventos permite la identificación temprana de los problemas relacionados con la calidad de la vacuna o con errores programáticos.

Procedimiento para la investigación de un ESAVI

- Definir el problema. Preguntas como las que se mencionan a continuación podrían ayudar a definir el problema:
 - » ¿Quién?
¿Cuántas personas fueron afectadas?; ¿sexo?; ¿edades?; ¿etnias?; ¿condiciones preexistentes?; ¿fueron inmunizadas o no?; ¿hay diferencias entre las personas inmunizados y las no inmunizados?; ¿hay mujeres embarazadas?
 - » ¿Dónde?
¿Ocurrió en casa, en el hospital, en UCI o en salas de cirugía?
 - » ¿Cómo ocurrió el evento?
¿Fue un evento espontáneo, agudo, crónico, incidental o en un chequeo regular?

» ¿Cuándo?

¿El evento ocurrió inmediatamente después de la vacunación, varios días después de la vacunación, varios meses después de la vacunación o después del inicio de un nuevo medicamento?

- Plan de colecta de datos y organización de la investigación. La recolección de información relacionada con el evento involucra distintas fuentes.
 1. La primera fuente de información consta de la revisión de registros clínicos y de laboratorio de la persona o personas afectadas por el evento adverso y de la información correspondiente al tipo de vacuna administrada en los registros de vacunación.
 2. La segunda fuente de información es el contacto directo o la entrevista con el vacunado y con los profesionales o el personal de salud involucrados.
 3. Existen diversas fuentes alternativas, por ejemplo, muestras y resultados de análisis ambientales, registros administrativos y registros oficiales, entre otros.

Los registros previos de los sistemas de vigilancia se deben revisar para identificar la presencia de patrones de comportamiento espaciales y temporales de los eventos adversos y para evaluar si el evento presente hace parte de un conglomerado o si está asociado con la ocurrencia de un brote que lo explique. En relación con la vacuna, se debe registrar el tipo de vacuna, el nombre del fabricante, el número del lote exacto, la fecha de caducidad, las condiciones del diluyente si se usó alguno y las condiciones de almacenamiento y transporte (cadena de frío). Con relación al proceso de vacunación, se debe identificar la fecha y hora de administración y su relación con el inicio de los síntomas, el procedimiento de reconstitución, el personal de vacunación y la técnica de vacunación, además de verificar el origen, el almacenamiento y las condiciones de los insumos para la vacunación.

- Establecer el orden cronológico de los eventos reportados y relacionados. Durante la investigación y colecta de datos, se deben identificar los tiempos de ocurrencia de los eventos para ubicar temporalmente cada hallazgo mediante una representación gráfica con una línea en el tiempo. Formular la línea de tiempo ayudará a relacionar los hechos clínicos con el resto de las situaciones y facilitará la formulación de hipótesis.
- Identificar los factores relacionados con la prestación del servicio de vacunación. Se debe dedicar un tiempo específico para evaluar la organización de los servicios de vacunación involucrados. Se deben identificar las oportunidades de mejora y los posibles factores relacionados que hayan podido haber estado involucrados en

la ocurrencia del evento, aun cuando sea poco probable que el evento haya sido debido a un error programático. En el contexto de una campaña de vacunación masiva, se debe revisar el plan de implementación de los servicios en el área.

- Agrupación de los factores relacionados y contribuyentes. Se debe llevar a cabo un proceso de análisis y agrupación de los factores que pudieran estar relacionados haciendo uso de la información individualizada. Los grupos de factores relacionados pueden unirse bajo una denominación, con el fin de conectar todas las condiciones, eventos o situaciones identificados e intentar establecer una conexión entre ellos que pueda ayudar a formular las recomendaciones.
- Redactar el informe de investigación de ESAVI. Registrar todas las evidencias recolectadas durante el proceso de investigación usando el formato de notificación desarrollado por las instituciones encargadas de la vigilancia. Resumir las conclusiones y organizar la presentación de la información.

Investigación de conglomerados (clúster)

Es la investigación de los eventos que afectan a múltiples sujetos y que tienen una relación temporal o espacial, vinculados con un centro o grupo de centros de vacunación. Los eventos que se presenten como conglomerados pueden ser resultado de errores programáticos y defectos de calidad de la vacuna. En estos casos es frecuente que haya más de un afectado con el mismo patrón de síntomas o signos, por lo que una investigación epidemiológica de campo empleando una definición estándar de caso permitirá identificar casos compatibles en un área geográfica definida o en un grupo de instituciones relacionadas. Tal investigación exige un proceso de investigación individual para cada caso que permita consolidar la información completa y oportuna sobre la clínica del evento y la vacuna. Así, la información sobre el centro de vacunación, la ubicación geográfica de la vivienda y las líneas de tiempo de cada caso deben ser completas y válidas para poder identificar patrones que apunten a la causa de la enfermedad.

Las reacciones de ansiedad que pueden escalar a eventos masivos, comprometiendo la imagen del programa de inmunizaciones, componen otro tipo de evento conglomerado. Algunas vacunas con las que se han reportado este tipo de eventos son toxoide tetánico, hepatitis b, Td, VPH, cólera y H1N1. Frecuentemente, los síntomas y signos corresponden a un síndrome neurológico que se acompaña de alteraciones aparentes o reales del estado de conciencia y síntomas disautonómicos, tales como vómito, náuseas, taquicardia, palidez, movimientos corporales anormales, entre otros. Es relevante identificar y clasificar correctamente la condición clínica de la persona para diferenciar muy bien entre un síncope, una reacción anafiláctica y los síntomas de una crisis de pánico o ansiedad. Para nuevas vacunas, por otro lado, es posible que un conglomerado corresponda a nuevos eventos adversos que no fueron previamente identificados durante la fase de ensayos clínicos, por lo que será pertinente iniciar las medidas necesarias para mitigar el impacto y prevenir la diseminación o expansión del número de casos.

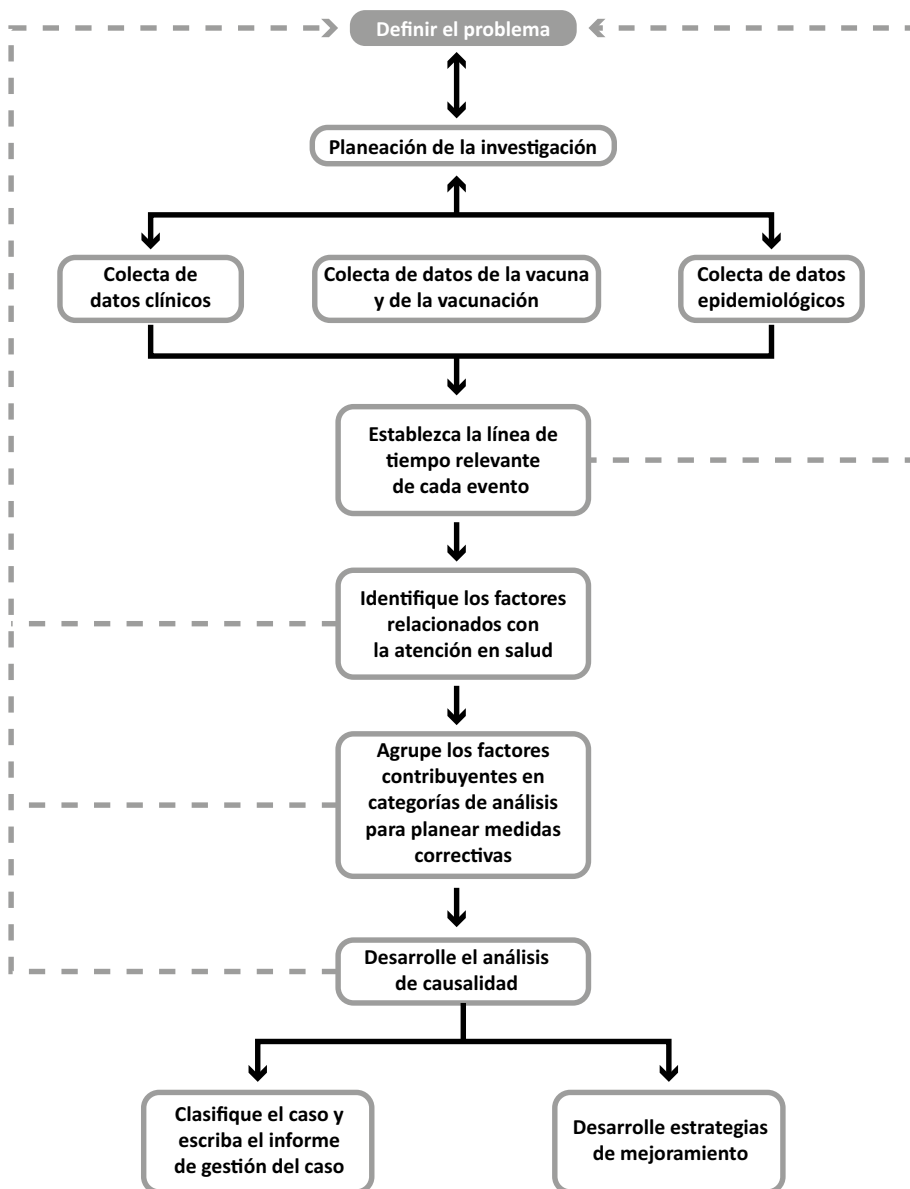
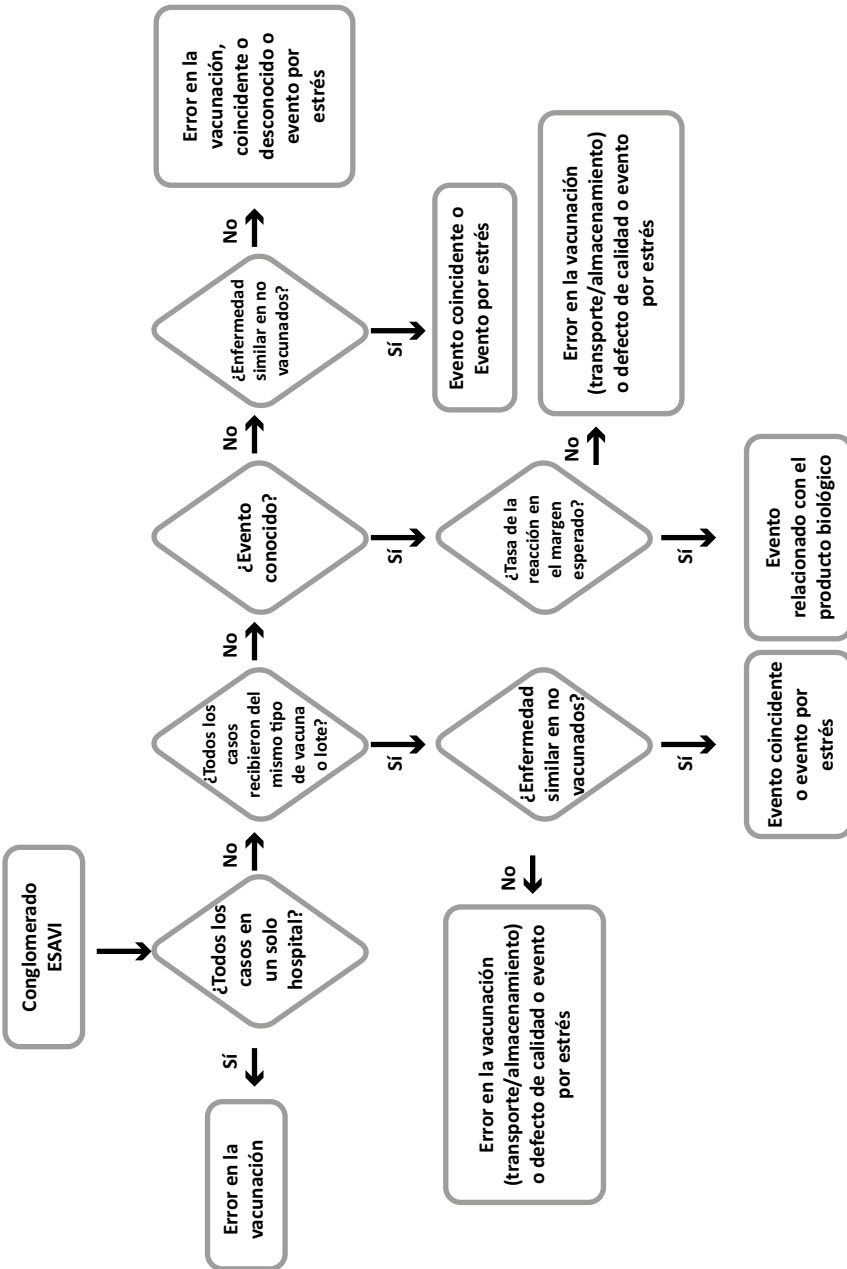
Figura 4. Flujograma de procedimientos para la investigación de un ESAVI.

Figura 5. Pasos para el análisis de los conglomerados.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2021.

Análisis de causalidad

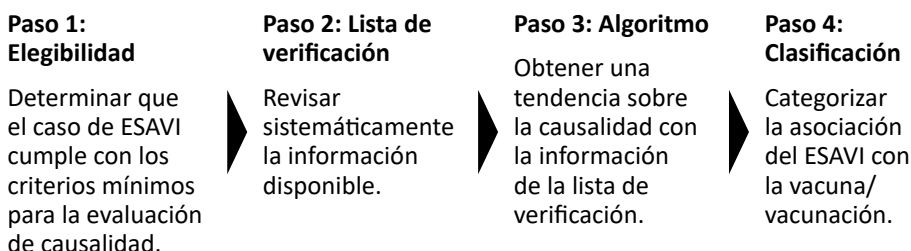
Causalidad es la relación entre dos eventos (la causa y el efecto) en la que el segundo evento es una consecuencia del primero. La evaluación de la causalidad consiste en determinar si existe dicha relación y, de ser así, hasta qué grado existe. En el caso de los ESAVI, se analiza la probabilidad de una asociación causal entre un fármaco —la vacuna— y la aparición de un evento adverso. Una causa directa o necesaria es un factor que, de estar ausente, el efecto no ocurriría. Algunas veces existen múltiples factores que pueden funcionar como factores complementarios para que ocurra el efecto o evento o que pueden precipitarlo. La asociación entre el evento adverso y la vacuna debe ser plausible y coherente con el conocimiento actual sobre la biología de la vacuna y del evento adverso. La relación entre una vacuna y un evento adverso puede establecerse a partir de tres preguntas:

- Causalidad potencial (¿Puede causar?): ¿Es posible que la vacuna cause el evento adverso por lo menos en algunas personas y en ciertas circunstancias? Los criterios de Hill, propuestos por Bradford Hill en 1965, se utilizan para saber si la asociación exposición/evento observada en un estudio epidemiológico es causal, estos son:
 - » Fuerza de la asociación entre la exposición y el riesgo
 - » Consistencia de los estudios
 - » Especificidad
 - » Temporalidad
 - » Gradiente biológico (relación dosis/respuesta)
 - » Verosimilitud biológica
 - » Coherencia
 - » Comprobación experimental
 - » Analogía: ¿Otros estudios con causas similares han demostrado la misma asociación?
- Causalidad retroactiva (¿Ha causado?): si ocurrió un evento adverso en una persona que recibió la vacuna, ¿fue debido a la vacuna?
- Causalidad predictiva (¿Podrá causar?): ¿Se producirá el mismo evento adverso en las próximas personas que reciban la vacuna?

Cada una de estas preguntas posee un significado y un método de evaluación distintos. La evaluación es esencial para las consideraciones sobre riesgo/beneficio porque la diferencia de riesgo expresa la probabilidad de riesgo de que el evento adverso sea causado por la vacuna. Cuando las respuestas solamente se fundamentan

en las notificaciones y no en los estudios epidemiológicos, no es posible efectuar estimaciones cuantitativas confiables. Existen cuatro pasos para esta evaluación (Figura 6).

Figura 6. Pasos para el análisis de causalidad.



Fuente: Zuber P, 2013.

Paso uno. Elegibilidad.

- Investigación completa del ESAVI. Todos los detalles del caso deben estar disponibles e incorporados en una base de datos recuperable para la extracción y el análisis de datos.
- Identificar la/s vacuna/s administrada/s antes de este evento.
- Diagnóstico válido: seleccionar el síntoma desfavorable o no planeado, el hallazgo de laboratorio anormal o la enfermedad para los que se desea verificar la causalidad.
- Definición de caso según parámetros internacionales, como la definición de la literatura estándar establecida por el Grupo Colaborativo Brighton, nacionales u otra definición aprobada.

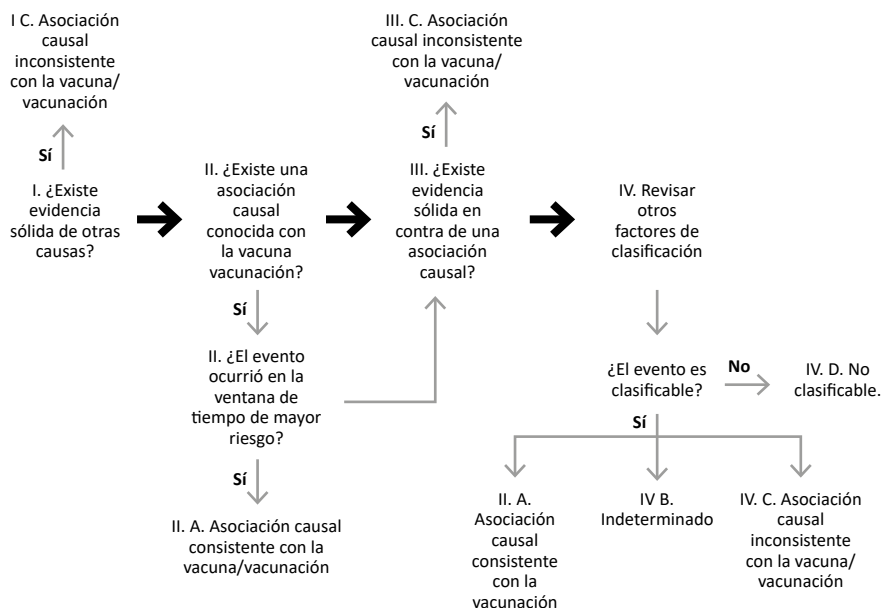
Paso dos. Lista de verificación.

Relacionada con las preguntas ¿ha causado?, ¿puede causar? y ¿podrá causar?:

- ¿Existe evidencia sólida de otras causas?
- ¿Existe una asociación causal conocida con la vacuna o la vacunación?
 - » Relación con los ingredientes de la vacuna
 - » Error programático
 - » Relación con la administración de la vacuna
- ¿El evento sucedió dentro del tiempo estipulado de mayor riesgo?
- ¿Existe evidencia sólida contra una evaluación causal?
- Otros factores de clasificación.

Paso tres. Algoritmo.

Revisar todos los pasos, seguir la ruta obligatoria (flecha negra) y marcar con un p todas las respuestas posibles



Paso cuatro. Clasificación del caso.

A. Asociación causal consistente con: LA VACUNA A1. Evento relacionado con el producto/vacuna. A2. Evento relacionado con un defecto de calidad del producto/vacuna.	B. Indeterminado B1. La relación temporal es consistente pero hay insuficiente evidencia definitiva de una relación causal con la vacuna (puede ser un evento recientemente asociado a la vacuna [señal]). B2. Los factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacuna/proceso de vacunación.	C. Asociación causal inconsistente con vacuna/proceso de vacunación C. Causa coincidente Una condición subyacente o emergente o una condición causada por exposición a algo distinto a la vacuna/proceso de vacunación.
EL CONTEXTO Y EL PROCESO DE VACUNACIÓN A3. Evento relacionado con un error programático. A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.		
No clasificable Especifique la información adicional para clasificar el caso. Las situaciones en las que se identifiquen falsos eventos y se haya iniciado el análisis de causalidad se incluirán en esta categoría.		

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2021.

Bibliografía

Black S, Eskola J, Siegrist CA, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*. 2009;374(9707):2115–2122.

Comité Asesor de Vacunas (CAV). Área de familias [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría (AEP). Efectos secundarios de las vacunas; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/efectos-secundarios-de-las-vacunas>

World Health Organization. Global Vaccine Safety Blueprint: Developing a strategic action plan for 2021–2030. Presentado en: DCVMN 20th Annual General Meeting; 2019 oct 21–23; Rio de Janeiro, Brasil. Disponible en: https://www.dcvmn.org/IMG/pdf/20191014_gvs_blueprint_2.0_dcvmn.pdf

De Menezes Martins R, Curran B, Maia M de L, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella vaccine delivered by disposable-syringe jet injector in healthy Brazilian infants: A randomized non-inferiority study. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:1–8.

Guimard T, Minjolle S, Polard E, et al. Short report: Incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(6):1141–1143.

Hicks N, Wodon Q. Economic shocks, safety nets and fiscal constraints: social protection for the poor in Latin America. En: XII Seminario Regional de Política Fiscal: compendio de documentos. Santiago: CEPAL; 2000. pp.381–407.

Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine, ARILVAX®. Vol. 22, *Vaccine*. 2004; 22: 2103–2105.

Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005;23(25):3256–63.

Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, et al. The Brighton Collaboration: Creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. En: *Advances in patient safety*. Henriksen K, Battles JB, Marsk ES, et al., eds. Vol 2. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.

McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, et al. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. *Vaccine*. 2014;32(42):5390–5398.

Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness. *Vaccine*. 2018;36(2):299–305.

Organización Panamericana de la Salud. Manual para la vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021.

Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: ¿Cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización? Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2002. 29p.

Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: Módulos de capacitación. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2007. Módulo V: Introducción a los conceptos de causalidad y consideraciones sobre riesgo/beneficio. 23p.

Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncé A, et al. Vacunación integral en la embarazada. *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57(2):88–95.

World Health Organization. Module 3: Adverse events following immunization (AEFIs). En: *Vaccine safety basic e-learning course*. Geneva: World Health Organization; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Overview and outcomes. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/overview-and-outcomes-3.html>

World Health Organization. Module 5. Global capacity building and harmonized building tools. En: Vaccine safety basics e-learning course. Geneva: World Health Organization; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Brighton Collaboration: setting standards in vaccine safety. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/brighton-collaboration.html>

World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014. 124p.

Zuber P. Evaluación de la causalidad de ESAVI. Presentado en: Taller de vacunación segura, Organización Panamericana de la Salud; 2013 Julio; Bogotá, Colombia.

CONTRAINDICACIONES DE LAS VACUNAS

JOSÉ ALEJANDRO MOJICA

Un aspecto fundamental relacionado con la seguridad de las vacunas es conocer las contraindicaciones y precauciones verdaderas de cada una con el propósito de evitar vacunar cuando no está indicado por algún riesgo. Por el contrario, no aplicar un biológico por falsas contraindicaciones puede generar oportunidades perdidas de vacunación y no solamente conlleva retrasos innecesarios para la protección contra enfermedades graves, sino que también favorece la propagación entre la población de creencias erróneas con respecto a las situaciones en las que se puede o no se puede vacunar. Una contraindicación es una condición inherente o adquirida en un individuo que aumenta la probabilidad de ocurrencia de una reacción adversa a una vacuna. Así, el riesgo de una reacción adversa grave o incluso fatal es muy alto y el producto no debe ser administrado bajo ninguna circunstancia. Las contraindicaciones pueden ser permanentes o temporales. La mayoría de las contraindicaciones de las vacunas son temporales y existen muy pocas contraindicaciones permanentes. La única contraindicación aplicable a todas las vacunas es la existencia de una reacción alérgica grave previa a dicha vacuna o a uno de sus componentes. Las precauciones son condiciones en las que el riesgo de una reacción adversa es menor o que pueden comprometer la idoneidad de la vacuna para inducir inmunidad, de manera que la administración se puede considerar en función del posible beneficio, sopesando las ventajas y los inconvenientes previsibles.

Contraindicaciones permanentes

1. Reacción adversa grave a una dosis previa de la misma vacuna. Se consideran como tales la reacción alérgica grave (anafiláctica) a una dosis previa de vacuna o a alguno de sus componentes. Por ejemplo, en el caso de la tosferina, si se describe una encefalopatía aguda en los siete días siguientes a la vacunación, no se podrá administrar el componente de la tosferina, aunque sea una vacuna acelular.
2. Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna. Las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con las vacunas pueden ser inmediatas o tardías.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son mediadas por la IgE. Una reacción anafiláctica a algún componente de la vacuna contraindica la administración de nuevas dosis o nuevas vacunas que contengan dicho componente. Los productos más alergénicos son los antibióticos (neomicina y estreptomycin), las proteínas del huevo y las gelatinas (triple viral y varicela); otro menos alergénico es la levadura (hepatitis B), así como también existen reacciones realmente excepcionales al látex. Las personas con antecedente de una reacción anafiláctica a uno de estos componentes debe ser valorada por un alergólogo. El riesgo de anafilaxia después de la aplicación de una vacuna es muy bajo, por ejemplo, luego de recibir la vacuna inactivada contra la influenza es de 1,4 por millón o, la antineumocócica polisacárida, de 2,5 por millón. Sin embargo, con las nuevas vacunas de ARNm para el SARS CoV2/ COVID-19, se están reportando reacciones anafilácticas que no fueron observadas durante los ensayos clínicos, atribuidas a los componentes de polietilenglicol y polisorbato y, a la fecha, en proporción de 4,5 casos por millón de vacunas aplicadas para EE. UU.

Las reacciones alérgicas tardías causadas por alérgenos dentro de los contenidos de algunas vacunas pueden generar reacciones de hipersensibilidad como el conservante utilizado para prevenir la contaminación bacteriana o fúngica, el timerosal, que causa reacciones alérgicas temporales y locales de tipo inflamatorio en el sitio de la inyección, pero NO autismo; el adyuvante aluminio, que incrementa la inmunogenicidad del biológico y que en ocasiones puede causar abscesos estériles o nódulos persistentes en el sitio de la inyección de ciertas vacunas inactivadas; y algunos agentes antimicrobianos presentes en mínimas cantidades, tales como estreptomycin, neomicina o polimixina B.

Contraindicaciones temporales

1. Edad de administración. La edad de administración puede ser una contraindicación. Por ejemplo, no se aconseja administrar la vacuna triple viral antes de los doce meses de vida porque puede interferir con los anticuerpos maternos y no induce una respuesta inmunológica completa, aunque en situaciones epidémicas por brotes de sarampión se puede utilizar a partir de los seis meses (dosis cero) y posteriormente deberá aplicarse la dosis rutinaria al cumplir los doce meses. La vacuna contra la hepatitis A se administra a partir de los doce meses, pero, al igual que la triple viral, se puede emplear a partir de los seis meses en caso de viajes a lugares de riesgo, dosis que tampoco se debe tener en cuenta y que debe ser repetida desde los doce meses. La vacuna contra la influenza solo se puede administrar a partir de los seis meses y los componentes de alta carga antigénica de difteria y tosferina (D y P) solo se pueden poner hasta los siete años.

2. Embarazo. Todas las vacunas de virus vivos y las vacunas replicativas están contraindicadas por el riesgo potencial de provocar lesiones en el desarrollo del feto. Eventualmente se han utilizado vacunas vivas atenuadas en gestantes de manera inadvertida o por motivos epidemiológicos. Cuando la probabilidad de adquirir la

Tabla 1. Reacciones alérgicas de tipo inmediato.

Componente	Vacunas	Recomendaciones en pacientes con alergia a algún componente
Proteínas del huevo	Sarampión/paperas/rubéola	No requiere consulta por alergia
	Influenza	Reacción alérgica débil: aplicar con precaución Reacción anafiláctica: requiere valoración previa por alergia
	Fiebre amarilla (tiene mayor cantidad de proteína de huevo)	Requiere valoración previa por alergia
	Rabia	No requiere consulta por alergia
Gelatina	Sarampión/paperas/rubéola Varicela/zóster Fiebre amarilla Influenza	Antecedente de alergia alimentaria conocida a la gelatina: requiere valoración previa por alergia
Levadura	Hepatitis B y virus del papiloma humano	Alergia conocida a la levadura: requiere valoración previa por alergia
Látex	Tapones de viales de vacunas o émbolos de jeringas	Alergia conocida al látex: requiere valoración previa por alergia

Adaptado de: Lombardo-Aburto E. Acta Pediatr Mex. 2019;40(6):358-362.

enfermedad es alta o cuando las consecuencias de la infección de la embarazada o del feto pueden ser graves, los beneficios generalmente superan a los riesgos y se podría considerar el uso de biológicos (fiebre amarilla) en situaciones especiales, ponderando rigurosamente el balance riesgo/beneficio. En general, las vacunas inactivadas se pueden aplicar durante la gestación, no obstante, si no existen estudios que ratifiquen el perfil de seguridad de algunas de ellas, se debe partir del principio de que no son replicativas y de que no hay evidencia de daño al feto cuando este tipo de vacunas se usa en embarazadas. Las vacunas indicadas con fuerte evidencia a favor de su uso durante el embarazo son la vacuna contra la difteria, tétanos y tosferina (Tdap), que se aplica desde la semana veinte de gestación, idealmente en la semana 26 del embarazo, y que busca proteger de la tosferina al recién nacido y al lactante como estrategia primaria de prevención, y la vacuna contra la influenza, que debe administrarse en cuanto empiece la campaña cada año y que es recomendada por la OMS independientemente de las semanas de gestación si la gestante tiene

factores de riesgo para enfermedad severa. En algunos países, se utiliza la vacuna contra la influenza luego del período de embriogénesis, es decir, para el segundo trimestre del embarazo.

3. Inmunodeficiencias. En los individuos con inmunodeficiencias congénitas (combinada severa e inmunodeficiencia celular) o inmunodeficiencias severas, las vacunas vivas atenuadas contra la polio oral (OPV), triple viral (MMR), varicela y fiebre amarilla están contraindicadas de manera permanente debido a que la inmunodeficiencia puede provocar enfermedad de presentación grave en estos pacientes. El grado y tipo de inmunocompromiso deben ser evaluados para decidir la inmunización con vacunas vivas atenuadas. Se debe consultar con los médicos tratantes y las guías nacionales e internacionales para sopesar los riesgos de administrar una vacuna con los beneficios de protección frente a una enfermedad, pues las consecuencias podrían ser más serias debido a la potencial replicación no controlada del virus o la bacteria vacunal.

Un ejemplo de ciertas situaciones de inmunodeficiencia es el caso de los niños con VIH/sida, en quienes se podría administrar la vacuna triple viral y la antivariélica según sus recuentos de niveles de linfocitos. En estos pacientes está contraindicada de forma permanente la vacuna contra la polio oral (OPV). El resto de las vacunas pueden ser administradas, pero si los pacientes no están adecuadamente controlados o no tienen adherencia a su tratamiento de base, suelen inducir escaso estímulo de la respuesta inmunológica, por lo que la aplicación de dosis extras podría ser conveniente y eventualmente podría considerarse. A los niños sanos que conviven con personas inmunodeprimidas no se les debe suministrar la vacuna contra la polio oral (OPV), pero sí se les debe aplicar la vacuna contra la polio inactivada (IPV). Además, si pueden, deben recibir todas las vacunas del calendario correspondientes con su edad, incluidas las de virus vivos, como triple viral (sarampión, rubéola o parotiditis), varicela y rotavirus, así mismo han de vacunarse anualmente frente a la influenza si tienen al menos seis meses de edad. El tratamiento con esteroides es una contraindicación relativa y temporal, dependiendo de la dosis y el tiempo (corticoterapias prolongadas).

4. Enfermedad aguda. Por un principio de precaución, las vacunas no deben ser administradas en el curso de infecciones agudas moderadas y graves, pero solo mientras dure esta situación. Están igualmente contraindicadas mientras dure cualquier situación de enfermedad aguda como fiebre muy elevada, crisis asmática y cardiopatía o nefropatía descompensadas.

Precauciones

- Para el componente de la tosferina hoy se consideran precauciones las enfermedades neurológicas inestables mientras dure la inestabilidad.
- En caso de historia de síndrome de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de una vacuna, la conveniencia de administrar una dosis posterior de dicha vacuna debe ser examinada con precaución.

- En las personas con enfermedades crónicas e inmunodeprimidas y aquellas que reciben tratamientos con productos biológicos, la inmunización debe ser estudiada caso a caso, considerando el riesgo/beneficio y las circunstancias individuales, sobre todo para el uso de las vacunas vivas atenuadas.
- La alergia al huevo no es inconveniente para la vacunación con la vacuna triple viral, tampoco en el caso de la vacunación contra la influenza, que en ambos casos pueden llevarse a cabo en los centros de vacunación con las precauciones y cuidados habituales.
- Si existe el antecedente de administración de productos hematológicos e inmunoglobulinas, la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados (MMR o varicela) debe aplazarse al menos doce semanas hasta que haya bajado la concentración de anticuerpos pasivos.

Falsas contraindicaciones

Una contraindicación errónea es cualquier circunstancia o creencia con respecto a las vacunas que sea inadecuadamente considerada como contraindicación para su aplicación. Conocer las indicaciones de vacunar adquiere incluso más importancia para reconocer las falsas contraindicaciones. El desconocimiento, el miedo o la interpretación incorrecta conduce a contraindicar injustificadamente la vacunación en pediatría. Se debe luchar contra las falsas contraindicaciones para evitar perder oportunidades de vacunación en los niños que no tienen completas sus inmunizaciones.

1. Las enfermedades infecciosas benignas o moderadas con o sin fiebre, como diarreas leves, y las infecciones de las vías respiratorias superiores, incluidas la coriza, el catarro o el resfriado común, no incrementan los efectos adversos ni prolongan los síntomas de la enfermedad que se padece ni modifican la respuesta inmunitaria frente a la vacuna.
2. Los niños pretérmino deben ser vacunados a la misma edad cronológica que los niños a término, incluida la hepatitis B.
3. Los niños cuyas madres estén embarazadas o lactando pueden recibir vacunas. En el caso de la madre que amamanta, la excepción sería la vacunación contra la fiebre amarilla.
4. No hay riesgo alguno de vacunar a un paciente que haya padecido la enfermedad que se busca inmunizar con la vacuna. El único efecto es el aumento o refuerzo de la inmunidad adquirida de forma natural.
5. Los pacientes con diagnóstico de epilepsia en situación estable y aquellos que hayan presentado convulsiones febriles pueden ser vacunados sin riesgos.
6. Los antibióticos no son contraindicación para las vacunas, a excepción de la vacuna antitifoidea oral, no registrada en los países latinoamericanos.

7. La aplicación parenteral de extractos de sensibilizantes frente a un alérgeno tampoco es contraindicación para administrar una vacuna y solo se debe considerar la precaución de aplicar los productos en miembros distintos.

8. El niño hospitalizado puede recibir las vacunas que precise antes del egreso de su internación.

9. Las alergias no anafilácticas —a medicamentos o antibióticos, alimentarias, etc.— a algún componente de la vacuna no constituyen una contraindicación de su aplicación.

10. La historia familiar de reacciones adversas a las vacunas o de alergia a algún componente de las vacunas tampoco contraindica la vacunación.

11. Niños que hubieran tenido contacto reciente con pacientes y patologías infecciosas.

12. Enfermedad neurológica conocida, resuelta y estabilizada.

13. No está contraindicada ninguna vacuna en caso de esplenectomía. Estos pacientes han perdido la actividad fagocítica por el sistema mononuclear ausente, así como la producción de anticuerpos, de manera que la susceptibilidad frente a microorganismos capsulados como el neumococo, el meningococo y *Haemophilus influenzae*, que podrían producir enfermedad diseminada y mortal, está aumentada, por lo que requieren ser vacunados para evitar infecciones por estas bacterias, idealmente antes de la esplenectomía.

14. Enfermedades metabólicas, como la diabetes, e infecciosas, como la tuberculosis. En estos pacientes, las vacunas son bien toleradas y eficaces, y no existen contraindicaciones.

15. En otras enfermedades crónicas como asma, desnutrición, neumopatías recurrentes o afecciones neurológicas no evolutivas, así como síndrome de Down, las vacunas no solo no están contraindicadas, sino que además su indicación es más perentoria que en las personas sanas.

16. No hay contraindicación para ninguna vacuna, incluyendo las vacunas vivas atenuadas, cuando se ha aplicado profilaxis de virus sincitial respiratorio (VSR) con anticuerpos monoclonales (palivizumab).

Otras contraindicaciones y precauciones específicas a cada vacuna

Vacuna contra la tosferina

Contraindicaciones absolutas

- Encefalopatía aguda: en caso de convulsiones repetidas, alteración de la conciencia o signos neurológicos focales en los siete días siguientes a la aplicación de la vacuna con *pertussis*, las dosis siguientes de la vacuna contra la tosferina están contraindicadas, incluidas las vacunas de *pertussis* acelulares.

- Convulsiones con o sin fiebre en los tres días siguientes a la vacuna, fiebre superior a 40,5 °C, llanto persistente e inconsolable de más de tres horas de duración y síndrome de hipotonía e hiporrespuesta en las primeras 48 horas tras la vacunación.
- Reacción anafiláctica grave inmediata.
- Desórdenes neurológicos progresivos que incluyan epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva.

En estos casos, se recomienda evaluar la aplicación de la vacuna de toxoide diftérico, tetánico y *pertussis* acelular (DTPa).

Precauciones

No son contraindicaciones para la administración de DTPw/DTPa:

- Fiebre de 40,5 °C tras dosis previa de DTPw/DTPa.
- Historia familiar de convulsiones, especialmente si han sido facilitadas por fiebre.
- Historia familiar de muerte súbita del lactante.
- Historia familiar de algún efecto adverso tras la administración de DTPw/DTPa.
- La decisión de cómo y cuándo utilizar vacunas DTPw/DTPa en los niños en quienes se sospecha enfermedad neurológica, o en quienes ya está diagnosticada, se decidirá de forma individual analizando cada caso.
- No administrar DTP/DaPT a los menores de seis meses.

Vacuna oral contra la poliomielitis

Contraindicaciones absolutas

- Infección por VIH/sida o contacto familiar de una persona infectada por VIH.
- Inmunodeficiencias congénitas (combinada severa e inmunodeficiencia celular).
- Inmunodeficiencia adquirida, secundaria a las siguientes situaciones: hemopatía, tumor sólido o líquido, terapia inmunosupresora por enfermedades autoinmunes o trasplantes y tratamiento prolongado o a altas dosis de esteroides.
- Embarazo.

No son contraindicaciones

- Lactancia materna.
- Tratamiento con antibióticos.
- Diarrea aguda o enfermedad respiratoria de las vías superiores leves.

Vacuna inactivada oral contra la poliomielitis IPV

Contraindicaciones absolutas

- Reacción anafiláctica a la neomicina, estreptomicina o polimixina B.

Precauciones

- Embarazo.

Triple viral (MMR)

Contraindicaciones absolutas

- Reacción anafiláctica a la neomicina.
- Embarazo.
- Inmunodeficiencias congénitas (combinada severa e inmunodeficiencia celular).
- Inmunodeficiencia adquirida, secundaria a hemopatía, tumor sólido o líquido, terapia inmunosupresora por enfermedades autoinmunes o trasplantes y tratamiento prolongado o a altas dosis de esteroides (la contraindicación puede ser temporal).

Precauciones

- Haber recibido inmunoglobulina humana entre los tres y once meses previos, dependiendo del producto y la dosis.
- Trombocitopenia.
- Historia de púrpura trombocitopénica (PTI).

No son contraindicaciones

- Resultado positivo a la prueba de Mantoux.
- La MMR puede disminuir la respuesta celular a la tuberculina; la prueba de Mantoux se puede hacer al mismo tiempo de la vacunación o entre cuatro a seis semanas después.

Vacunas Hib

- La vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b no se debe administrar en los niños menores de seis semanas.
- No tienen contraindicaciones absolutas.

Vacuna contra la hepatitis B (HB)

Contraindicaciones absolutas

- Reacción anafiláctica a las levaduras.

Precauciones

- Prematuridad extrema (masa muscular baja).

No son contraindicaciones

- Embarazo.
- Enfermedad autoinmune (LES, AR).

Vacuna contra la varicela

Contraindicaciones absolutas

- Reacciones anafilácticas a la neomicina o gelatina.
- Infección por VIH en fase de inmunodepresión severa.
- Inmunodeficiencia celular.
- Embarazo.
- Inmunodeficiencia adquirida, secundaria a hemopatía, tumor sólido o líquido, terapia inmunosupresora por enfermedades autoinmunes o trasplantes y tratamiento prolongado o a altas dosis de esteroides (la contraindicación puede ser temporal).

Precauciones

- Administración de inmunoglobulinas —plasma o sangre— tres a cinco meses previos, excepto si han sido glóbulos rojos lavados.
- La inmunoglobulina intravenosa contra la varicela-zóster debe administrarse tres semanas después de la vacunación contra la varicela, salvo riesgo/beneficio al usarla.
- En caso de historia familiar de inmunodeficiencias, esperar hasta tener confirmación del estado inmunitario del niño para administrar la vacuna contra la varicela.

No son contraindicaciones

- Contacto intrafamiliar con VIH.
- Contacto intrafamiliar con inmunodeficiencia.
- Infección por VIH asintomática o leve sintomática con recuentos de CD4 adecuados según edad (promedio 25 %).
- Inmunodeficiencia humoral.

Vacuna contra la hepatitis A

Contraindicaciones absolutas

- Reacción anafiláctica al fenoxietanol o al hidróxido de aluminio.

Precauciones

- Embarazo (según el riesgo/beneficio, pues es inactivada).

Vacuna contra la influenza

Contraindicaciones absolutas

- Reacción anafiláctica al huevo.

Precauciones

- Síndrome de Guillain-Barré en las seis semanas posteriores a la administración de la vacuna.

No son contraindicaciones

- Reacción alérgica no severa al látex o al timerosal.

Vacuna contra el rotavirus

Contraindicaciones absolutas

- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Antecedente de invaginación intestinal.

Causas que condicionan oportunidades perdidas para vacunar

Actitud del personal de salud

- No detectar la necesidad de vacunar.
- No ofrecer la vacuna.
- Desconocer las vacunas y el esquema.
- NO aclarar la fecha de la próxima vacuna.
- NO preguntar por el esquema de vacunación en la sala de espera.
- Inicio tardío de la vacunación.
- NO presentar la cartilla de vacunación.
- NO administrar varias vacunas simultáneamente.
- No aprovechar la hospitalización o las citas de control de las enfermedades crónicas.

Falsas contraindicaciones (ver atrás)

Logística y organización

- Abastecimiento y distribución de los insumos.
- Horarios limitados.
- Tiempo de espera prolongado.
- Temor al desperdicio de la vacuna multidosis.
- Costo.

Actitud de la población

- Olvido de la cartilla de vacunación.
- Falta de interés de los padres.
- Temor al supuesto daño producido por las vacunas.
- Movimientos antivacunas y anticiencias.
- Creencias culturales.
- Área geográfica.

El pediatra, el médico general y la enfermera deben conocer las indicaciones, precauciones y contraindicaciones de las vacunas para evitar riesgos y esquemas atrasados. El desconocimiento en la administración de las vacunas puede aumentar más el riesgo de efectos adversos o complicaciones que la propia vacuna. Es por esto que la educación continua y permanente del talento humano en salud encargado de la vacunación es fundamental para conseguir que la inmunización sea adecuada, recordando que mantener altas coberturas de vacunación para evitar el riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles debe ser el objetivo esencial de los programas de vacunación.

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Vaccine Recommendations and Guidelines. Comprehensive recommendations and guidelines [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Contraindications and precautions; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015.

Comité Asesor de Vacunas (CAV). Área de familias [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría (AEP). Efectos secundarios de las vacunas; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/efectos-secundarios-de-las-vacunas>

Forsyth K, Plotkin S, Tan T, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1475-e1482.

Gee J, Marquez P, Su J, et al. First month of COVID-19 vaccine safety monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(8):283-288.

Lombardo-Aburto E. Falsas contraindicaciones de las vacunas. *Acta Pediatr Mex*. 2019;40(6):358-362.

Ministerio de Salud de Colombia. Organización Panamericana de la Salud. Manual técnico administrativo del PAI Tomo 5. Bogotá: Ministerio de Salud y de Protección Social; 2015.

Organización Panamericana de la Salud. Manual para la vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021.

Organización Panamericana de la Salud. Comunicación sobre vacunación segura: orientaciones para apoyar al personal de salud en la comunicación con madres, padres, cuidadores y pacientes [Internet]. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021; [Consultado el 29 de abril del 2021]. 64p. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53014>

Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncé A, et al. Vacunación integral en la embarazada. *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57(2):88-95.

World Health Organization. Module 3: Adverse event following immunization (AEFI). Classification of AEFIs. En: Vaccine safety basics e-learning course [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <https://vaccine-safety-training.org/classification-of-aefis.html>

World Health Organization. Vaccine safety and false contraindications to vaccination: Training manual [Internet]. Copenhagen: World Health Organization; 2017; [Consultado el 29 de abril del 2021]. 112p. Disponible en: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf

REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS Y FARMACOVIGILANCIA

ABIEL HOMERO MASCAREÑAS DE LOS SANTOS
JOSÉ IVÁN CASTILLO BEJARANO
DENISSE NATALIE VAQUERA APARICIO

Introducción

Las vacunas son la mejor estrategia de salud pública en términos de disminución de enfermedades infecciosas con alta morbilidad y mortalidad. Aunque tienen como objetivo conseguir una protección que beneficie al paciente, pueden ocasionar reacciones adversas, por lo que es importante que el personal de la salud involucrado en la aplicación de las vacunas conozca cuáles son las posibles reacciones adversas, en qué momento se presentan, qué gravedad tienen y cómo se debe actuar. La seguridad de una vacuna se estudia desde su desarrollo y evaluación *in vitro* en el laboratorio e incluso se mantiene durante la vigilancia poscomercialización para modificar las fichas técnicas. En este capítulo se hará un breve resumen de las reacciones adversas a las vacunas y la farmacovigilancia. Para el estudio más detallado, se remite al lector al capítulo correspondiente a cada vacuna, donde se recogen las reacciones adversas específicas de cada una de ellas.

Definición y clasificación

Se define a los eventos supuestamente atribuibles a las vacunación o inmunización (ESAVI) como cualquier evento que ocurra posterior a la aplicación de una vacuna, aunque no sea necesariamente la causa. Se clasifican en ESAVI graves si causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida, requieren hospitalización y causan invalidez o malformaciones en el recién nacido o ESAVI no graves si no cumplen con los criterios previamente mencionados.

Para la OMS, las reacciones adversas a las vacunas se dividen en cinco categorías: 1) Reacciones inducidas por la vacunación, que obedecen a una o más propiedades inherentes de la vacuna (p. ej. edema extenso de una extremidad posterior a la aplicación de DTP); 2) Reacciones relacionadas a defectos en la calidad de la vacuna, que se producen cuando ocurren fallas en la calidad de uno o más componentes e incluyen la administración del producto proporcionado por el fabricante (p. ej. una falla del fabricante para inactivar al virus causante de la poliomielitis en un lote); 3) Reacciones relacionadas a la inmunización, que se relacionan con un manejo inapropiado de la aplicación o prescripción, por lo tanto, son eventos prevenibles (p. ej. la transmisión de una infección por una contaminación de un vial multidosis); 4) Reacciones relacionadas a la ansiedad o miedo a la aplicación de una vacuna (p. ej. el síncope posterior a la aplicación de la vacuna de VPH en un adolescente); 5) Eventos coincidentes, originados por causas externas a los escenarios previos, que generalmente son reflejo de una alteración de la salud que coincide con problemas en la comunidad.

Reacciones relacionadas a la producción y defectos en la calidad de las vacunas

Dentro de este tipo de reacciones se engloban las respuestas inherentes a las propiedades de la vacuna, aunque el proceso de preparación, manejo y administración sea el adecuado. Estas reacciones adversas, de acuerdo con la OMS, se pueden clasificar en reacciones leves o graves. Las reacciones leves se subclasifican en reacciones locales, que incluyen edema, dolor y eritema en el sitio de aplicación, o sistémicas, que incluyen fiebre, malestar general, dolor muscular, cefalea e hiporexia. En cuanto a las reacciones de tipo leve, ocasionan daño menor, se presentan usualmente dentro de las primeras 24 a 48 horas posteriores a la aplicación del biológico —excepto el exantema ocasionado por la vacuna contra el sarampión, que se puede presentar hasta doce días después— y resuelven por lo general dentro de las primeras 48 horas. Las reacciones leves se producen por una reacción inmunológica contra alguno de los antígenos que se encuentran en la vacuna o se pueden producir como reacción a componentes, por ejemplo, adyuvantes o conservantes. La frecuencia de las reacciones locales varía de acuerdo con la vacuna aplicada (Tabla 1).

A diferencia de las reacciones locales, las reacciones graves pueden generar incapacidad y poner en riesgo la vida. Dentro de las reacciones sistémicas se encuentran las crisis convulsivas y las reacciones alérgicas relacionadas con alguno de los componentes de la vacuna. Aunque los episodios de anafilaxia se consideran potencialmente mortales, se pueden tratar y sus efectos adversos a largo plazo se pueden evitar. La presencia de reacciones graves varía de acuerdo con la vacuna aplicada y se pueden presentar hasta 30 días después de la recepción de la dosis (Tabla 2).

Tabla 1. Reacciones locales y sistémicas relacionadas a las vacunas.

Vacuna	Reacciones locales	Reacciones sistémicas	
	Dolor, eritema y edema en el sitio de aplicación	Fiebre	Irritabilidad, malestar general y síntomas sistémicos
BCG ¹	90-95 %	-	-
Hepatitis B	Adultos – 15 % Niños – 5 %	1-6 %	-
Hib	5-15 %	2-10 %	-
MMR	10 %	5-15 %	-
OPV	0 %	<1 %	<1 % ²
DTP ³	Hasta 50 %	Hasta 50 %	Hasta 55 %
Conjugada contra neumococo ⁴	20 %	20 %	20 %
Tdap	10 %	10 %	25 %
Tratamiento	Aplicar compresas frías en el sitio de aplicación ⁵	Aplicar compresas frías Aumentar la ingesta de líquidos Paracetamol	Aumentar la ingesta de líquidos

1 La frecuencia de reacciones locales puede variar de una cepa a otra y del número de antígenos viables en la vacuna.

2 Diarrea, cefalea y mialgias.

3 La frecuencia de reacciones es mayor en comparación con la vacuna acelular de *B. pertussis*.

4 Tomado de: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>

5 La frecuencia de reacciones aumenta de forma lineal con la aplicación de refuerzos de la vacuna.

Modificada de: World Health Organization, Vaccine safety basics course. Module 3: Adverse events following immunization (AEFIs).

Tabla 2. Reacciones graves asociadas a vacunas.

Vacuna	Reacción ^a	Tiempo para la presentación	Frecuencia por dosis
BCG	BCG diseminada	1-12 meses	0,19-1,56 /1.000.000
OPV	Poliomielitis asociada a la vacunas ^b	4-30 días	2-4/1.000.000
DTP	Llanto prolongado y crisis convulsivas ^c	0-24 horas	<1/100
Sarampión	Crisis convulsivas febriles Trombocitopenia Anafilaxia	6-12 días 15-35 días 1 hora	1/3.000 1/30.000 1/100.000

a Las reacciones no ocurren si se encuentra previamente inmunizado.

b El riesgo de poliomiелitis asociada a la vacuna es mayor con la primera dosis (1/750.000 en la primera dosis en comparación con 1/5.000.000 en las dosis subsecuentes) y en adultos e inmunocomprometidos.

c El riesgo de presentar una crisis convulsiva depende de la edad, es más frecuente en menores de 4 meses. A partir de los 6 años es poco frecuente.

Tomada de: World Health Organization, Vaccine safety basics course. Module 3: Adverse events following immunization (AEFIs).

Reacciones relacionadas con errores en la inmunización

Los errores relacionados con la inmunización se definen como dos o más casos relacionados en tiempo, espacio o administración de una vacuna. Estos casos se suelen encontrar dentro de un área geográfica determinada o una institución de salud y son consecuencia de las fallas durante la preparación, el manejo, el almacenamiento y la administración del biológico. Entre los tipos de errores previamente mencionados, los relacionados a los programas de inmunización son errores prevenibles, por lo que su identificación y corrección toma una relevancia decisiva. Algunos ejemplos de este tipo de errores se pueden revisar en la Tabla 3.

Reacciones relacionadas a la ansiedad de una inmunización

Este tipo de reacción puede darse como resultado de la aplicación de cualquier tipo de vacuna. Estas reacciones no se asocian a la vacuna, sino al miedo de su inyección. Dentro de los cuatro tipos más comunes se encuentran: 1) Síncope: se presenta a edades avanzadas y no requiere tratamiento; 2) Hiperventilación: ocurre como resultado de la ansiedad por una inmunización; 3) Vómito: sucede con mayor frecuencia en los niños pequeños; y 4) Crisis convulsivas relacionadas a la ansiedad por la aplicación.

Tabla 3. Ejemplos de errores relacionados a la inmunización.

Error en la inmunización	Posible efecto relacionado
Aplicación de inyecciones no estériles • Reutilizar material punzocortante desechable. • Esterilización inapropiada. • Vacuna o diluyente contaminados.	• Reacciones locales leves • Sepsis • Síndrome de choque tóxico • Hepatitis B, VIH • Muerte
Errores en la reconstitución de una vacuna • Agitación inadecuada. • Reconstitución con un diluyente erróneo. • Reemplazo del diluyente. • Reutilizar una vacuna reconstituida en sesiones posteriores.	• Absceso local • Efecto del fármaco, p. ej. hipoglucemia por insulina • Síndrome de choque tóxico • Muerte
Aplicación en un lugar erróneo • Aplicación de BCG de forma subcutánea. • DTP muy superficial. • Inyección en glúteos.	• Reacciones o absceso locales • Reacciones o absceso locales • Lesión en el nervio ciático
Transporte o almacenamiento incorrectos • Congelación de la vacuna durante el transporte. • Falla en la red de frío.	• Aumento de una reacción local asociada a la vacuna congelada • Vacuna no efectiva¹
Caso omiso de las contraindicaciones • Contraindicaciones temporales o permanentes ignoradas por el personal de la salud.	• Reacción adversa prevenible

¹ La pérdida de efectividad de una vacuna no es un evento adverso, sino una falla de la vacuna.

Tomada de: World Health Organization, Vaccine safety basics course. Module 3: Adverse events following immunization (AEFIs).

Eventos coincidentes con la vacunación

Los eventos coincidentes con la vacunación no se relacionan con la administración de la vacuna. Algunos ejemplos de este tipo incluyen enfermedades virales que se presentan después de la aplicación de la vacuna contra la influenza o condiciones neurológicas congénitas que debutan posterior a la aplicación de una vacuna. De acuerdo con datos publicados por la OMS, en Australia se describen once muertes por año coincidentes con la aplicación de una vacuna. Eventos de este tipo requieren una investigación inmediata y una respuesta a la comunidad que asegure la confianza en la vacunación.

Reacciones idiosincrásicas

Son reacciones a la vacunación para las que no existe una explicación conocida. La reacción de hipotonía tras la administración de la vacuna DTP es un ejemplo.

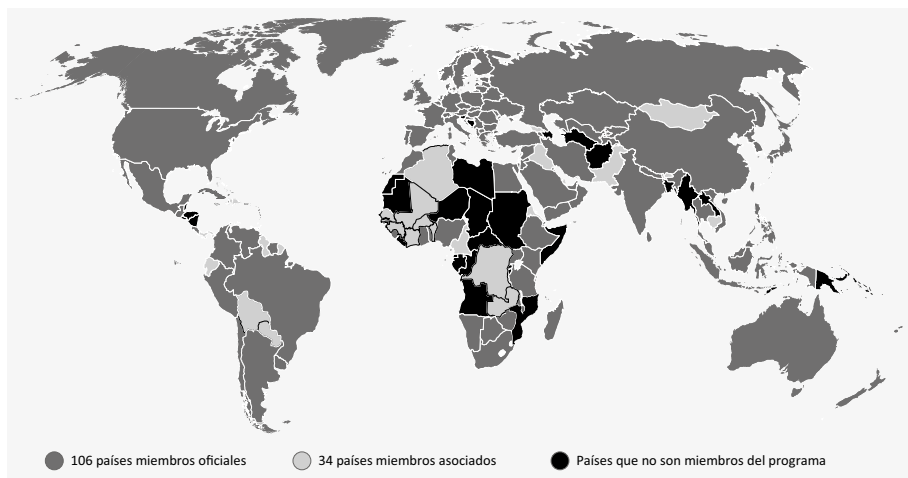
Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la ciencia y actividad relacionada con la detección, evaluación, entendimiento, respuesta y prevención de las reacciones adversas relacionadas a medicamentos y de otros problemas potencialmente vinculados con los fármacos, además de las reacciones adversas relacionadas con las vacunas. Los objetivos principales de la farmacovigilancia son: 1) Mejorar el cuidado de los pacientes a través del aseguramiento de la calidad de los fármacos utilizados en la práctica médica, incluyendo a las vacunas; 2) Mejorar la salud pública mediante el aseguramiento de la calidad de todos los medicamentos; 3) Contribuir al beneficio y la eficacia de los medicamentos; 4) Fomentar el uso racional de los medicamentos; y 5) Promover la educación y el entrenamiento clínico en farmacovigilancia.

El programa internacional para el monitoreo de fármacos de la OMS se estableció en 1968 como respuesta al fenómeno de malformaciones congénitas relacionadas con el uso de la talidomida. Actualmente, los centros de farmacovigilancia se establecen como entidades al servicio de las autoridades regulatorias nacionales. Estos centros recolectan la información relacionada con todo el proceso de farmacovigilancia para la estandarización de los programas. Hasta la fecha, 140 países están vinculados al programa de la OMS (Figura 1).

Se entiende como reacción adversa a medicamento (RAE) a cualquier respuesta a un fármaco que sea perjudicial e involuntaria y que ocurra tras la administración de cualquier dosis utilizada como profilaxis, diagnóstico o tratamiento, excluyendo la no consecución del pronóstico deseado. Para caracterizar una RAE, la respuesta al fármaco debe ser nociva y no deseada, se debe producir cuando el medicamento se administra en una dosis usual, con fines profilácticos, de diagnóstico o tratamiento e implica una relación causal con el medicamento. En contraste, un efecto adverso (EA) se trata de un hecho concreto no deseado experimentado por el paciente, en general o en el contexto de su enfermedad, que puede o no estar causado por el medicamento.

Figura 1. Países que forman parte del programa de farmacovigilancia de la OMS.



Tomada de: World Health Organization, Vaccine safety basics e-learning course. Module 3: Adverse events following immunization (AEFIs).

La farmacovigilancia relacionada a vacunas se define como la ciencia y la actividad que detecta, evalúa y comunica las reacciones adversas desencadenadas por las vacunas con el fin de prevenir sus efectos. Al igual que la farmacovigilancia de los medicamentos, esta actividad tiene como objetivo detectar las reacciones adversas de forma temprana para producir una evaluación de riesgo y una respuesta oportuna para el problema. La farmacovigilancia de las vacunas se constituye de tres etapas críticas: 1) La detección temprana de signos; 2) El desarrollo de una hipótesis de causalidad; y 3) La comprobación de la hipótesis. Las dudas en la población con respecto a la seguridad de las vacunas y los protocolos de inmunización pueden llegar a ser graves, por lo que necesitamos mejorar la calidad de la comunicación sobre su seguridad y los beneficios que conlleva aceptar la vacunación de forma universal.

Bibliografía

Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization. Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000; [consultado el 29 de abril del 2021]. 112p. WHO/V&B/00.36. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66675/1/WHO_V-B_00.36_eng.pdf

Centers for Disease Control and Prevention. ACIP vaccine recommendations and guidelines [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Comprehensive recommendations and guidelines; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases [Internet]. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 13th Ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2019; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Chapter 2 General recommendations on immunization. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precaution. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 1996;45(RR-12):1-35.

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & immunizations. Basics and common questions [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Possible side-effects from vaccines; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>

World Health Organization. Module 5. Global capacity building and harmonized building tools. Brighton Collaboration: setting standards in vaccine safety En: Vaccine safety basics e-learning course [Internet]. Geneva: World Health Organization; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/brighton-collaboration.html>

World Health Organization. Module 3: Adverse events following immunization (AEFIs). Overview and outcomes. En: Vaccine safety basics e-learning course. Geneva: World Health Organization; [Consultado el 29 de abril del 2021]. Disponible en: <http://vaccine-safety-training.org/overview-and-outcomes-3.html>

CAPÍTULO 7

PROFILAXIS POSEXPOSICIÓN E INMUNIZACIÓN PASIVA

SILVIA E. GONZÁLEZ AYALA

Introducción

La profilaxis posexposición y la inmunización pasiva se plantean en situaciones emergentes y están limitadas a algunos agentes causales; la primera, para prevenir el desarrollo de la infección y la segunda, con el mismo fin o como componente del tratamiento específico.

Profilaxis posexposición

Está indicada en convivientes y contactos susceptibles en el contexto del control de foco de las enfermedades para las que se dispone de profilaxis activa o pasiva con o sin quimioprofilaxis.

- Sarampión. La profilaxis activa con la vacuna doble o triple viral está indicada en los mayores de seis meses para iniciar o completar su esquema, y la pasiva con gammaglobulina polivalente está limitada a los menores de seis meses, gestantes y huéspedes inmunocomprometidos.
- Rubéola. La profilaxis activa con la vacuna doble o triple viral tiene indicación en los mayores de seis meses para iniciar o completar el calendario vacunal.
- Parotiditis. La profilaxis activa con la vacuna triple viral se recomienda en los mayores de seis meses para iniciar o completar el esquema de vacunación. En situación de brote en comunidades semicerradas, aunque el niño o adolescente tenga su esquema de vacunación completo, se recomienda aplicar una tercera dosis.
- Hepatitis A. La profilaxis activa con la vacuna de hepatitis A está indicada en los mayores de doce meses. La prevención pasiva con gammaglobulina polivalente está indicada en los menores de doce meses y los huéspedes inmunocomprometidos con determinación de IgG específica negativa.

- Tos convulsa o coqueluche. La profilaxis activa con la vacuna con componente *pertussis* está indicada para iniciar o completar el esquema por edad con quimioprofilaxis con azitromicina durante cinco días, claritromicina por siete días o eritromicina durante catorce días por vía oral.
- Tétanos. La profilaxis activa con la vacuna con componente toxoide tetánico está indicada para iniciar o completar el esquema por edad. La profilaxis pasiva con gammaglobulina antitetánica sólo está indicada ante herida tetanígena en niños o adolescentes con menos de tres dosis de la vacuna.
- Difteria. La profilaxis activa con la vacuna con componente toxoide diftérico está indicada para iniciar o completar el esquema según la edad con quimioprofilaxis con eritromicina por vía oral durante siete a diez días o una dosis de penicilina G benzatínica por vía intramuscular.
- Enfermedad por *Haemophilus influenzae* b. La profilaxis activa con la vacuna con componente *H. influenzae* B conjugada está recomendada para iniciar o completar el esquema por edad en los menores de cinco años con quimioprofilaxis con rifampicina durante dos o cuatro días, según la dosificación.
- Hepatitis B. La profilaxis activa con la vacuna con componente HBsAg está indicada para iniciar o completar el esquema por edad. En algunas situaciones, tiene indicación el uso de gammaglobulina específica (apartado correspondiente).
- Varicela. La profilaxis activa con vacuna está indicada para iniciar o completar el esquema por edad. El uso de la gammaglobulina específica tiene indicaciones limitadas (apartado correspondiente).
- Influenza. El uso de la vacuna influenza trivalente está indicado en los mayores de seis meses y el de la vacuna tetravalente, acorde a la licencia de uso por edad con quimioprofilaxis con oseltamivir o zanamivir. Con respecto a esta última, las recomendaciones varían por país, y puede considerarse para los niños o adolescentes no vacunados con alto riesgo de complicaciones por la gripe o durante las dos semanas siguientes a la vacunación.
- Enfermedad meningocócica. La profilaxis activa con la vacuna que contenga el serogrupo implicado (tetravalente conjugada o proteica *Neisseria meningitidis* B) está indicada según el calendario del país o la epidemia en curso para iniciar o completar el esquema por edad con quimioprofilaxis con rifampicina por vía oral durante 48 horas o ciprofloxacina/ceftriaxona en dosis única.
- Rabia. La indicación de profilaxis activa con la vacuna antirrábica con o sin gammaglobulina específica se evalúa según la categoría de la herida y el animal (apartado correspondiente).
- Animales ponzoñosos. La administración del suero específico está indicada (apartado correspondiente).

- Botulismo. No se recomienda el uso profiláctico del suero antibotulínico bi o trivalente en los niños o adolescentes que hayan consumido un alimento contaminado con *Clostridium botulinum* y su toxina. Debe realizarse la vigilancia clínica para el diagnóstico y tratamiento temprano.

Inmunización pasiva

Es la administración de anticuerpos elaborados por otro organismo inmunizado o hiperinmunizado, ya sea humano (homólogo) u otra especie de mamífero (heterólogo). La administración se realiza por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa según el producto. Los preparados para la inmunización pasiva disponibles en la actualidad son gammaglobulina polivalente o estándar, gammaglobulina específica (antitetánica, hepatitis B, varicela-zóster, rabia, botulismo, etc.), plasma hiperinmune (Fiebre Hemorrágica Argentina, COVID-19), suero heterólogo (difteria, botulismo, venenos animales) y anticuerpos monoclonales (virus sincicial respiratorio). La protección adecuada inmediata brindada por estos productos fundamenta su utilización, aunque su duración solo se extiende durante un breve período.

Las indicaciones de uso de la inmunoterapia pasiva son para:

- El tratamiento específico de una enfermedad
 - » Toxiinfecciosa (tétanos, difteria, botulismo).
 - » Viral huérfana (Fiebre Hemorrágica Argentina).
 - » Por mordedura de un animal ponzoñoso (serpiente, araña, escorpión).
 - » Inflamatoria multisistémica (enfermedad de Kawasaki o enfermedad similar a Kawasaki por SARS-CoV-2).
 - » Enfermedad postransplante (hepatitis B, citomegalovirus).
 - » Otras situaciones excepcionales en pediatría (carbunco, vaccinia).
- El tratamiento preventivo o profiláctico posexposición
 - » Si la ventana temporal no asegura la protección eficaz solo con la profilaxis activa (rabia, hepatitis B).
 - » Si el lactante, niño o adolescente tiene un riesgo elevado de enfermedad o complicaciones si la presentara.

- **El tratamiento de reemplazo**

- » Inmunodeficiencia congénita (agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton, agammaglobulinemia autosómica recesiva, síndrome de hiper IgM, inmunodeficiencia combinada grave por defecto del compartimento de células B o inmunodeficiencia combinada grave por defecto del compartimento de células T por varias entidades como el síndrome de Wiskott-Aldrich o el síndrome de Omenn).
- » Inmunodeficiencia adquirida (tratamiento inmunosupresor o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH).

Gammaglobulina o inmunoglobulina

La gammaglobulina se extrae a partir del plasma combinado de adultos (1.000-60.000 hemodonantes) siguiendo el método de Cohn-Oncley o el de Kistler-Nitschmann, que incluyen diversos procedimientos como la crioprecipitación, la adsorción con resinas o hidróxido de aluminio, la precipitación selectiva o el fraccionamiento con etanol (fracción II de Cohn) y la purificación o inactivación (exposición a solvente/detergente, incubación a pH 4, nanofiltración y terapia de calor).

La inmunoglobulina G obtenida de esta manera contiene los anticuerpos IgG de infecciones naturales o inducidos por vacunación en la población. Es polivalente y policlonal, con una pureza superior al 99,5 % y una distribución molecular de monómero y dímero superior al 99 %. Posee una distribución de subclases de IgG semejante a la del plasma humano normal, con cantidades mínimas de IgM e IgA, que permite la dosificación. El producto se examina para detectar anticuerpos contra antígenos en los grupos sanguíneos A y B.

La solución debe ser acuosa límpida, incolora o ligeramente amarillenta y libre de sedimento, turbidez o partículas observables. Es un medicamento pasteurizado, estéril, indoloro (neutralidad, isotonía), apirógeno, estable a cambios de pH y no se oxida. Se conserva a temperatura de heladera familiar (2-8º C) y el vencimiento es de dos años a partir de la fecha de elaboración. Es un producto de costo elevado y un recurso limitado.

- **Gammaglobulina o inmunoglobulina polivalente o estándar para uso subcutáneo**

Se puede utilizar para el tratamiento de reemplazo en niños con inmunodeficiencia primaria. Tiene la ventaja de evitar el acceso venoso y los valores pico, así como de reducir la frecuencia de los efectos adversos. Se administra con jeringa manual, mecánica o bomba y la frecuencia de la dosis es variable según indicación personalizada, en un rango de dosis diaria cada semana de por medio. El volumen máximo de infusión es 30 mL/sitio.

Las reacciones adversas son menos frecuentes que cuando se utiliza la vía intravenosa, por lo que las inmunoglobulinas polivalentes de administración subcutánea se recomiendan en los pacientes que han presentado reacciones adversas a la administración intravenosa, pero con precauciones. Utilizar otro producto o administrar diariamente una fracción de 1/30 de la dosis mensual son alternativas. Las manifestaciones locales son prurito y signos de flogosis, que involucionan en uno a dos días y ocurren durante los primeros meses de tratamiento. La reacción sistémica más frecuente es la cefalea.

- Gammaglobulina o inmunoglobulina o estándar para uso intramuscular

Se administra lentamente en el músculo deltoides o la cara anterolateral externa del muslo sin exceder los 5 mL en los adolescentes y 1-3 mL en los lactantes o niños en un sitio.

La mayor concentración sérica se alcanza a los dos a tres días posadministración.

Las indicaciones de uso para profilaxis posexposición están limitadas a

- » Susceptibles inmunocomprometidos, niños o adolescentes con hepatitis crónica y menores de doce meses expuestos a la infección por virus de la hepatitis A.
- » Recién nacido de madre con hepatitis A en las últimas dos semanas del embarazo o una semana después del parto.
- » Menores de seis meses, gestantes e inmunocomprometidos susceptibles expuestos a la infección por virus de sarampión. Si se administra antes del quinto día, se logrará evitar la enfermedad (seroprevención); después del sexto día se espera una forma atenuada (seroatenuación).

Dosis: 0,02-0,5 mL/kg (dosis máxima 15 mL).

Puede administrarse una dosis de prueba previa entre el 1 al 10 % de la dosis calculada. El profesional debe estar capacitado para el manejo y disponer del equipo para la asistencia, como oxígeno suplementario, ambú y antihistamínicos como cetirizina, fexofenadina, difenhidramina, epinefrina y adrenalina. Los efectos adversos son dolor en el sitio de inoculación (más frecuente) y, ocasionalmente, eritema, cefalea o náuseas. Las reacciones graves (anafilaxia) son raras. Su uso está contraindicado en niños o adolescentes con deficiencia selectiva de IgA (valores menores de 7 mg/dL), trombocitopenia grave o alteraciones de la coagulación. Se debe administrar con precaución si existe el antecedente de una reacción adversa.

- Gammaglobulina o inmunoglobulina o estándar para uso intravenoso

Debe ser administrada a temperatura ambiente. y en una velocidad indicada según cada preparado comercial. Se recomienda, en general, un volumen inicial de 1 mL/kg por hora durante 30 minutos para evaluar la tolerancia a la perfusión, con la opción de aumentarlo gradualmente hasta el volumen máximo indicado por el fabricante. La administración se realiza con control médico y de enfermería estricto.

Mecanismo de acción: bloqueo de los receptores Fc sobre los monocitos/macrófagos o neutrófilos, supresión de la producción y neutralización de citocinas e inhibición del complemento y los complejos inmunes.

Indicaciones de uso

- » Terapia de reemplazo en inmunodeficiencia congénita (inmunodeficiencia común variable, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o síndrome de Wiskott-Aldrich) o adquirida (inmunodeficiencia secundaria por el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o autoinmunidad, niños o adolescentes viviendo con virus de la inmunodeficiencia humana con infecciones bacterianas graves y niños o adolescentes con inmunodepresión severa, definida por un recuento de linfocitos T CD4 inferior al 15 %, expuestos al virus de sarampión).
- » Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, púrpura trombocitopénica mediada por mecanismos inmunitarios, anemia hemolítica inmune, polineuropatía desmielinizante inflamatoria y neuropatía motora multifocal.

La dosis varía según la indicación. En la terapia de reemplazo, la dosis oscila en indicación personalizada entre 400-800 mg/kg/peso cada 21-28 días. La dosis recomendada para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki es de 2 g/kg en dosis única en los primeros diez días desde el inicio de los síntomas. En la enfermedad refractaria son necesarias dosis adicionales. En los niños o adolescentes con inmunocompromiso grave (recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 15 % o 200/mm³ en más de cinco años) expuestos a sarampión, la dosis es única, de 400 mg/kg. Para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré-Strohl la dosis es de 400 mg/kg/día en cinco días consecutivos.

Los efectos adversos pueden presentarse durante o después de la infusión. Los que se producen durante la infusión son leves-moderados o graves. Los primeros se manifiestan con fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, tos o hipotensión leve y remiten espontáneamente; las náuseas y los vómitos se relacionan con el volumen y la velocidad de la infusión. Las reacciones adversas graves durante la infusión son la anafiláctica y la anilactoides (calor súbito o sofocos, hipotensión arterial, taquicardia o *shock*), en cuyo caso se debe suspender la infusión y se debe administrar un antihistamínico bloqueador del receptor H1 (difenhidramina, hidroxizina o cetirizina)

o del receptor H2 (cimetidina o ranitidina), un corticosteroide (metilprednisolona o prednisona), adrenalina y solución fisiológica de soporte. La reacción anafiláctica puede ser unifásica, bifásica o persistente durante 24-36 horas aun con tratamiento temprano y agresivo, por lo que el período de observación debería ser de entre 36 a 48 horas. Las reacciones posinfusión son cefalea, mialgia y malestar, y se tratan con un medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINE). Las reacciones adversas con riesgo de vida suelen ocurrir entre varias horas hasta dos días después de la infusión en los niños o adolescentes con comorbilidad (diabetes, disfunción renal o factores de riesgo trombóticos) y son trombosis, hemólisis isoimmune, insuficiencia renal, edema pulmonar no cardiogénico o meningitis aséptica. Se recomienda, a modo de precaución, utilizar la misma marca del producto en el tratamiento de la enfermedad que requiera dosis sucesivas debido a que el cambio se asocia con un mayor riesgo de presentar efectos adversos. Además, se debe administrar y evaluar el modo de administración con precaución si existe algún antecedente de una reacción adversa.

Gammaglobulinas específicas

- Gammaglobulina antitetánica

Es la más ampliamente utilizada, se administra por vía intramuscular en dosis de 250-500 UI y está indicada para la profilaxis posexposición por herida tetanígena en niños o adolescentes no vacunados o insuficientemente vacunados con menos de tres dosis de la vacuna con componente antitetánico que presenten una herida tetanígena. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) deben recibirla de rutina posexposición, independientemente de su estado de vacunación. En este caso se administra una dosis de la vacuna con toxoide tetánico que corresponda con la edad y en un sitio diferente. También se utiliza por vía endovenosa para el tratamiento del tétanos. En el tétanos neonatal, la dosis es de 500 UI y, en otras edades, entre 3.000-6.000 UI.

- Gammaglobulina antihepatitis B

Se prepara a partir del plasma de donantes con alto título de anticuerpos antiHBsAg. Las utilizadas tienen un título $\geq 1/100.000$ UI/L por radioinmunoanálisis y confieren protección por un período de tres a seis meses. Aunque existan preparados para administración por vía subcutánea e intravenosa en algunos países, su administración es por vía intramuscular. Sus indicaciones de uso son:

- » Recién nacido de madre infectada con el virus de la hepatitis B (HBsAg y HBeAg positivos) en las primeras doce horas de vida. Dosis: 0,6 mL.
- » Accidente punzocortante (aguja u hoja de bisturí usados) en un niño o adolescente no vacunado para la hepatitis B.
- » Contacto sexual sin protección de un adolescente no vacunado con una persona HBsAg positivo o cuyo estado serológico se desconozca.

- » Abuso sexual con penetración en un niño o adolescente no vacunado para hepatitis B.

De rutina, se administra con la primera dosis de vacuna hepatitis B en otro sitio, completando el esquema con las dosis subsiguientes a los 30 y 180 días.

- Gammaglobulina antivaricela-zóster

Es un preparado purificado obtenido a partir del plasma humano con alto título de anticuerpos antivaricela. Debe administrarse por vía intramuscular lo antes posible posexposición, dentro de las primeras 96 horas, para asegurar su eficacia, aunque podría ser efectivo hasta los diez días. Sus indicaciones de uso son:

- » Niños o adolescentes inmunocomprometidos sin antecedentes de haber padecido varicela o de vacunación, o con serología específica negativa o desconocida hasta los diez días posexposición. Los trasplantados con células madres hematopoyéticas son considerados no inmunes, independientemente de los antecedentes personales y del donante.
- » Embarazada susceptible (seronegativa para varicela).
- » Recién nacido de madre con varicela cinco días antes o dos días después del parto. Algunas guías señalan siete días antes y siete días después del parto.
- » Recién nacido expuesto en las primeras dos semanas de vida e hijo de madre no inmune a varicela.
- » Prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional o de peso menor que 1.000 gramos al nacimiento, independientemente de la inmunidad materna.

La dosis de 62,5 U está indicada para los niños con un peso menor de 2 kg; la de 125 U para los niños que pesan entre 2-10 kg; la de 250 U para los que pesan 10,1-20 kg; la de 375 U para aquellos entre 20,1-30 kg; la de 500 U para aquellos entre 30,1-40 kg; y la de 625 U para aquellos que pesen ≥ 40 kg. En caso de no disponer de esta gammaglobulina específica, puede utilizarse una dosis única de gammaglobulina endovenosa de 400 mg/kg. Si el paciente recibe gammaglobulina endovenosa regularmente en dosis ≥ 400 mg/kg, se considera protegido si recibió la dosis en las últimas tres semanas.

- Gammaglobulina antirrábica

Se dispone de dos tipos de preparados con la misma eficacia:

- » La gammaglobulina antirrábica humana es una solución concentrada y purificada de anticuerpos específicos preparada a partir de hemoderivados de personas inmunizadas con la vacuna antirrábica. Es de producción limitada, baja disponibilidad y alto costo. Su dosis es de 20 UI/kg peso y su presentación contiene 150 UI/ mL.
- » La gammaglobulina antirrábica equina o heteróloga es una solución concentrada y purificada de anticuerpos específicos obtenida a partir del plasma de equinos hiperinmunizados con la vacuna antirrábica. Su dosis es de 40 UI/kg peso.

La dosis es de 40 UI/kg peso.

La profilaxis antirrábica está indicada en caso de mordedura de los siguientes animales:

- » Un animal rabioso o sospechoso de tener rabia.
- » Un animal que no se puede ubicar.
- » Un murciélago o un animal salvaje.
- » Un animal que presentó rabia en los diez días de observación.

La gammaglobulina antirrábica debe administrarse alrededor de la herida. Si las mordeduras son extensas o múltiples, la dosis correspondiente puede ser diluida en solución fisiológica para que todas puedan ser tratadas. Si la región anatómica donde está la mordedura no permite la infiltración de toda la dosis, la menor cantidad restante posible puede ser aplicada por vía intramuscular, aunque su eficacia probablemente es muy limitada. Por ello, la OMS recomienda reservarla para ser usada en otro paciente.

Los eventos adversos locales son dolor, edema y eritema, y los sistémicos, febrícula o fiebre. La enfermedad del suero se presenta con el uso de la gammaglobulina antirrábica equina en menos del 1 % de los casos.

La primera dosis de la vacuna antirrábica se administra por vía intramuscular, idealmente en la primera consulta. Si la gammaglobulina no está disponible, se debe aplicar la primera dosis de la vacuna y, tan pronto como sea posible y antes de los siete días, la gammaglobulina.

- Gammaglobulina anticitomegalovirus

Es obtenida a partir de plasma. Se presenta en un vial de 10 mL que contiene 500 mg de proteínas de plasma humano, entre las cuales ≥ 96 % es inmunoglobulina G con un contenido de anticuerpos específicos de 1.000 U, y en otro de 50 mL que contiene 2.500 mg de proteínas de plasma humano, de las cuales al menos un 96 % es IgG con un contenido de anticuerpos contra el CMV de 5.000 U. La distribución de las subclases de IgG es: IgG1, 65 %; IgG2, 30 %; IgG3, 3 % e IgG4, 2 %. Se administra en dosis de 1 mL/kg por vía intravenosa. Está indicada para la profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por CMV en pacientes sometidos a una terapia inmunosupresora, especialmente para receptores de trasplante.

- Gammaglobulina antibotulínica

Es obtenida a partir del plasma de personas inmunizadas con toxoide botulínico pentavalente que contiene alto título de anticuerpos antineurotoxinas A y B (mayor que 4,0 UI/mL). La única indicación de uso es el botulismo del lactante. Para asegurar su eficacia, debe ser administrada en los primeros dos días desde el inicio de los síntomas. La dosis es de 50 mg=1 mL/kg. Se administra por vía intravenosa en dosis única a 0,5 mL/kg/hora=0,25 mg/kg/hora los primeros quince minutos para continuar con un ritmo de infusión de 1 mL/kg/hora=50 mg/kg/hora hasta la finalización.

No se han comunicado efectos adversos graves y los leves (comunes a las inmunoglobulinas) se han presentado en menos del 5 % de los casos y se han relacionado a la velocidad de la infusión.

- Gammaglobulina virus vaccinia (viruela)

Es obtenida a partir del plasma de personas vacunadas con alto título de anticuerpos específicos. La IgG es purificada en columna de cromografía por intercambio aniónico y la solución es esterilizada por un tratamiento solvente o detergente. Se administra por vía endovenosa en dosis de 6.000 U/kg y se presenta en un vial de 15 mL que contiene más de 50.000 U. Las indicaciones de uso son eccema vacunal, vacuna progresiva, vacuna generalizada e infecciones vacunales en personas con lesiones previas de la piel.

- Gammaglobulina COVID-19

Se ha iniciado su producción para el desarrollo de los estudios preclínicos y clínicos.

Plasma hiperinmune

El plasma de convalecientes de distintas enfermedades se comenzó a utilizar a finales de la década de los 50, pero no se realizaron estudios controlados.

- Plasma hiperinmune para el tratamiento específico de la Fiebre Hemorrágica Argentina

Maiztegui, Fernández y Damilano realizaron un estudio doble ciego aleatorizado entre 1974-1978. La letalidad en el grupo control con plasma fue del 16,5 % frente al 1,1 % del grupo que recibió plasma inmune. Así se formuló la recomendación de tratamiento en la primera semana desde el inicio de los síntomas. En los años 80 se estableció la dosis de anticuerpos neutralizantes en 3.500 UT/kg.

Está establecida una red de laboratorios para su provisión en la zona endemo-epidémica.

- Plasma de convaleciente para el tratamiento de COVID-19

Se ha recomendado que el título de anticuerpos neutralizantes sea $\geq 1:320$. Según Piechotta *et al.*, 50 estudios doble ciego que aleatorizaban plasma de convalecientes o hiperinmunoglobulina estaban en desarrollo en el año 2020. Los primeros estudios fueron realizados en China y Corea y los primeros datos referidos a seguridad, así como al potencial beneficio en la reducción de la letalidad, fueron comunicados por Joyner *et al.* en 5.000 pacientes tratados en los Estados Unidos bajo el programa de uso expandido de la FDA.

Sueros heterólogos

- Suero antidiftérico

Es obtenido a partir de caballos hiperinmunizados y el abastecimiento es crítico porque la producción a nivel mundial es escasa. Entre sus productores está el Instituto Butantan de Brasil. Entre el 5 al 20 % de los tratados pueden presentar reacción de hipersensibilidad al suero heterólogo. No está establecida la concentración mínima efectiva de antitoxina. El cálculo de dosis se realiza en base a la forma clínica de presentación y la duración de la enfermedad. Las posibilidades de cálculo son:

$$\text{Dosis} = \text{edad} + \frac{2}{2} \times (\text{días evolución} + 1) \times \text{forma clínica} \times 1.000$$

o

Peso $\times 1.000$ = dosis forma común; Peso $\times 2.000$ = dosis forma submaligna;
Peso $\times 3.000$ = dosis forma maligna.

Las dosis recomendadas por la Academia Americana de Pediatría son de 20.000-40.000 U para las formas clínicas faucial y laríngea con menos de 48 horas de evolución; 40.000-60.000 U para los casos de difteria nasofaríngea; y 80.000-120.000 U en los

casos de enfermedad con extensión extrafaucial o cuello proconsular y más de tres días de evolución. La dosis se diluye en 250-500 mL de solución salina y se administra por vía endovenosa en dos horas con vigilancia médica estricta.

- Suero antibotulínico

Actualmente están disponibles el suero equino bivalente (A, B) y trivalente (A, B, E), producidos por el Instituto Butantan, y la antitoxina equina hepatavalente (A-G). Tienen seguridad y eficacia demostradas. La antitoxina equina heptavalente es una mezcla de fragmentos de inmunoglobulinas $F(ab')_2$ y Fab y antitoxinas botulínicas A-G. Se presentan en viales: un vial tiene una potencia mínima de 4.500 U para antitoxina A, 3.300 U para antitoxina B, 3.000 U para antitoxina C, 600 U para antitoxina D, 5.100 U para antitoxina E, 3.000 U para antitoxina F y 600 U para antitoxina G. Se administra en una dilución 1:10 de solución salina al 9 %. La dosis es de un vial en las personas mayores de diecisiete años. En los primeros 30 minutos se administra a 0,5 mL/minuto y después a 1 mL/minuto, con un volumen máximo de 2 mL/minuto. En el grupo etario entre uno a diecisiete años, la dosis oscila entre el 20% (10-14 kg) y el 100% (más de 55 kg) de la dosis del adulto. El ritmo de infusión es a 0,01 mL/kg/minuto. En los menores de un año, la dosis es el 10% de la del adulto, independientemente del peso. Se administra también a 0,01 mL/kg/minuto.

- Suero antiCOVID-19

Se ha desarrollado en equinos inmunizados y se inició la fase de experimentación humana.

- Sueros antivenenos animales

- » Arañas. Se dispone de suero equino antiveneno para especies de arañas del género *Lactrodectus* spp (*L. variegatus*, *L. antheratus*, *L. diageitai*, *L. corallinus*, *L. mirabilis* y *L. quartus*) en dos presentaciones: IgG equina entera y la que contiene fragmentos $F(ab')_2$. Se administra por vía endovenosa y la dosis es un frasco ampolla en la forma moderada y dos en la grave, independientemente del peso y la edad. En Argentina se presentan en frasco ampolla de 2 mL. El Instituto Butantan provee de suero equino antiarácido polivalente para escorpiones del género *Tytius* (escorpiones amarillo y marrón) y arañas de los géneros *Phoneutria* y *Loxosceles*.
- » Serpientes. Se dispone de cinco sueros equinos antiveneno para serpientes de los géneros *Micrurus* (coral verdadera), *Crotalus* (víbora cascabel), pentavalente del género *Bothrops*, pentavalente del género *Bothrops* y *Lachesis* y pentavalente del género *Bothrops* y *Crotalus* producidos por el Instituto Butantan.

- » Escorpiones. El suero equino antiescorpión se utiliza para el tratamiento del envenenamiento producido por los escorpiones amarillo y marrón.
- » Orugas. Suero equino antiorugas del género *Lonomia*.

Anticuerpos monoclonales

- Virus sincicial respiratorio (VSR). El palivizumab es el anticuerpo monoclonal humanizado que confiere inmunidad contra el VSR. El sitio de acción es el antígeno A de la proteína viral F, por lo que es efectivo para inhibir la fusión celular inducida por el virus y su administración en volúmenes reducidos logra niveles séricos y tisulares protectores de anticuerpos neutralizantes. Los estudios farmacocinéticos demostraron una vida media de aproximadamente dieciocho a veinte días, alcanzando concentraciones séricas elevadas dentro de las 48 horas de la administración de 15 mg/kg por vía intramuscular y manteniéndose por encima del rango protector en los 30 días posteriores. El cronograma de administración incluye cuatro a cinco dosis al año, una por mes en el período de prevalencia de la infección por VSR. Sus indicaciones de uso son:
 - » Prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional o con peso menor a 1.500 gramos al nacimiento hasta los seis meses de edad cronológica al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
 - » Prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y requerimiento de oxígeno suplementario hasta los doce meses de vida al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
 - » Menores de doce meses con cardiopatías congénitas e inestabilidad hemodinámica significativa al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Toxina B de *Clostridium difficile*. El bezlotoxumab es el anticuerpo monoclonal utilizado para la prevención de la recurrencia de la infección.
- *Bacillus anthracis*. El obiltoxaximab y raxibacumab fueron aprobados en combinación con el tratamiento antibacteriano para el tratamiento y la profilaxis del carbunco (ántrax) adquirido por inhalación.
- COVID-19. Diferentes anticuerpos monoclonales se han planteado como una opción terapéutica y sus ensayos clínicos están en fase 1-3, según el producto.
- Otros anticuerpos monoclonales. 72 anticuerpos monoclonales tienen licencia de uso para el tratamiento de algunas enfermedades reumatológicas y oncológicas.

Bibliografía

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: Enfermedades infecciosas en pediatría. Madrid: Médica Panamericana; 2018. 1192p

CNJ-016, Vaccinia Immune Globulin Intravenous (Human), sterile solution. Winnipeg: Cangene Corporation; 2005; [Consultado el 17 de febrero del 2021]. Package insert. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/77004/download>

BAT® [Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine)], sterile solution for injection. Winnipeg: Cangene Corporation; 2016; [Consultado el 17 de febrero del 2021]. Package insert. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/85514/download>

Enría D, García Franco S, Ambrosio A, et al. Current status of the treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Med Microbiol Immunol*. 1986;175(2-3):173-176.

Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-1897.

Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet*. 1979;2(8154):1216-1217.

Marin M, Bialek SR, Sewar JF. Updated recommendations for use of VariZIG — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(28):574-576.

Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(2):131-132.

Navalele BD, Chopra T. Bezlotoxumab: An emerging monoclonal antibody therapy for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Biologics*. 2018;12:11-21. doi 10.2147/BTT.S127099.

Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: A living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD013600.

Plebani A, Chirico G, Lougaris V. Congenital immunodeficiencies in newborns. En: *Neonatology: A practical approach to neonatal diseases*. G Buonocore, R Bracci, M Weindling (eds). Second edition. Cham (Switzerland): Springer; 2018. pp. 1-11.

Richardson JS, Parrera GS, Astacio H, et al. Safety and clinical outcomes of an equine-derived heptavalent botulinum antitoxin treatment for confirmed or suspected botulism in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1950-1957.

World Health Organization. Rabies vaccine: WHO position paper-April 2018. *WER Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(16):201-220.

CAPÍTULO 8

OPORTUNIDADES PERDIDAS EN VACUNACIÓN

ANA CEBALLOS
ULISES D'ANDREA NORES

Los beneficios de la vacunación son un componente central del derecho a la salud. La vacunación es una de las intervenciones más eficientes y rentables en salud pública y una de las principales estrategias en atención primaria. Los beneficios de prevenir la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas con la inmunización son indiscutibles, no solo en niños sino también en embarazadas, adultos mayores y grupos de riesgo. La vacunación más allá de la infancia trae beneficios significativos a nivel individual, comunitario y socioeconómico.

A pesar del avance científico de los últimos años en el desarrollo de vacunas, la incorporación gradual de más vacunas en los calendarios de vacunación y el aumento paulatino de las tasas de coberturas, estos progresos no han sido suficientes para alcanzar los objetivos óptimos en algunas regiones, donde las coberturas aún son insuficientes debido a múltiples barreras, con rebrotes y morbilidad y mortalidad por Enfermedades Inmunoprevenibles (EIP) como el sarampión, la difteria, el tétanos y *pertussis*.

Para obtener mejoras significativas en las coberturas y la sostenibilidad de los programas de vacunación, se debe estimular la demanda de la misma en el ámbito individual, familiar y comunitario utilizando estrategias tradicionales y nuevas, fundamentalmente de comunicación. La alta cobertura de vacunación no se puede mantener con esfuerzos únicos o en plazos cortos.

La principal causa de las coberturas de vacunación bajas o insuficientes en la práctica son las oportunidades perdidas de vacunación.

¿Qué es una oportunidad perdida de vacunación (opv)?

Una **opv** se considera cualquier contacto con un servicio de salud por parte de un niño o adulto elegible y sin contraindicaciones para vacunación (no vacunado, parcialmente vacunado o no actualizado) que no da como resultado la recepción de las dosis de las vacunas para las cuales es elegible. Disminuir las **opv** a través de la optimización de los servicios y programas preventivos de salud es una importante estrategia para lograr y mantener coberturas de vacunación en $\geq 90\%$.

Las causas de **opv** se pueden dividir en tres grandes categorías:

1) Factores inherentes al sistema de salud

- Barreras geográficas
- Días y horarios restringidos
- Recursos humanos escasos
- Falta temporaria de vacunas
- Tiempo de espera
- Atención domiciliaria por los servicios de emergencia, donde se presta atención solo al motivo de consulta

2) Factores relacionados al equipo de salud

- No detectar la necesidad de vacunar.
- Desconocimiento o dudas relacionadas al esquema de vacunación vigente.
- Actitud y capacidad de comunicación con la comunidad.
- Falsas contraindicaciones.
- No aplicar esquemas acelerados en los niños con esquemas incompletos (recuperación de esquemas).

3) Cuestiones relacionadas a la comunidad

Muchas de las **opv** están relacionadas a ciertos mitos sobre la vacunación como que:

- El sistema inmunitario de los niños se satura si se expone a tantas vacunas, por lo que no deberían recibir tantas vacunas simultáneamente.
- Si los otros niños están vacunados no es necesario que vacune a mi hijo.
- No debo seguir vacunado a mi hijo porque hay enfermedades que casi han desaparecido.

- No son necesarias tantas dosis de una misma vacuna.
- Todas las vacunas dan reacciones adversas.
- Las vacunas con adyuvantes son peligrosas.
- Reticencia a la vacunación: se define como el retraso o rechazo en aceptar las vacunas a pesar de la disponibilidad de los servicios de vacunación. Las preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas pueden relacionarse con la reticencia a la vacunación, pero son apenas uno de los numerosos factores que pueden originarla. La reticencia puede responder a otros factores, como las creencias negativas basadas en mitos como que la vacuna triple viral causa autismo, la vacuna VPH causa cáncer o la vacunación de las mujeres provoca infertilidad.
- Otra potencial barrera es la información obtenida por internet y redes sociales como Facebook o Twitter, entre otros, donde se difunde desinformación acerca de las vacunas, especialmente sobre su seguridad.

Estrategias para disminuir las opv

1) Sistemas de salud: reducir las **opv** optimizando los servicios de salud y los programas preventivos es una de las estrategias para aumentar las coberturas de vacunación.

Para evitar **opv** se debe:

- Crear una cultura de vacunación dentro la práctica de atención: cada contacto de un individuo con un centro de salud debe ser utilizado para evaluar su estado de vacunación y completar esquemas.
- Asegurar la disponibilidad permanente de las vacunas e insumos en la institución o el centro de vacunación y del recurso humano responsable de su aplicación.
- Garantizar un almacenamiento adecuado de las vacunas.
- Asegurar días y horarios ampliados de vacunación.
- Difundir la disponibilidad del centro de vacunación en los lugares visibles de la institución (sala de espera, guardia o internado).
- Desarrollar acciones de comunicación y promoción enfatizando la importancia y los beneficios de las vacunas mediante distintos mensajes transmitidos a través de charlas, folletos y mensajes en las pantallas de TV de las salas de espera.

2) Factores relacionados al equipo de salud

- Contar con un equipo de salud con conocimientos sólidos en vacunación para transmitir sus beneficios de manera clara y efectiva es fundamental. El personal debe tener la capacidad de responder a las preguntas e inquietudes de los padres con respecto a la importancia de la vacunación y los eventos adversos, así como de comentar el impacto de la misma en la disminución o eliminación de EIP. Para ello, deben implementarse programas de educación continua y campañas de capacitación.
- Evitar el temor y la desconfianza en la aplicación simultánea de vacunas para prevenir mayor reactogenicidad.
- Conocer las contraindicaciones y precauciones para minimizar los posibles riesgos de la vacunación, así como las falsas contraindicaciones.
- Transmitir el mensaje de que las vacunas son seguras y eficaces, pues están sujetas a estándares de seguridad muy altos. Ninguna vacuna llega al mercado sin haber pasado por diversas fases de investigación relacionadas a eficacia y eventos adversos. Asimismo, expresar que a pesar de estos rigurosos estándares, se pueden presentar algunas reacciones posvacunales como fiebre o irritabilidad y explicar cómo se debe actuar o a quién consultar.
- Aprovechar el contacto de la vacunación del niño para recordarle a toda la familia la importancia de la vacunación de la embarazada, el adulto mayor o los individuos de grupos de riesgo. La baja conciencia entre los adultos sobre las vacunas recomendadas es una barrera para su vacunación.
- Promover entre los padres la importancia de la tarjeta de vacunación (carnet de vacunación) y de llevarla a toda consulta médica.
- Llevar un registro computarizado en el centro de vacunación de las vacunas aplicadas a cada individuo, con un sistema de alerta relacionado a las vacunas no aplicadas según el calendario y a la edad y fechas correspondientes con las próximas visitas de vacunación.
- Implementar las intervenciones de recordatorio a través de teléfonos celulares o llamadas telefónicas.
- Internación. La hospitalización ofrece una oportunidad de recuperar esquemas de vacunación antes del alta:

Para lograr esto, primero se debe determinar el estado de vacunación al ingreso del paciente. Si el paciente no presenta contraindicaciones, se recomienda completar su esquema antes del egreso hospitalario.

- Reticencia. La estrategia adecuada cuando se presente una familia que muestre reticencia a la vacunación debe ser:
 - » Escuchar su posición, evaluar motivos del rechazo y respetar sus opiniones.
 - » Dedicar espacio de tiempo específico.
 - » Darles datos del impacto que ha tenido la vacunación en el mundo.
 - » Explicarles los riesgos de no vacunarse y el beneficio que reporta hacerlo, no solo para el vacunado, sino también para toda la comunidad.
 - » No presionarlos para vacunar a su hijo en esa consulta, pero hacer seguimiento del impacto de la conversación si responden positivamente vacunando a su hijo.
 - » Transmitir mensajes de evidencia científica, con información clara y contundente, especialmente relacionada a la seguridad y eficacia de las vacunas.

3) Cuestiones relacionadas a la comunidad

Para obtener mejoras significativas en las coberturas y la sostenibilidad de los programas, se debe estimular la demanda de la vacunación individual, familiar y comunitaria utilizando estrategias tradicionales y nuevas.

Acciones efectivas en la comunidad para aumentar las coberturas de vacunación

La educación a nivel comunitario tiene como objetivo motivar a las personas a buscar vacunas. Los materiales deben enfatizar la importancia de las vacunas y explicar a las personas cuándo y dónde pueden vacunarse. Los enfoques pueden incluir interacciones de persona a persona, movilización comunitaria y medios de comunicación.

- Presentar el carnet de vacunas en el ingreso a la escuela (primaria y secundaria), universidad (pública y privada) o en el examen prelaboral.
- Promover la vacunación escolar por medio de la asistencia de equipos de vacunación a las escuelas para recuperar esquemas. Para ello, previamente se deberá informar a los padres y requerir su permiso.
- Promover las campañas de vacunación en lugares como centros comerciales, ferias o paseos públicos. Aprovechar los eventos masivos para promover la vacunación y, de ser posible, instalar puestos de vacunación.
- Instaurar anuncios televisivos o en redes sociales con figuras públicas promocionando la vacunación.

- Implementar la Semana de la Vacunación de las Américas en todas las poblaciones. Esta iniciativa que se inició en 2003 y se realiza cada año en la última semana de abril, respaldada por el Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud, ha logrado vacunar a millones de personas en todas las Américas. Sus objetivos fundamentales son:
 - » Promover la equidad y el acceso a la vacunación.
 - » Promover la transición de la vacunación del niño a la vacunación de la familia.
 - » Promover la comunicación y cooperación entre países.
 - » Mantener la vacunación en la agenda política.
 - » En el año 2005 se lanzó la Semana Europea de la Vacunación con los mismos objetivos.

«Si se teme a la enfermedad, pero no a las vacunas, el argumento provacunación está claro. Si no se teme ni a una ni a otra, la vacuna se puede recibir por inercia. Pero cuando no se teme a la enfermedad, pero sí a las vacunas, se rechazará la inmunización.»

David Salisbury

Bibliografía

- Adamu A, Uthman OK, Wambiya EO, et al. Application of quality improvement approaches in health-care settings to reduce missed opportunities for childhood vaccination: A scoping review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2650-2659.
- Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experience of communication about routine childhood vaccination: A synthesis of qualitative evidence (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD011787.
- Berstein H, Bocchini JA. The need to optimize adolescent immunization. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20164186.
- Brown VB, Oluwatosin OA. Feasibility of implementing a cellphone-based reminder/recall strategy to improve childhood routine immunization in a low resource setting a descriptive report. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(Suppl2):703.
- Bjork A, Hamborsky J, Shimabukuro T. Immunization strategies for health care practices and providers [Internet]. En: *Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington, D. C.: Public Health Foundation; 2020; [Consultado el 27 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/strat.html>
- Callender D. Vaccine hesitancy: More than a movement. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2464-2468.
- Evrony A, Caplan A. The overlooked dangers of anti-vaccination groups' media presence. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(6):1475-1476.
- Garib Z, Vargas AL, Trumbo SP, et al. Missed opportunities for vaccination in the Dominican Republic: Results of an operational investigation. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4721836.
- Guiñazú GG, Fortini Cabarcos N, Mammi LF. Pesquisa sobre vacunación y oportunidades de prevención y educación para la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):291-297.
- Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021; [Consultado el 27 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
- Loskutova N, Smail C, Webster B, et al. Missed opportunities for improving practice performance in adult immunization: A meta-narrative review of the literature. *BMC Fam Pract*. 2017;18:108.
- McClure K, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine hesitancy: Where we are and where we are going. *Clin Ther*. 2017;39(8):1550-1562.
- Mihalek A. Pediatric inpatient immunization: A literature review. *Hosp Pediatr*. 2019;9(7):550-559.
- Munk C, Portnoy A, Suharlim C, et al. Systematic review of the cost and effectiveness of intervention to increase infant vaccination coverage in low-and middle-income countries. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:741.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Metodología para la evaluación de oportunidades perdidas de vacunación [Internet]. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2014; [Consultado el 27 de abril del 2021]. 74p. Disponible en: <https://www.paho.org/immunization-toolkit/spanish/wp-content/uploads/2017/05/MissedOpportunity-Vaccination-Protocol-2014-SPANISH.pdf>
- Restrepo-Mendez MC, Barros AJ, Wong KL, et al. Missed opportunities in full immunization coverage: Findings from low-and lower-middle-income countries. *Glob Health Action*. 2016;9:30963.
- Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Global Vaccine Action Plan 2011-2020 (GVAP): Review and lessons learned [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/IVB/19.07); [Consultado el 27 de abril del 2021]. 44p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/the-global-vaccine-action-plan-2011-2020-review-and-lessons-learned-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>

Velandia-González M, Trumbo SP, Díaz-Ortega JL, et al. Lessons learned from the development of a new methodology to assess missed opportunities for vaccination in Latin America and the Caribbean. *BMC Int Health Hum Rights*. 2015;15:5.

World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011-2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013; [Consultado el 27 de abril del 2021]. 77p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/global-vaccine-action-plan-2011-2020>

World Health Organization. Intervention guide book for implementing and monitoring activities to reduce missed opportunities for vaccination [internet]. Geneva: World Health Organization; 2019; [Consultado el 27 de abril del 2021]. 56p. Disponible en: https://www.who.int/immunization/documents/ISBN_9789241516310/en/

CAPÍTULO 9

NUEVOS SISTEMAS INTELIGENTES PARA LA GESTIÓN DE LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

PABLO TREGNAGHI

Introducción

El desarrollo de los Programas Ampliados de Inmunización (PAI) se basa en la conjunción de varios componentes que deben interactuar de manera armónica para reducir la morbilidad y la mortalidad o erradicar enfermedades prevenibles por vacunas. Para ello, la planificación del programa que se implementa cada año debe estar acompañada del registro de las acciones en vacunación, que es imprescindible para seguir y evaluar estas intervenciones. Estas herramientas son clave y contribuyen a la ejecución efectiva y eficiente de las acciones al verificar periódicamente que el trabajo se esté desarrollando de acuerdo a las metas trazadas, identificando las causas de su incumplimiento y adoptando las medidas pertinentes de forma inmediata y oportuna para su corrección. De esta manera, los instrumentos estandarizados permiten la comparación entre los estados y países y, sobre todo, permiten integrar estrategias regionales.

Nos enfrentamos a resolver una agenda inconclusa, siendo esta una condición indispensable para proteger los logros alcanzados. Según la OMS, anualmente las inmunizaciones con las tres dosis básicas de vacuna contra la difteria, tétanos y tosferina (DTP) en el 85 % de los niños elegibles salvan las vidas de 3 millones de niños menores de cinco años. Sin embargo, a pesar de la respuesta global con la intención de aumentar las coberturas de vacunación, estas se han estancado, permaneciendo alrededor de 19,5 millones de niños no vacunados o subvacunados y, por lo tanto, vulnerables, y poniendo al descubierto con ello que las enfermedades evitables por vacunas todavía plantean un riesgo para la salud pública que no está limitado a los países de ingresos medios y bajos. Un ejemplo de este desafío es la situación en la

región de África subsahariana, donde las tasas de cobertura para la tercera dosis de la vacuna contra la DTP se ha mantenido inalterada en el 70 % del percentil desde 2010. Por lo tanto, los datos de cobertura son fundamentales para implementar el programa de inmunización de manera efectiva. Ante esta situación deberíamos analizar primero cuál es el escenario al que se enfrentan hoy los PAI:

1. Se ha incrementado el número de vacunas administradas en las Américas, el esfuerzo de los PAI ha evolucionado de seis vacunas contra seis enfermedades en 1977 a veinte dosis de vacunas contra trece enfermedades en 2017.
2. Los costos de los Programas Nacionales de Inmunización se han multiplicado entre diez a quince veces en la última década.
3. Vacunación con un enfoque más amplio.
4. Mayor disponibilidad de información debido al desarrollo y la implementación de los RNVe y su integración a la historia clínica electrónica gracias a las tecnologías de comunicación.
5. La necesidad de una mayor atención a la supervisión y a la rendición de cuentas (Plan de Acción Mundial de Vacunas).

Segundo, identificar cuáles son los factores que causan bajas coberturas en los programas de vacunación:

1. Oferta del servicio: abandono del programa regular; dependencia de campañas para alcanzar tasas de coberturas adecuadas; ubicación geográfica y distancia de los centros de vacunación que los hacen poco accesibles para las poblaciones remotas; desabastecimiento en el *stock* de las vacunas; y horarios de atención inadecuados.
2. Personal de Salud: número insuficiente, entrenamiento limitado y falta de supervisión de las tareas realizadas.
3. Comunidad: preocupación de los padres por la seguridad y eficacia de las vacunas debido al limitado conocimiento brindado por materiales educativos o grupos de discusión con profesionales, la falta de toma de conciencia y el antecedente del dolor causado por las inyecciones.
4. Sistemas de información: problemas con la conectividad y la calidad de los datos, es decir, con la exactitud, consistencia y denominadores inadecuados.
5. Vacunas: problemas en la contabilidad del inventario y deficiencias en la cadena de frío.
6. Sostenibilidad financiera: la creación de mecanismos que aseguren en el tiempo las líneas presupuestarias, considerando los incrementos de acuerdo a las necesidades reales, incluida la introducción de vacunas nuevas.

Por último, es pertinente contemplar los nuevos enfoques en la prestación de la salud, que se basan en cambios de paradigma:

1. Mejorar la calidad de los datos favorecerá una mejor toma de decisiones e interpretar mejor los indicadores de impacto que evalúan el alcance de cada intervención para elevar las prestaciones en salud y el bienestar de la población. Este es uno de los mayores desafíos que enfrentamos en las diferentes regiones.
2. El traslado de la prestación de los servicios desde su ubicación tradicional como los centros de vacunación hacia otros ámbitos comunitarios, es decir, hacia el domicilio, el lugar de trabajo, la escuela, etc. Esto significará un acceso a los servicios más rápido y mayor.
3. El paciente está asumiendo un papel protagónico, convertido en activista, para ayudar a los profesionales a trabajar en equipo, aumentar la interacción entre el profesional y el paciente y promover la autogestión del esquema de vacunación recomendado. El renovado papel del paciente es una de las fuerzas motrices según el Modelo de Fuerzas Motrices propuesto por la OMS.
4. La falta de adherencia es uno de los problemas más graves a los que nos enfrentamos en el sistema sanitario en la región, tanto desde el punto de vista humano como el económico. Una solución posible a este problema consiste en recordarle al paciente cuándo y qué tipo de vacuna debe recibir a través del uso de mensajería brindado por las aplicaciones móviles.

La adopción de un sistema de RNVe optimiza los procesos relacionados a los registros de la vacunación, como por ejemplo, el tiempo-movimiento, el uso de recursos, la carga de trabajo por vacunador y los costos, entre otros. La evidencia indica que una mejor medición de la cobertura de vacunación tiene como consecuencia el aumento de la misma. Los RNVe se definen como las herramientas que facilitan el seguimiento de los esquemas de vacunación individualizados y, por lo tanto, ayudan a mejorar el desempeño del PAI tanto en términos de cobertura como de eficiencia. Para ello, los RNVe deberían integrarse al menos con cuatro tipos de sistemas de información para apoyar la toma de decisiones, estos incluyen:

1. El registro de las personas vacunadas (o Registro Nominal de Vacunación).
2. El seguimiento de la cadena de suministros.
3. La vigilancia epidemiológica de las enfermedades prevenibles por vacunación.
4. La vigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI)

Los sistemas de información deben cumplir con las condiciones de flexibilidad, escalabilidad y parametrización, que le permitan integrarse con nuevos módulos, adaptarse de acuerdo a los cambios definidos por los programas de inmunización y cumplir con los lineamientos establecidos en la política de eSalud de cada país.

Se considera que existen tres etapas del diseño y desarrollo de un RNVe:

1. Planificación: en esta etapa diseñar los alcances del sistema es un punto vital, ya que su complejidad determinará las actividades que se deben desarrollar en el futuro y los costos asociados a ellas. Los alcances se establecen de acuerdo a tres tipos de dimensiones:

- **Funcionales:** se refiere a lo que hace el sistema.
- **Programáticas:** se refiere a si el sistema va a ser un programa específico o si se tratará de un sistema integrado a la salud pública. Esta integración puede conllevar beneficios y riesgos que se deberán evaluar.
- **Geográficas:** se refiere a dónde va a ser utilizado el sistema y por quién.

2. Plan operativo: en esta etapa se realiza un diagnóstico de las competencias, recursos y capacidades que permita evaluar el estado de inversión del país cuando se decida implementar el sistema de RNVe. Para ello, se deben analizar las ventajas y desventajas sobre los recursos humanos, el registro y flujo de información, la infraestructura y tecnología, los recursos financieros con los que se cuenta, cómo se va a monitorear la implementación (seguimiento del sistema) y cuáles son los grupos de interés y actores en el trabajo, entre otros.

3. Costos asociados: en esta etapa se emplea un concepto denominado costo total de propiedad (TCO, por su sigla en inglés), que consiste en hacer una evaluación integral de los costos asociados a los sistemas y las tecnologías de la información, en la que se consideran la adquisición de hardware y software, la gestión y el soporte técnico, el mantenimiento del sistema, las actualizaciones, los costos de operación, las redes, la seguridad, los costos de licencia, las comunicaciones, el entrenamiento y el costo de oportunidad de la no disponibilidad del sistema, entre otros. El TCO permite no subestimar los costos.

Criterios que se deben evaluar previo al desarrollo o contratación de un RNVe

1. Operatividad: define cómo deberá funcionar el sistema en términos de desempeño, disponibilidad y fiabilidad, y si el sistema deberá proveer la flexibilidad necesaria para ser implementado en línea (*online*), desconectado (*offline*) o en una combinación de ambos (mixto).

Estos presentan las siguientes características:

- **Desconectado (*offline*):** no requiere de inversión en conectividad. Sin embargo, proporciona solo la información necesaria para realizar actividades locales de vacunación. Al no contar con toda la información, puede generar la duplicación en los datos de vacunas y personas en caso de que el usuario no se vacune en el mismo lugar de siempre o no traiga el carné en el momento de la vacunación.

Se requiere una coordinación clara y formal para recopilar y transmitir todos los datos, y capacidad local del soporte técnico para dar respuesta en caso de una falla del sistema.

El mantenimiento del sistema descentralizado puede ser más costoso y más lento. Es difícil mantener y actualizar el *software*.

- **En línea (*online*):** en este caso se dispone de todos los datos de la vacunación nominal y del historial de vacunas. Se puede hacer seguimiento. El mantenimiento y la actualización son centralizados. Sin embargo, requiere de una inversión para asegurar los niveles de conectividad adecuados. Son sistemas de mayor complejidad, por lo que son más costosos y difíciles de desarrollar y requieren lineamientos claros sobre cómo registrar la vacunación en caso de alguna falla en el sistema.
- **Combinación de ambos (*mixto*):** cuenta con todo el historial de vacunas de los beneficiarios. No se necesita tener conectividad en el 100 % de las áreas de implementación, lo que supone una gran ventaja cuando existen sectores con grandes retos de infraestructura en redes. Sin embargo, el sistema exige un grado de complejidad mayor para los procesos de sincronización y actualización, además de requerir el desarrollo adicional de aplicaciones móviles en las zonas de baja conectividad.

2. Usabilidad: se refiere al potencial de un *software* de ser atractivo, comprendido, aprendido y usado por el usuario.

3. Compatibilidad: establece los criterios para garantizar la interoperabilidad (HL7–FHIR/Snomed).

4. Seguridad: incluye los requerimientos de validación de usuario y control de acceso (autorización), así como los requerimientos de cifrado (encriptación de datos sensibles).

5. Mantenibilidad: es la capacidad de conservar un elemento en un estado en el que pueda realizar su función requerida.

Modelo de adquisición de *software* apropiado para un RNVe

1. Desarrollo hecho a la medida: se refiere al desarrollo del *software* desde cero. Se suele realizar mediante un contrato con una empresa externa o un grupo interno de desarrolladores en la institución.

A pesar de tener control sobre la tecnología, el diseño y la funcionalidad, el desarrollo consume mucho tiempo y recursos, sin mencionar que suele demorar más tiempo de lo planificado, generando un mayor gasto que el presupuestado. Además es necesario tener en cuenta que tener el control sobre el diseño no garantiza la satisfacción con el producto final.

2. Software comercial: es especializado, está diseñado para aplicaciones específicas y está disponible en el comercio. En general, se puede usar sin introducir modificaciones o con muy pequeños cambios, y el tiempo desde la selección del *software* hasta su implementación puede ser rápido. Suele ser un producto que ya ha sido probado y mejorado por clientes anteriores. Sin embargo, las soluciones específicas suelen ser muy costosas, además las actualizaciones a nuevas versiones traen costos adicionales y el sistema puede quedar obsoleto y sin soporte técnico si no son realizadas.

3. Software gratuito: suele ser desarrollado por donantes o como colaboración por otros países o agencias externas. Sus ventajas son que puede ser usado rápidamente y no hay costos iniciales. Sin embargo, al no haber contratos por servicios, no hay garantía de solucionar problemas de forma rápida. Se requiere para ello de un equipo de informáticos capacitados para actualizar y operar el sistema. Tener en cuenta que siempre hay costos que cubrir cuando el sistema está operativo. Otra desventaja puede ser que el código fuente no esté disponible.

4. Software de código abierto: su código fuente está disponible para ser estudiado, modificado y distribuido con cualquier objetivo por medio de licencias. Con frecuencia, su desarrollo tiene respaldo técnico de una comunidad de práctica. Es posible hacer modificaciones en el *software*, ya que se cuenta con el código fuente y con los permisos apropiados. Es necesario erogar dinero para la inversión en la capacitación del personal, puesto que la solución de cualquier problema depende de la capacidad del equipo de informáticos a su disposición, lo que supone gastos no planificados y a veces mayores a lo presupuestado. Es posible que el sistema no esté bien documentado, lo que dificultará el trabajo para el soporte y mantenimiento del sistema, teniendo en algunos casos un impacto negativo en el servicio que se pretende brindar a la comunidad.

La personalización de un sistema de código abierto requiere de un tiempo en el que se suele complicar la planificación y, por lo tanto, se dificulta presupuestar al mismo tiempo que es necesario tener un presupuesto fijo para cubrir los gastos de personalización, operación y mantenimiento del sistema. En algunos casos, requiere para ello, que la legislación del país permita este tipo de *software* y prever qué hacer si en algún momento se cambian las normativas. Un desafío importante en el mediano plazo consiste en incorporarse a una red regional con el fin de compartir bases de datos de vacunación, lo que podría suponer una barrera.

5. Software como servicio: es un modelo por el cual se licencia el *software* como una suscripción y se ofrece por medio de servicios centralizados. También se lo conoce como *software* por demanda y el cliente suele acceder a través de un navegador web.

Las ventajas de este tipo de sistema son la facilidad en su implementación y mantenimiento y que los costos iniciales suelen ser bajos en comparación a otros modelos ya comentados. Además, los costos de implementación y de operación están definidos claramente, no requiere instalación ni mantenimiento por parte del cliente y la inversión destinada a mejorar el *software* puede ser compartida entre clientes. Sin embargo, entre sus desventajas se destaca que exige un presupuesto establecido para cubrir los gastos mensuales del contrato. Por otra parte, puede que los datos se almacenen en servidores remotos y en algunos casos es necesario que la legislación del país permita este tipo de modalidad y prever qué hacer si en algún momento cambian las normativas.

Importancia de la calidad de los datos

Es importante mencionar que el RNVe solo es útil si se garantiza la calidad de los datos ingresados. El concepto de calidad de los datos se define como aquellos datos que representan la realidad de lo que se espera describir y cumplen con los estándares mínimos de completitud, oportunidad, exactitud, precisión, integridad, fiabilidad y confidencialidad.

1. Completitud del reporte: representa en qué medida la información contiene el registro de toda la población objeto.

2. Oportunidad del reporte: la información está disponible a tiempo.

3. Exactitud de los datos: consiste en comprobar que los datos de un determinado nivel coincidan con la misma información que se ha compilado.

A pesar de que gran parte de los países de la región tienen o están en proceso de implementar algún tipo de RNVe, se han observado resultados de mala calidad de los datos. Esto se ha identificado como un desafío clave debido a su impacto negativo en los programas de inmunización y se han informado numerosos factores relacionados, incluidos la fragmentación del sistema de información de salud y los deficientes procesos de gestión de datos, entre otros (Mapa 1).

Mapa 1. Estado de implementación de los RNVe en Latinoamérica y el Caribe (2018).



Los sistemas de apoyo a la decisión clínica (CDSS), que se han vuelto muy comunes en muchos entornos clínicos, podrían ser una solución a estos retos. Los CDSS son herramientas basadas en software de inteligencia artificial que imitan, emulan y mejoran la toma de decisiones humanas. Utilizan algoritmos de coincidencia estadística para agrupar información sobre los pacientes por edad, sexo, etc.; sobre las vacunas por su tipo, dosis, indicaciones, contraindicaciones, reacciones alérgicas, interacciones, etc.; y sobre la situación epidemiológica temporoespacial, entre otras variables. El papel consultivo de los CDSS podría sugerir una mejor práctica para el paciente en el acto previo, durante y después de la vacunación. Por otra parte, desempeñan un rol importante en la reducción de errores a través de un subsistema competente que protege al sujeto vacunado. En una dimensión más amplia, podríamos obtener, agregar y analizar tendencias nacionales, regionales y globales que incrementen el estado de alerta de la medicina preventiva al ofrecer pautas y consejos antes de que ocurran las situaciones epidemiológicas como brotes, pandemias o emergencias en la salud pública. La cualidad más importante de los CDSS es que no son susceptibles a negligencia, fatiga, fallas de entrenamiento, sobrecarga de datos o distracciones.

Existen cinco pilares que afectan la calidad de los datos de inmunización, estos son:

1. Gobernanza: se deben establecer políticas, procesos y responsabilidades claramente definidos para el diseño y desarrollo de los sistemas de información, que permitan la recopilación y el uso de los datos de inmunización.

2. Personal de salud responsable: empoderar al personal de salud para utilizar los datos de inmunización y vigilancia, destacando el valor que tiene la supervisión de sus actividades y el impacto perjudicial de su inadecuada capacitación sobre la calidad de los datos, mejorará la toma de decisiones.

3. Herramientas informáticas: se debe invertir en herramientas y sistemas de información sostenible y centrada en el usuario, teniendo en cuenta que la duplicación de herramientas o sistemas puede llevar a la redundancia en los datos recopilados.

4. Procesos (uso de datos y mejora continua): se debe establecer un ciclo continuo de evaluación y perfeccionamiento de los datos de inmunización y de los sistemas de vigilancia. Los objetivos de las coberturas de inmunización deben ser establecidos de manera descentralizada para aumentar la viabilidad de cumplirlos.

5. Evidencias: se debe documentar, evaluar y compartir los conocimientos sobre las maneras de mejorar los datos de inmunización y vigilancia. El período de transición de un sistema de información no individualizada (datos consolidados) a un sistema de RNVe es crítico y es aconsejable realizarlo de forma progresiva y paralela para evitar la pérdida de la información, asegurar la integralidad del sistema y comparar e identificar las dificultades en la implementación.

Los CDC analizan anualmente sus sistemas de información en inmunización a través de cuatro áreas prioritarias: 1) integridad de los datos; 2) intercambio bidireccional de los datos con la historia clínica electrónica; 3) apoyo a las decisiones clínicas basadas en el estado de vacunación; y 4) la capacidad de generar estimaciones de cobertura de vacunación infantil.

Uno de los errores que se puede presentar en los registros es la duplicación de los datos de:

El beneficiario: en este caso el país no cuenta con un identificador único de individuos o el sistema permite incorporar dos veces a un mismo individuo.

La vacunación: en este caso los registros pueden provenir de distintas fuentes de información. Esto ocurre cuando la carga de los datos no se realiza en el lugar de

vacunación o cuando existen distintas presentaciones de un mismo biológico en un país. Un ejemplo es lo ocurrido en los registros electrónicos brasileños, en los que permitir que los datos se ingresaran digitalmente en el punto de atención no evitó que los problemas como la duplicación de los registros ocurriera en el 20,6 % de los casos.

La American Immunization Registry Association (AIRA) establece un procedimiento para hacer la depuración de datos causados por la duplicación del evento de vacunación que consta de tres fases: selección, evaluación y resolución.

Los siguientes criterios miden el éxito de un RNVe:

- Mejora la calidad de los datos, cumpliendo con:
 - » Completitud o exhaustividad de la base de datos.
 - » Oportunidad.
 - » Consistencia.
- Mejora el seguimiento del esquema, evidenciando:
 - » Disminución de la tasa de deserción.
 - » Disminución del tiempo de atraso al esquema de vacunación.
 - » Aumento de la proporción de esquemas completos para la edad.
- Aumenta la cobertura de vacunación:
 - » En el caso de contar con datos históricos, comparar el antes y después de los esquemas completos y oportunos.
- Agiliza la labor de los trabajadores de la salud, se observa:
 - » Disminución en la relación tiempo y movimiento.
 - » Aumento de la productividad de los vacunadores.
 - » Aumento de la productividad de las estrategias de vacunación.
- Garantiza y monitorea la equidad:
 - » Aumentan las coberturas de vacunación por distintos grupos de interés.
- Mejora la rendición de cuentas:
 - » Mejora la comparación de dosis administradas con las poblaciones objetivo establecidas.

Resultados

Experiencias en diferentes contextos sugieren que mejorar el monitoreo de las prácticas de inmunización tiene como consecuencia una mejor cobertura. Una revisión sistemática y metanálisis incluyó 28 estudios controlados en 14.936 niños de temprana edad (de cero a cinco años) con el objetivo de medir el impacto sobre los índices de vacunación de intervenciones enfocadas en los padres en busca de aumentar su conciencia respecto a los esquemas de vacunación a través de sistemas de recordatorios y su confianza en la seguridad y eficacia de las vacunas por medio de reuniones con grupos de discusión con profesionales.

Esta revisión clasificó las intervenciones en seis estrategias y evaluó las ventajas potenciales en la respuesta al incorporar las intervenciones antes de la vacunación. Los resultados mostraron que las seis estrategias, que consistieron en reuniones informativas con personal sanitario, recordatorios postales y telefónicos y combinaciones entre estas acciones, lograron una mejoría significativa en las coberturas de vacunación que varió entre el 4 y el 16 % (Tabla 1).

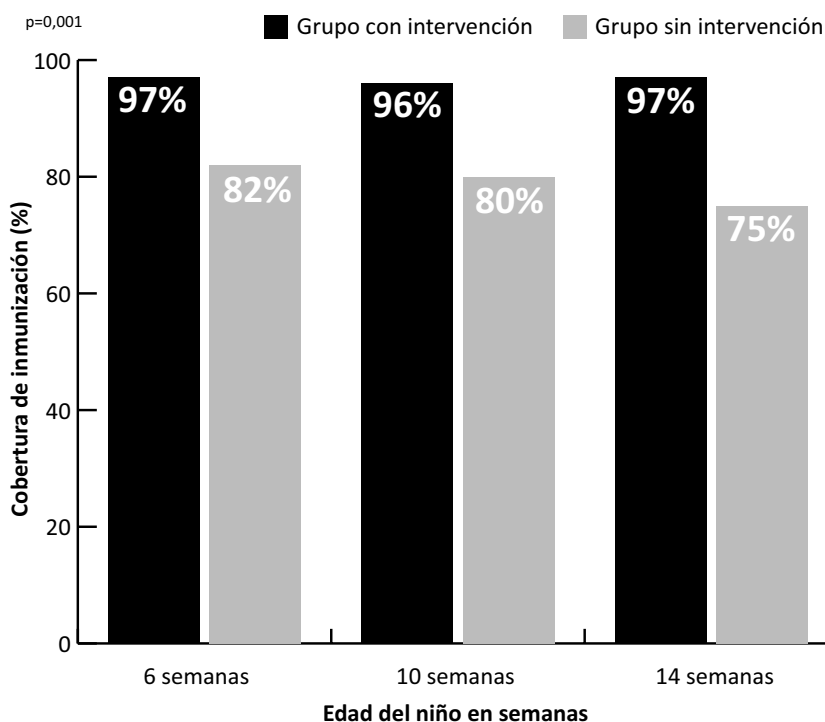
Tabla 1. Utilización de recordatorios postal, telefónico y combinado, en la estrategia de vacunación.

Tipo de intervención	Cantidad de estudios	Mejoría significativa	Estudios individuales	Comentarios
Recordatorio postal	11	10,6%	(-) 1,8% a 27,2%	1E en zona rural de Pakistán: 12,8%
Recordatorio telefónico	5	4%		
Combinación de 1 y 2	4	10,63%	3,2% a 18,9%	
Educación previa	10	8,3%	(-) 1,6% a 26%	LMIC: 13%
Educación + recordatorio postal	5	16%	1% a 26%	
Inspectores sanitarios	4	10%	(-) 3% a 20%	

Otro estudio aleatorizado caso-control en la ciudad de Kadoma, Zimbabwe, tuvo el objetivo de determinar la eficacia del uso de recordatorios a través de mensajes de texto (SMS) sobre las coberturas del programa de inmunización para la ciudad. Para ello, se tomó una muestra de 304 participantes (caso/control: 152/152) y se envió un

recordatorio sobre la inmunización a las seis, diez y catorce semanas de edad en el grupo con intervención. La tasa de cobertura de inmunización a las seis semanas fue del 97 % en el grupo con intervención y del 82 % en el grupo de no intervención ($p=0,001$). A las catorce semanas fue del 95 % para el grupo con intervención y del 75 % para el de no intervención ($p=0,001$). Ahora bien, el retraso medio en el grupo de la intervención era cero días frente a diez días en el grupo de no intervención. Otro de los análisis a tener en cuenta en un futuro son los costos de los SMS: en este estudio fue de US\$0,33 por mensaje de texto (Figura 1).

Figura 1. Utilización de mensajes cortos de texto “SMS”, en la estrategia.



Nuestra experiencia se basa en varios años de trabajo en terreno con el sistema Vaxeen “Asistente Digital e Inteligente en Inmunización”. Realizamos un estudio de corte transversal aplicado en la población objeto de vacunación del PAI, estimada en 31.668 personas, entre marzo del 2017 y diciembre del 2018 en la provincia de La Rioja en Argentina. El objetivo fue medir el impacto en el tiempo requerido

para la carga electrónica de datos. Sobre 91 profesionales de la salud, entre ellos agentes sanitarios, vacunadores, enfermeras y personal administrativo vinculados a los programas de vacunación de la provincia, se comparó el tiempo requerido para cargar el historial de vacunas entre el registro tradicional y el sistema Vaxeen. Este cálculo es necesario para conocer cuál es la capacidad de registro de una institución. Para ello, se hizo una prueba sobre una muestra representativa de 380 registros.

Se tuvieron en cuenta cuatro situaciones diferentes de carga y el tiempo medio se expresó en minutos/segundos:

1. Primera vez que se ingresan los datos de un sujeto y se carga solo la vacuna que fue administrada.
2. Solo se registra la vacuna administrada.
3. Primera vez que se ingresan los datos de un sujeto y se carga el historial completo de sus vacunas.
4. Se registra solo el historial completo de sus vacunas.

Se observó una disminución media significativa del 49,54 % en el tiempo requerido para realizar la carga de información (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre el sistema Vaxeen y el tradicional en el tiempo requerido para la carga electrónica de datos.

Grupo	Definición	Media de tiempo acortado (min./seg.)	Porcentaje del tiempo acortado
A	Ingreso y registro de vacuna administrada	3'57"	50,11%
B	Solo registro de vacuna administrada	2'31"	54,63%
C	Ingreso y registro del historial de vacunas	6'57"	48,30%
D	Solo registro del historial de vacunas	4'57"	49,54%

Por otra parte, realizamos un estudio sobre la carga masiva al sistema Vaxeen del historial de vacunación de un número de sujetos pertenecientes a los siguientes dominios de las bases de datos: nacidos vivos de 2016, menores de dos años de atención primaria de salud, base de datos cargada en el registro provincial y base de datos del hospital materno. El objetivo era medir el promedio de recuperación de los datos. Para ello se comparó este registro histórico con el obtenido en el corte transversal, realizado luego de un período de seis meses en la etapa de

posimplementación del sistema Vaxeen. Los resultados mostraron una diferencia significativa en la razón de prevalencia entre los sujetos expuestos a Vaxeen y los no expuestos, con un promedio de recuperación de los datos de un 35,44 %. Estos resultados solo reflejan el estado de carga digital del historial de inmunización de la población riojana (Tabla 3).

Tabla 3. Promedio de la recuperación de los datos en sujetos expuestos y no expuestos al sistema Vaxeen.

Tipo de vacuna	No Exp. Vaxeen Vac	No Exp. Vaxeen No Vac	Expuesto Vaxeen Vac	Expuesto Vaxeen No Vac	Porcent. No Exp. Vaxeen	Porcent. Exp. a Vaxeen	Odds Ratio	IC Inferior	IC Superior	Chi Mantel - Haenszel
IPV	1042	2522	2245	1319	29,237	62,99	4,11	3,73	4,54	816,9
DTP	884	2680	2061	1503	24,804	57,83	4,15	3,75	4,59	801,4
Meningo	585	2979	1816	1748	16,414	50,95	5,29	4,73	5,9	951,5
Rotavirus	993	2571	3032	532	27,862	85,07	14,7	13,1	16,5	2372,4
Neumo Conjugada	1078	2486	2566	998	30,247	72	5,92	5,35	6,56	1242,9
Hib	919	2645	2628	936	25,786	73,74	8,08	7,26	8,98	1638,7
Hep B	1514	2050	2231	1333	42,480	62,6	2,26	2,06	2,49	289,1
BCG	2022	1542	2562	1002	56,734	71,89	1,94	1,76	2,152	178,2

Antecedentes de costos para la implementación de un RNVe en un país

El estudio realizado en Tanzania y Zambia, cuyo objetivo era determinar los costos para desarrollar, implementar y mantener un RNVe, reportó un gasto total anualizado por niño en la población objetivo del PAI que osciló entre US\$ 3,30 y 3,81 (en Tanzania) y de US\$ 8,46 (en Zambia). Por otra parte, en este estudio, se tuvo también como objetivo evaluar los costos incrementales y los ahorros luego de la introducción de un RNVe, que reportó una reducción del 28 % en ellos, después de la introducción de las intervenciones. Este descenso fue principalmente atribuible a la disminución del tiempo dedicado por los trabajadores de salud a la prestación del servicio de inmunización y a la presentación de informes. Otro estudio realizado en Massachusetts, EE. UU., en 2002 encontró que el costo por niño para un registro de inmunización variaba entre US\$ 8,46 y 15,51. Por ultimo, una revisión sistemática en la que se seleccionaron doce artículos y dos resúmenes entre el período de 1994 y 2012 con el objetivo de evaluar los costos y beneficios asociados con la implementación de un RNVe evidenció un costo anual por niño que varió entre US\$ 5,40 y 60,82, y costos de registros de vacunación que oscilaron entre US\$ 0,11 y 12,88. La evidencia proporcionada por diferentes estudios demuestra que, a largo plazo, los ahorros financieros se obtendrán evitando costos de atención médica al reducir la incidencia de enfermedades prevenibles por vacunas, entre otras.

Los beneficios que un RNVe trae a un país

La trazabilidad de los biológicos proporciona información relacionada con todas las etapas del proceso si se vincula a los sistemas de gestión de inventarios desde el momento en que las vacunas llegan al país. Esta información es relevante para la rendición de cuentas, así como para mejorar la seguridad. Las funciones automatizadas pueden mejorar la calidad de la carga o entrada de datos en el sistema y reducir la duplicación de datos. La integración del sistema permite mayor exactitud.

Los beneficios del uso de la tecnología en el trabajo en terreno pueden optimizar el despliegue de recursos y el seguimiento de los vacunados y no vacunados, lo que reduciría la carga administrativa de trabajo en tiempo real, haciendo los procesos más eficientes. Se puede mejorar la utilización de las comunicaciones, aprovechando las aplicaciones móviles para potenciar el seguimiento de las personas a través de recordatorios, así como para las actividades extramurales o de monitoreo rápido de vacunación y para disminuir las brechas de comunicación entre proveedores, pacientes y usuarios. Por otra parte, el uso de aplicaciones móviles puede ser especialmente útil en apoyo a pandemias, brotes epidémicos y emergencias de salud pública, ya que permiten acceder a la información de forma oportuna y nominal, lo que reduce el tiempo de búsqueda y genera una respuesta rápida.

La evidencia sugiere que los RNVe pueden ayudar a aumentar la cobertura de vacunación. Este incremento está relacionado principalmente con su capacidad para facilitar varios factores: 1) seguimiento individual y oportuno del estado de vacunación; 2) captación activa de personas no vacunadas a tiempo o rezagadas a través de la generación automática de recordatorios para las dosis próximas; 3) monitoreo y evaluación de los ESAVI al incluir información sobre las reacciones del usuario, alertar sobre contraindicaciones y la utilización de los datos obtenidos para estudios de causalidad; 4) apoyo y facilitación de la programación de las necesidades de insumos de vacunación en todos los niveles operativos, generando alertas automáticas sobre las dosis vencidas; 5) evaluación y retroalimentación del proveedor; y 6) apoyo a la decisión clínica.

Beneficios a la investigación

Efectividad de las vacunas: la disponibilidad de un RNVe con una buena cobertura de la población objeto de vacunación puede ser una fuente de información muy valiosa para realizar estudios de efectividad de las vacunas, una vez combinado con el antecedente vacunal, los datos clínicos y epidemiológicos disponibles.

Seguridad de vacunas: en el caso de los estudios de vacunación segura, el RNVe facilita la recolección más oportuna de la información, permitiendo generar análisis de acuerdo a distintas variables relevantes y servir de apoyo en caso de ESAVI.

Equidad: en este sentido, los sistemas permiten hacer un seguimiento cercano y buscar estrategias de captación a aquellos que no accedieron al servicio o no completaron su esquema de vacunación.

Conclusión

Los RNVe producen un cambio de paradigmas en la vacunación, mejorando la captación del registro en cantidad y calidad de datos, disminuyendo de manera significativa la pérdida de información, el uso de los recursos humanos, el tiempo requerido para realizar la vacunación y los costos de salud pública y privada al optimizar la toma de decisiones, permitiendo identificar el incumplimiento de metas y generando alertas e intervenciones oportunas. Es importante mencionar que se considerarían una buena inversión para un país siempre y cuando se den las condiciones necesarias para implementar el sistema. De acuerdo a estas experiencias, no se verá el retorno de esta inversión en el corto plazo, pues solo se comienza a ver una vez que el sistema se encuentre totalmente implementado y maduro en su uso. Por otra parte, un ejemplo claro de los casos en los que las nuevas tecnologías se presentan como una interesante alternativa logístico y costo/efectiva podría ser el abordaje de pandemias, brotes epidémicos o campañas de vacunación. Esto transformará el concepto de vacunas en sujetos vacunados y generará mayor adherencia al sistema por parte de los profesionales de la salud.

Bibliografía

Tregnaghi, P. Vaxeen: A digital and intelligent immunization assistant. Pan American Health Organization (PAHO). Immunization Newsletter. 2015;38:6.

Trumbo SP, Contreras MP, Félix-García AG, et al. Improving immunization data quality in Peru and Mexico: Two case studies highlighting challenges and lessons learned. *Vaccine*. 2018;36(50):7674-7681.

Harrison K, Rahimi N, Danovaro-Holliday MC. Factors limiting data quality in the expanded programme on immunization in low and middle-income countries: A scoping review. *Vaccine*. 2020;38(30):4652-4663.

Mvundura M, Di Giorgio L, Lymo D, et al. The costs of developing, deploying and maintaining electronic immunization registries in Tanzania and Zambia. *BMJ Global Health*. 2019;4:e001904.

Danovaro-Holliday MC, Contreras MP, Pinto D, et al. Assessing electronic immunization registries: the Pan American Health Organization experience. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e28.

Mvundura M, Di Giorgio L, Vodicka L, et al. Assessing the incremental costs and savings of introducing electronic immunization registries and stock management systems: evidence from the better immunization data initiative in Tanzania and Zambia. *Pan Afr Med J*. 2020;35(Supp1):11.

Contreras MP, Félix-García AG, Velandia M. Registro nominal de vacunación electrónico: consideraciones prácticas para su planificación, desarrollo, implementación y evaluación. Washington (D.C): Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2020. [Consultado el 21 de febrero del 2021]. 116p. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34864>

Danovaro-Holliday MC, Ortiz C, Cochi S, et al. Electronic immunization registries in Latin America: Progress and lessons learned. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;35(5-6):453-457.

Harvey H, Reissland N, Mason J. Parental reminder, recall and educational interventions to improve early childhood immunization uptake: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2015;33(25):2862-2880.

Bangure D, Chirundu D, Gombe M, et al. Effectiveness of short message services reminder on childhood immunization programme in Kadoma, Zimbabwe – a randomized controlled trial, 2013. *BMC Public Health*. 2015;15:137.

Tregnaghi P, Bazan H, et al. Nuevas tecnologías aplicadas al programa de inmunización: “Sistema Vaxeen”. Presentado en: XVIII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE); agosto 2019; Cartagena, Colombia.

Patel M, Pabst L, Chattopadhyay S, et al. Economic review of immunization information systems to increase vaccination rate: A community guide systematic review. *J Public Health Manag Pract*. 2014;21(3):253-62.

Sloane BE, Silva RJ. Artificial intelligence in medical devices and clinical decision support systems. En: *Clinical Engineering Handbook*. Iadanza E, ed. 4th ed. Cambridge (MA): Academic Press; 2020. pp556-568.

Palabras claves

Registro nominal de vacunación electrónico (RNVe), sistema inteligente en inmunización

SECCIÓN II

VACUNAS

CAPÍTULO 10

VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS (BCG)

NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
ASTRID ANAID HERNÁNDEZ SOTO

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa causada predominantemente por *Mycobacterium tuberculosis* y, menos frecuentemente, por *Mycobacterium bovis*, que sigue siendo un problema a nivel mundial, estando dentro de las diez principales causas de muerte a pesar de que existe vacuna y tratamiento eficaz, desde 1821.

Etiología

El principal agente etiológico de la TBC en el hombre es el *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria descubierta por R. Koch en 1882, perteneciente al género *Mycobacterium*. El complejo *Mycobacterium tuberculosis* comprende *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. piinnipedii*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. fungi* y *M. orygis*. Este patógeno es un bacilo no móvil, aeróbico estricto, de crecimiento lento con un período de generación de quince a veinte horas, débilmente grampositivo y, debido a que su pared celular contiene gran cantidad de lípidos como ácido N-glicolilmurámico, peptidoglucano, arabinogalactano y ácido micólico, es susceptible a la coloración ácido-alcohol resistente. Son bacilos pleomórficos de una a cinco micras, delgados, ligeramente curvos, no móviles y no formadores de esporas. Desde que la pasteurización de la leche del ganado vacuno es la norma para su consumo en humanos, *Mycobacterium bovis* ha dejado de ser un problema para el hombre. Ocasionalmente, otras micobacterias pueden ocasionar cuadros clínicos similares a los producidos por *M. tuberculosis*, por lo que la identificación final debe hacerse por medio del cultivo.

Epidemiología

La magnitud del problema de la tuberculosis sigue siendo reconocida en los últimos años debido a que representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en muchos países del mundo en vías de desarrollo y, recientemente, en algunos países desarrollados. La OMS, en su reporte de 2020, informó de 10 millones de personas enfermas de TBC (rango de 8,9-11 millones) en el 2019, número que se ha mantenido estable en los últimos años. Se refiere una tasa de incidencia de 5-500/100.000 habitantes, con un promedio mundial de 130/100.000. El 90 % de la prevalencia mundial se encuentra en 30 países y el 12 % de los casos totales a nivel mundial corresponde a pacientes de cero a catorce años. Adicionalmente, reportaron 1,2 millones (rango de 1,1 a 1,3) de muertes de personas VIH negativas y 251.000 en personas VIH positivas para el 2018 (reducción del 27 % y el 60 %, respectivamente, en comparación al año 2000).

La estrategia *Fin de la tuberculosis* de la OMS tiene como objetivo principal disminuir la mortalidad e incidencia por TBC en un 90 y 80 % entre el 2015 y 2030, respectivamente, con un escalón intermedio de una reducción del 35 % en la mortalidad y del 20 % en la incidencia de casos para el 2020. Del 2015 al 2018, solo se había logrado restar la incidencia en un 6,3 % y la mortalidad en un 11 % a nivel mundial.

Situación en Latinoamérica

El deterioro y la desigualdad interna de la situación económica en algunos países de Latinoamérica, con sus implicaciones sociales y la migración hacia los centros urbanos, que incrementa la población marginal de las grandes ciudades y las dificultades de algunos países para implementar programas eficientes de control de la enfermedad, han contribuido al mantenimiento e, incluso, al incremento del desafío representado por la TBC en la población latinoamericana.

La incidencia de la TBC en Latinoamérica ha variado de manera importante desde el inicio de la primera década del siglo XXI. La OPS informaba una tasa de incidencia de 28 por cada 100.000 habitantes en el 2017 para la región de Las Américas, con una disminución anual del 1,6 % entre 2000 y 2017, por lo que se habría necesitado una reducción del 24 % para alcanzar la meta de la OMS del 2020. En el 2018 se reportó una tasa de 28 por 100.000 habitantes, con un 5 % en la población menor de cinco años. El reporte de la OPS menciona que los países con mayor número de casos estimados, que representan poco más del 50 %, fueron Brasil, Perú y México (Tabla 1).

Tabla 1. Países con mayor número de casos estimados de TBC en Las Américas, 2018.

Nº	País	Casos estimados	%
1	Brasil	95.000	23,5
2	Perú	39.000	14,1
3	México	29.000	10,7
4	Haití	20.000	12,3
5	Colombia	16.000	5,5
6	Venezuela	14.000	5,6
7	Argentina	12.000	3,1
8	Bolivia	12.000	8,2
9	República Dominicana	4.800	1,8
10	El Salvador	4.500	1,6
11	Resto de América	42.700	14,7
Total		289.000	100

Fuente: OPS. Tuberculosis en las Américas 2018.

Características clínicas y métodos diagnósticos

Tras la infección, entre el 5 y 15 % de los pacientes presentarán enfermedad, lo que dependerá de algunos factores como una edad menor de cinco años, malnutrición y la presencia de comorbilidades. Los niños representan aproximadamente entre el 10 y 20 % del total de los casos. La vía de transmisión más frecuente es la respiratoria, aunque puede ser digestiva, cutánea o transplacentaria; el foco primario habitualmente es el pulmonar hasta en un 75 % de los casos. En los niños, la tendencia es desarrollar formas generalizadas, sobre todo en edades menores de cinco años y cuando existen factores favorables para la diseminación del bacilo. Después de un período de incubación de cuatro a doce semanas, la infección acontece de forma asintomática en la mayoría de los afectados o con la aparición de síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general y tos, que pueden ceder sin tratamiento. Algunos niños presentarán cuadros más sintomáticos dentro de los primeros doce meses después de la infección, con manifestaciones más severas debido a la extensión del compromiso pulmonar (neumonía, derrame pleural, TBC miliar) o a la aparición de focos extrapulmonares (meningitis, TBC ósea o abdominal, etc.). Solo un número pequeño de niños sufrirá compromiso tuberculoso tardío (renal, óseo) después de doce meses de la infección inicial. Las manifestaciones clínicas sugestivas incluyen, entre otras, fiebre de origen desconocido, tos crónica, diaforesis y pérdida de peso.

Algunas de las formas extrapulmonares más comunes en la infancia son la ganglionar, que representa entre el 60 % al 70 % de los casos en pediatría, y se caracteriza por fiebre y crecimiento ganglionar gradual con ganglios discretos y firmes, no adheridos a planos profundos, no dolorosos, unilaterales hasta en un 90 % y predominantemente en la cadena cervical. También pueden ser bilaterales, secundario al drenaje cruzado de los vasos linfáticos en el pecho y la parte inferior del cuello. En seguida se posiciona la meníngea, con aproximadamente un 10 a un 15 % de los casos, cuya fase prodrómica temprana dura de una a dos semanas y produce cefalea, fiebre y malestar general. En su fase meníngea se observa meningismo, cefalea, vómito, confusión y afectación de pares craneales, con una duración de dos a cuatro semanas. La tercera fase y, la más grave, es la fase paralítica, con estupor, coma y hemiparesia, que ocurre desde la quinta hasta la octava semana a partir del inicio de los síntomas y en la que la mayoría de los pacientes no tratados presenta mortalidad. Seguida de la meníngea, está la presentación osteoarticular, con aproximadamente un 1-6 % de los casos. Puede afectar cualquier hueso, con manifestaciones que perduran desde meses hasta años, predominantemente en las vértebras hasta en un 50 % de los casos. En los huesos largos y planos, se manifiesta con dolor en el sitio afectado, signos de inflamación local y fistulización. La cuarta es la presentación gastrointestinal, que representa menos del 5 % de los casos. Su cuadro clínico se basa en fiebre, dolor abdominal con distensión, masa abdominal y pérdida de peso. En algunos casos puede ocasionar diarrea con sangre.

El diagnóstico de TBC en niños combina criterios epidemiológicos, clínicos, microbiológicos, serológicos y patológicos en razón de que la mayoría de ellos es poco bacilífera. El criterio epidemiológico estará dado por la confirmación microbiológica de la enfermedad en algún familiar o alguna persona cercana al niño.

La prueba de tuberculina o PPD (por la sigla en inglés de *purified protein derivative*) positiva en un niño con sospecha clínica se considera, usualmente, una reacción cutánea superior a los 5 mm, 10 mm o 15 mm después de la aplicación de cinco unidades de PPD en base a los factores de riesgo descritos por la OMS. La prueba positiviza con un promedio de tres a seis semanas, pudiendo llegar hasta diez semanas, y entre un 15 a un 50 % de los pacientes no tiene reacción a la administración de PPD. En un 10 a un 25 % de los pacientes con tuberculosis confirmada por cultivo no habrá reacción sino hasta las dos o tres semanas de tratamiento efectivo, secundaria al estado de inmunosupresión por la enfermedad. Los falsos positivos se pueden presentar con micobacterias no tuberculosas (habitualmente respuesta menor de 10 mm) y BCG (50 % pierde reactividad al año y 90 % a los cinco años). Los falsos negativos se dan en aproximadamente el 20 % y pueden ser ocasionados por vacunas de virus vivos SR (un mes) y enfermedad salvaje, influenza (enfermedad y vacuna), respuesta disminuida, desnutrición, linfopenia (médica o farmacológica) y tratamiento con corticosteroides.

El criterio radiológico se establecerá mediante hallazgos anormales en la radiografía de pulmones e hilos, donde se han descrito anomalías desde un 0 % a un 50 % de los casos, siendo el principal hallazgo las calcificaciones hasta en un 60 %, seguidas de adenopatías hiliares e infiltrados en parches.

Cualquier análisis de biopsia compatible con TBC con presencia de reacción granulomatosa crónica se considerará como criterio histopatológico.

La baciloscopia positiva se confirma con el hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistentes en alguna secreción del paciente como el esputo inducido o aspirado gástrico. El aspirado gástrico se realiza en seriado de tres por la mañana con un ayuno de ocho horas. El rendimiento de este método se eleva con las técnicas y el procesamiento adecuado a una sensibilidad de hasta el 75 % con las tres tomas. Para la inducción de esputo se utiliza solución salina al 3 % con altos flujos de oxígeno para lograr la expectoración en los pacientes pediátricos y el rendimiento de este método es de aproximadamente un 40 %. Se deben realizar tinciones como las de Ziehl-Neelsen o Auramina Rodamina con diferentes sensibilidades cada una.

Entre las pruebas serológicas de diagnóstico está la determinación de linfocitos T productores de interferón gamma o la medición de interferón gamma (T- SPOT o QuantiFERON), denominada IGRA por la sigla en inglés de *Interferon-Gamma Release Assay*. Recientemente, la Academia Americana de Pediatría la recomendó para niños mayores de dos años. Entre sus características se destaca que no es reactiva con BCG ni con micobacterias no tuberculosas, a excepción de *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. flavescens*, y que tiene una especificidad del 90 al 100 % en comparación con el 56 % del PPD y una sensibilidad del 75 al 90 % en inmunocompetentes. Se realiza por estimulación con antígenos específicos para complejo *M. tuberculosis*, como ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7. Entre sus desventajas están la baja utilidad en pacientes inmunocomprometidos, pues presenta un 40 % de resultados indeterminados, su elevado costo y la exigencia de equipo y personal entrenado.

En los últimos años, la detección del ADN molecular ha sido la técnica más empleada para diversos tipos de tuberculosis. GeneXpert se basa en la amplificación de ácidos nucleicos y detecta mutaciones en *rpoB* (MDR-TB), su principal blanco es IS6110. Tiene una sensibilidad del 55 al 62 % en los pacientes con BAAR negativo y una sensibilidad del 95 % con BAAR positivo. Se puede utilizar en diversos tejidos y líquidos biológicos, teniendo una sensibilidad del 70 al 100 %, con especificidad del 91 al 99 % para aspirado gástrico; una sensibilidad de entre un 6 a 93 % y especificidad del 92 al 100 % para el líquido cefalorraquídeo; una sensibilidad de entre el 29 al 100 % y una especificidad del 29 al 100 % para el líquido cefalorraquídeo; y sensibilidad del 90 al 100 % y especificidad del 60 al 100 % en esputo.

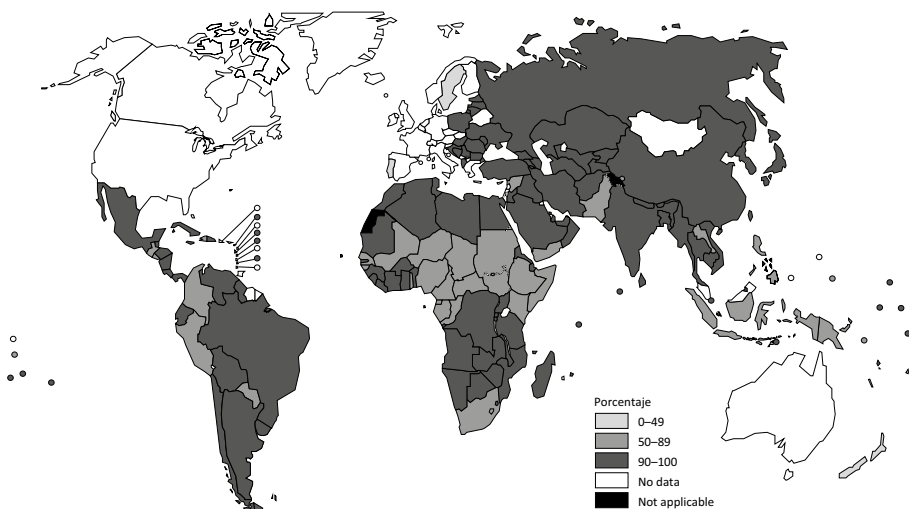
Vacunas contra la tuberculosis

La vacuna BCG fue preparada por Calmette y Guerín en el Instituto Pasteur de París a partir de una cepa virulenta de *Mycobacterium bovis* que fue atenuada mediante 231 subcultivos iniciados en 1908 y culminados trece años después, obteniéndose la cepa madre de la cual derivan todas las vacunas BCG actuales. Su empleo en humanos empezó en 1921, constituyéndose, en la actualidad, como la vacuna más usada en el mundo. En Latinoamérica, la tasa es muy variable: la OMS calcula una cobertura arriba del 95 % en México desde 1995, con un descenso

drástico en 2019, año en el que se reportó un 76 %. Las tasas son igual de variables para otros países de Latinoamérica, encontrando porcentajes de cobertura menores al 50 % en Guatemala, Colombia, Perú y Paraguay en 2018 (Figura 1).

La vacuna BCG tiene algunas ventajas que justifican su aplicación. Puede ser administrada después del nacimiento o a cualquier edad, es segura, relativamente estable, de bajo costo y ofrece protección cruzada contra la lepra. Además, produce una cicatriz que permite identificar a las personas que han sido vacunadas y que sirve de ayuda epidemiológica. La edad de aplicación de la BCG es el nacimiento. El retraso y la reducción de la cobertura incrementa el número de muertes por tuberculosis en países de alta prevalencia, así como la mortalidad por tuberculosis se reduce en 2,8 % (0,1–7,0) a la edad de quince años en los países que tienen una cobertura del 95 % de la aplicación de la BCG al nacimiento. Si hay una cobertura del 100 % al nacimiento, se reduce en un 16,5 % (0,7–41,9). La administración tardía incrementa la muerte por tuberculosis: si se aplica a las seis semanas de edad, se incrementa la muerte por tuberculosis en un 0,2 % (0–0,4) incluso si la cobertura por BCG llega al 94 % a los tres años.

Figura 1. Cobertura de vacunación de BCG en 2018.



Fuente: OMS. Reporte global de tuberculosis 2019.

Vacunas disponibles en Latinoamérica

En el momento actual existen vacunas BCG de varios laboratorios, pero todas son derivadas de la cepa original de *M. bovis* (Tabla 2). Todas cumplen las exigencias de la OMS, por tanto una dosis (0,1 ml) de la vacuna reconstituida contiene 0,1 mg de peso húmedo de BCG y entre 50.000 a 1 millón de unidades viables. Deben ser conservadas y transportadas a temperaturas de entre 0 y 8 °C (excepto la vacuna de glutamato BCG, que puede conservarse a temperaturas más altas) y protegidas de la luz. Una vez reconstituidas, solo pueden ser empleadas en un período no superior a seis u ocho horas.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La vacuna BCG induce respuesta de linfocitos T CD4+ y producción de citocinas tipo 1 (respuesta Th1 - IFN γ , IL-2 y TNF- α). Su eficacia continúa siendo controvertida debido a que la protección conferida a partir de ensayos clínicos ha variado desde el 0 al 80 % en diferentes años y países. Las inconsistencias entre los resultados observados en relación a la protección conferida por la BCG han sido motivo de constante debate, citándose como explicaciones de esta variabilidad del efecto protector a diferencias entre las cepas utilizadas, interacciones con micobacterias ambientales, epidemiología regional de la TBC, perfiles nutricionales o genéticos de las poblaciones estudiadas, protección contra bacilos endógenos latentes en vez de bacilos exógenos, consideraciones climáticas y particularidades metodológicas de los ensayos.

Tabla 2. Tipos de cepas de BCG disponibles.

Nombre
BCG Pasteur 1173 P2
BCG Danish 1331
BCG Glaxo 107
BCG Tokyo 172-1
BCG Rusia-I
BCG Brasil

De la cepa original se derivaron muchas cepas que tienen diferencias fenotípicas y bioquímicas. Es evidente que las cepas de BCG comprenden mutantes naturales con factores de mayor virulencia de *M. tuberculosis*, incluyendo ESX-1, PDiM/PGI y PhoP, que difieren entre sus niveles de virulencia. Así se pueden dividir en dos grandes grupos, uno más virulento conformado por la cepa BCG Rusia, Suiza, danesa y Pasteur y otro menos virulento que incluye BCG Japón, Moreau, Glaxo y Praga. De estas variantes de vacunas de la cepa original se explica la diversidad de resultados respecto a eficacia, entre los múltiples factores mencionados con anterioridad.

La vacuna BCG no parece prevenir la infección pulmonar primaria, sino, más bien, la diseminación hematógena a partir del foco inicial. Esto se puede deducir de estudios en animales, así como de los resultados de estudios casos-contrroles en humanos que han mostrado una clara protección para las formas severas extrapulmonares de TBC. Los metanálisis sobre la eficacia de la vacuna BCG indican resultados favorables para un efecto protector del orden del 50 % para TBC pulmonar, de entre el 60 al 80 % para las formas extrapulmonares severas (enfermedad miliar o meningitis), superiores al 80 % para la TBC bacteriológicamente documentada y del 65 % para la mortalidad asociada a TBC cuando la vacuna se aplica en el período neonatal (Tabla 3).

La duración de la inmunidad de la vacuna es escasamente entendida. El rango promedio varía entre diez y doce años, pero ciertos análisis sugieren que puede ser mayor. Así mismo, la eficacia de la BCG en niños infectados por VIH es ausente, por lo que su administración está contraindicada.

Evolución posvacunal y reacciones adversas

La vacuna BCG es considerada como una de las vacunas más seguras. La posibilidad de una reacción local (ulceración) o regional (adenopatía) es dependiente de la cepa, dosis, edad y técnica de aplicación de la vacuna.

Al administrar la vacuna por vía intradérmica, la evolución habitual es la formación de una pápula que permanece de quince a treinta minutos en niños o adultos que no hayan tenido contacto previo con el bacilo tuberculoso y que no sean hipersensibles a la tuberculina. A las dos o tres semanas después de la administración, se forma un nódulo eritematoso en el sitio de aplicación, cuyo tamaño puede aumentar en una o dos semanas más y que puede abscedarse hasta formar una pequeña úlcera que sellará espontáneamente en cuatro u ocho semanas, dejando una cicatriz queloide de un tamaño generalmente menor a 10 mm. Esta cicatriz estará ausente en el 10 al 20 % de los vacunados, sin que esto se correlacione con falta de protección. De manera concomitante a esta evolución aparece una adenopatía, usualmente de localización axilar, que en algunos casos puede abscedarse y fistulizarse. El mejor tratamiento para esta reacción ganglionar es la escisión quirúrgica completa, ya que la quimioterapia no acelera la resolución y el drenaje puede resultar contraproducente. Conviene recordar, sin embargo, que esta reacción puede también resolverse espontáneamente después de algunas semanas.

Como se puede observar en la Tabla 4, las complicaciones locales y regionales de la BCG son las más frecuentes. Estos eventos deben ser explicados a los padres del niño para su tranquilidad, asegurándoles la habitual evolución favorable y la curación en las siguientes semanas. La BCGitis generalizada es una complicación más grave que se ha descrito fundamentalmente en niños con inmunosupresión que recibieron la vacuna BCG inadvertidamente.

Tabla 3. Eficacia estimada de la vacuna contra la TBC.

	Eficacia (%)	IC(*) 95%
Casos TBC (ensayos clínicos)	74,2	(61,6-82,6)
Casos TBC (estudios casos-contrroles)	52,4	(37,9-63,5)
Muertes	64,8	(11,8-86,0)
Casos confirmados por laboratorios	82,6	(58,2-92,8)
Meningitis	64,4	(30,0-82,0)
TBC diseminada	78,0	(58,1-88,3)

Adaptada de: Colditz, et al. Pediatrics, 1995. Mangtani, et al. Clin Infect Dis, 2014.

(*)Intervalo de confianza.

Tabla 4. Riesgo estimado de complicaciones con la vacuna contra la TBC por grupos de edad.

Complicación	Incidencia por 1 millón de vacunas aplicadas	
	Menores de 1 año	Mayores de 1 año
Absceso local subcutáneo/adenopatía regional	387	25
Lesiones musculoesqueléticas	0,39-0,89	0,06
Adenopatías múltiples:		
• Lesiones diseminadas no fatales	0,31-0,39	0,36
• Lesiones diseminadas fatales	0,19-1,56	0,06-0,72

Adaptada de: Lotte A, et al. Bull Int Union Tuberc Lung Dis ,1988.

Relación PPD y BCG

Un problema relacionado con la vacuna BCG es la interpretación de la prueba PPD en los individuos vacunados. El tamaño de la reacción cutánea es variable y dependiente de la cepa, la dosis, la ruta de administración, el estado nutricional y el tiempo transcurrido desde de la aplicación. Diferentes estudios han demostrado que la presencia de lecturas positivas al PPD en ausencia de enfermedad ocurre en entre el 5 y el 10 % de los lactantes menores de un año de edad y raramente en los niños mayores. No obstante, si el niño es revacunado al inicio del período escolar, la posibilidad de falsos positivos puede ascender al 30-50 %. Por tanto, a medida que el neonato vacunado se aleje de su primer año de vida, la intensidad de la respuesta al PPD secundaria a la vacuna BCG disminuirá de manera significativa, lo que permitirá recobrar la confiabilidad diagnóstica de la prueba tuberculínica. Conviene resaltar, sin embargo, que la vacunación con BCG raramente produce reacciones de PPD superiores a los 15 mm y que un antecedente epidemiológico significativo, como TBC en un familiar o contacto íntimo, ofrece mayor confiabilidad diagnóstica que el tamaño de la reacción cutánea tuberculínica. Por otro lado, la ausencia de reactividad al PPD después de la vacunación con BCG es un evento relativamente frecuente que no traduce falta de protección contra la TBC.

Indicaciones

Actualmente, los países en vías de desarrollo administran la vacuna BCG de manera rutinaria en el período neonatal, como lo recomienda la OMS. Sin embargo, el esquema de administración varía a través del mundo y pocos países, como Estados Unidos y Holanda, no la indican rutinariamente. La mayoría de países que la emplea indica su aplicación en el período neonatal. La OMS no recomienda aplicar una segunda dosis desde 1995, debido a que no existe evidencia científica que apoye esta revacunación y a que la mayoría de las formas extrapulmonares de TBC ocurre en los niños menores de cuatro años.

La vacunación con BCG tiene por objeto proteger a los no infectados, especialmente en las poblaciones con muchos enfermos tuberculosos bacilíferos y riesgo de transmisión elevado. Por lo tanto, la vacunación con BCG está firmemente indicada en:

- Recién nacidos que viven en un país donde la TBC es un problema de salud.
- Niños PPD negativos que pertenecen a zonas o grupos de riesgo de infección (riesgo anual de infección superior al 1 %).

Contraindicaciones y precauciones

La vacuna BCG no debe administrarse a niños o adultos que:

- Tengan su inmunidad comprometida por inmunodeficiencia congénita, VIH, leucemia, linfoma o malignidad generalizada.
- Tengan una respuesta inmunológica suprimida por esteroides, antimetabolitos o radiación.
- Mujeres gestantes.
- Niños hijos de madre con VIH, hasta que se descarte la infección.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

Habitualmente, la vacuna BCG se indica en el período neonatal, sin embargo, puede aplicarse a cualquier edad. La dosis para los recién nacidos es la mitad (0,05 ml) de la dosis de otras edades (0,1 ml) y la vía de administración es la intradérmica, generalmente en el hombro derecho.

Interacciones con otras vacunas

La aplicación simultánea de otras vacunas no interfiere con la respuesta a la BCG, ni aumenta la frecuencia de reacciones adversas.

Nuevas vacunas

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es la única vacuna desarrollada exitosamente para TBC, sobre todo, para las formas miliar y meníngea. Su menor protección contra las formas pulmonares ha impulsado el desarrollo de nuevas vacunas. Las vacunas contra la tuberculosis que se encuentran en ensayos clínicos se describen a continuación (Figura 2).

Vacunas de células enteras - vivas

Las vacunas vivas atenuadas de células enteras se desarrollaron inicialmente como vacunas profilácticas con el objetivo de reemplazar la vacuna BCG en lactantes, pero ahora también se están evaluando como vacunas posteriores a la exposición en adolescentes y adultos. Estas inducen una respuesta inmune compleja y diversa a muchos antígenos, lo que puede ofrecer una ventaja sobre las vacunas de subunidades que tienen una respuesta restringida a unos pocos antígenos.

Figura 2. Vacunas contra tuberculosis en desarrollo.

Fase I	Fase II	FASE IIb	FASE III
AEC/BC02 Anhui Zhifei Longcom	MTBVAC Biofabri, TBVI, Universidad de Zaragoza	DAR-901 booster Dartmouth, GHIT	VPM1002 SIPL, VPM
Ad5 Ag85A McMaster, CanSino	ID93 + GLA-SE IDRI, Wellcome Trust	H56: IC31 SSI, Valneva, IAVI	MIP/Immuvac ICMR, Cadila Pharmaceuticals
ChAdOx185A- MVA85A {ID/IM/Aerosol} Universidad de Oxford	TB/FLU-04L RIBSP	M72/AS01 GSK, Gates MRI	
	GamTBvac Ministry of Health Russian Federation	BCG revaccination Gates MRI	
		RUTI [®] Archival Farma, S.L.	

Vector viral
 Proteína/adyuvante
 Micobacteria – célula entera o extracto
 Micobacteria – viva

Adaptado de World Health Organization. Global tuberculosis report 2020.

Vacunas de células enteras - inactivadas

Vacunas basadas en *Mycobacterium vaccae* y en *Mycobacterium obuense*. Utilizan células micobacterianas enteras muertas o extractos de células micobacterianas para inducir complejos de manera segura en subconjuntos inmunes contra múltiples antígenos Mtb. Se están desarrollando como una vacuna profiláctica y terapéutica.

Vacuna subunidad proteica adyuvante

Las vacunas de subunidades se basan en antígenos proteicos administrados con adyuvantes. Estos se desarrollan principalmente como vacunas profilácticas o posteriores a la exposición que aumentan las respuestas que fueron preparadas inicialmente por la infección por BCG o Mtb para prevenir el establecimiento de la infección por Mtb, TB activa o enfermedad recurrente.

Vacunas virales con vectores

Estas vacunas permiten la producción intracelular del antígeno *in vivo* y activan las células del sistema inmune innato, por lo que no necesitan adyuvantes. Las vacunas virales se están desarrollando como vacunas profilácticas y posteriores a la exposición que aumentan las respuestas preparadas por la infección por BCG o Mtb.

Conclusiones

Considerando que los resultados de los metanálisis de ensayos clínicos y estudios caso-control han mostrado que la vacuna BCG da una protección aceptable contra la TBC pediátrica, principalmente para las formas extrapulmonares severas, y que las condiciones epidemiológicas de riesgo para desarrollar TBC se mantienen todavía vigentes en muchos países de Latinoamérica, debemos continuar aplicando la vacuna BCG en el período neonatal.

La aparición de brotes epidémicos de TBC, incluso en algunos países desarrollados, relacionados con la epidemia de infección por VIH, así como el incremento de cepas tuberculosas multirresistentes a fármacos convencionales ha obligado a investigadores de todo el mundo a revalorar el rol de la vacuna BCG en el control de la tuberculosis.

Un gran número de diferentes vacunas está en proceso: nuevas vacunas en fase preclínica o vacunas con DNA, nuevos adyuvantes y combinaciones de vacunas. Se están investigando vacunas con subunidades que parecen incluir una respuesta caracterizada por una diferenciación temprana de $CD4t_{CM}$ y células T_{EM} , vacunas utilizan vectores de micobacterias o de virus vivos que promueven una respuesta de células $CD4t_{EFF}$ más diferenciadas y la vacuna M72/AS01, que induce protección en modelos animales, entre otras.

Bibliografía

- Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Tech Assess.* 2013;17(37):1-372.
- Andersen P, Scriba TJ. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(9):550-562.
- Das A, Anupurba S, Mishra O, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis in children. *J Trop Pediatr.* 2019;65:14-20.
- Kimberlin D, Brady M, Jackson A, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31° ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Tuberculosis; pp 829-853.
- Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012768.
- Lal SB, Bolia R, Menon JV, et al. Abdominal tuberculosis in children: A real-world experience of 218 cases from an endemic region. *JGH Open.* 2020;4(2):215-220.
- Bennett E, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia (PA): Elsevier; 2019. 4176p.
- Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):470-480.
- Marais BJ, Schaaf S. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(9):a017855.
- Nuttall JJ, Eley BS. BCG vaccination in HIV-infected children. *Tuberc Res Treat.* 2011;2011:712736.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019; [Consultado el 22 de febrero del 2021]. 297p. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
- World Health Organization. Bacille Calmette-Guérin vaccine [Internet]. Geneva: World Health Organization. Reported estimates of BCG coverage; [Consultado el 22 de febrero del 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragebcg.html
- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018 [Internet]. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2018; [Consultado el 22 de febrero del 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
- Teklali Y, El Alami ZF, El Madhi T, et al. Peripheral osteoarticular tuberculosis in children: 106 case-reports. *Joint Bone Spine.* 2003;70(4):282-286.
- Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: A meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006; 367(9517):1173-1180.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020; [Consultado el 12 de marzo del 2021]. 208p. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2019 [Internet]. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2019; [Consultado el 22 de febrero del 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y

VACUNAS CONTRA LA DIFTERIA, TOSFERINA Y TÉTANOS (DTP, DTPA, TDAP)

MARÍA L. ÁVILA-AGÜERO
ROLANDO ULLOA-GUTIÉRREZ

Difteria

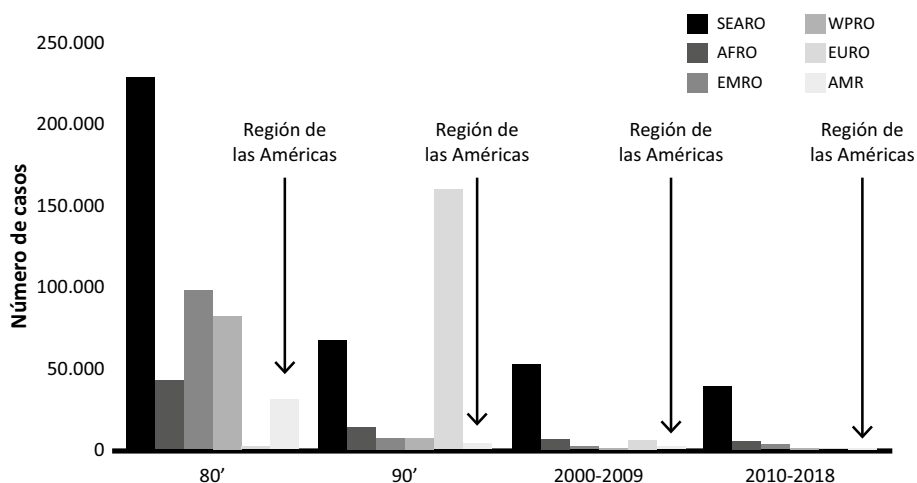
Epidemiología

La difteria tiene una distribución universal, pero su incidencia ha disminuido notablemente en los países con adecuadas coberturas vacunales. De acuerdo con datos de la OMS, 22.625 casos fueron reportados a nivel mundial en 2019. A partir de finales de la década de los 70, su incidencia disminuyó significativamente en Latinoamérica tras la vacunación en todos los países con la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos y pertussis [DTP]). No obstante, hasta el once de noviembre de 2020, cinco países de nuestra región notificaron un total de 56 casos confirmados de difteria, incluidas dieciséis defunciones: Brasil (dos casos confirmados), República Dominicana (dos defunciones de tres casos confirmados), Haití (once defunciones de 42 casos confirmados), Perú (una defunción de cuatro casos confirmados) y la República Bolivariana de Venezuela (dos defunciones de cinco casos confirmados) (Figura 1.1, Figura 1.2).

Agente etiológico

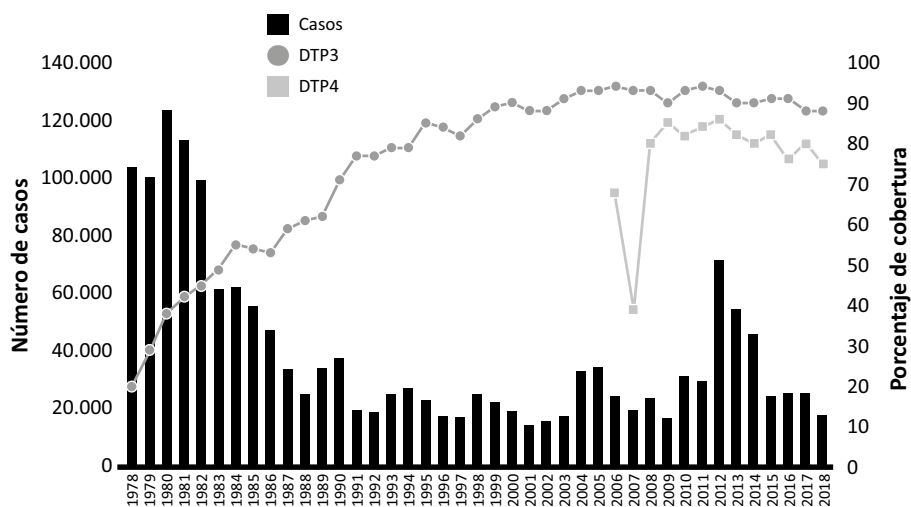
Corynebacterium diphtheriae es un bacilo aeróbico, grampositivo, pleomórfico, no móvil con tres tipos de colonias (*mitis*, *intermedius* y *gravis*), que puede producir exotoxina a través de la mediación por la presencia de un bacteriófago. Las cepas toxigénicas son las únicas que suscitan la enfermedad. *Corynebacterium ulcerans* puede causar la enfermedad ocasionalmente.

Figura 1.1. Impacto de la vacunación contra difteria por Región de la OMS, 1980-2018.



Fuente: Reportes de país 2019. Datos de coberturas subnacionales 2018. FLP/IM/OPS. Datos TAG2019.

Figura 1.2. Número de casos de tosferina reportados y coberturas de vacunación para DTP3 y DTP4, Región de las Américas, 1978-2018.



Fuente: Formulario conjunto para la notificación sobre inmunización de la OPS/OMS y UNICEF 2019 (JRF por su sigla en inglés) (Datos 2018).

Patogénesis

Las personas susceptibles pueden adquirir el bacilo toxigénico que se aloja en la nasofaringe. Allí produce la toxina responsable de la destrucción de los tejidos locales y de la formación de la membrana. La toxina, que se continúa produciendo a nivel de la membrana, pasa a la sangre y se distribuye por el organismo. Esta toxina es la responsable de las complicaciones más habituales, miocarditis y neuritis.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se confirma por el aislamiento del agente etiológico de la muestra de la lesión por hisopado o con parte de la pseudomembrana. Las siguientes son las recomendaciones para tomar y procesar las muestras:

Muestras para cultivo: hisopos tomados de la nariz, la garganta o las heridas para el cultivo de *C. diphtheriae* y *C. ulcerans*. Se deben utilizar hisopos de poliéster, rayón o nailon. Los hisopos deben colocarse en medios de transporte como Amies o Stuart y enviarse con bolsas de hielo. También se utilizan hisopos secos enviados en sobres de gel de sílice. La pseudomembrana para cultivo debe colocarse en solución salina estéril (no formalina) y enviarse con bolsas de hielo.

Tabla 1. Características epidemiológicas de la difteria.

Agente infeccioso	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , toxigénico o bacilo de Klebs-Loeffler
Reservorio	El hombre. Existe la posibilidad de estado de portador. En brotes epidémicos los niños suelen ser portadores transitorios.
Modo de transmisión	Contacto con exudados y/o lesiones del enfermo o portador. Rara vez con objetos contaminados.
Período de incubación	2 a 5 días (1-10 días).
Período de transmisibilidad	Mientras persisten los bacilos toxigénicos en las secreciones y exudados, en general, máximo 2 semanas sin medicación antibiótica. Con medicación antibiótica se reduce a menos de 4 días. Puede haber portadores crónicos tras la terapia antimicrobiana.
Susceptibilidad	Universal.
Inmunidad	Se puede adquirir a través de la vacunación o la enfermedad, aunque la infección puede ocurrir en personas no inmunizadas, parcialmente o bien inmunizadas.

Las muestras para PCR no son utilizadas de rutina a menos que se haya solicitado la antitoxina diftérica (DAT, por su sigla en inglés). La presencia de la toxina no indica necesariamente que se esté produciendo una toxina. Este ensayo de PCR distingue *C. diphtheriae* de *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*, pero no diferencia las dos últimas especies. Los hisopos para PCR se pueden enviar de la misma manera que los hisopos para cultivo o se pueden colocar en un tubo estéril o en un sobre de gel de sílice. Los hisopos para PCR deben enviarse con bolsas de hielo. También se pueden enviar piezas de pseudomembrana.

Aislamientos para confirmación y pruebas de toxigenicidad: los aislados de *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* pueden ser enviados para confirmación y pruebas de toxigenicidad. Las muestras puras deben cultivarse en agar Triptícasea soya (TSA), agar sangre u otros agar comunes y se envían a temperatura ambiente.

Clínica de la enfermedad

Las manifestaciones clínicas varían según la localización anatómica de la enfermedad (nasal, faríngea, traqueobronquial y cutánea). La presentación más frecuente es la faringoamigdalal y, en raras ocasiones, otros sitios sitios de afectación incluyen la mucosa conjuntival y el área vulvovaginal, así como el conducto auditivo externo. La difteria se manifiesta inicialmente con un cuadro clínico de inicio gradual, fiebre y síntomas inespecíficos como malestar general e irritabilidad. Al inicio, la faringe se observa hiperémica con confluencia de un exudado en placas por dos a tres días hasta formar las características membranas que cubren la faringe —incluyendo las amígdalas, la úvula y el paladar blando—, gruesas y de aspecto grisáceo, adheridas de manera tan firme que sangran al intentar desprenderlas. Puede haber linfadenopatías cervicales, dolorosas y de tamaño variable, con edema del tejido adyacente. La fiebre usualmente no es muy elevada y las membranas se pueden extender hacia el árbol traqueobronquial, lo que condiciona neumonía y obstrucción respiratoria. Si no existen complicaciones, los hallazgos sistémicos mejoran a medida que estas membranas faríngeas empiezan a desprenderse de manera espontánea, en aproximadamente una semana.

La difteria laríngea es más frecuente en los niños menores de cuatro años, puede ser la única localización del proceso infeccioso o consecuencia de la diseminación de la difteria faríngea o nasal y se caracteriza por fiebre leve, estridor y disfonía. La difteria nasal se distingue por rinorrea sanguinolenta y por la visualización de membranas en el tabique nasal. La difteria cutánea es una infección de evolución insidiosa que afecta la piel con lesiones como quemaduras o heridas y que constituye una fuente de infección para aquellos individuos vulnerables. La mayoría de las muertes por difteria son secundarias a los efectos de la toxina en diversos órganos, principalmente el miocardio debido a miocarditis temprana entre el tercer y séptimo día, con evolución que tiende a ser fatal, o a miocarditis tardía después de la segunda semana de evolución. La mayoría de los pacientes cursa con albuminuria, aunque la nefritis es rara. Otras complicaciones, generalmente más tardías, incluyen neuropatía periférica en un 20 % de los casos, que suele iniciar de dos a ocho semanas después del inicio

de la enfermedad, neuritis periférica, parálisis palatina, con la consecuente voz nasal y regurgitación, y afección de los músculos extraoculares.

Tosferina

Epidemiología

La tosferina, tos convulsiva o coqueluche es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los menores de un año y sigue siendo un motivo de preocupación para la salud pública a pesar de las mejoras en las coberturas de vacunación del esquema infantil. La enfermedad es causada por el bacilo *Bordetella pertussis* y es endémica a nivel mundial. Se reporta que cada dos a cinco años se presentan ciclos epidémicos que han persistido incluso después del inicio de programas eficaces de inmunización y de haber alcanzado coberturas elevadas de vacunación. Antes de que las vacunas contra la tosferina estuvieran disponibles, ésta era una de las enfermedades más ampliamente distribuidas a nivel global. Estudios de simulación mediante modelos matemáticos han estimado que, en 1940, toda la población enfermaba de tosferina durante la infancia, 9 % sufría más de un episodio y los adultos habrían experimentado un promedio de 2,6 episodios durante el transcurso de sus vidas. Reportes de diversos países indican que la mayoría de los casos en la era prevacunal ocurría en los menores de cinco años con elevadas tasas de fatalidad.

La introducción de la vacuna antitosferínica combinada con los toxoides diftérico y tetánico en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en 1974 se acompañó de un descenso pronunciado en el número de casos y muertes por tosferina en niños, según lo reportado por la OMS. De no haber existido una vacuna, para el año 2001, las muertes relacionadas con la tosferina en el mundo habrían sumado más de 1,3 millones. Según cálculos de la OMS, la tosferina seguía causando unas 63.000 muertes en los niños menores de cinco años alrededor del mundo en el año 2013; sin embargo, estos datos probablemente están subestimados dadas las limitaciones en la disponibilidad y calidad de datos de vigilancia de esta enfermedad, en particular en los países en desarrollo. Datos publicados en línea por la OMS en 2019 indican que, durante 2018, aproximadamente el 86 % de los bebés en todo el mundo (116,3 millones) recibió tres dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP3), adquiriendo protección frente a enfermedades infecciosas que pueden ser fatales o causar enfermedades graves y discapacidad. Para 2018, 129 países habían alcanzado al menos un 90 % de cobertura de la vacuna DTP3.

En los años recientes se ha observado un desplazamiento de los grupos afectados por la tosferina hacia una mayor edad —adolescentes y adultos jóvenes— en algunos países de ingresos altos, en particular aquellos donde las vacunas acelulares (aP) han reemplazado las vacunas de células enteras (wP) para la serie de primovacunación. Sin embargo, en algunos países de ingreso mediano alto, como Costa Rica, también se observó esa modificación en el patrón epidemiológico del comportamiento de la tosferina a pesar de reportar coberturas altas con la vacuna DTP de células enteras en un esquema universal de cinco dosis. Por lo tanto, el cambio puede estar relacionado

con varios factores, tales como un mayor reconocimiento de las manifestaciones atípicas de la enfermedad en los recién nacidos e individuos de mayor edad, la disponibilidad de pruebas de laboratorio más sensibles, las mejoras en la vigilancia epidemiológica, las modificaciones genéticas de *B. pertussis* y las variaciones en la respuesta inmune a las vacunas contra *pertussis* y a la infección natural. La reducción de la protección conferida por la vacuna y del refuerzo por la exposición a *B. pertussis* circulante aumenta la susceptibilidad de los adolescentes y adultos, lo que los deja expuestos a una bacteria altamente transmisible. Actualmente, es reconocido que la tosferina causa tos persistente en los adolescentes y adultos, convirtiéndolos en la fuente de contacto de los menores de un año que aún no tienen el esquema de vacunación completo. Un estudio serológico realizado en Estados Unidos mostró que el 21 % (intervalo de confianza 95 % = 13-32 %) de los adultos con tos prolongada por más de dos semanas tenía tosferina.

Agente etiológico

Bordetella pertussis y, con menor frecuencia, *Bordetella parapertussis* y *Bordetella holmesii* son los agentes causales de la tosferina. El género *Bordetella* consta de bacilos aeróbicos gramnegativos pleomórficos que se agrupan sobre la base de características genotípicas. Las especies se diferencian por características fenotípicas. *B. pertussis* es un microorganismo fastidioso para aislar y se inhibe por componentes en medios de laboratorio comunes como ácidos grasos, iones metálicos, sulfuros y peróxidos, por lo que requiere la adición de sustancias protectoras como carbón, sangre o almidón. Otras especies son menos exigentes y pueden crecer en agar sangre o agar MacConkey. *Bordetella pertussis* tiene muchos factores de virulencia y ocasiona enfermedad mediada por toxinas.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de tosferina se basa en la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. El diagnóstico de laboratorio de tosferina causada por *B. pertussis* u otras *Bordetella* spp. se puede realizar cultivando los organismos en medios apropiados, mediante PCR, o demostrando un aumento del título de anticuerpos específicos o un título alto de anticuerpos en muestra única de suero. *Bordetella* spp. puede ser recuperada de muestras nasofaríngeas con una tasa más alta de aislamiento dentro de las primeras tres semanas de tos. En la actualidad, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la preferida para establecer el diagnóstico por laboratorio, ya que ofrece un diagnóstico más rápido que los otros métodos descritos. La técnica de inmunofluorescencia directa ofrece poca sensibilidad y especificidad, razón por la que ha caído en desuso. El hemograma completo, si bien no es un examen diagnóstico, podría ser de utilidad en la orientación diagnóstica por cuanto puede mostrar hallazgos de linfocitosis y leucocitosis a veces extrema a través de la reacción leucemoide. La hiperleucitosis y la trombocitosis son factores asociados al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar en algunos de los niños con enfermedad severa.

Tabla 2. Características epidemiológicas de la tosferina.

Agente infeccioso	<i>Bordetella pertussis</i> .
Reservorio	El ser humano.
Distribución	Mundial, sin preferencia por raza, clima o distribución geográfica. Mayor tendencia de aparición en invierno y principio de primavera. Los niños menores de 6 meses presentan las formas clínicas más graves.
Modo de transmisión	Respiratoria, a través de la inhalación de las gotitas de secreciones respiratorias expelidas por la tos del enfermo o del portador asintomático.
Período de incubación	7 a 10 días con un rango de entre 6 a 20 días.
Período de transmisibilidad	En la fase catarral es muy contagiosa, y disminuye gradualmente hasta ser mínima en 3 semanas. La terapia con macrólidos reduce la transmisibilidad, que llega hasta el quinto día de la infección. La tasa de ataque es del 90% en individuos susceptibles en contactos familiares.
Susceptibilidad	Universal. Se estima que el 80% de los niños no inmunizados, eventualmente, tendrá tosferina.
Inmunidad	Dudosa después de la enfermedad. Se pueden registrar casos en personas vacunadas.
Letalidad	Del 1% en niños de 1 año y más elevada en niños menores de 6 meses.

Clínica de la enfermedad

La tosferina se transmite mediante secreciones respiratorias de enfermos a individuos susceptibles. Tiene un número de reproducción (R_0) de 15, que determina su alta contagiosidad. Existen tres fases clínicas de la enfermedad: catarral, paroxística y de convalecencia. Habitualmente, la primera dura entre una y dos semanas, apareciendo un cuadro de infección de las vías respiratorias superiores con rinorrea, coriza, tos de predominio nocturno o, a veces, febrícula. El período paroxístico, que puede durar entre seis y diez semanas, se caracteriza por tos en accesos, productiva o emetizante, estridor inspiratorio y, raramente, fiebre. Su curso suele ser atípico en los niños menores de seis meses, predominando las crisis de apnea. En los niños mayores y adultos, la tos persistente, sin los paroxismos característicos de la tos quintosa, puede ser el único síntoma. En el período de convalecencia, los síntomas remiten en forma paulatina. Sin embargo, la tos puede permanecer durante semanas o meses (“tos de los 100 días”).

Tétanos

Epidemiología

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda causada por las esporas de la bacteria *Clostridium tetani*. Las esporas se encuentran en cualquier parte del medio ambiente, principalmente en el suelo, las cenizas y los intestinos y las heces de animales y humanos, así como en la superficie de la piel y de herramientas oxidadas como clavos, agujas, alambres de púas, etc. Las esporas son muy resistentes al calor y a la mayoría de los antisépticos y pueden sobrevivir durante años.

En el año 2017, la OMS y la OPS declararon que la Región de las Américas había eliminado el tétanos materno y neonatal, una enfermedad que solía causar la muerte de más de 10.000 recién nacidos al año en los países y territorios del continente. El tétanos neonatal cobró la vida de cerca de 34.000 recién nacidos en 2015, lo que representó una reducción del 96 % con respecto a 1988, cuando unos 787.000 recién nacidos murieron por el tétanos en su primer mes de vida. El tétanos materno y neonatal fue la sexta enfermedad prevenible mediante vacunación que se erradicó en la región, tras la eliminación de la viruela en 1971, la poliomielitis en 1994, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en 2015 y el sarampión en 2016, declaración replanteada luego de los recientes brotes de sarampión en el continente. A diferencia de otras enfermedades inmunoprevenibles, el tétanos materno y neonatal se considera eliminado cuando la tasa anual es de menos de un caso por 1.000 nacidos vivos a nivel distrital. Varios factores han contribuido con el logro de eliminación y control. Entre otros, se incluye la urbanización de la población rural que ha facilitado el acceso a los servicios de salud, que, a su vez, ha incrementado el número de partos limpios y de embarazadas vacunadas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en el continente americano aún se registra un número significativo de embarazadas sin control prenatal y de partos extrahospitalarios, claros factores de riesgo para el desarrollo del tétanos. El tétanos no se puede erradicar plenamente porque la bacteria que causa la enfermedad, *C. tetani*, se encuentra en todo el ambiente, en el suelo o en las heces de muchos animales.

Agente etiológico

Clostridium tetani es un bacilo grampositivo, móvil, anaerobio estricto y esporulado. Produce dos toxinas: la hemolisina (tetanolisina) y la tetanospasmina, que es una neurotoxina potencialmente letal, responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Clínica de la enfermedad

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda, no contagiosa, causada por la toxina del bacilo *C. tetani*, que se introduce en el organismo mediante esporas a través de heridas o lesiones contaminadas. Clínicamente, se distinguen tres tipos. El tétanos

Tabla 3. Características epidemiológicas del TNN.

Agente infeccioso	<i>Clostridium tetani</i> , bacilo gram positivo anaeróbico.
Reservorio	El tracto intestinal del hombre y animales domésticos, especialmente el caballo. En el medio ambiente, las esporas pueden estar presentes en el suelo, en el polvo, en las herramientas y utensilios usados en el parto.
Distribución	Mundial.
Modo de transmisión	Contaminación del cordón umbilical con esporas de <i>C. tetani</i> , por corte antihigiénico del mismo y por sustancias contaminadas utilizadas en su manejo.
Período de incubación	Usualmente 7 días, variando entre 3-28 días. Cuanto menor es el tiempo de incubación, peor el pronóstico.
Período de transmisibilidad	No es transmisible entre individuos.
Susceptibilidad/riesgo	Universal. Los grupos con mayor riesgo es el de los hijos de madres no vacunadas en bajas condiciones económicas.
Inmunidad	Por la vacuna y por anticuerpos maternos. Por el suero o inmunoglobulina antitetánica (inmunidad transitoria). La enfermedad no confiere inmunidad.

generalizado, que representa el 80 % de los casos, tiene un período de incubación de siete a catorce días y se manifiesta por espasmos masivos, trismo y, en ocasiones, opistótonos. El tétanos localizado se manifiesta por espasmos localizados en el área afectada. El tétanos cefálico se origina a partir de una herida en la cabeza o por penetración directa de las esporas por medio de los orificios naturales.

El tétanos neonatal (TNN) habitualmente se adquiere mediante el cordón umbilical e inicia con espasmos y contracturas progresivas que pueden manifestarse como opistótonos. El estado de conciencia no se altera y la fiebre es moderada. Las manifestaciones clínicas se presentan entre los tres y los 28 primeros días de vida y son:

- Dificultad para succionar: como primera señal el recién nacido deja de mamar, usualmente a partir del tercer día de vida.
- Trismo: espasmo de los músculos de la masticación que produce risa sardónica y que sobreviene al primer signo.
- Crisis de contracturas generalizadas que duran pocos minutos y que preceden al opistótonos. Entre ellas, el niño aparece normal.

- Rigidez con posición distintiva: piernas extendidas y brazos doblados junto al pecho, manteniendo las manos cerradas con dificultad para abrirlas.

Diagnóstico diferencial del TNN

Los más comunes son sepsis, meningeoencefalitis, tetania por otras causas, peritonitis y procesos inflamatorios del oído externo o de la región bucal acompañados de trismos.

Complicaciones

Las más frecuentes son las infecciones secundarias de las vías respiratorias y la disfunción respiratoria por paroxismos de la musculatura respiratoria, por ejemplo, laringoespasmo, edema cerebral, flebitis y fracturas.

Morbilidad/mortalidad

Las tasas de mortalidad pueden variar entre cinco a 60 de cada 1.000 nacidos vivos. El tétanos es una enfermedad grave que tiene una alta mortalidad en ausencia de un buen tratamiento de cuidados intensivos. Cuando se dispone de cuidados intensivos, el tratamiento contra el tétanos es largo y costoso, por lo que se hacen necesarias intervenciones nuevas e innovadoras que se adapten a los entornos de bajos recursos. La enfermedad no se puede erradicar y se requieren esfuerzos continuos para fortalecer y mantener los programas de vacunación.

Vacunas DTP, dT, dTpa

La vacunación es la mejor estrategia para controlar la difteria, el tétanos y la tosferina. La vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, tosferina) es una asociación de toxoides diftérico y tetánico purificados a partir de cultivos de *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio, y una suspensión de cultivos de microorganismos de *Bordetella pertussis* inactivados por formalina o calor. Entre todas las enfermedades inmunoprevenibles de la infancia, la tosferina es la que más dosis y refuerzos requiere para su control, no solo en la edad pediátrica, sino también en los años posteriores. La primera vacuna desarrollada contra la tosferina, la de células enteras (DTP o DTwP), aún es utilizada en muchos países del mundo, incluidos algunos de Latinoamérica. Con su introducción en la década de los 40, se logró una disminución dramática en la morbilidad y mortalidad asociada. Sin embargo, debido a su reactogenicidad fue necesario desarrollar vacunas acelulares (DTPa, Tdap) que fueron introducidas y empleadas a partir de la década de los 90. Las vacunas acelulares contienen toxina de *pertussis* (TP) inactivada o desintoxicada mediante métodos químicos (peróxido de hidrógeno, formaldehído o glutaraldehído) o por técnicas de genética molecular que incorporan una cantidad

mínima de endotoxina con o sin uno o más de los inmunógenos bacterianos hemaglutinina filamentosa (HAF), pertactina y fimbrias tipo 2 o 3. Las diferencias en relación con los eventos adversos e inmunogenicidad pueden estar asociadas a las cepas utilizadas en la producción de las vacunas, a los métodos de preparación o la formulación de las vacunas. Para disminuir las reacciones adversas en adultos, la concentración de toxoide diftérico está reducida.

La OMS recomienda que la vacunación contra la tosferina se inicie de manera precoz entre la sexta y la octava semana, y que las coberturas se mantengan por encima del 90 % para lograr un adecuado control de la enfermedad. Hoy en día sabemos que la inmunidad protectora que confieren ambos tipos de vacunas no es total y que los títulos de anticuerpos descienden durante la primera década desde la aplicación, razón por la que fue necesario desarrollar vacunas acelulares para adolescentes y adultos, incluyendo también a las mujeres en posparto y embarazo. En Latinoamérica, la vacunación con las vacunas de células enteras fue introducida en la década de los 50 y, posteriormente, en los 70 en otros países, con los dos refuerzos de la infancia. Sin embargo, en los 90 reaparecieron los casos y en la mayoría de los países hubo brotes importantes entre los años 2005 y 2008, por lo que algunos países tuvieron que implementar campañas especiales para el control y ciertas estrategias de prevención y vacunación enfocadas a los grupos de mayor riesgo.

Esquema vacunal

La versión más reciente del calendario de vacunación propuesto por la SLIPE para nuestra región para la prevención de difteria, tétanos y *pertussis* está basada en evidencia científica siguiendo las recomendaciones internacionales de la OPS, la OMS, el Grupo Técnico Asesor (TAG, por su sigla en inglés) y opiniones de expertos, con algunas consideraciones especiales para algunos países latinoamericanos. El esquema vacunal recomendado por la SLIPE para las vacunas DTPa o DTP administradas en forma intramuscular consiste en una dosis de 0,5 mL a los dos, cuatro, seis y quince meses, con refuerzo entre los cuatro y seis años de vida, así como la aplicación de un refuerzo de Tdap o dT entre los diez y los diecisiete años y cada diez años de manera subsecuente.

Las vacunas combinadas que incluyen DTP son:

Tetravalente celular y acelular: DTP/aP + Hib

Pentavalente celular y acelular (tetravalente + IPV): DTP/aP + Hib + IPV

Pentavalente celular (tetravalente + hepatitis B): DTP + Hib + hepatitis B

Hexavalente acelular: DaPT + Hib + IPV + hepatitis B

Las vacunas acelulares disponibles de *pertussis* no contienen timerosal como conservante y su seguridad y eficacia han sido ampliamente demostradas.

Intercambiabilidad de vacunas acelulares de *pertussis*

No se dispone de suficiente información acerca de la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de las vacunas DTPa en los niños cuando se administran intercambiando productos de diferentes compañías de manufactura, por lo tanto, la intercambiabilidad no se recomienda en general para el esquema primario de inmunización pediátrico. Sin embargo, en ciertas situaciones, se desconoce cuál vacuna recibió el paciente con anterioridad, por ejemplo, debido a la ausencia de un registro nacional de inmunizaciones en nuestra región o a fenómenos migratorios, por lo que el esquema vacunal del niño debe ser completado de acuerdo con los lineamientos nacionales locales.

Calendarios acelerados

Niños de cero a seis años

La edad mínima de aplicación para la primera dosis es a las seis semanas de vida, con un intervalo mínimo de cuatro semanas tanto entre la primera y la segunda dosis como entre la segunda y la tercera dosis. El intervalo mínimo recomendado entre la tercera y la cuarta dosis y entre la cuarta y la quinta dosis es de seis meses para ambos escenarios.

Niños de siete a dieciocho años

La edad mínima de aplicación de la vacuna Tdap en esquemas acelerados para este grupo etario es a los siete años. El intervalo mínimo de aplicación entre la primera y segunda dosis es de cuatro semanas, y entre la segunda y tercera, de cuatro semanas si la primera dosis se aplicó antes de los doce meses y de seis meses si la primera dosis se administró a los doce meses o después. A partir de una tercera dosis o dosis de refuerzo, el intervalo mínimo es de seis meses si la primera dosis se administró antes de los doce meses de vida. La dosis de DT se recomienda a los once o doce años de vida si han transcurrido al menos cinco años desde el momento de la aplicación de la última dosis de vacuna con contenido de Td, con dosis de refuerzo subsecuentes cada diez años.

Efectos secundarios

Dentro de los efectos secundarios más frecuentes de las vacunas wP y aP, se destacan:

Locales

- Tumefacción y dolor.
- Eritema.
- Los abscesos estériles y otras infecciones locales son menos frecuentes.

Estas reacciones locales usualmente solo requieren tratamiento sintomático

Sistémicos

Dentro de los más frecuentes destacan: fiebre, malestar general, hiporexia, llanto persistente durante menos de tres horas y vómitos. Alrededor del 1 % de los niños vacunados desarrolla irritabilidad después de la vacunación, incluso llanto prolongado, que son más frecuentes con las vacunas wP. Estos efectos suelen ser más comunes dentro de las primeras 48 horas posteriores a la administración.

Complicaciones:

Aunque muy infrecuentes, pueden ocurrir algunas de las siguientes complicaciones debido al componente *pertussis* de la vacuna:

- Episodios de somnolencia excesiva, llanto prolongado y persistente por más de tres horas en las primeras 24 horas.
- Fiebre alta de hasta 41 °C.
- Convulsiones en las primeras 48 horas (1/1,750 dosis aplicadas de DTwP).
- Episodio de hipotonía hiporreactividad (EHH) en las primeras 24 horas (1/1,750 dosis aplicadas).
- Encefalopatía aguda en las primeras 72 horas (0-1/1,000,000 dosis aplicadas).
- Anafilaxia en la primera hora posvacunación.

La aplicación de la vacuna DTP está contraindicada en los niños mayores de siete años debido a la alta probabilidad de reacciones adversas severas a nivel del sistema nervioso central, y se recomiendan, en cambio, las vacunas acelulares (DTPa, Tdap) o la vacuna doble bacteriana (dT).

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones

Cuando alguna de las siguientes complicaciones se presente en los niños menores de siete años, la vacuna triple bacteriana no debe ser aplicada. Las contraindicaciones para DTP y DTPa son iguales:

- Reacción alérgica inmediata o severa, por ejemplo, anafilaxia, después de una dosis o a algún componente de la vacuna, usualmente en los tres primeros días posteriores a la vacunación.

- Encefalopatía dentro de los siete días posteriores a la vacunación que no sea atribuible a ninguna otra causa, definida como enfermedad neurológica aguda grave que puede manifestarse por crisis convulsivas prolongadas, alteraciones severas de la conciencia, coma o signos neurológicos focales. Si ocurre en los primeros siete días tras la administración de la vacuna DTP o DTPa, se justifica como posible contraindicación para una nueva dosis de la vacuna contra la tosferina.

Precauciones

Continuar con el esquema de DTP o cambiarlo por DTPa debe ser evaluado en aquellos niños que hayan presentado:

- Enfermedad aguda actual moderada o severa con o sin fiebre.
- Enfermedad neurológica progresiva, incluidos los espasmos infantiles y el síndrome de West, epilepsia no controlada y encefalopatía progresiva. En este caso, debe diferirse la vacunación con DTPa hasta que el estado neurológico se esclarezca y se estabilice.
- Fiebre mayor a 40,5 °C dentro de las primeras 48 horas posteriores a la vacunación con DTP o DTPa y sin otra causa identificada.
- Síndrome de Guillain-Barré dentro de las seis primeras semanas después de una dosis.
- Historia de reacción de hipersensibilidad de tipo Arthus después de una dosis previa de una vacuna conteniendo tétanos o toxoide diftérico.

Falsas contraindicaciones o condiciones en las que las vacunas deben administrarse si están indicadas:

- Historia familiar de convulsiones.
- Historia familiar de síndrome de muerte súbita infantil.
- Historia familiar de un efecto adverso posterior a la administración de DTP o DTPa.
- Temperatura inferior a 40,5 °C, malestar leve o mareo después de una dosis previa de DTP o DTPa.
- Condiciones neurológicas estables como parálisis cerebral infantil, convulsiones controladas o retraso en el neurodesarrollo.
- Haber sufrido de difteria, tétanos o tosferina: ninguna de las tres enfermedades confiere inmunidad protectora de por vida, por lo que el esquema vacunal según la edad correspondiente debe completarse.
- Llanto persistente durante tres horas o más dentro de los dos días posteriores a la vacunación.

- Convulsión febril o afebril dentro de los tres primeros días posvacunación.
- Colapso o síndrome de hipotonía-hiporrespuesta en este mismo lapso de tiempo.

Dentro de las contraindicaciones para aplicar toxoide diftérico o tetánico se incluye el antecedente de reacción de hipersensibilidad o daño neurológico grave con la administración de dosis previas. Si hubiera anafilaxia al toxoide tetánico, puede realizarse una prueba intradérmica y, en caso de ser negativa, la persona puede recibir el toxoide. Una reacción de hipersensibilidad de tipo fenómeno de Arthus o una temperatura mayor de 39,3 °C posteriores a la administración del toxoide tetánico usualmente se relacionan con la presencia de niveles elevados de antitoxina tetánica en suero. En caso de existir una contraindicación absoluta para administrar el toxoide tetánico ante un esquema de inmunización incompleto y una herida con potencial de tétanos, se puede utilizar la gammaglobulina hiperinmune. Por otro lado, aunque es sumamente infrecuente, se han reportado casos de síndrome de Guillain-Barré asociado a la aplicación del toxoide tetánico, por lo que los individuos que sufrieron este síndrome tienen un mayor riesgo de recurrencia con dosis posteriores.

Interacciones

Vacunas combinadas

Con el número creciente de inmunizaciones pediátricas disponibles en las últimas dos décadas, la administración de vacunas combinadas se ha vuelto necesaria para simplificar la administración, mejorar la aceptación y reducir las consultas médicas y los costos asociados, además de disminuir al máximo las oportunidades perdidas de vacunación. Dichas vacunas combinadas se refieren a la combinación de dos o más antígenos bajo la premisa de que no interfieren en la inmunogenicidad ni eficacia protectora ni se asocian con una mayor cantidad de efectos adversos. En la actualidad, las vacunas pentavalentes y hexavalentes acelulares que se han ido incorporando en los diferentes países de nuestra región permiten la aplicación concomitante con las inmunizaciones rutinarias de la infancia. No obstante, a la fecha, la vacuna Tdap disponible para adolescentes, adultos, embarazadas y niños requiere inoculación por separado. En algunos países se dispone de Tdap + IPV, pero no es el caso de nuestra región.

Otras consideraciones

Otras consideraciones especiales puntuales incluyen:

- La administración concomitante de DTPa junto con las otras vacunas recomendadas para la edad respectiva del paciente es aceptada en la inmensa mayoría de ocasiones. No obstante, no pueden ser mezcladas en la misma jeringa de aplicación.

- La administración incorrecta o inadvertida de Tdap en vez de DTPa a un niño menor de siete años en vez de la primera, segunda o tercera dosis de DTPa, no se debe considerar válida, por lo que debe la dosis debe ser repetida con la vacuna DTPa tan pronto sea posible. No obstante, si la Tdap es administrada en vez de la cuarta o quinta dosis de DTaP, ésta sí se puede contar como dosis válida.
- Los niños entre siete y diez años de edad que no hayan completado su esquema primario de inmunización o en quienes se desconozca su historia vacunal previa deben recibir una dosis de Tdap. Ante la contraindicación de no poder administrar DTP o DTPa más allá de los siete años, DT podría administrarse en caso de requerir protección contra la difteria y el tétanos.
- En casos de brotes de *pertussis* en una comunidad o país, podría considerarse el inicio de la inmunización primaria tan temprano como las seis semanas de vida, ya sea con DTP o DTPa.
- El número total de dosis de toxoide tetánico o diftérico no debe ser superior a seis antes de los siete años de vida, sea con DT, DTPa o DTP.

Vacunación del adolescente

Junto con los adultos, los adolescentes son la fuente de contagio más importante de *B. pertussis* para el niño menor de seis meses y, por lo tanto, constituyen otro de los otros grupos prioritarios de inmunización. Si bien es cierto que en los últimos años ha habido un aumento de casos de difteria y tétanos en los adolescentes en unos pocos países de la región debido a bajas coberturas vacunales y a problemas políticos y migratorios, la tosferina continúa siendo la enfermedad más frecuente en este grupo etario. Por esta razón, los adolescentes de diez años o más deberían recibir una dosis de vacuna Tdap en sustitución de la DT, que se ha utilizado por muchos años como refuerzo contra el tétanos, la difteria y la tosferina. La edad ideal para su aplicación es entre los once y los doce años de vida por vía IM. En caso de que el adolescente haya recibido DT pero no Tdap, debe administrarse una dosis única de Tdap para la protección frente a la tosferina, independientemente del momento de recepción de la DT. De manera similar a lo ocurrido con la vacuna DTPa en otros grupos etarios, se aconseja la administración simultánea de Tdap con las otras vacunas recomendadas según la edad del paciente. La administración inadvertida de vacuna DTPa en vez de Tdap en los niños de siete años o mayores se considera como una dosis válida.

Estrategias durante el embarazo y postparto

Como parte de los avances más importantes en vacunación materna durante las últimas dos décadas, particularmente para la prevención de *pertussis*, inicialmente se recomendó y aprobó la vacunación con la Tdap en el posparto inmediato (estrategia capullo), indicación que posteriormente se cambió a la aplicación durante el embarazo porque la madre constituye la fuente de infección más frecuente de tosferina para el

infante, así como es también la fuente de prevención del tétanos neonatal. A pesar de que hay transferencia transplacentaria y a través de la lactancia materna de anticuerpos contra *B. pertussis* hacia el recién nacido, los títulos de anticuerpos defienden en forma progresiva durante los meses siguientes y no son lo suficientemente protectores para el infante. En Latinoamérica, Costa Rica y Argentina fueron los dos primeros países en introducir universalmente la vacunación con Tdap a las madres durante el posparto inmediato (Costa Rica en 2007) y el embarazo (Argentina en 2012). Para el año 2007, varios países de Latinoamérica incorporaron la vacunación universal con Tdap en las madres en el posparto inmediato y, cuando era factible, también en sus parejas. Si bien es cierto que la estrategia capullo involucra a los abuelos y a los demás cuidadores en contacto estrecho con el bebé, este esquema no ha sido económicamente viable ni sostenible para ningún país. Sin embargo, para el año 2007, no se contaba con la aprobación de la inmunización durante el embarazo y esta pauta era una de las pocas opciones para contener brotes, aparte de la introducción de la vacuna Tdap en el adolescente. Los estudios en los últimos quince años demostraron que la vacunación durante el embarazo es más costoefectiva en comparación con la vacunación materna posparto y se asocia con una disminución más significativa de hospitalizaciones, complicaciones y fallecimientos por tosferina. La estrategia capullo, no obstante, podría seguirse recomendando en los casos de parto prematuro u otras situaciones especiales en las que la madre no pudo recibir la vacunación durante la gestación.

La aplicación posparto de Tdap no se recomienda en aquellas mujeres que recibieron Tdap en cualquier momento previo. Las embarazadas deben ser vacunadas con la Tdap a partir de las veinte semanas de gestación en cada uno de los embarazos, independientemente de la edad, del intervalo intergenésico y del antecedente de vacunación con componente antitetánico. Después de la incorporación de la vacunación materna con Tdap, las tasas de letalidad han mostrado una tendencia en descenso sostenido a pesar de los cambios en la incidencia de la enfermedad. Los trabajos demostraron una eficacia con Tdap del 80,7 % (intervalo de confianza al 95 %: 52,1 % a 92,2 %) en los niños menores de dos meses y se halló similar eficacia cuando se administró Tdap durante el segundo o tercer trimestre. Datos recientes de Argentina demostraron que el impacto de vacunar a las gestantes con Tdap no solo disminuyó el número de hospitalizaciones, sino también tuvo un impacto dramático en el descenso de la mortalidad. También, en este mismo país se demostró que la edad de hospitalizaciones por tosferina se desplazó hacia los niños mayores de seis meses.

Si bien el mayor nivel de anticuerpos contra las diferentes toxinas de *B. pertussis* se alcanza en el infante cuando la madre es inmunizada entre las semanas 27 y 32, logísticamente esto no es posible en la realidad y la probabilidad de partos prematuros haría que estas madres no sean inmunizadas. Por lo tanto, la recomendación es inmunizarlas a partir de la semana veinte de gestación. Para aquellas mujeres embarazadas en quienes se desconoce el estado de vacunación contra el tétanos o se confirme que está incompleto, deben administrarse tres dosis de vacunas que contengan dT durante el embarazo. En este caso, el esquema recomendado es cero, cuatro semanas y seis a doce meses, y la dosis de Tdap debe reemplazar una dosis de dT, idealmente entre las semanas 27 y 36.

Prevención del tétanos

Aparte de las recomendaciones vacunales activas mencionadas para la prevención del tétanos en los diferentes grupos etarios, en caso de heridas de riesgo deben tomarse en consideración los siguientes aspectos como parte de la inmunización pasiva. Los pacientes con heridas de riesgo para tétanos y con esquemas primarios incompletos se consideran no inmunes y por lo tanto deben recibir la inmunoglobulina antitetánica (IGT), aparte de una inmunización activa contra esta enfermedad y en jeringas separadas. Para profilaxis de herida, la IGT se debe administrar por vía IM en una dosis de 250 U, independientemente de la edad y el peso. No obstante, la IGT no se considera una inmunización suficiente para la prevención del tétanos, ya que su vida media circulante es de apenas 28 días.

Bibliografía

Beltrán Silva S, Cervantes Apolinar Y, Cherry JD; Grupo de expertos en vacunación contra tosferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. Salud Publ Mex. 2011;53:57-65.

Bottero D, Gaillard ME, Basile LA, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Bordetella pertussis* strains used in different vaccine formulations in Latin America. J Appl Microbiol. 2012;112(6):1266-1276.

Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-3):1-34.

Centers for Disease Control and Prevention; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). Pediatrics. 2011;128(4):809-12.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(7):131-135.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged < 12 months. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(41):1424-1426.

Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:13-15.

Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012: The resurgence of a vaccine-preventable disease. N Engl J Med. 2012;367(9):785-787.

Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? Pediatrics. 2012;129(5):968-970.

Cherry JD, Tan T, von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. Clin Infect Dis. 2012;54(12):1756-1764.

Committee on obstetric practice. ACOG Committee Opinion No. 521: Update on immunization and pregnancy: Tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Obstet Gynecol. 2012;119(3):690-691.

Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD002959.

Daniels HL, Sabella C. *Bordetella pertussis* (Pertussis). Pediatr Rev. 2018;39(5):247-257.

Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative. Clin Infect Dis. 2004;39(12):1802-1809.

Forsyth KD, von König CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. Vaccine. 2007;25(14):2634-42.

Gentile A, Bricks L, Ávila-Agüero ML, et al. Pertussis in Latin America and the Hispanic Caribbean: A systematic review. Expert Rev Vaccines. 2019;18(8):829-845.

Halperin BA, Morris A, MacKinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. Clin Infect Dis. 2011;53(9):885-92.

Hozbor D, Mooi F, Flores D, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: Trends over 2004-2007. J Infect. 2009;59(4):225-231.

Hozbor D, Ulloa-Gutierrez R, Marino C, et al. Pertussis in Latin America: Recent epidemiological data presented at the 2017 Global Pertussis Initiative meeting. *Vaccine*. 2019;37(36):5414-5421.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Diphtheria. pp.319-323.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Pertussis. pp. 620-634.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Tetanus. pp. 793-797.

Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-17):1-37.

Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Han S, et al. Pertussis: History of the disease and current prevention failure. *Adv Exp Med Biol*. 2016;934:77-82.

Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: A report from IMPACT. *Pediatrics*. 2003;112(5):e348.

Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, et al; Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993- 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):568-571.

Mori Y, Katasako A, Matsunaga S, et al. Tetanus: Remember to vaccinate. *Lancet*. 2019;393(10188):2331.

Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-4):1-51.

Nieves DJ, Heininger U. *Bordetella pertussis*. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3).

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B: guía práctica. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2006; [Consultado en febrero de 2003]. 113p. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/GuiaPractica_Pentavalente.pdf

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Casos notificados de enfermedades seleccionadas, 2009-2010: número de casos de tosferina, difteria, tétanos neonatal (TNN) y parotiditis. *Boletín de Inmunización (Boletín Informativo PAI)*. 2011;33(5):7.

Perry HB, Ross AG, Fernand F. Assessing the causes of under-five mortality in the Albert Schweitzer Hospital service area of rural Haiti. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;18(3):178-186.

Pinell-McNamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American Pertussis Project. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(13):S94-S100.

Rai R, Singh DK. Neonatal tetanus: A continuing challenge. *Indian J Pediatr*. 2012;79(12):1648-1650.

Rhinesmith E, Fu L. Tetanus disease, treatment, management. *Pediatr Rev*. 2018;39(8):430-432.

Sah R, Neupane S. Diphtheria. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1267.

Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, et al. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:81.

Tiwari T, Murphy TV, Moran J; National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-14):1-16.

Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: Current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(10):1569-1580.

Ulloa-Gutierrez R, Hozbor D, Avila-Aguero ML, et al. The global pertussis initiative: Meeting report from the Regional Latin America Meeting, Costa Rica, 5-6 December, 2008. *Hum Vaccin*. 2010;6(11):876-880.

Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(Suppl5):S58-S61.

World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(6):53-76.

World Health Organization. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Diphtheria. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/diphtheria/en/> Último acceso: mayo de 2021

Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. *Lancet*. 2019;393(10181):1657-1668.

Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD001478.

Otras Referencias bibliográficas

Abu-Raya B, Maertens K, Edwards KM, et al. Global perspectives on immunization during pregnancy and priorities for future research and development: An international consensus statement. *Front Immunol*. 2020;11:1282.

Beltrán Silva S, Cervantes Apolinar Y, Cherry JD; Grupo de expertos en vacunación contra tosferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Publ Mex*. 2011;53:57-65.

Cardona D, Garzón MO, Calle M, et al. Tendencia de la mortalidad y la morbilidad por tosferina en Colombia, 2002-2012. *Biomedica*. 2016;36:397-405.

Carrasquilla G, Porras A, Martinez S, et al. Incidence and mortality of pertussis disease in infants <12 months of age following introduction of pertussis maternal universal mass vaccination in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2020;38(46):7384-7392.

Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis prevention; reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Front Immunol*. 2019;10:1344.

Falleiros-Arlant LH, Torres JR, López E, et al. Current regional consensus recommendations of infant vaccination of the Latin American pediatric infectious diseases Society (SLIPE). *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(6):491-498.

Freitas AC, Okano V, Rodriguez Pereira JC. Pertussis booster vaccine for adolescents and young adults in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(6):1062-1071.

Gattás VL, Luna EJ, Sato AP, et al. Adverse event occurrence following use of tetanus, diphtheria and acellular pertussis adsorbed vaccine – Tdap-, São Paul, SP, Brazil, 2015-2016. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(2):e2019280.

Gentile A, Juarez MD, Lucion MF, et al. *Bordetella pertussis* (Bp) disease: Before (2003-2011) and after (2013-2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. *Vaccine*. 2018;36(11):1375-1380.

Hincapié-Palacio D, Hoyos MC, Ochoa J, et al. Effect of maternal immunization against pertussis in Medellín and the metropolitan area, Colombia, 2016-2017. *Vaccine*. 2018;36(27):3984-3991.

López P, Arguedas Mohs A, Abdelnour Vásquez A, et al. A randomized controlled study of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccinations of healthy infants and toddlers in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(11):e272-e282.

McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: A systematic review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560-573.

Romanin V, Acosta AM, Juarez MD, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants <2 months of age. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):380-387.

Santana CP, Luhm KR, Shimakura SE. Impact of Tdap vaccine during pregnancy on the incidence of pertussis in children under one year in Brazil – A time series analysis. *Vaccine*. 2021; 39(6):976-983.

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; 2015; [Consultado el 3 de mayo del 2021]. 23p. Disponible en: https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2019/11/Calendario_de_vacunacion_SLIPE.pdf

Tan T, Dalby T, Forsyth K, et al. Pertussis across the globe: Recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):e222-e232.

World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 - Recommendations. *Vaccine*. 2016;34(12):1423-1425.

VACUNA CONTRA LA POLIO

LUIZA HELENA FALLEIROS ARLANT

La poliomiелitis (polio) es una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente mortal con características epidémicas. Está producida por la infección del poliovirus, serotipos 1, 2 y 3. Las primeras descripciones de esta enfermedad fueron realizadas en Egipto, entre los años 1580 a 1350 a. C. En el siglo XIX, diecinueve pequeños brotes fueron descritos en Europa y se comunicaron algunas epidemias en Estados Unidos. La polio alcanzó un pico en Estados Unidos, en el año 1952, con más de 21.000 casos de parálisis. Este brote epidémico fue terriblemente severo, con alta mortalidad y afectación a personas mayores. Su relevancia pública aumentó con la parálisis del presidente de Estados Unidos, Franklin Roosevelt, a los 39 años.

El virus había sido aislado en macacos por Eric Popper y Karl Landsteiner en 1908, lo que permitió el inicio de los estudios científicos. Los primeros estudios se iniciaron con la vacuna de administración intramuscular de virus inactivados (IPV, por la sigla en inglés de *inactivated polio vaccine*) sintetizada por Jonas Salk en abril de 1954 en 419.000 vacunados y 330.000 controles. En otro estudio observacional se incluyeron 1 millón de niños lactantes, de los cuales 232.000 fueron vacunados. Los buenos resultados obtenidos fueron comunicados el año siguiente y, rápidamente, se produjo la licencia de la vacuna en Estados Unidos.

Sin embargo, en los primeros años de la década de los 60, a excepción de los países del norte de Europa, el éxito de la vacuna IPV fue eclipsado por el descubrimiento de otra vacuna elaborada con virus atenuados de administración oral (OPV, por la sigla en inglés de *oral poliomyelitis vaccine*), sintetizada por Albert Sabin.

Más de 50 años después del descubrimiento de las vacunas contra la polio, ha resurgido el interés por la vacuna IPV por varias razones: las mejoras en su fabricación y sus excelentes niveles de seguridad, así como la desaparición de la polio como enfermedad epidémica y el reconocimiento de casos esporádicos de parálisis o brotes causados por la cepa de la vacuna OPV.

Agente etiológico

El virus de la polio es un virus ARN del grupo de los picornavirus y es un enterovirus típico. No posee envoltura y el genoma viral está formado por 7.500 nucleótidos.

El virión contiene cuatro estructuras proteicas llamadas VP1, VP2, VP3 y VP4. El virus de la polio es estable a pH ácido de una a tres horas y es inactivado por el calor a 55 °C en treinta minutos y, rápidamente, por formalina. Se conserva, por años, a bajas temperaturas (de -20 °C a -70 °C).

Hay tres serotipos conocidos como tipo 1 o Brunhilde, tipo 2 o Lansing y tipo 3 o León, de los cuales todos pueden dar la forma paralítica. Se diferencian entre sí por técnicas de neutralización.

Los virus de la polio pueden ser huéspedes transitorios del tracto respiratorio humano y, además, pueden detectarse en la garganta o en el intestino. La mayoría de las cepas pueden infectar a monos cuando se inoculan directamente en el cerebro o la médula espinal.

Clínica de la enfermedad

Cuando un individuo susceptible se infecta por el virus de la polio puede desarrollar los siguientes procesos:

- Infección inaparente: acontece sin ningún tipo de síntomas, ocurre entre el 90 y el 95 % de los casos y tiene un período de incubación de siete a catorce días, con un rango de dos a treinta días.
- Infección con algunas manifestaciones leves, tales como fiebre, malestar, cefalea, diarrea y dolor de garganta, con diversos tipos de combinaciones de estos síntomas que, en general, persisten entre tres y cinco días (4-8 % de las infecciones). Esta forma clínica, que también se denomina forma abortiva, no es distinguible por sí misma y es similar a cualquier infección viral inespecífica. En esta presentación clínica hay viremia, pero es transitoria.
- Poliomiелitis no paralítica (también llamada meningitis aséptica): se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor abdominal y síntomas compatibles con meningitis. Al comienzo, en el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis con ligero predominio de leucocitos polimorfonucleares y, luego, hay un evidente predominio de linfocitos con un ligero aumento de proteínas. Esta forma clínica de presentación habitualmente dura de dos a diez días y en la gran mayoría de los casos, la recuperación es completa; sin embargo, en un pequeño número de casos, evoluciona hasta la forma paralítica (ocurre en el 1 % de los casos). En esta presentación clínica se produce una viremia más prolongada, con presencia del virus de la polio en el SNC. Su presentación clínica es similar a otros virus del grupo picornavirus, como Coxsackie y Echo, y la etiología se puede lograr con ayuda del laboratorio, mediante aislamiento viral o serología con muestras basales y en la convalecencia.
- Enfermedad paralítica: es excepcional. Ocurre entre el 0,1 y el 2 % de los casos y, con más frecuencia, por el virus tipo 1. La forma clásica se caracteriza por enfermedad febril inespecífica durante el período de incubación de entre dos y

seis días. Este período, en general, coincide con la replicación viral en la faringe o el tracto gastrointestinal. Tras la subsiguiente diseminación hematógena, el compromiso del SNC es variable y suele manifestarse en forma de meningitis aséptica, como está mencionado anteriormente, pudiendo afectar las células anteriores a la médula espinal.

De los pacientes infectados por el virus de la polio, entre el 1 y el 4 % desarrollan compromiso del SNC. Característicamente, el cuadro clínico es de una parálisis de distribución asimétrica, siendo más frecuentes la parálisis de miembros inferiores que la de los superiores y la afección de los músculos más largos. Cuando están comprometidas las neuronas motoras de las astas anteriores cervicales o torácicas superiores, puede averiar los músculos de la respiración. Cuando afecta la región bulbar, representando un riesgo de entre un 5 y 10 % del total de las formas paralíticas, compromete los núcleos de los pares craneales y los centros respiratorios y vasomotores. Los pares craneales más frecuentemente afectados son el X y el VII. Cuando concierne a los centros respiratorios y vasomotores, es indicativo de mal pronóstico y la mortalidad es muy elevada.

Los músculos afectados suelen atrofiarse y esta atrofia es aparente entre la cuarta y la octava semana de enfermedad. La máxima recuperación ocurre entre los seis y ocho meses desde el inicio de la enfermedad. Las complicaciones más graves están asociadas a la insuficiencia respiratoria debido a la afectación espinal de las neuronas motoras que inervan la musculatura diafragmática, intercostal y, accesoriamente, la musculatura abdominal. Esto provoca insuficiencia respiratoria, con aumento de la ansiedad y, tardíamente, compromiso sensorial, siendo necesaria la ventilación respiratoria mecánica. Cuando el compromiso es bulbar, además de la parálisis de los pares craneales, que incluso puede provocar veloplejía e incapacidad para deglutir, puede acompañarse de alteraciones circulatorias como arritmias, colapso circulatorio y edema pulmonar por afectación del centro vasomotor. Puede haber parálisis vertical con retención urinaria que, en general, es de resolución espontánea. Las sobreinfecciones bacterianas, especialmente las del tracto respiratorio y en pacientes con ventilación respiratoria, ocurren en más del 50 % de los casos, vinculadas al inadecuado manejo de las secreciones, al sondaje vesical, etc.

Aproximadamente el 40 % de los adultos que sobrevive a la forma paralítica de la polio durante la infancia puede desarrollar un cuadro denominado síndrome pospolio 30 o 40 años después de la enfermedad inicial, caracterizado por dolor muscular en los miembros con exacerbación de la debilidad.

Los casos de polio causados por los virus derivados de la vacuna oral atenuada presentan la misma clínica, severidad y letalidad que los casos causados por los virus salvajes.

Transmisión y factores de riesgo

La infección por el virus de la polio se produce principalmente en personas susceptibles, con predominancia en niños menores de cinco años que viven en condiciones de higiene y saneamiento deficientes. El riesgo de enfermedad paralítica aumenta con la edad.

El virus de la polio se transmite a través de los alimentos y las heces, replicándose en el intestino y pudiendo invadir el SNC. Incluso los casos asintomáticos infectados excretan el virus en las heces y son transmisores de la infección, al igual que los niños sin control de esfínteres. La transmisión es alta inmediatamente antes y después de la enfermedad clínica, cuando el virus está presente en la garganta y se excreta en altas concentraciones en las heces, donde persiste desde una hasta varias semanas. El virus de la polio es contaminante mientras permanece en las heces.

Algunos factores de riesgo para la parálisis han sido identificados, incluyendo inmunodeficiencias, embarazo, amigdalectomía, inyecciones intramusculares, ejercicio intenso y trauma.

Epidemiología

En mayo de 1988, la cuadragésima primera asamblea de la OMS tomó la decisión de erradicar mundialmente la polio hasta el año 2000. En aquel año, la polio era endémica en más de 125 países de los cinco continentes, causando parálisis en más de 350.000 niños.

Desde entonces, con el aumento de la cobertura vacunal y las campañas de vacunación en masa en muchos países, el número de casos de la enfermedad ha disminuido drásticamente (en más de un 99 %).

Actualmente, aunque la erradicación de polio aún no se ha alcanzado a nivel mundial, la enfermedad ha sido eliminada en cinco de las seis regiones de la OMS: Américas (1994), Pacífico Occidental (2000), Europa (2002), Asia Sudoriental (2014) y, más recientemente, África (2020). Esas regiones incluyen 134 países y territorios donde viven millones de personas. En las Américas, el último caso de poliomiелitis causado por el virus salvaje se registró el 23 de agosto de 1991 en Perú. En 1994, la región de las Américas recibió el certificado de erradicación, lo que significa que durante tres años no se habían producido casos de poliomiелitis por virus salvajes, siguiendo los criterios establecidos de vigilancia epidemiológica de la parálisis flácida aguda.

Sin embargo, entre los años 2000 y 2001, ocurrió una epidemia de la parálisis causada por poliovirus circulantes derivados de la vacuna OPV (cVDPV, por la sigla en inglés de *circulating vaccine-derived polioviruses*) en la isla La Española, que acoge a Haití y República Dominicana. La aparición de epidemias por cVDPV y la identificación de este tipo de virus en otras regiones del mundo (Madagascar, Filipinas, Egipto y Japón, entre otros) aumentaron las discusiones sobre las ventajas y desventajas

de las diferentes estrategias de la vacunación contra la polio, teniendo en cuenta que el riesgo de reacciones adversas de la OPV, aunque pequeño, es actualmente superior al riesgo de la enfermedad, especialmente en las regiones donde no hay más circulación del virus salvaje.

Al principio, la principal estrategia adoptada por la OMS para la erradicación de la polio se ha basado en el empleo de la vacuna oral. Como el virus de la vacuna puede adquirir características de virus salvaje y causar enfermedad endémica y epidémica, fue imperativo revisar las estrategias de vacunación contra la polio para los próximos años, hasta su erradicación final.

A pesar de los progresos en la erradicación del virus de la polio, es importante recordar que la eliminación de la enfermedad a nivel regional no descarta el riesgo de importación del virus salvaje y/o derivado de la vacuna oral atenuada, ya que la polio todavía no ha sido erradicada a nivel mundial. Hasta que la polio sea definitivamente erradicada, todos los países del mundo están en riesgo de importación del virus salvaje o del virus derivado de la vacuna oral atenuada.

En consecuencia, es imperativo no disminuir los controles y la vacunación, así como la vigilancia epidemiológica para conseguir la eliminación de este virus. En este sentido, la perseverancia en el empleo de las vacunas es fundamental, ya que asegura continuar libres del poliovirus salvaje. Es importante resaltar que no hay tratamiento específico contra la polio y la única manera de prevenir el desarrollo de la enfermedad es la vacunación específica contra la poliomiелitis.

La OMS recomienda la transición de la vacuna oral a la vacuna inactivada desde 2016, buscando así evitar los riesgos de mutación y de provocar VDPV. En principio recomendaba que todos los países que utilizaban la OPV introdujeran por lo menos una dosis de IPV, acompañada por la sustitución de la OPV trivalente (tOPV) por una OPV bivalente (bOPV) que tuviera solamente los poliovirus 1 y 3.

El propósito fue impulsar la retirada total del componente OPV2 por diversos motivos, entre otros, porque la poliomiелitis paralítica asociada con la vacuna (VAPP, por la sigla en inglés de *vaccine-associated paralytic polio*) es provocada mayoritariamente por el OPV2 y también porque el OPV2 interfiere con la respuesta del poliovirus 1 y 3. Por lo tanto, el primer paso para los países que utilizaban la vacuna atenuada fue la introducción de la IPV con el cambio posterior a un esquema completo con esta vacuna inactivada.

Vacunas contra la polio

Como resultado de los esfuerzos globales para erradicar la polio, cinco vacunas están disponibles en la actualidad y se utilizan dependiendo de la región, lo que está determinado por el programa de la OMS *Global Polio Eradication Initiative* (GPEI). Las vacunas disponibles hasta la fecha de elaboración de este texto (septiembre 2020) son:

- **Vacunas atenuadas:** OPV trivalente, OPV monovalente con el serotipo 1, OPV monovalente con el serotipo 3 y OPV bivalente con los serotipos 1 y 3. Las vacunas monovalentes OPV2 son utilizadas para el control de brotes por cVDPV. Las vacunas bivalente 1 y 3 siguen siendo utilizadas por varios países en la complementación de los esquemas iniciados con la IPV.

La vacuna mOPV2 tiene el riesgo de diseminar el virus atenuado OPV2 en la comunidad, mientras controla el brote. De este modo, está en fase final de estudio otra vacuna nueva (nOPV2), financiada por la Fundación Bill y Melinda Gates, que tiene un potencial mucho menor de mutación y que se espera ser usada para contener brotes causados por el VDPV2, aunque todavía el riesgo no es cero. Hay también otras vacunas atenuadas en estudio y en diversos esquemas, pero la vacuna que se dispone hasta la fecha es la mOPV2.

- **Vacunas inactivadas:** la vacuna IPV contiene los serotipos IPV1, IPV2 e IPV3.

Independientemente de la región y de la vacuna utilizada, los niveles de cobertura vacunal deben ser elevados, superiores o próximos al 95 %, especialmente si existe un alto riesgo de importación del virus de la polio salvaje.

Una elevada cobertura vacunal tiene como objetivo prevenir la enfermedad y los posibles brotes causados por VDPV. Una elevada cobertura con la OPV no impide casos esporádicos de VAPP, especialmente si es utilizada en la primera dosis. La recomendación de la OMS es que la primera dosis sea siempre con la IPV y, de ser posible, mantenerla para las demás dosis.

Vacuna atenuada oral contra la polio (OPV)

Esta vacuna se ha denominado tradicionalmente vacuna Sabin. La vacuna OPV trivalente es una vacuna de virus vivos atenuados que combina los tres tipos del virus de la polio causantes de la patología, 1, 2 y 3. Estas cepas carecen de neurovirulencia, pero siguen siendo inmunizantes, como ha sido demostrado en experiencias con monos inoculados intramuscularmente.

Ocasionalmente los serotipos 1, 2, 3, de la vacuna atenuada pueden reverter al estado de neurovirulencia por mutaciones en la región de VP1 del virus.

Estas mutaciones de los virus vacunales aparecen en forma precoz y no pueden predecirse, observándose durante la replicación del agente viral inmunizante en el tracto digestivo, específicamente en los folículos linfoides.

Excreción viral y respuesta inmune

La administración de esta vacuna oral inicia un proceso complejo que provoca la posibilidad de producir tanto inmunidad humoral (sistémica) como inmunidad a nivel de las mucosas (local). En general, después de tres o cuatro días, comienza la producción de IgM sérica, que desaparece en tres o cuatro meses. Algo más tarde, comienza la producción de anticuerpos específicos tipo IgG humorales, que persisten toda la vida.

También se producen anticuerpos específicos tipo IgA en las mucosas nasales y duodenales debido a que los virus de esta vacuna infectan tanto la orofaringe como el tracto gastrointestinal, induciendo una respuesta serológica a nivel local con producción de IgA secretora, ya sea a nivel nasal o duodenal, siendo este el enorme avance de la OPV. Esta producción de IgA secretora es similar a lo que ocurre con la infección natural por el poliovirus. Es de destacar que, con la vacuna OPV, particularmente con el tipo 2, se ha demostrado viremia del segundo al quinto día después de la vacunación. Debemos recordar que la tonsilectomía disminuye los títulos de IgA secretora local en niveles apreciables, lo que provoca una pérdida de una fuente importante de la resistencia inmune al virus salvaje.

El antígeno vacunal es excretado por materia fecal durante varias semanas (quince días para el tipo 1 y 21 días para los tipos 2 y 3) o por varios meses, como muestran algunos estudios de permanencia de excreción intestinal viral después de campañas de vacunación con la OPV. Además de la respuesta serológica local, se producen anticuerpos humorales en el 98 al 100 % de los casos. Diversos estudios publicados han confirmado estos datos, demostrando que se requieren, por lo menos, tres dosis de la OPV para que el 95 % de los vacunados logre la seroconversión del 95 % y se desarrolle una prolongada inmunidad en los países industrializados. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo o no industrializados, la respuesta inmunogénica es menor y menos duradera. Así, los estudios han demostrado que el porcentaje de seroconversión para los distintos virus son: 73 % (rango: 36-99 %) para el tipo 1, 90 % (rango: 77-100 %) para el tipo 2 y 70 % (rango: 40-99 %) para el tipo 3 después de tres dosis de la OPV. Estudios posteriores han confirmado estos datos en los países no desarrollados, particularmente para el virus tipo 3.

Diversas hipótesis se han dado para esta diferencia:

- Interferencia con infecciones concurrentes por otros enterovirus o diarrea, o ambas situaciones, que son comunes en los países de bajos ingresos.
- Factores inespecíficos que pueden actuar como inhibidores, como el calostro que contiene IgA secretora que interfiere con la seroconversión.
- Títulos altos de anticuerpos maternos que pueden alterar los niveles de seroconversión.

Esquemas de vacunación

Se administra en forma de gotas y actualmente en algunos países complementa un esquema de tres a cinco dosis iniciado con la vacuna IPV. En algunos países de América Latina se utilizan días nacionales de vacunación (DNV) con la vacuna OPV, realizando una o más campañas al año. Es importante que se alcance una elevada cobertura vacunal, especialmente con la IPV, que protege con los tres serotipos de poliovirus.

La recomendación actual de la SLIPE, de acuerdo con el Plan Estratégico 2019-2022 de la OMS, es abandonar el uso de la vacuna oral que disponemos y seguir utilizando solamente la vacuna inactivada en los esquemas públicos o privados de vacunación en cada país, justamente para impedir que los virus atenuados mutantes vuelvan a circular en la comunidad.

Seguridad

A pesar de las ventajas de la OPV, su uso puede tener efectos adversos graves, como la VAPP (poliomielitis parálitica asociada a la vacuna) y el VDPV (poliovirus derivado de la vacuna). Estos virus derivados de la vacuna se pueden clasificar en circulantes (cVDPV), los que se mantienen en inmunodeprimidos por un período determinado (iVDPV) y aquellos denominados ambiguos (aVDPV), por ejemplo, los que se encuentran en aguas residuales.

La VAPP fue descrita tras la introducción de la OPV. Sin embargo, su importancia fue poco evidente cuando la polio era endémica. Actualmente, con la erradicación de la polio en varias regiones del mundo, se observó que el número de casos de VAPP puede ser superior a la enfermedad causada por el virus salvaje, a pesar del riesgo ser muy bajo en individuos sanos, especialmente con el uso difundido de la vacuna inactivada. Los casos de VAPP son más frecuentes tras la primera dosis de OPV, aunque también pueden ocurrir tras la segunda dosis. Su frecuencia era 3.000 a 6.000 veces mayor en las personas con inmunosupresión cuando varios países del mundo utilizaban la OPV en la primera dosis.

Según la definición establecida, los virus que causan VAPP presentan una divergencia genética inferior al 1 % para los tipos 1 y 3 e inferior al 0,6 % para el tipo 2 en comparación con la cepa de la vacuna Sabin. Los VDPV presentan más de 0,6 % (para el serotipo 2) y más de 1 % (para el serotipo 1 y 3) de diversidad genética con relación a la cepa Sabin, indicando una replicación prolongada con o sin circulación en la comunidad. Estos VDPV mantienen la capacidad de diseminarse y causar epidemias cuando la inmunidad de la población es baja. Los virus que causan VAPP no tienen capacidad de diseminarse entre otros individuos.

La posibilidad de que los poliovirus de la vacuna atenuada sufran mutación y causen parálisis fue observada hace muchos años. La confirmación de la epidemia de parálisis causada por cVDPV que ocurrió en la isla La Española en el Caribe mucho tiempo después de la erradicación del virus salvaje en las Américas hizo que ese

problema fuera reconocido como uno de los efectos adversos de la OPV. En República Dominicana y Haití fueron confirmados 21 casos de parálisis por cVDPV del tipo 1, ocurriendo el mismo problema en Filipinas en el año 2001 (tres casos de parálisis por cVDPV1); en Madagascar entre 2001 y 2002 (cinco casos de parálisis por cVDPV2) y en 2005 (tres casos por cVDPV2); en Egipto entre 1983 y 1993 (30 casos de cVDPV2); en China en 2004 (dos casos por cVDPV2); en Indonesia en 2005 (46 casos por cVDPV1); en Camboya entre 2005 y 2006 (tres casos por cVDPV3); y en Nigeria de 2002 a 2011 (363 por el cVDPV2), entre otros. El cVDPV2 han sido responsable de más del 97 % de los casos desde 2009 y actualmente es responsable de casi la totalidad de los casos de parálisis flácida aguda.

Los factores de riesgo para la aparición de cVDPV no son plenamente conocidos; sin embargo, no existe duda de que la inmunidad tipo específica baja facilita la transmisión de los cVDPV. La disminución de la cobertura vacunal, junto con otros factores como la alta densidad poblacional, el aumento de las tasas de natalidad, el bajo nivel sociocultural y la falta de higiene y de saneamiento ambiental básico han sido asociados a la aparición de epidemias por cVDPV en varias regiones del mundo. Adicionalmente, la baja cobertura vacunal y la heterogeneidad de esta cobertura sigue siendo el denominador común, por lo que aún no se logra protección para los niños de un país, dejando a miles de niños desprotegidos.

El número elevado de casos de parálisis por cVDPV es muy preocupante, pues puede poner en riesgo la erradicación global de la polio que aún depende de la administración masiva de la vacuna OPV en los países en vías de desarrollo. La detección de casos de personas inmunodeficientes que se tornaron portadoras crónicas de los virus de la vacuna (iVDPV) y que pasaron a excretarlos por las heces durante largos períodos también es preocupante debido al aumento de personas portadoras de inmunodeficiencias que pueden ser vacunadas inadvertidamente. Teniendo en cuenta que la detección no se realiza de manera rutinaria, puede existir una subestimación del número de casos.

Se ha descrito la aparición de virus (aVDPV) en el alcantarillado, encontrados por la vigilancia ambiental realizada en varios países (por ejemplo, Finlandia, Israel, Estonia y Argentina, entre otros). Estos virus aVDPV han mostrado un alto grado de divergencia genética, entre el 10,7 y el 16,7 %. Actualmente se encuentra aislado del medio ambiente en varios países de América Latina.

Contraindicaciones

Debido al riesgo de parálisis asociada a la OPV, no debe administrarse a pacientes inmunodeprimidos o a niños sanos en contacto en el domicilio con una persona con inmunodepresión. Esta vacuna no está recomendada en mujeres embarazadas. Su administración debe aplazarse en caso de vómitos o diarrea intensa.

Vacuna inactivada intramuscular contra la polio (IPV)

Esta vacuna, también denominada tradicionalmente como la vacuna Salk, fue preparada a partir de cepas de los tres serotipos involucrados en la polio: cepa Mahong para el tipo 1, cepa MEF-I para el tipo 2 y Saukett para el tipo 3. Salk desarrolló distintos pasos en la purificación, concentración y tratamiento con formaldehído para eliminar su infectividad, pero manteniendo la capacidad inmunogénica. Desde 1987, se ha aumentado la potencia antigénica de esta vacuna y está estandarizada de acuerdo con las normas de la OMS, conociéndose con la sigla en inglés para *enhanced potency inactivated poliovirus vaccine*, eIPV. En esta sección utilizamos la sigla IPV para referirnos a esta vacuna inactivada de potencia aumentada.

Los estudios realizados en los países desarrollados demostraron que un mes después de la tercera dosis de la IPV, las tasas de seroconversión para los virus de la polio tipo 1, 2 y 3 son altamente elevadas (99-100 %). Los estudios realizados en países en vías de desarrollo también mostraron una alta tasa de seroconversión, incluso en países con esquemas de vacunación con dos dosis de IPV (Tabla 1).

La duración de la inmunidad tras completar el esquema de inmunización con los refuerzos correspondientes es de por lo menos diez años como promedio y no habría necesidad de administrar nuevas dosis de refuerzo. Sin embargo, como estos estudios sobre la duración de la inmunidad fueron realizados en regiones donde todavía era utilizada la OPV, es posible que el contacto con los virus atenuados en la comunidad haya causado el efecto de refuerzo, haciéndose necesario evaluar la necesidad de refuerzo para mantener la inmunidad cuando se interrumpa el uso de la OPV.

Tabla 1. Tasas de seroconversión en países en vías de desarrollo

País	Dosis de VPI	Tasa de seroconversión
Guatemala (n=166)	2, 4 y 6 meses	100%
Puerto Rico (n=230)	2, 4 y 6 meses	85,8%-100%
Filipinas (n=223)	6, 10 y 14 semanas	97%
India (n=62)	2 y 3 meses	98,4%-100%
Mali (n=49%)	2 dosis con un intervalo de 3 meses	100%
Cuba	2 y 4 meses	90% (reducción de la excreción viral del 70%)

Es necesario mencionar el ejemplo de países que nunca han utilizado la OPV, siendo la IPV la única vacuna administrada desde la introducción de la vacunación contra la polio en sus calendarios. Por ejemplo, Suecia ha utilizado exclusivamente la vacuna IPV desde 1957 y la circulación del virus fue interrumpida en el año 1962; Holanda también ha utilizado exclusivamente IPV desde 1957 y no ha presentado ningún caso de polio en niños vacunados desde 1965. En Francia, después de un uso parcial de la OPV, la IPV fue reintroducida como vacuna de elección en 1983 y no se ha comunicado ningún caso autóctono de polio desde 1990, aunque hay una importante inmigración de países endémicos, como países de África.

Dosis y ruta de administración

La indicación habitual para inducir protección son tres dosis de 0,5 mL administradas por vía intramuscular. La vía subcutánea produce una respuesta de anticuerpos muy satisfactoria con dos dosis, aunque no es la vía recomendada por la SLIPE. El intervalo entre la primera y la segunda dosis debería ser de dos meses y el de la segunda y la tercera dosis, de seis a doce meses. En lactantes y niños se puede utilizar de acuerdo al esquema clásico de la DTP, es decir, a los dos, cuatro y seis meses, ya sea con dos o tres dosis, según el esquema que se adopte, con una dosis de refuerzo en el segundo año y otra al ingreso escolar. Cabe recordar que tres dosis son fundamentales en la inmunización primaria y que la dosis al ingreso escolar entre los cinco y seis años mantiene la inmunidad por más tiempo.

El mayor problema para el uso de la vacuna IPV es su precio, aparentemente superior por dosis unitaria, pero, si se analizan los costes de los días nacionales de vacunación y otras actividades suplementarias desarrolladas, el coste de la vacunación con OPV en el calendario de un país aumenta, casi alcanzando el coste de la vacunación *stand-alone* con IPV.

En la actualidad, siguiendo la recomendación de la OMS basada en los motivos ya expuestos en este texto, todos los países del mundo ya introdujeron por lo menos una dosis de la IPV en sus esquemas. En América Latina, varios países ya utilizan tres o más dosis de IPV, con la retirada completa de la OPV, reduciendo la circulación del virus derivado de la vacuna atenuada en la comunidad.

Estabilidad y conservación

La IPV es mucho más estable que la OPV. La vacuna puede permanecer a 4 °C durante un año y, por un mes, a 25 °C. A temperatura de 37 °C mantiene su potencia hasta 24 horas, pero el tipo 1 pierde significativamente potencia antigénica después de 24 horas. No se debe congelar.

Preparaciones disponibles

Hasta la fecha, la IPV se encuentra disponible como vacuna trivalente contra la polio (poliovirus serotipo 1, 2 y 3), pero en diversos países está asociada con la DTP como vacuna tetravalente y asociada a la DTP con la vacuna contra el Hib como pentavalente. También existen fórmulas combinadas de IPV + DTPa + Hib + hepatitis B (hexavalentes), además de una vacuna IPV con Tdap para aplicación en adolescentes y adultos (TdapIPV).

Las vacunas combinadas tienen como ventaja principal alcanzar la protección contra diversas enfermedades al mismo tiempo, mayor facilidad de administración de una gran cantidad de antígenos con una sola inyección, menor sufrimiento para el niño y menos oportunidades perdidas, posibilitando una mayor cobertura vacunal, además de otras ventajas.

Existen otras vacunas IPV en nuevas formulaciones, calendarios, y cantidad menor de antígenos en estudio, pero hasta la fecha, la única que tenemos aprobada para utilización en los países de la región de las Américas es la IPV clásica vía IM y la IPV en otra formulación vía ID.

Indicaciones

Está indicada para todos los niños en su calendario básico de inmunización en tres dosis como mínimo. En el primer año de vida pueden ser aplicadas dos dosis con una tercera entre los seis y dieciocho meses. Algunos calendarios indican tres dosis, a los dos, cuatro y seis meses en el primer año de vida, con un refuerzo entre los quince y dieciocho meses. Si es posible, debe haber una dosis a los cinco o seis años de vida para mantener la inmunidad por más tiempo.

Los calendarios propuestos por los gobiernos y asociaciones médicas de los países de América Latina no incluyen la vacunación contra la polio en el adolescente porque se supone que ha debido ser correctamente vacunado en la infancia. Sin embargo, se sabe que la inmunidad disminuye con los años. Así que, a pesar de que no exista la recomendación formal en los calendarios disponibles, sí existe la posibilidad de vacunar con la IPV a un adolescente o un adulto (incluso a una embarazada) previamente vacunados con la OPV. Es pertinente recordar que la polio no ha sido erradicada del mundo hasta la fecha.

Reflexiones sobre nuevas estrategias contra la polio

El desarrollo de programas intensivos de vacunación contra la polio con la OPV ha logrado controlar y eliminar el virus salvaje en muchos países. No obstante, se debe tener en cuenta que la propia OMS reconoce los riesgos asociados a su uso y estimula los debates sobre las mejores estrategias para suspenderlo definitivamente tras la certificación mundial de la erradicación de la polio.

Desde el punto individual, es preferible utilizar única y exclusivamente la vacuna IPV. Sin embargo, mientras persista el uso de la bOPV, que depende de las políticas de salud pública de cada país o región, seguirá el riesgo de VAPP (aunque sea raro) y de cVDPV en el medio ambiente. Las campañas anuales de vacunación en masa con la bOPV, todavía practicadas en varios países de América Latina, facilitan la circulación de los virus de la vacuna en la comunidad, exponiendo al riesgo de la polio a los niños con esquemas de vacunación incompletos y a las personas con deficiencia inmunológica.

Otro problema muy serio es la deficiente vigilancia epidemiológica (VE) de los países de América Latina, dificultando el reconocimiento de la enfermedad, puesto que si no hay una VE adecuada desconocemos la existencia de la enfermedad, tanto causada por el virus salvaje como por el virus derivado de la vacuna oral atenuada.

Aunque las diferentes políticas de vacunación contra la polio dependan, fundamentalmente, de la situación económica de cada país y de la voluntad política de los gobiernos, es, sin duda, una situación complicada desde el punto de vista ético y de equidad social. Mientras tanto, se espera que con el aumento de la demanda por la IPV, los costes de la misma se reduzcan, siendo posible establecer una política única de vacunación para todos los países —desarrollados y subdesarrollados— con el fin de evitar los riesgos de la polio, con el uso de la OPV.

Bibliografía

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2015. Poliovirus infections. pp644-649.

Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. Poliovirus vaccine-live. In: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 5th Ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2008. pp631-686.

Plotkin S, Vidor E. Poliovirus vaccine-inactivated. In: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 5th Ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2008. pp605-630.

Alfaro-Murillo JA, Ávila-Agüero ML, Fitzpatrick MC, et al. The case for replacing live oral polio vaccine with inactivated vaccine in the Americas. *Lancet*. 2020;395(10230):1163-1166.

Arbo A, Falleiros-Arlant LH, López EL, et al; Study Group of Sociedad Paraguaya de Pediatría. Remarks on the possibility of introducing the fractionated dose of the inactivated poliomyelitis vaccine in the Latin American Child Immunization Schedule. *Rev Chilena Infectol*. 2019;36:83-90.

Global Polio Eradication Initiative. Polio today [Internet]. Geneva: Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Circulating vaccine-derived poliovirus; [Consultado el 24 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>

World Health Organization. News [Internet]. Geneva: World Health Organization. Global polio eradication initiative applauds WHO African region for wild polio-free certification; [Consultado el 4 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/25-08-2020-global-polio-eradication-initiative-applauds-who-african-region-for-wild-polio-free-certification>

Global Polio Eradication Initiative. Polio today [Internet]. Geneva: Global Polio Eradication Initiative (GPEI). List of wild polioviruses by country and year; [Consultado el 4 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/wild-poliovirus-list/>

Centers for Disease Control and Prevention. Global immunization. Polio eradication [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Polio vaccination; [Consultado el 4 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/polio/what-is-polio/vaccination.html>

Global Polio Eradication Initiative. Polio today [Internet]. Geneva: Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Surveillance indicators; [Consultado el 4 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/surveillance-indicators/>

Centers for Disease Control and Prevention. Global immunization. Polio eradication [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Polio: For Travelers; [Consultado el 4 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/polio/what-is-polio/travelers.html>

Global Polio Eradication Initiative. Library [Internet]. Geneva: Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Vaccine-derived polioviruses: Managing the risks; [Consultado el 4 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://polioeradication.org/tools-and-library/current-research-areas/vaccine-derived-polioviruses/>

World Health Organization. Vaccine-associated paralytic polio (VAPP) and vaccine-derived poliovirus (VDPV) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015; [Consultado el 4 de octubre del 2020]. 2p Disponible en: https://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/oral_polio_vaccine/VAPPandVDPVFactSheet-Feb2015.pdf

World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 31 March–1 April 2020: Conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2020; 95(22):241–256.

World Health Organization. Publications [Internet]. Geneva: World Health Organization. Polio endgame strategy 2019-2023: Eradication, integration, certification and containment; [Consultado el 5 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/polio-endgame-strategy-2019-2023-eradication-integration-certification-and-containment>

Falleiros-Arlant LH, Ayala SE, Domingues C, et al. Current status of poliomyelitis in Latin America. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(6):701-709.

Falleiros-Arlant LH, Torres JR, Lopez E, Avila-Agüero ML, et al. Current regional consensus recommendations on infant vaccination of the Latin American pediatric infectious diseases society (SLIPE). *Expert Rev Vaccines.* 2020;19(6):491-498.

CAPÍTULO 11

VARICELA

SILVIA E. GONZÁLEZ AYALA

Introducción

La varicela es una enfermedad infecciosa, muy contagiosa, que afecta en particular a los niños en los centros urbanos y en las comunidades no vacunadas. Es considerada popularmente una enfermedad benigna de la niñez puesto que se desconoce su potencial gravedad.

Etiología

El virus de la varicela-zóster (VVZ) pertenece a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae*, y corresponde al número tres entre los ocho virus del herpes que producen enfermedad en el hombre. El genoma es ADN lineal de doble hélice con aproximadamente 125.000 pares de bases y un tamaño entre 150 - 200 nm. Tiene una envoltura con espículas glucoproteicas que desempeñan un rol importante tanto para la invasión de las células como para el desarrollo de la inmunidad humoral.

Después de la primoinfección, permanece latente toda la vida, como sucede con todos los herpesvirus. El VVZ se localiza en los ganglios nerviosos, pudiendo reactivarse posteriormente. En la reactivación causa herpes zóster (conocido en la comunidad como culebrilla o fuego de San Antonio). Posee el gen de la timidina-quinasa, por lo que es sensible a los antivirales análogos como el aciclovir.

Epidemiología

El VVZ es de reservorio humano exclusivo. La transmisión se realiza de persona a persona a través de la microgota salival, secreciones respiratorias y por contacto directo con las vesículas u objetos muy recientemente contaminados. La tasa de ataque secundario es del 65 % al 100 % en los convivientes y del 10 % al 35 % en la comunidad.

Tiene distribución universal. La prevalencia es estacional en los países con clima templado, a finales del invierno y la primavera, y en la estación seca en los tropicales. En estos últimos, la infección ocurre a edades mayores, lo que determina una mayor susceptibilidad en adolescentes y adultos jóvenes.

Aunque es una enfermedad de notificación obligatoria en algunos países, el subregistro es importante. Se ha estimado que ocurren por año 140 millones de casos, de los cuales 4,2 millones requieren hospitalización por complicaciones y 4.200 mueren.

Es endemoepidémica en las poblaciones no vacunadas con epidemias cíclicas cada dos a cinco años. Las epidemias focalizadas son más frecuentes cuando los niños comienzan la socialización en los jardines maternos y de infantes y en los primeros grados de la escuela primaria.

La tasa de incidencia en los países de América Latina en la era prevacunacional oscilaba entre 78-446/100.000 habitantes. Los estudios de seroprevalencia realizados en algunos países muestran un rango del 75 % al 100 % a los quince años y se estima que más del 90 % de los casos ocurre en menores de trece años. Deja inmunidad de por vida si se padeció a partir de los dos años, por lo que la recurrencia es infrecuente aun en huéspedes inmunocomprometidos. La inmunidad celular es estimulada periódicamente por exposición al VVZ o por reactivaciones silentes desde su estado de latencia.

Características clínicas

El período de incubación dura en promedio catorce a quince días (rango de once a 21). En las últimas 48-72 horas el niño o adolescente ya contagia por la microgota salival. El siguiente período, de invasión, prodrómico o preexantemático, se extiende por 24-48 horas. Las manifestaciones clínicas son variables. Los lactantes y niños de primera infancia eutróficos pueden ser oligosintomáticos o asintomáticos. En los mayores cursa con síndrome infeccioso inespecífico, caracterizado por fiebre, malestar, odinofagia/odinodisfagia, mialgias y cefalea, mientras que, en los huéspedes inmunocomprometidos, la enfermedad es moderada a grave desde el comienzo, con un cuadro clínico con fiebre elevada, mialgias (en especial raquialgia o lumbalgia), cefalea, astenia, adinamia e hiporexia acentuadas y odinofagia u odinodisfagia, con importante afectación del estado general. Al examen físico al final de este período, se constata enantema eritemato-ramoso-vesicular, con un elemento de mayor tamaño próximo a la úvula, lo que permite la formulación del diagnóstico clínico presuntivo.

El período de estado, exantemático o de exantema pápulo-vesículo-costroso dura alrededor de diez a catorce días. El exantema es pruriginoso y tiene la secuencia mácula-pápula-vesícula-vesícula umbilicada-costra húmeda-costra seca. Puede haber previamente un exantema fugaz (*rash*) eritematoso tenue llamado astacoide. La evolución desde pápula a costra sucede en tres a cuatro días y la costra cae alrededor del décimo día sin dejar cicatriz. El exantema comienza habitualmente por

el tronco y se extiende a la cara, el cuero cabelludo y los miembros. Se producen varios brotes con intervalo de seis a 24 horas, que comprometen todo el cuerpo, incluidas las palmas y plantas, y que pueden coincidir con picos febriles, cada uno menor que el anterior. La coexistencia de brotes sucesivos determina la presencia de los elementos exantemáticos en una misma zona en distintos períodos evolutivos (máculo-pápula, vesícula, costra) y el signo patognomónico del polimorfismo local y general o el signo del cielo estrellado.

Según las características del exantema, la varicela puede ser monomorfa, en la que los elementos exantemáticos tienen el mismo período evolutivo; úlcero-necrótica, caracterizada por lesiones de mayor tamaño (0,5-1,5 cm), con el área necrótica y ulcerada y de profundidad variable en la zona central; con epidermólisis, es decir, esfacelación de la epidermis en la zona que rodea a la vesícula; y purpúrica o hemorrágica, caracterizada por contenido vesicular hemorrágico o presencia de otras lesiones exantemáticas purpúricas (petequias, víbices, hematomas). Las primeras dos presentaciones son frecuentes en los huéspedes inmunocomprometidos. La evolución es favorable, salvo cuando hay complicaciones o inmunocompromiso. En el niño inmunocompetente hay escasa afectación del estado general, pero en el adolescente es más importante. La varicela en la adolescente gestante y el recién nacido es un problema, aunque infrecuente.

Las complicaciones locales son las más observadas: impetiginización de las lesiones, celulitis y celulitis abscedada o absceso secundarios a sobreinfección bacteriana (*S. pyogenes* y *S. aureus*). Las graves son fascitis, miositis supurada y fascitis o miositis necrotizante, habitualmente causadas por *S. pyogenes*. Las complicaciones generales tienen una frecuencia y gravedad variables y son escarlatina, laringitis, neumonía varicelosa (suele ocurrir en huéspedes inmunocomprometidos), neumonía bacteriana, convulsiones, ataxia o cerebelitis, encefalitis, neuritis óptica, polineuritis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis, miocarditis, pericarditis, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, síndrome hemofagocítico, hepatitis y sepsis a punto de partida de la sobreinfección de la piel y las partes blandas. El síndrome de Reye no se observa desde la interrupción de la prescripción / uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con varicela.

El diagnóstico por criterio epidemiológico se basa en no haber padecido la enfermedad ni estar vacunado, antecedente de contacto y situación en el área. El diagnóstico clínico consiste en la secuencia evolutiva de los elementos y el polimorfismo local y general. Los métodos auxiliares de diagnóstico especializado quedan limitados a situaciones particulares y pueden realizarse a partir de la toma de muestra del lecho de la lesión vesicular. Los de menor costo son el citodiagnóstico de Tzanck, que permite la observación de inclusiones intranucleares aunque no diferencia con el virus del *Herpes simplex*, la inmunofluorescencia indirecta y la reacción de la polimerasa en cadena (PCR, por la sigla en inglés de *Polymerase Chain Reaction*). En muestra de sangre venosa, la determinación de IgM específica en una muestra aislada o por par serológico (agudo y convaleciente) para IgG cuantitativa confirma el diagnóstico.

El objetivo del tratamiento higiénico (baño con agua tibia y jabón blanco, neutro o de glicerina) es eliminar los microorganismos por arrastre y aliviar el prurito. El secado debe realizarse por compresión con toalla limpia y seca, las uñas deben estar cortas y limpias y no se debe utilizar talco, pomada, crema o loción, entre otros. Como antipirético o analgésico se utiliza paracetamol, dipirona o ibuprofeno.

El tratamiento antiviral específico con aciclovir o sus drogas derivadas no se utiliza de rutina. En el niño inmunocompetente en buen estado general, forma clínica leve o común y sin complicaciones es habitual no indicar tratamiento antiviral. En el huésped inmunocomprometido, con numerosas lesiones o brotes que suceden en intervalos cortos, se indica el tratamiento específico. El aciclovir es un análogo nucleósido sintético que tiene la particularidad de inhibir la replicación del VVZ. Se deben alcanzar concentraciones de 1,4–4,6 microgramos/L para llegar a la dosis inhibitoria (ID_{50}) adecuada. La dosis es de 20-80 mg/kg/día en cuatro o cinco tomas, por vía oral, durante cinco días. Es efectivo si el tratamiento se comienza en las primeras 24 horas del inicio del exantema. El paciente tiene menos elementos y no se producen nuevos brotes a partir del tercer día de medicación. La evolución es más breve. No interfiere en la respuesta inmunitaria. En los casos graves (encefalitis, por ejemplo), con el paciente internado, se administra por vía intravenosa. El pasaje al líquido cefalorraquídeo (LCR) alcanza el 50 %. Se utiliza en dosis de 500 mg/m² tres veces al día. Cabe mencionar que se han aislado cepas resistentes.

La letalidad por varicela es 0,2-4/100.000 casos y oscila desde el 1 % al 2 % en los pacientes pediátricos hospitalizados.

El herpes zóster es infrecuente en la edad pediátrica. Puede presentarse en el lactante o deambulador como expresión de una infección intrauterina o en los niños o adolescentes inmunocomprometidos que habían padecido la enfermedad (localización uni o plurimetamérica, generalización).

Medidas de control

En los niños ≥ 1 año o adolescentes susceptibles expuestos, la vacuna contra la varicela está indicada idealmente en los primeros tres a cinco días posexposición. También está recomendada para el control de brotes si está disponible y acorde a las estrategias de vacunación de cada país.

Las indicaciones de uso de la gammaglobulina antiVVZ, que es un recurso muy limitado, son para el niño o adolescente inmunocomprometido expuesto (conviviente o compañero de juegos cara a cara en un espacio interior durante un mínimo de cinco minutos, ingresado en un hospital con habitaciones de dos a cuatro camas o camas adyacentes y expuesto al contacto cara a cara con personal, un paciente o un visitante infectado), el recién nacido cuya madre presentó varicela en los cinco días antes del parto o en las 48 posparto, los prematuros ≥ 28 semanas de gestación cuya madre no padeció varicela y los prematuros hospitalizados ≤ 28 semanas o peso inferior a 1.000 gramos, independientemente de la inmunidad materna. Se administra por vía

intramuscular en las primeras 96 horas, aunque podría ser eficaz hasta los diez días posexposición. Las dosis son 62,5 U para los niños con peso ≤ 2 kg; 125 U para los niños que pesan 2-10 kg; 250 U para los que pesan 10,1-20 kg; 375 U para aquellos entre 20,1-30 kg; 500 U para aquellos entre 30,1-40 kg; y 625 U para ≥ 40 kg.

En caso de no disponer de la gammaglobulina específica, puede utilizarse una dosis única de gammaglobulina endovenosa de 400 mg/kg. Si el paciente recibe regularmente gammaglobulina endovenosa en dosis ≥ 400 mg/kg, se considera protegido si recibió la dosis en las últimas tres semanas.

Una alternativa accesible y de bajo costo es la utilización de aciclovir para prevenir o modificar la evolución de la infección por VVZ en personas susceptibles expuestas. Se utiliza en dosis de 80 mg/kg/día por vía oral, fraccionado en cuatro tomas y durante cinco días a partir del séptimo día posexposición.

Vacunas

Se dispone de vacuna monovalente VVZ y de vacuna cuádruple viral (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela). La OMS y la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica recomiendan la vacunación universal en los países donde la enfermedad tiene incidencia elevada y genera altos costos directos e indirectos. Además, la incorporación de la vacuna debe ser sostenida en el tiempo y alcanzar coberturas ≥ 80 %.

Características

La vacuna varicela monovalente fue desarrollada por Michiaki Takahashi en el año 1974 en Japón y estuvo disponible en ese país desde el año 1987, después de su licencia en 1986. Está preparada con virus vivos atenuados de la cepa Oka, nombre del niño japonés de quien Takahashi aisló el virus, y contiene no menos de 1.000 UFP/dosis de 0,5 mL. A diferencia de las otras vacunas, fue estudiada inicialmente en niños con alto riesgo para varicela. Se usa desde finales de los 90 en el mundo occidental y, al decir de S. Plotkin, en esa década «la historia de la vacuna de varicela [fue] el más largo serial desde *Lo que el viento se llevó*.» Las vacunas disponibles son Oka-Merck —la más utilizada—, Oka-GSK y Oka-Sanofi Pasteur. El agregado del laboratorio productor después de la cepa marca la diferencia en el número de pasajes en células diploides humanas para lograr la atenuación, los estabilizadores, los antibióticos y otros componentes utilizados en su elaboración. Una vacuna de origen coreano (Green Cross, Corea del Sur), preparada con la cepa MAV aislada de un niño coreano, estuvo disponible a través del Fondo Rotatorio de la OPS, aunque su provisión fue discontinuada.

La vacuna varicela se aplica por vía subcutánea en la región deltoidea. El intervalo mínimo entre dosis es de cuatro semanas, pero se recomienda que sea de ocho a doce semanas. Se debe administrar en dos dosis, la primera desde los doce hasta

los quince meses de edad y la segunda, entre los dieciocho meses y los seis años. En los ≥ 13 años susceptibles, el intervalo mínimo entre dosis es de doce semanas. La inmunidad conferida por las vacunas preparadas con la cepa OKA es similar en los niños extremadamente pretérmino (≤ 29 semanas) y los nacidos a término. Se puede indicar en los niños o adolescentes susceptibles viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida) con un porcentaje de linfocitos T CD4 mayor del 20 % en los niños entre doce a 35 meses, ≥ 15 % para los ≥ 3 años y en los adolescentes con un recuento $\geq 200/\text{mm}^3$. Los productores de la vacuna recomiendan no utilizar salicilatos durante seis semanas a partir de la vacunación.

La vacuna cuádruple viral tiene dos presentaciones. Una está preparada con cepas de virus atenuados derivados de la cepa Edmonston atenuada de Enders, la cepa Jeryl-Lynn del virus de la parotiditis, la cepa Wistar RA 27/3 del virus de la rubéola y la cepa Oka-Merck del VVZ. Fue licenciada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en el año 2005 para el grupo etario de doce meses a doce años y su aplicación es recomendada en esquema de dos dosis. La otra vacuna contiene cepas de virus atenuados derivados de la cepa Schwarz del virus del sarampión, la cepa RIT 4385 JL del virus de la parotiditis, la cepa Wistar RA 27/3 del virus de la rubéola y la cepa Oka-GSK del virus de la varicela. Tiene licencia desde el año 2005 en diferentes países para el uso en el grupo etario de nueve meses a doce años.

Los efectos adversos locales de las vacunas contra la varicela son dolor, eritema e induración y se presentan en hasta el 30 % de los vacunados. La varicela vacunal con menos de 50 lesiones puede ser una manifestación sistémica, pero solo ocurre en ≤ 5 % de los vacunados. No hay diferencia ni en la frecuencia ni en la clínica entre la primera y la segunda dosis con la vacuna monovalente. Los efectos adversos con la vacuna cuádruple viral son similares a los de la vacuna monovalente, pero se ha observado un aumento de dos veces del riesgo de presentar un episodio de convulsión febril comparado con la administración separada de la vacuna triple viral y la monovalente contra la varicela en el grupo de edad de doce a 47 meses y en los cinco a doce días posadministración de la primera dosis. El riesgo atribuible es una convulsión febril adicional cada 2.300-2.800 dosis aplicadas. Esto no ha ocurrido después de la segunda dosis.

Las contraindicaciones son las comunes a las vacunas virales atenuadas: enfermedad aguda moderada-grave, inmunodeficiencia grave (inmunodeficiencia congénita, infección por VIH/sida con recuento de linfocitos T CD4 inferior del 20 % entre los doce a 35 meses y menor del 15 % en más de tres años, tumores sólidos o líquidos, tratamiento inmunosupresor, uso prolongado de corticoides [prednisona 2 mg/kg/día, equivalente, o más de 20 mg/día con peso superior a 10 kg]), leucemia, linfomas y otros tumores dentro de los tres meses posteriores a la radioterapia, gestación o alergia a alguno de los componentes (neomicina). En caso de administración de sangre u hemoderivados, el intervalo debe ser de cinco meses y de once meses postratamiento enfermedad de Kawasaki con gammaglobulina endovenosa.

Las precauciones incluyen: a) los niños con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa por ≥ 1 año pueden ser vacunados si el recuento de linfocitos es mayor de $700/\text{mm}^3$; b) aquellos que serán sometidos a un trasplante programado de riñón deberán ser vacunados antes si puede preverse la inmunodepresión; c) los huéspedes inmunocomprometidos no deben tener contacto con un vacunado que presente como efecto adverso sistémico el exantema vacunal; d) es imperativo no utilizar salicilatos en las seis semanas siguientes a la vacunación; y e) evitar la exposición de un huésped inmunocomprometido a un niño o adolescente que presente exantema variceloso como efecto adverso posvacunal (aunque la tasa de ataque secundario de la cepa Oka en convivientes es cinco veces menor que la de la cepa salvaje). En las adolescentes posmenarca, debe recomendarse evitar el embarazo durante las cuatro semanas siguientes a la vacunación.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La eficacia de la vacuna preparada con la cepa Oka es del 95 % para prevenir la varicela grave y del 70 % al 86 % para prevenir cualquier forma de la enfermedad. La seroconversión es del 95 % al 98 %. Entre el 20 % y el 30 % de los vacunados con una dosis presenta varicela, pero es una enfermedad leve. El desarrollo de la enfermedad en los vacunados por disminución de la inmunidad determinó la modificación de las recomendaciones. La efectividad de la vacuna ha sido demostrada en los Estados Unidos, donde se inició la estrategia de vacunación universal en el año 1996 y la incidencia de la enfermedad declinó nueve a diez veces; desde el año 2006 se administran dos dosis. La efectividad de una dosis de la vacuna que contiene la cepa OKA para prevenir la varicela moderada o grave demostró ser del 81 % en el período entre 1995 y 2014, y la alcanzada con dos dosis fue del 92 %. La reducción de las internaciones por varicela en los países con estrategia de vacunación universal con vacunas con la cepa OKA es superior al 80 %.

La vacuna coreana que se utilizó como estrategia de vacunación universal en ese país desde el año 2005 hasta el año 2012, alcanzando una cobertura del 98,5 % no demostró eficacia ni efectividad. La tasa de incidencia de la enfermedad aumentó siete veces desde el año 2006 al 2017, de 22,5 a 154,8/100.000 habitantes.

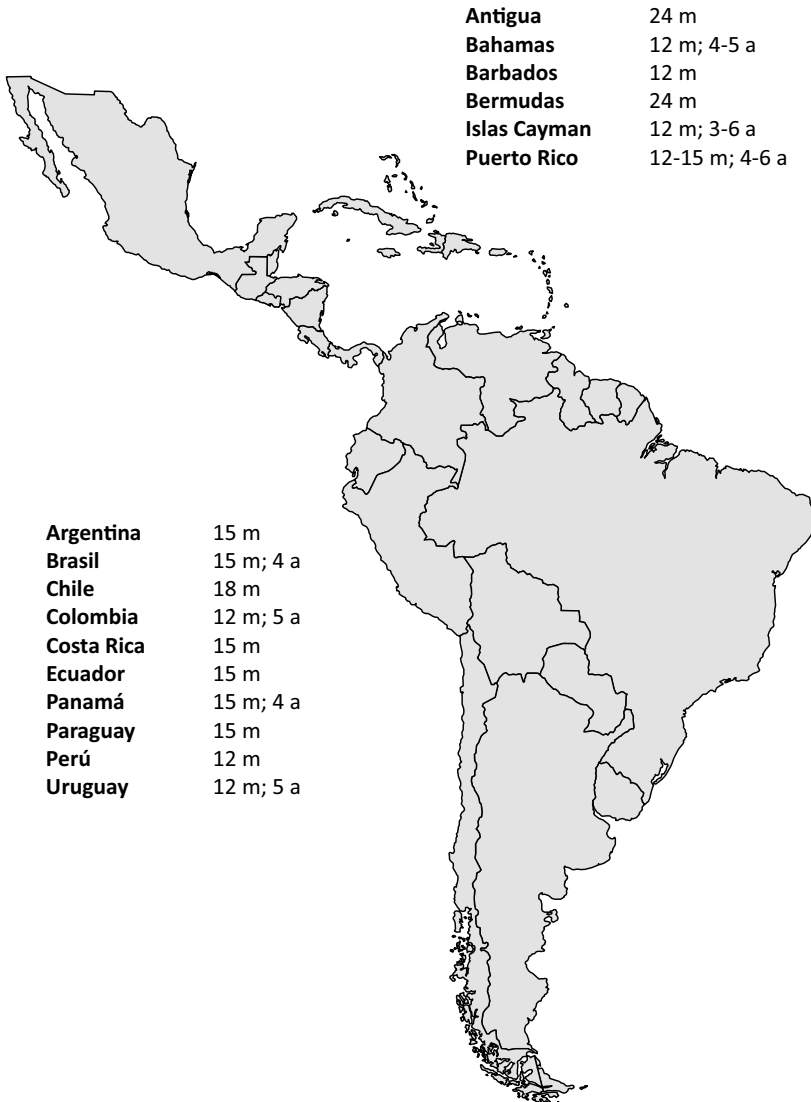
En cuanto a la relación costo-eficacia de la incorporación de la vacunación específica al calendario nacional de un país, resulta que por cada dólar invertido en la vacuna, se ahorran 2,60-5,60 considerando los costos directos e indirectos de atención de la enfermedad.

Los Estados Unidos y Canadá tienen esquema de dos dosis en sus calendarios a las edades de doce a quince meses y cuatro a seis años y de doce meses y dieciocho meses o cuatro a cinco años, respectivamente. En la subregión latinoamericana, el primer país que incorporó la vacuna a su calendario nacional fue Uruguay, en el año 1999, seguido por otros países. En Latinoamérica y el Caribe, dieciséis países han establecido la estrategia de vacunación universal y las vacunas utilizadas son las preparadas con la cepa OKA o MAV (Figura 1). El 80 % de una cohorte de nacidos

tiene acceso a la vacunación universal con una dosis de vacuna varicela en América del Sur y el 20 % en los países de América Central y el Caribe.

Se ha demostrado que la eficacia de la vacuna cuádruple (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela) es similar a la de los componentes por separado, tanto en la administración por vía subcutánea como por la vía intramuscular.

Figura 1. Países de América Latina y el Caribe que tienen la vacuna contra la varicela en el calendario nacional de vacunación (adaptado de Falleiros Arlant, 2019).



Conclusiones

La carga de enfermedad es importante en las poblaciones no vacunadas y, en particular, en los países en desarrollo. El establecimiento de la notificación obligatoria o la vigilancia activa en puestos centinela le permitirá a las autoridades de salud disponer de los datos necesarios para el proceso de toma de decisiones. Estos se complementarán con el desarrollo de estudios de farmacoeconomía, factibilidad y sustentabilidad para incorporar la vacuna contra la varicela al calendario nacional de vacunación.

Bibliografía

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: Enfermedades infecciosas en pediatría. Madrid: Médica Panamericana; 2018. Varicela-zoster virus, infecciones. pp820-835.

Deseda C, Ávila-Agüero ML, Beltrán, S, et al; Varicella Task Force. Prevención de varicela en América Latina y el Caribe. Documento de posición de la SLIPE. Washington (DC): Americas Health Foundation; 2016; [Consultado el 25 de febrero del 2021]. 17p. Disponible en: <https://americashealthfoundation.org/wp-content/uploads/Prevenci%C3%B3n-de-Varicela-en-Am%C3%A9rica-Latina-y-el-Caribe.pdf>

Falleiros Arlant LH, Pírez García MC, Avila Agüero ML, et al. Burden of varicella in Latin America and the Caribbean: Findings from a systematic literatura review . BMC Public Health. 2019;19:528.

Haasa H, Richard P, Eyminc C, et al. Immunogenicity and safety of intramuscular versus subcutaneous administration of a combined measles, mumps, rubella, and varicella vaccine to children 12 to 18 months of age. Human Vaccin Immunother. 2019;15(4):778-785.

Klopfer SO, Stek JE, Petrecz M, et al. (2014). Analysis of safety data in children after receiving two doses of ProQuad® (MMRV). Vaccine. 2014;32(52):7154-7160.

Lee YW, Choe YJ, Cho SI, et al. Increasing varicella incidence rates among children in the Republic of Korea: an age-period-cohort analysis. Epidemiol Infect. 2019;147:e245.

MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, et al. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella- varicella vaccine: A population-based cohort study. CMAJ. 2014;186(11):824-829.

Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(3):e20153741.

Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of VariZIG — United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(28):574-576.

Ozaki T. Long-term clinical studies of varicella vaccine at a regional hospital in Japan and proposal for a varicella vaccination program. Vaccine. 2013;31(51):6155-6160.

Ozaki T, Asano Y. Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. Vaccine. 2016;34(29):3427-3433.

Seward JF, Marin M on behalf of the SAGE VZV Working Group. Varicella disease burden and varicella vaccine [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014; [Consultado el 25 de febrero del 2021]. 44p. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf

Takahashi M, Asano Y, Kamiya H, et al. Development of varicella vaccine. J Infect Dis. 2008;197(Suppl2):S41-S44.

World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014 . WER Wkly Epidemiol Rec. 2014;25(89):265-288.

HERPES ZÓSTER

MERCEDES MACÍAS PARRA
EDUARDO ARIAS DE LA GARZA

Introducción

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad vesicular causada por la reactivación del virus de la varicela-zóster VVZ que afecta generalmente uno o más dermatomos. Además del componente cutáneo, esta enfermedad se caracteriza por episodios de dolor localizado en el dermatomo afectado que pueden presentarse antes, durante y después de la erupción vesicular. Cuando este dolor persiste o se desarrolla después de la erupción cutánea se le conoce como neuralgia postherpética (NPH).

Aunque en 1892 Bokay consideró la posibilidad de que la varicela y el HZ fueran un espectro diferente de la misma enfermedad causada por un mismo agente etiológico, no fue sino hasta la década de los 50 cuando la disponibilidad del cultivo del virus en tejido permitió establecer que los virus procedentes de varicela y HZ tenían las mismas propiedades. Hecho que se confirmó en la segunda mitad del siglo XX, cuando los avances en biología molecular permitieron confirmar que el ADN del virus aislado en un paciente inmunocomprometido con varicela, y que años después desarrolló HZ, presentaba el mismo perfil molecular, lo que permitió ratificar de forma contundente que el VVZ era el responsable de ambas enfermedades.

Epidemiología

Se presenta en todos los grupos de edad, sin embargo, existe una correlación directa entre la incidencia de HZ y la edad. Se estima que al menos el 20 % de la población ha presentado infección por VVZ y el 4 % un segundo episodio de zóster, con una incidencia de cinco a diez casos por cada 1.000 mayores de 60 años.

En México, entre 2000 y 2013, se notificaron 7.042 altas hospitalarias debidas al herpes zóster, principalmente en pacientes de 65 años y mayores, con una relación de 1,3:1 entre mujeres y hombres. Las complicaciones más frecuentes fueron neuralgia (11 %), afectación ocular (7 %), meningoencefalitis (5,4 %) y enfermedad generalizada (2,8 %).

Etiología

Virus la varicela-zóster.

Patogenia

Durante la viremia secundaria, las células mononucleares infectadas transportan el virus a los ganglios de las raíces dorsales. En este sitio se replican y establecen la latencia para, posteriormente, diseminarse a la piel, donde aparece el exantema característico. Cuando la infección primaria de varicela remite, los viriones viajan hacia arriba desde las terminaciones nerviosas sensoriales a través de las fibras sensoriales y, finalmente, se alojan en la raíz de los ganglios craneales o raquídeos; estos fragmentos virales permanecen en el núcleo de las células neuronales, donde son protegidos de las altas concentraciones de anticuerpos que circulan en respuesta a la infección primaria. La migración y colonización del virus a lo largo de la ruta neural puede explicarse, en parte, porque el herpes zóster afecta predominantemente el ganglio sensorial y la erupción se distribuye localmente a lo largo de un dermatomo sensorial. Una vez en el núcleo neuronal, el virus permanece latente y no se multiplica, aunque conserva la capacidad de revertir a la forma infecciosa en cualquier momento. La reactivación del virus latente de la varicela-zóster da lugar a la erupción cutánea localizada llamada herpes zóster.

Características clínicas

El espectro de la enfermedad varía desde reactivaciones subclínicas hasta la reactivación del HZ. La erupción vesicular generalmente ocurre de manera unilateral en un dermatoma. Dos a cuatro días previos al inicio de la erupción puede haber dolor y parestesia en el área afectada.

Los factores predisponentes a la reactivación del HZ son:

- Inmunosupresión: pacientes con patologías oncohematológicas, trasplantes de médula ósea o de órgano sólido, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener (se ha reportado una incidencia de 45 casos de HZ por cada 1.000 casos/año), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e infección por VIH. Se ha reportado que el riesgo de desarrollar HZ es de veinte a 100 veces mayor en estos pacientes.
- Trauma en el dermatoma.
- Estrés.
- Infección viral intercurrente que puede alterar la respuesta de inmunidad celular como sucede en las infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.
- Género.
- Raza.

La reactivación del virus favorece la inflamación del ganglio (ganglionitis), proceso durante el cual hay daño neuronal y de otras células debido a la propagación del virus y la respuesta inflamatoria secundaria. La ganglionitis y la lesión neuronal son los causantes del dolor neuropático que se presenta entre el 70 % y el 80 % de los casos

de HZ y que precede a la lesión dérmica de tres a cuatro días, aunque puede ser de una semana o más. Este dolor se describe como intenso, incapacitante, constante o intermitente, tipo ardoroso, con sensación de quemadura, acompañado de prurito y disestesias. La duración del dolor prodrómico es el tiempo que requiere el virus para llegar a la unión dermoepidérmica e iniciar la replicación viral que da como resultado el exantema vesicular característico.

Excepcionalmente, no se presentan las lesiones vesiculares. La evolución de las vesículas hasta su curación puede ser de cuatro semanas. Normalmente, el HZ es unilateral, no cruza la línea media y se localiza en un solo dermatoma o un ganglio sensitivo, aunque en el 20 % de los casos puede verse implicado otro dermatoma. Los sitios más comúnmente afectados son la rama oftálmica del trigémino y los nervios cervical y torácico.

El HZ oftálmico ocurre desde el 10 % hasta el 20 % de los casos y, en ocasiones, puede involucrar todo el globo ocular, condicionando queratitis, cicatrización y pérdida de la visión. Un signo temprano es la presencia de una vesícula en la base de la nariz (signo de Hutchinson). La afección de la segunda y tercera sección del trigémino puede dar síntomas y lesiones en la boca, oídos, laringe y faringe. El síndrome de Ramsay Hunt aparece cuando están afectados los nervios facial y auditivo. Se caracteriza por parálisis facial y lesión ótica, frecuentemente se acompaña de *tinnitus*, vértigo e hipoacusia.

El herpes diseminado se presenta fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos. Inicialmente se localiza en un dermatoma y posteriormente se generaliza. La diseminación sistémica puede acompañarse de diseminación visceral con una mortalidad que oscila entre el 5 % y el 15 %, habitualmente asociada a neumonía. Las complicaciones neurológicas incluyen encefalitis aguda o crónica, mielitis, retinitis, disfunción del sistema autónomo, neuropatía motora, síndrome de Guillain-Barré, hemiparesia y paresia de pares craneales. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones agregadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

Neuralgia postherpética (NPH)

Es la complicación más común del zóster y se define como el dolor que persiste durante al menos tres meses después del inicio de la erupción. Se han propuesto tres teorías para explicar la causa y la patogénesis de la NPH. Una es que la excitabilidad de las neuronas ganglionares o de la médula espinal se altera durante la recuperación. La segunda es que existe una infección persistente y productiva por VVZ en los ganglios, hipótesis apoyada por una posible inflamación ganglionar crónica en la NPH. Una tercera teoría es que la NPH podría deberse a la expresión génica y a la producción de proteínas sin replicación del virus, pero con alteración de la fisiología neuronal.

Diagnóstico

El criterio de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico es el cultivo viral, específicamente, la detección del ADN viral por PCR en tiempo real debido a su alta utilidad por su accesibilidad, alta sensibilidad y especificidad. Otras alternativas son la tinción de Tzanck y la detección directa de anticuerpos por inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es eliminar los síntomas y evitar las complicaciones. Dentro del tratamiento se han aprobado los profármacos de aciclovir y penciclovir, denominados valaciclovir y famciclovir, respectivamente. El uso de valaciclovir se traduce en un aumento de la biodisponibilidad de aproximadamente el 60 % en comparación con la absorción oral del aciclovir. La biodisponibilidad del famciclovir es de alrededor del 80 %. Ambos fármacos parecen superiores al aciclovir en cuanto a la remisión de las lesiones cutáneas y la resolución del dolor. El valaciclovir se administra en adultos a dosis de 1 g tres veces al día durante siete a diez días. El famciclovir se administra a dosis de 500 mg tres veces al día durante siete a diez días. El tratamiento antiviral no reduce la diseminación del virus ni previene la infección latente.

Se recomienda comenzar el tratamiento en las primeras 72 horas del inicio de las manifestaciones clínicas con la finalidad de disminuir la replicación viral, la progresión de las lesiones y el dolor, debido a que el daño neuronal ya se ha establecido en el momento de la aparición de la lesión cutánea. El tratamiento con agentes antivirales orales reduce el dolor asociado con el zóster agudo; sin embargo, no disminuye la incidencia, la gravedad o la duración del dolor crónico de los pacientes inmunocompetentes con NPH. En un estudio comparativo con aciclovir y valaciclovir, se observó mejoría de los síntomas con aciclovir en uno de cada diez pacientes con NPH, mientras que el valaciclovir mejoró los síntomas en ocho de cada quince pacientes. Sin embargo, la mayoría de los estudios no ha encontrado que la terapia antiviral sea efectiva en el tratamiento de la NPH y, por lo tanto, los antivirales no se recomiendan para tratar esta afección.

Inmunización activa

En el 2006 fue aprobada en varios países una vacuna para la prevención del HZ, Zostavax, producida por Merck. Inicialmente fue aprobada para mayores de 60 años y, en el 2011, la FDA la aprobó para mayores de 50 años.

La eficacia y seguridad de esta vacuna fueron evaluados entre 1999 y 2004 en Shingles Prevention Study (SPS), un ensayo doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyeron 38.456 sujetos inmunocompetentes mayores de 60 años. La vacuna contenía 260 UFP de la cepa Oka del virus de la varicela. Esta cepa es idéntica a la utilizada en la vacuna contra la varicela, pero con una potencia catorce veces

mayor, con un mínimo de 19.400 UFP frente a 1.350 UFP de la vacuna de varicela. Se observó una reducción del 51,3 % de los casos de HZ y del 66,5 % de la NPH en comparación con el grupo control ($p < 0,001$), con una mayor eficacia en el grupo de edad menor (63,9 % en el grupo de sujetos de 60 a 69 años y del 37,6 % en el grupo de 70 a 90 años).

La protección contra HZ se inicia entre las cuatro y seis semanas posteriores a la vacunación y persiste al menos tres años. No se ha demostrado que la vacuna sea eficaz en pacientes que ya hayan presentado HZ y, por lo tanto, se desconoce si la vacuna en esta población puede evitar futuros episodios de HZ. Sin embargo, estos pacientes pueden ser vacunados.

Shingrix (GSK) es una vacuna recombinante inactivada que se aprobó en 2017. Utiliza el antígeno de la glucoproteína E varicela-zóster para inducir respuesta inmune. La eficacia protectora para herpes zóster y NPH es mayor al 90 % después de dos dosis y se mantiene por encima del 85 % durante al menos los primeros cuatro años después de la vacuna.

Dosis y vías de administración

Se administran por vía intramuscular (Shingrix) y subcutánea (Zostavax), el sitio de administración es en la parte superior del brazo.

Indicaciones

- Personas mayores de 50 años.
- Se recomienda una dosis única con la vacuna Zostavax y dos dosis para la vacuna Shingrix, con un intervalo de dos a seis meses para adultos de 60 años y mayores, ya sea que reporten o no un episodio previo de herpes zóster. Las personas con una afección médica crónica pueden vacunarse a menos que exista una contraindicación o precaución para la afección.

Contraindicaciones

- Antecedente de anafilaxia a la neomicina, la gelatina o a cualquiera de los componentes de la vacuna.
- Personas con inmunosupresión, incluidas aquellas con VIH y recuento de linfocitos T CD4 menor que $200/\text{mm}^3$ o linfocitos inferiores al 15 %.
- Tuberculosis activa.
- Personas que han recibido fármacos antivirales contra el VZV en las últimas 48 horas debido a que se trata de una vacuna de virus vivos atenuados y los fármacos antivirales podrían actuar sobre estos disminuyendo la respuesta inmune.
- La vacuna no está indicada como tratamiento del episodio de HZ o NPH.

Efectos adversos

Seguridad

Estas vacunas contra el herpes zóster son seguras. Durante los primeros 42 días después de la vacunación, se informaron 24 casos de zóster en receptores de placebo y siete casos en el grupo de vacunación, ninguno de los cuales fue causado por vOka104. A diferencia de las vacunas profilácticas, como las que están indicadas contra la varicela y el sarampión, la vacuna zóster es una vacuna terapéutica destinada a prevenir la reactivación y replicación del VZV latente con el que el receptor ya está infectado antes de la vacunación y frente al que ya tiene inmunidad.

Se reportan reacciones locales como eritema, dolor o sensibilidad e inflamación en el 34 % de los vacunados y fiebre en el 0,8 %.

Bibliografía

- Ávila-Agüero ML, Beltrán S, Castillo JB, et al. Varicella epidemiology in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Vaccine*. 2018;17(2):175-183.
- Bardach A, Cafferata ML, Klein K, et al. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean--a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis*. 2012;31(12):1263-1268.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Measles, Mumps & Rubella. pp.537-550.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th Ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2019. 4176p.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-2284.
- Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):197- 213.
- Palacios C, Durán C, Orozco L, et al. Exantemas en Pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36(5):412-423.
- Gastanaduy P, Haber P, Rota PA, et al. Measles [Internet]. En: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015; [Consultado en julio del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
- Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Plotkin's vaccines. 9th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018. 1748p.
- Salleras L, Salleras M, Soldevila N, et al. Vacunas frente al virus de la varicela zóster. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(6):411-442.
- Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1320-1328.
- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Manual de Vacunación. México: Secretaría de Salud; 2017.
- Senior K. Shingles vaccine: Effective but underused. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):78.
- Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):545-554.
- Tregnaighi M, Debbag R, Falleiros L, et al. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2019;32(4):133-144.
- Vázquez M, Cravioto P, Galván F, et al. Varicella and herpes zoster: challenges for public health. *Salud Publica Mex*. 2017;59(6):650-656.

VACUNA TRIPLE VÍRICA (MMR) - VACUNA TETRAVÍRICA (MMRV)

MERCEDES MACÍAS PARRA
EDUARDO ARIAS DE LA GARZA

Sarampión

Introducción

Se conocen escritos que datan del siglo X d. C. en los que se describe la enfermedad, sin embargo, no fue sino hasta mediados del siglo XVIII cuando se reconoció su carácter infeccioso. En un brote de sarampión en las Islas Faroe en 1846, Peter Panum confirmó que el sarampión era contagioso, que había un período de catorce días entre la exposición y la aparición de la enfermedad y que la enfermedad confería inmunidad.

Epidemiología

El sarampión es una enfermedad altamente contagiosa. Se transmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias infectadas y por vía aérea, donde las gotas quedan suspendidas durante varias horas, principalmente en condiciones de humedad. El período máximo de contagio ocurre durante la fase prodrómica tardía, cuando la tos y la coriza se manifiestan con mayor intensidad. Tiene una tasa de ataque superior al 90 % entre personas susceptibles. Es de distribución universal y, en la era prevacunal, prácticamente todos los niños lo contraían y pocos adolescentes permanecían susceptibles al llegar a los veinte años. El único reservorio conocido es el ser humano, lo que plantea la posibilidad de su erradicación, sin embargo, sigue siendo un problema a escala mundial con el incremento de los casos importados desde Europa y la transmisión local en el continente americano.

En 2012, la Asamblea Mundial en la Salud aprobó el GVAP con el objetivo de eliminar el sarampión en cuatro regiones de la OMS para 2015 y en cinco regiones para 2020. Las seis regiones de la OMS tenían el objetivo de eliminar el sarampión antes de 2020. En 2016, la contribución a nivel mundial para mejorar la cobertura vacunal dio lugar a una reducción de las muertes en un 84 %, puesto que aproximadamente 119 millones de niños fueron vacunados contra el sarampión en campañas de vacunación masiva llevadas a cabo en 31 países. Entre el año 2000 y 2017, la incidencia anual mundial había disminuido en un 83 %, con una cobertura vacunal reportada por la

OMS en el 2016 del 85 %. Se estima que entre el 2000 y 2016, con el apoyo de la Iniciativa Sarampión y Rubéola (ISR) y la Alianza Gavi para las vacunas, se evitaron 20,4 millones de muertes por sarampión.

El último caso de sarampión endémico en las Américas en la era poseliminación fue reportado en julio de 2015 en Brasil. No obstante, la disminución en las coberturas de vacunación impulsada en algunos países por el rechazo a la vacunación propició un incremento global de casos de sarampión. Por otro lado, las bajas coberturas de vacunación en Venezuela favorecieron a que se presentara un brote de sarampión en 2017, con lo que se restableció la transmisión endémica del sarampión en las Américas y, para el 11 de julio de 2020, se reportaban 6.591 casos de sarampión en la Américas, con un mayor número de casos en Brasil.

Etiología

Es un virus ARN con envoltura, no segmentado, de una sola cadena, con polaridad negativa y monocatenario que codifica al menos ocho proteínas estructurales. Pertenecce al género *Morbillivirus* de la familia de *Paramyxoviridae*. Los viriones son pleomórficos y esféricos y tiene seis proteínas estructurales —tres conforman la nucleocápside interna y otras tres la envoltura— y dos glicoproteínas: hemaglutinina (H) y de fusión (F), además de una tercera, la matriz (M). La hemaglutinina y la proteína de fusión son las responsables de la unión del virus a las células del hospedero y la de F está implicada en la fusión del virus a las membranas de las células huésped, permitiendo la penetración viral y la hemólisis. Los viriones que ingresan a la célula se fijan al receptor CD46, fusionándose en la membrana y liberando la nucleocápside en el citoplasma.

Fue aislado en el laboratorio en 1954 por Enders y Peebles. En el cultivo viral se observa su efecto citopático con células gigantes multinucleadas que corresponden a las lesiones cutáneas y a las manchas de Koplik y, en el tejido linfóide, corresponden a las células de Warthin-Finkeldey o células epiteliales gigantes. El virus es muy lábil, se inactiva rápidamente con la luz solar, el calor, los pH extremos, el éter y la tripsina, sin embargo, se conserva por largos períodos a menos de 70 °C. Antes de la introducción de la vacuna, las cepas virales eran muy similares en todo el mundo. La secuencia genómica de la cepa Edmonston es prototípica del virus y ha sido importante para determinar las distintas secuencias virales de los diferentes brotes y para tener elementos que permiten identificar el área geográfica de donde es importado el virus.

Patogenia

El virus del sarampión penetra en las células linfoides del tracto respiratorio superior mediante los receptores SLAM (por la sigla en inglés de *signaling lymphocytic activation molecule*). Después de su replicación en las células linfoides del tracto respiratorio superior, el virus invade las células epiteliales del tracto respiratorio,

intestino, vejiga y piel. La célula blanco en sangre es el monocito y, posteriormente, las células endoteliales, epiteliales y dendríticas. La infección de la mucosa respiratoria se traduce clínicamente como tos y coriza y se puede manifestar como crup, bronquiolitis y neumonía. La aparición del exantema coincide con el tiempo de aparición de los anticuerpos séricos y el tiempo en que el paciente deja de ser contagioso.

Características clínicas

El sarampión es una infección aguda viral que suele observarse en niños. El período de incubación es de diez a doce días y puede ser mayor en pacientes inmunocomprometidos. Se caracteriza por pródromos de enfermedad respiratoria aguda con conjuntivitis, tos, coriza, fiebre y malestar general de dos a cuatro días de duración, seguidos por un exantema maculopapular de aparición cefalocaudal, de predominio en la cara y en la parte superior del cuerpo, con aumento de la temperatura que puede ser de hasta 40 °C. Previo a la aparición del exantema, se puede observar un enantema en ambos carrillos en alrededor del 70 % de los casos, denominado manchas de Koplik, que remite antes de la aparición del exantema o que puede permanecer desde 24 hasta 48 horas después. La viremia está presente durante dos o tres días después de la aparición del exantema y la infección es transmisible desde dos a cuatro días antes de la aparición y hasta cuatro días después. Es la enfermedad prevenible por vacunación más contagiosa en humanos. Se estima que la tasa de ataque puede ser entre el 90 % y el 100 % en susceptibles y que un caso de sarampión tiene como consecuencia doce a dieciocho casos secundarios.

Aproximadamente el 30 % de los pacientes presenta complicaciones. Las más frecuentes son otitis media aguda, neumonía y diarrea. La neumonía es la principal causa de muerte en los niños, en contraste con la encefalitis aguda en los adultos. La panencefalitis esclerosante subaguda se reportaba en un caso por millón. Como factor de riesgo para esta patología que se manifiesta generalmente entre tres y nueve años posteriores a la enfermedad se considera haber presentado sarampión en el primer año de vida. En niños desnutridos con deficiencia de vitamina A, se reportaba ceguera secundaria a queratitis. Las complicaciones son mayores en los menores de cinco años y en los mayores de veinte, las mujeres embarazadas, los niños con deficiencia de vitaminas y las personas inmunosuprimidas. La mortalidad es mayor en los países en vías de desarrollo, donde puede alcanzar cifras cercanas a entre el 1 y el 15 %.

Sarampión modificado

Es una forma muy leve que se observa en los pacientes con algún grado de inmunidad, por ejemplo, en los menores de un año por el paso de anticuerpos maternos de manera pasiva y en quienes han recibido inmunoglobulina después de la exposición al sarampión. Los síntomas pueden ser variables y, algunos síntomas clásicos, como

el pródromo, la conjuntivitis, el enanema y el exanema pueden ausentarse, dando lugar a una forma subclínica de la enfermedad. En estos pacientes el período de incubación puede ser más prolongado.

Sarampión atípico

Solía presentarse en personas que recibían la vacuna de virus muertos o inactivada de sarampión y que posteriormente estaban expuestas al virus salvaje. Se caracterizaba por fiebre, neumonía, derrame pleural y edema. La erupción generalmente era maculopapular o petequeal, pero podía tener componentes urticariales, purpúricos o vesiculares. Aparecía primero en las muñecas o los tobillos.

Inmunidad

La enfermedad natural parece inducir inmunidad por toda la vida. En la protección tienen un papel preponderante tanto la inmunidad humoral como la celular. Se desconoce cómo los anticuerpos antisarampión persisten durante años después de la infección. Aunque se ha propuesto que el virus podría permanecer de manera latente después de la infección y que esto proporcionaría un estímulo inmunológico a la formación de anticuerpos, no se ha demostrado latencia del virus del sarampión en seres humanos ni en animales de experimentación.

Diagnóstico

El diagnóstico de sarampión se basa en los siguientes criterios:

- Epidemiológico: investigación de contacto con enfermos, transmisión local o viajes recientes.
- Inmunológico: antecedentes de la enfermedad o de la inmunización correspondiente.
- Clínico: la triada de exanema, fiebre superior a 38,3 °C, tos, coriza o conjuntivitis tiene una alta sensibilidad del 75 % al 90 % en el contexto epidemiológico de casos actuales, pero requiere confirmación de laboratorio.
- Laboratorio:
 - » Leucopenia frecuente, fundamentalmente linfopenia.
 - » Aislamiento de virus en laboratorios de investigación con la identificación de ARN, que es técnicamente difícil y no siempre está disponible.
 - » La RT-PCR como técnica de amplificación de ácidos nucleicos tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95 %. Se realiza en hisopado nasal, sangre, saliva y orina y es la técnica más utilizada actualmente.

- » ELISA: es un método sensible y simple de realizar, identifica la presencia de IgM específicos y es útil para detectar la infección aguda. La IgM persiste hasta un mes después del inicio de la enfermedad. Tiene una sensibilidad del 83 % al 89 % y una especificidad del 95 % al 99 %. En las primeras 72 horas después del inicio del exantema, hasta el 20 % puede dar resultados falsos negativos. La determinación de IgG requiere un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos en relación a la muestra de suero basal. La primera toma debe realizarse tan pronto como sea posible después del inicio del exantema y la segunda, entre diez y 30 días después.

Tratamiento

No hay tratamiento específico. Se debe realizar tratamiento sintomático con antipiréticos e hidratación adecuada. La Academia Americana de Pediatría recomienda la administración de vitamina A, con dosis de 200.000 UI para los mayores de doce meses, de 100.000 UI para los niños de seis a once meses y de 50.000 UI para los menores de esta edad.

Inmunización pasiva

El uso de inmunoglobulina está indicado para personas expuestas y en quienes esté contraindicada la vacunación.

Inmunización activa

Cepas de la vacuna. Origen y desarrollo

En 1954, después del aislamiento y propagación del virus en cultivos de tejidos, se desarrolló, evaluó y autorizó la vacuna contra el sarampión.

La primera cepa fue denominada Edmonston por el nombre del paciente en quien se aisló el virus. En 1963 fue autorizada y utilizada una vacuna proveniente de esta cepa que era inactivada en formalina en Estados Unidos y también en algunas provincias de Canadá, en un esquema de tres dosis o de dos dosis seguidas de una dosis de la vacuna de virus vivos atenuados. Esta vacuna fue retirada en 1967 porque inducía una inmunidad de corta duración y el receptor expuesto al virus salvaje podía presentar sarampión atípico. La primera vacuna atenuada de la cepa Edmonston fue aprobada para su uso en Estados Unidos en 1963. Esta vacuna se asociaba a fiebre y exantema en hasta en el 50 % de los vacunados, por lo que posteriormente se administraba gammaglobulina para disminuir estos eventos adversos que no tenían una repercusión importante.

Se han desarrollado vacunas de virus vivos más atenuadas que varían en el origen del aislamiento viral, el número de pasajes celulares, la temperatura y el tipo de líneas celulares utilizadas para su producción, con una mínima variación en la secuencia de

nucleótidos entre las vacunas derivadas de la cepa Edmonston y una mayor variación entre las vacunas derivadas de otras cepas, sin embargo todas pertenecen al genotipo A. En 1965 fue licenciada en Estados Unidos la vacuna Moraten de virus vivos más atenuada con 40 pases adicionales a una temperatura de 32 °C y, en 1968, la vacuna Schwartz, con 85 pases adicionales a la misma temperatura. Ambas son derivadas de la cepa Edmonston y tienen menos efectos secundarios. En general, se producen en embrión de pollo y algunas preparaciones en células diploides humanas. La vacuna Edmonston-Zagreb fue utilizada en la extinta Yugoslavia desde 1969.

Dosis y vías de administración

La vía de administración es subcutánea a una dosis de 0,5 mL. En América se usa en conjunto como MMR o MR (por la sigla en inglés de Measles/Mumps/Rubella y Measles/Rubella, respectivamente). El esquema consta de dos dosis, la primera a los doce meses y la segunda entre los cuatro y seis años. En caso de brotes, se debe vacunar desde los seis meses de vida, pero esta dosis no se debe contar para el esquema de vacunación y se tiene que revacunar a los doce meses como primera dosis y de los cuatro a los seis años como segunda dosis y, en el grupo etario de quince a 39 años, una tercera dosis con MR o MMR.

Respuesta inmunitaria

La serorespuesta a la vacuna es similar a la observada después de la infección natural. Los anticuerpos IgM pueden ser detectados entre dos a seis semanas, con un pico máximo a las tres semanas, para luego desaparecer. La IgG generalmente persiste por varios años. Los títulos de anticuerpos son menores que los obtenidos con la enfermedad natural y en ambos casos pueden ser indetectables en algún momento, lo que no necesariamente significa falta de protección. La IgA puede detectarse en muy pequeñas cantidades en suero, ya que se encuentra predominantemente en las secreciones nasales.

La inmunorespuesta se presenta en más del 95 % de los vacunados. Los vacunados que no desarrollaron anticuerpos después de la primera dosis de la vacuna tienen una respuesta primaria a la revacunación con títulos elevados de anticuerpos.

Falla primaria de la vacuna

Es la falta de seroconversión a la vacunación. Del 2 % al 5 % de los receptores no responden a la primera dosis de vacunación debido a falta de producción de anticuerpos, vacuna dañada, registros incorrectos o manejo inadecuado de la vacuna.

Eficacia y efectividad de la vacuna

La protección es del 95 % de los vacunados a los doce meses de edad y de 98 % de aquellos vacunados los quince meses, con duración para toda la vida.

Factores del hospedero que afectan la protección de la vacuna

La presencia de anticuerpos adquiridos pasivamente, por ejemplo, de anticuerpos transplacentarios, puede neutralizar al virus antes de que se desarrolle una respuesta inmunitaria completa.

Seguridad

Los efectos adversos son habitualmente leves. Ocurren principalmente entre los cinco y doce días después de la vacunación, por lo que coinciden con el ciclo de replicación del virus vacunal. La fiebre se presenta entre un 5 % a un 15 %, dura entre uno y dos días y puede ser mayor a 39 °C. El exantema se presenta en el 5 % de los vacunados entre siete y doce días después de la vacunación. Se ha reportado plaquetopenia leve o moderada y, rara vez, púrpura trombocitopénica autoinmune (1/30.000-40.000 dosis), particularmente asociadas a la vacunación contra la parotiditis. Las reacciones de hipersensibilidad son extremadamente poco frecuentes. Las crisis convulsivas febriles son la complicación neurológica más frecuentemente reportada y ocurren entre el octavo y el catorceavo día después de la vacunación, tres veces más con respecto a la incidencia de crisis convulsivas febriles en este grupo etario. La encefalitis se ha reportado en un caso por millón de dosis administradas.

Indicaciones

La primera dosis se recomienda a los doce meses (entre los doce y quince meses). Una dosis de MMR administrada antes de los doce meses no se contará como dosis válida. La segunda dosis se lleva a cabo entre los cuatro y seis años o en cualquier momento a partir de mínimo cuatro semanas después de la primera dosis.

La vacuna no está recomendada en niños con inmunodeficiencias. En pacientes con VIH no está contraindicada, pero se recomienda su administración con porcentajes de CD4 mayores o iguales al 15 % durante seis meses o más para los menores de cinco años y porcentajes de CD4 mayores o iguales al 15 % y recuento de CD4 mayores o iguales a 200 células/mm³ por seis meses o más para los mayores de cinco años.

Contraindicaciones

- Antecedente de reacciones anafilácticas a la neomicina.
- Antecedente de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna.
- Embarazo.
- Inmunosupresión.
- Administración de producto sanguíneo reciente: la recepción de productos sanguíneos que contienen anticuerpos puede interferir con la seroconversión después de la vacuna contra el sarampión. El tiempo de persistencia del anticuerpo adquirido pasivamente depende de la concentración y la cantidad del producto sanguíneo recibido. Por ejemplo, se recomienda retrasar la vacunación durante tres meses después de recibir la inmunoglobulina para la profilaxis de la hepatitis A y de siete a once meses después de la administración de inmunoglobulina intravenosa, dependiendo de la dosis.

Rubéola

Introducción

Las primeras descripciones de la enfermedad datan del siglo XVIII y fueron hechas por médicos alemanes, lo que explica el nombre de *German measles* o sarampión alemán. El término rubéola proviene del latín y significa *rojo pequeño*. Esta enfermedad exantemática que afectaba principalmente a niños y adultos jóvenes era considerada de poca importancia hasta la década de los 40 del siglo XX, cuando en 1941, un oftalmólogo australiano, el Dr. Gregg, relacionó las cataratas observadas en 78 recién nacidos con la rubéola de sus madres durante el embarazo, denominando así el síndrome de la rubéola congénita (SRC), descrito por sordera, cataratas y cardiopatía. El virus de la rubéola fue aislado por primera vez en 1962 por Parkman, Beuscher y Artenstein en Washington y por Weller y Neva en Boston.

Epidemiología

Tiene una distribución universal y predominio en los meses de primavera, con brotes epidémicos cada cuatro o cinco años y una mayor incidencia entre los cinco y nueve años de edad. Solamente entre el 10 % y el 20 % de los adultos son susceptibles a la enfermedad, por lo que su transmisión se ha considerado como moderada. Los modelos matemáticos de la enfermedad indican que la transmisión del virus se interrumpe al alcanzar coberturas de vacunación del 90 %, lo que se ha logrado en muchos países, con la consecuente disminución de casos y eliminación del SRC. La vacuna se aprobó para su uso en 1969 y, desde entonces, no han aparecido epidemias en los países donde es utilizada a gran escala.

Previo a la vacunación universal contra esta enfermedad, la rubéola era causa de alrededor de 20.000 casos de SRC en las Américas, por lo que en 1977 la OPS recomendó la vacuna universal contra la rubéola en la región y estableció la meta de su erradicación para el 2010. La región de las Américas fue la primera en el mundo en ser declarada libre de rubéola por la OMS/OPS el 29 de abril de 2015. Este logro histórico se unió a otros éxitos similares, como la eliminación de la viruela en 1971 y de la poliomielitis en 1994. Para el 2017, de acuerdo a la OMP/OPS, la cobertura en las Américas oscilaba desde el 70 % a más del 90 % para la primera dosis y entre un 60 % a más de un 90 % para la segunda dosis.

Etiología

Pertenece a la familia *Togaviridae* y al género *Rubivirus*. Es un virus ARN de 60 a 70 nm, monocatenario y de polaridad positiva, cápside icosaédrica y envoltura lipoproteica. Tiene tres proteínas estructurales, dos glicoproteínas en forma de espigas transmembrana (E1 y E2) y otra en la cápside (C). La función de la glicoproteína E1 es importante para la fijación, fusión, hemaglutinación y neutralización, mientras que la de la E2 aún no ha sido determinada. Existen dos grupos y al menos trece genotipos, sin embargo, se reconoce sólo un grupo antigénico. Se inactiva por solventes lipídicos, tripsina, formalina y luz ultravioleta, así como por pH extremos.

Patogenia

El período de incubación varía entre doce y veintitrés días, con una media de dieciocho días. El virus se replica inicialmente en la nasofaringe y desde allí pasa a los ganglios linfáticos locales. La secreción de IgA inducida por enfermedad previa o vacunación puede bloquear la replicación en la mucosa. En la primera semana del período de incubación se produce la viremia, que puede ser bloqueada por anticuerpos circulantes. El exantema aparece cuando se desarrolla la inmunidad y cuando ya no hay viremias, lo que sugiere que está mediado por complejos inmunes.

En la embarazada, la placenta se infecta durante la viremia primaria y, al parecer, hay replicación viral antes de que el virus ingrese a la circulación fetal, momento en el que se infectan los órganos, causando destrucción celular e inhibición de la mitosis durante la organogénesis asociados a una proteína inhibidora soluble o a un mecanismo de apoptosis. En algunos órganos, como el cristalino, la cóclea y el cerebro, el efecto es más citopático. La destrucción del endotelio induce a vasculitis e isquemia.

Características clínicas

El virus se transmite a través de las secreciones respiratorias infectadas. El período de máxima contagiosidad es al inicio del exantema, pero las secreciones pueden contener el virus desde diez días antes y hasta quince días después de su inicio. Los

recién nacidos con SRC eliminan el virus por secreciones nasofaríngeas y orina hasta por doce meses a pesar de tener títulos de anticuerpos neutralizantes elevados. La infección por rubéola induce inmunidad de tipo celular y humoral de por vida. La infección transplacentaria se lleva a cabo durante la viremia primaria.

Grupos de riesgo

Adolescentes y mujeres en edad fértil susceptibles.

Rubéola posnatal

Tiene un período de incubación de doce a 23 días, con un promedio de catorce días. En los niños pequeños puede no producirse la fase prodrómica, pero en los niños mayores y adultos ésta se manifiesta con malestar general, fiebre de bajo grado y anorexia con una duración de uno a cinco días. Las manifestaciones clínicas más importantes son las linfadenopatías y el exantema. Las linfadenopatías afectan la cadena auricular posterior, cervical posterior y suboccipital, aparecen antes del exantema y tienen una duración de varias semanas. El exantema se presenta en los catorce a diecisiete días posteriores a la exposición, es maculopapular, comienza en la cara y se extiende a las extremidades, no es confluyente y puede descamar durante la convalecencia. Se puede acompañar de rinorrea leve y conjuntivitis. Tiene una duración de tres a cinco días y, en caso de presentarse fiebre, no tiene una duración mayor a 24 horas. El 50 % de los pacientes presenta enfermedad subclínica o asintomática.

Las complicaciones son poco frecuentes en los niños. En un 30 % hasta un 70 % de las mujeres se han documentado artralgias o artritis que afectan dedos, muñecas y rodillas y que aparecen al inicio del exantema o poco después. Las complicaciones hemorrágicas se producen en 1/3.000 casos, son más frecuentes en los niños y pueden durar de semanas a meses. La encefalitis se presenta en 1/ 5.000–6.000 casos, es más común en adultos y tiene una mortalidad del 20 % al 50 %.

Síndrome de rubéola congénita (SRC)

La rubéola durante el embarazo puede provocar aborto, parto prematuro y alteraciones fetales dependiendo del mes de gestación en el que se presente la enfermedad. La probabilidad de afección fetal oscila entre el 65 % al 85 % en el primer trimestre de gestación y disminuye al 10 % al 15 % en el segundo trimestre. Las alteraciones oftalmológicas y cardíacas son más frecuentes en el primer trimestre y la sordera es más tardía. Las malformaciones se clasifican como transitorias, permanentes y del desarrollo, siendo las más comunes el bajo peso al nacimiento hasta en un tercio de los recién nacidos, la hepatoesplenomegalia (20 %), la sordera neurosensorial (66 %), las cataratas (78 %) y la cardiopatía (conducto arterioso permeable, estenosis pulmonar [58 %]), entre otras como la microftalmia, la retinopatía pigmentaria, la microcefalia y el retraso mental.

El SRC no se considera una enfermedad estática. Los estudios prospectivos han demostrado que algunas alteraciones pueden estar ausentes en el nacimiento y manifestarse tardíamente. Los niños con SRC tienen 50 % más de probabilidad de tener diabetes mellitus que los niños sanos, así como pérdida auditiva bilateral en el 80 % de los casos, disfunciones endocrinas tiroideas, vasculopatía a nivel coronario, cerebral y periférico, panencefalitis, glaucoma, desprendimiento de la retina y cataratas. Además, el autismo ¿se ha descrito como un hallazgo tardío en los pacientes con SRC.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil. El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la determinación de anticuerpos IgM e IgG es sensible y ampliamente disponible, además de ser útil para el diagnóstico de la enfermedad en el recién nacido. En este caso, también deben determinarse los anticuerpos maternos. La identificación viral actualmente se realiza por técnicas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), que puede ser positiva antes de la aparición de la IgM en los casos de rubéola congénita. El virus puede ser aislado de muestras nasales y de faringe, sangre y líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. El tratamiento sintomático está indicado en los casos de fiebre, artritis o artralgia.

Inmunización pasiva

La única indicación de gammaglobulina como profilaxis es en la mujer embarazada con infección confirmada que no acepte el aborto. La gammaglobulina debe ser aplicada en la primera semana entre la exposición y la prueba serológica. La dosis recomendada es de 20 mL por vía intramuscular. La ausencia de exantema en una mujer expuesta al virus de la rubéola no excluye la viremia ni la afección fetal.

Inmunización activa

Cepas de la vacuna. Origen y desarrollo

El descubrimiento del virus de la rubéola en 1962 y su atenuación en 1966 permitieron que se desarrollaran varias vacunas de 1969 a 1970. Tres de ellas se extrajeron de la cepa HVP-77, de las cuales una fue cultivada en embrión de pato, otra en riñón de perro y la Cendehill en riñón de conejo. La cepa RA 27/3 fue aislada en 1965 de un feto infectado por el virus de la rubéola y la cepa vacunal es producida entre 25 y 33 pases en células diploides humanas (WI-38 o MRC-5). Una de las propiedades importantes

de esta vacuna es la inducción de anticuerpos secretores en nasofaringe, lo que se asocia a una protección contra la reinfección por el virus salvaje. En ensayos clínicos, la vacuna con la cepa Cendehill mostró ser más inmunogénica en comparación con la cepa HPV-77, con una mayor duración de la seropositividad, una mejor protección contra las reinfecciones y menos eventos adversos (manifestaciones articulares). La tasa de seroconversión es del 95 % después de la primera dosis y del 99 % con la segunda dosis.

Dosis y vía de administración

La dosis de la cepa RA 27/3 debe ser al menos 1.000 UFP. Sin embargo, dosis menores pueden ser inmunogénicas por ser una vacuna de virus vivos. La vía de administración es subcutánea.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos de la clase IgM alcanzan su pico un mes después de la vacunación (21-28 días), con títulos geométricos de anticuerpos neutralizantes de 1:30 o 1:300, dependiendo de la técnica utilizada, que disminuyen durante el siguiente mes. No se ha documentado que la inmunidad celular juegue un papel significativo en la protección por rubéola. Puede presentarse viremia de bajo grado de manera inconstante entre el séptimo y el undécimo día posvacunación y excreción faríngea del virus vacunal entre el séptimo y el vigesimoprimer día, aunque no se ha documentado su transmisión.

La cepa RA 27/3 es estable a -70 °C o -20 °C y, a una temperatura de 4 °C, la estabilidad de la vacuna se mantiene al menos cinco años.

Indicaciones

- La primera dosis debe aplicarse entre los doce y quince meses. Una dosis de MMR administrada antes de los doce meses no se contará como dosis válida.
- La segunda dosis debe ser entre los cuatro y seis años o en cualquier momento a partir de las cuatro semanas después de la primera dosis.
- Adolescentes y adultos susceptibles sin evidencia documentada de inmunidad.
- Mujeres adolescentes o en edad fértil no embarazadas.

Contraindicaciones

- Antecedente de reacciones anafilácticas a la neomicina.
- Antecedente de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna.
- Embarazo.
- Inmunosupresión.
- Administración de producto sanguíneo reciente: la aplicación de globulina anti Rh₀D no interfiere con la vacunación en el posparto.

Reacciones adversas

Es bien tolerada en los niños. Se reporta fiebre, adenopatías, dolor faríngeo, cefalea, artritis y artralgias hasta en un 40 % de los vacunados, principalmente en las mujeres mayores de 30 años.

Parotiditis

Introducción

Hipócrates describió el cuadro clínico de la parotiditis en el siglo V a.C. En 1934, Johnson y Goodpasture describieron el agente causal. A principios de 1945, Habel realizó el primer cultivo del virus en un embrión de pollo y, posteriormente, en el año 1966, Buynak y Hilleman desarrollaron la vacuna.

Epidemiología

La parotiditis es endémica en todo el mundo y tiene una mayor incidencia en invierno y primavera. El humano es el único huésped natural conocido. Previo a la introducción de la vacuna, se reportaba una mayor incidencia en escolares. Es infrecuente en menores de un año debido a las transferencias de anticuerpos maternos y tiene una distribución similar en ambos géneros, con una reducción superior al 90 % en aquellos países con vacunación universal. Por muchos años, se consideró que la inmunidad conferida por la enfermedad o la vacunación era de por vida, sin embargo, la reinfección se considera un tema de salud pública, ya que aproximadamente en los últimos quince años se han reportado brotes en poblaciones con altas coberturas de vacunación con una dosis e, incluso, con dos dosis.

Etiología

Pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y al género *Rubulavirus*. Otros géneros dentro de esta familia son el *Paramyxovirus* (parainfluenza 1 y 3), el *Morbillivirus* (sarampión) y el *Pneumovirus* (virus sincicial respiratorio humano). Es un virus esférico, irregular

y ARN monocatenario que codifica ocho proteínas, con un diámetro de 90 a 300 nm. La nucleocápside está revestida por una cubierta de tres capas. Las glucoproteínas de superficie externa —hemaglutinina neuraminidasa (HN) y de fusión (F)— son las responsables de la adsorción y fusión de la membrana del virión con la membrana de la célula del hospedero. Los anticuerpos contra la HN tienen actividad neutralizante y esta actividad también se ha demostrado en los anticuerpos contra F. Otras cinco proteínas estructurales localizadas en el virión han sido identificadas, sin embargo, no parecen tener una función importante en la protección. La actividad de transcriptasa del ARN se ha atribuido a la proteína fosfo (P) y a la proteína polimerasa larga (L). La proteína de la matriz (M) se ha considerado en el ensamblaje de las proteínas virales y en la salida de los viriones de las superficies de las células. Sólo se ha descrito un serotipo del virus y trece genotipos (A-M).

Patogenia

El período de incubación oscila entre doce y 28 días, con un promedio de dieciséis a 28 días. Posterior a la replicación del virus en el epitelio de las vías respiratorias altas se produce la viremia, que afecta cualquier órgano, pero fundamentalmente las glándulas salivales. En el modelo animal se ha documentado que la infección al sistema nervioso central ocurre a través de los plexos coroides.

Características clínicas

La transmisión se produce a través de las secreciones respiratorias, como gotas infectadas o saliva, y por vía aérea. El virus puede ser transmitido desde siete días antes hasta once a catorce días después del inicio de la parotiditis.

Hasta un tercio de los infectados no tiene afectación parotídea y, por lo tanto, el diagnóstico pasa desapercibido, aunque esto es más común en los adultos que en los niños. La parotiditis es una infección sistémica con período prodrómico con febrícula, anorexia, malestar general y cefalea. La manifestación más llamativa es una tumefacción dolorosa y no supurativa de las glándulas salivales que afecta ambas parótidas, aunque puede ser unilateral en hasta el 25 % de los casos. Inicia con otalgia ipsilateral que incrementa en los dos o tres días siguientes. La duración de la inflamación parotídea puede ser de diez días o más, con un punto máximo de inflamación caracterizado por la elevación del pabellón auricular. Otras glándulas salivales pueden ser afectadas en el 10 % de los casos. La fiebre puede llegar hasta los 40 °C y tener una duración de entre uno a seis días.

La orquitis es la complicación más frecuente, reportada en entre el 20 y el 30 % de los casos. En uno de cada seis casos es bilateral y es más frecuente después de la pubertad. La infertilidad es muy rara a pesar de que en la histología se observe involucre de las células germinales y de Leydig, con disminución en la producción de testosterona, además de que el virus pueda ser recuperado del testículo. La meningitis se reporta entre el 1 % al 10 % de los pacientes. Es más frecuente en

hombres y aparece alrededor desde cuatro días hasta dos semanas después de la parotiditis. La encefalitis se ha descrito en 1/6.000 a 1/400 casos de parotiditis, con una mortalidad del 1,4 %. La pancreatitis se ha reportado en el 4 % de los casos y, aunque se ha sugerido su asociación con diabetes mellitus, aún no se ha podido documentar.

En las mujeres se puede desarrollar mastitis y ooforitis, principalmente en las mayores de quince años. No se ha visto un aumento de las malformaciones congénitas cuando afecta a la embarazada, pero sí se ha reportado muerte fetal en mujeres con parotiditis en el primer trimestre de gestación. Se ha planteado una posible relación entre la fibroelastosis endocárdica y la infección intrauterina o posnatal por parotiditis según información serológica y el reporte de PCR para parótida en el músculo cardíaco en 21 de 29 pacientes con fibroelastosis endocárdica. Es importante señalar que las complicaciones se pueden presentar aun sin la parotiditis.

Diagnóstico

La base del diagnóstico es constituida por la clínica, con el antecedente de la exposición, la tumefacción uni o bilateral de las parótidas con dolor a la palpación y los síntomas sistémicos inespecíficos. En la biometría hemática se puede encontrar linfopenia leve o linfocitosis y amilasa sérica elevada que se mantiene por dos a tres semanas. En cuanto a métodos de cultivo viral, se utiliza RT-PCR para la detección viral en secreciones orofaríngeas o líquido cefalorraquídeo. Los anticuerpos IgM mediante ELISA o neutralización dentro de los cinco primeros días de la enfermedad confirman el diagnóstico.

El virus suele estar presente en la saliva durante alrededor de una semana, desde uno a tres días antes hasta cuatro a cinco días después del inicio de la parotiditis.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. El manejo sintomático está indicado y el calor local puede mejorar las molestias.

Inmunización pasiva

No se ha demostrado que la administración de gammaglobulina pre o posexposición disminuya el riesgo de presentar la enfermedad o complicaciones, por lo que no está justificado su uso.

Inmunización activa

Cepas de la vacuna. Origen y desarrollo

En la actualidad se dispone de más de trece cepas vacunales:

Vacuna Jeryl Lynn

En 1967 se licenció la vacuna de virus vivos atenuados derivada de la cepa Jeryl Lynn (Merck). El virus fue aislado de la garganta de Jeryl Lynn Hilleman. Se preparó mediante pases del virus en huevos de gallina embrionados y luego por cultivos de células de embriones de pollo. Fue la primera vacuna disponible a nivel internacional. La cepa RIT 4385(GSK) proviene de varios pases de una clona específica de la cepa Jeryl Lynn.

Vacuna Urabe-AM9

La cepa Urabe-AM9, desarrollada por Biken en Japón a partir del aislamiento del virus en la saliva de un paciente con parotiditis, se produce en el amnios de los huevos de gallina embrionados o en cultivos de células de embriones de pollo. Es altamente inmunogénica con un 95 % de seroconversión en niños que recibieron la vacuna entre los catorce y los veinte meses y del 88 % en los niños que la recibieron entre los trece y los quince meses. La desventaja de esta vacuna es su mayor asociación con meningitis. Actualmente es producida por Sanofi y Novartis.

Vacuna Rubini

La cepa Rubini fue desarrollada a partir del aislamiento del virus en la orina de un paciente con parotiditis, Carlo Rubini. En 1985 fue autorizado su uso en Suiza. Esta cepa se producía por pases del virus por cultivo en línea celular diploide humana con pases sucesivos por huevos de gallina embrionados y adaptados en línea celular diploide humana MRC-5. La desventaja de esta vacuna era una menor eficacia, con brotes epidémicos en algunos países en los que se utilizó, motivo por el cual fue retirada.

Vacunas Leningrado

La cepa vacunal Leningrado-3 (L-3) se preparó en 1953 a partir de cinco aislados del virus de la parotiditis en cultivo celular de riñón de cobayo y pasada a cultivos embrionados de codorniz japonesa. Esta vacuna fue utilizada en la antigua Unión Soviética desde 1980, donde se reportó una efectividad del 91 % al 99 %. Sin embargo, en otros países se reportó una incidencia de meningitis aséptica, además de causar enfermedad sintomática en los receptores, lo que condujo a una baja aceptación.

La vacuna Leningrado-Zagreb es una vacuna L3 atenuada. Se desarrolló por una adaptación de subcultivo de la cepa L3 en cultivo primario de fibroblastos

embrionicos de pollo y su estabilidad genética fue demostrada. Esta vacuna cumple con los requisitos de la OMS y ha sido utilizada en varios países en vías de desarrollo, con una eficacia reportada del 95 %. Apparently no se notifica un mayor número de eventos adversos como meningitis, salvo por un caso que fue reportado en Brasil en 1998 después de su uso como vacuna trivalente MMR durante la campaña de vacunación.

Inmunogenicidad

En los estudios de inmunogenicidad se reporta una tasa de seroconversión del 94 % con la cepa Urabe, en comparación con el 91 % observado en los receptores de la cepa Jeryl Lynn, con títulos geométricos de anticuerpos mayores con esta última (10,7) comparados con los títulos alcanzados con la primera (7,4). En la actualidad, la eficacia para las diferentes cepas de la vacuna oscila entre el 66 % y el 95 % y desde el 49 % hasta el 92 % (en promedio 78 %) con una dosis. A pesar de la variabilidad en los resultados de diferentes reportes, la eficacia reportada con dos dosis de vacuna es del 88 %, comparada con el 69 % después de una dosis. Otros autores indican que la protección es cinco veces mayor con dos dosis.

No se recomienda la administración de la vacuna para la profilaxis posexposición, pues no modifica la enfermedad. Sin embargo, se ha notificado el control de brotes utilizando la vacunación.

Indicaciones

- La primera dosis debe aplicarse entre los doce y quince meses. Una dosis de MMR administrada antes de los doce meses no se contará como dosis válida.
- La segunda dosis se administra entre los cuatro y los seis años o en cualquier momento a partir de las cuatro semanas después de la primera dosis.
- Adolescentes y adultos susceptibles, sin evidencia documentada de inmunidad.
- Mujeres adolescentes o en edad fértil no embarazadas.

Contraindicaciones

- Antecedente de reacciones anafilácticas a la neomicina.
- Antecedente de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna.
- Embarazo.
- Inmunosupresión.
- Administración de producto sanguíneo reciente: la recepción de productos sanguíneos que contienen anticuerpos puede interferir con la seroconversión

después de la vacuna contra el sarampión. El período de persistencia de dicho anticuerpo adquirido pasivamente depende de la concentración y la cantidad del producto sanguíneo recibido. Por ejemplo, se recomienda retrasar la vacunación durante tres meses después de recibir la inmunoglobulina para la profilaxis de la hepatitis A, así como se aconseja un retraso de siete a once meses después de la administración de inmunoglobulina intravenosa, dependiendo de la dosis.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a la vacuna son infrecuentes. Se reporta parotiditis y orquitis. La incidencia de reacciones del sistema nervioso central es de aproximadamente 1/800.000 dosis de la cepa de Jeryl Lynn.

Vacunas combinadas

¿Por qué una vacuna combinada?

- Facilitaría la inclusión de nuevas vacunas en los programas de inmunización.
- Mejoraría las coberturas para los componentes de esta vacuna combinada, en especial facilitaría la universalización de la vacuna contra la varicela.
- Reduciría el número de inyecciones.
- Contribuiría a disminuir la incidencia del síndrome de rubéola congénita en los países con casos actuales.
- Mejoraría la eficacia y la unificación de los calendarios de vacunación.

Vacuna triple viral (MMR)

En la actualidad, la OMS recomienda el uso de la vacuna triple viral. El uso de vacunas combinadas aumenta significativamente la relación costo-beneficio en los programas de vacunación universal. Las vacunas contra sarampión, rubéola y parotiditis se encuentran disponibles como vacunas monovalentes (M, M, R), bivalentes (MR, MM), trivalentes (MMR) o tetravalentes con la vacuna contra varicela (MMRV). La vacuna trivalente es una vacuna liofilizada con virus vivos atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis (Tabla 1). Se ha demostrado de manera consistente que la respuesta inmune a estas vacunas combinadas es la misma que las tasas de seroconversión obtenidas cuando se aplican de manera individual. Su eficacia es del 95 % para sarampión y parotiditis y del 98 % para la rubéola después de aplicada a los doce meses de edad. Las vacunas combinadas son bien toleradas y las reacciones adversas son similares a las reportadas cuando se administran de manera individual las vacunas.

Se recomiendan en un esquema de dos dosis: la primera dosis se administra a los doce meses (entre los doce a los quince meses) y la segunda dosis de cuatro a seis años por vía subcutánea en la región deltoidea o tricípital del brazo izquierdo, con 0,5 mL. Las presentaciones, con base en la marca, son unidosis o dosis múltiples. Se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas: vacuna tetravalente, pentavalente o hexavalente o en sus componentes separados, con la vacuna contra la fiebre amarilla, la vacuna antimeningocócica, serogrupos A y C, y la vacuna antiVZV.

Vacuna tetravírica (MMRV)

En septiembre de 2005, la FDA autorizó la vacuna cuádruple viral, ProQuad, para niños mayores de doce meses y hasta doce años. El componente de MMR es el mismo de la triple viral y se le agrega el componente de la cepa Oka del virus de la varicela-zóster con un número mayor de UFP y un mínimo de 9.772 (3.99 log10). La seroconversión y la eficacia de las vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela que componen la vacuna tetravírica son similares a la protección proporcionada por estas enfermedades. Esta vacuna induce tasas de respuesta de anticuerpos contra sarampión, parotiditis y rubéola similares a las observadas después de la vacunación con M-M-R II.

Efectos adversos

La vacuna tetravírica se ha asociado a tasas más altas de fiebre y crisis convulsivas febriles. Después de la primera dosis de vacuna aplicada entre los doce y quince meses, se reporta una crisis convulsiva febril por cada 2.300 dosis aplicadas que ocurre entre el quinto y el duodécimo día después de la vacunación, en comparación con los niños vacunados con la primera dosis de MMR y VARIVAX administradas por separado. El número de eventos adversos después de la segunda dosis son similares a los notificados cuando las vacunas se administran por separado.

Tabla 1. Características de las vacunas triple virales (sarampión, rubéola y parotiditis).

Denominación/ laboratorio	Composición	Medios de cultivo	Concentración de antígenos
Morupar (Chiron Biocine)	Cepa Schwarz (sarampión)	Células de embrión de pollo	≥1.000 DICC50
	Cepa Urabe Am9 (parotiditis)	Células de embrión de pollo	≥5.000 DICC50
	Cepa Winstar RA 27/3 (rubéola)	Células diploides humanas MRC5	≥1.000 DICC50
	Sulfato de neomicina B 10 ug		
MMR II (Merck)	Enders derivado de la cepa Edmonston (sarampión)	Células de embrión de pollo	≥1.000 DICC50
	Cepa Jeryl Lynn tipo B (parotiditis)	Células de embrión de pollo	≥5.000 DICC50
	Cepa Winstar RA 27/3 (rubéola)	Células diploides humanas WI-38	≥1.000 DICC50
	Neomicina 25 ug		
Priorix (GlaxoSmithKline)	Cepa Schwarz (sarampión)	Células de embrión de pollo	≥1.000 DICC50
	RIT 485, derivado de Jeryl Lynn (parotiditis)	Cultivos tisulares de embrión de pollo	≥5.000 DICC50
	Cepa Winstar RA 27/3 (rubéola)	Células diploides humanas MRC5	≥1.000 DICC50
	Sulfato de Neomicina 25 ug		
Trimovax Merieux (Sanofi Pasteur)	Cepa Schwarz (sarampión)	Células de embrión de pollo	≥1.000 DICC50
	Cepa Urabe AM9 (parotiditis)	Células de embrión de pollo	≥5.000 DICC50
	Cepa Winstar RA 27/3 (rubéola)	Células diploides humanas	≥1.000 DICC50
	Neomicina Albúmina placentaria		

Vacuna triple vírica (MMR) - Vacuna tetravírica (MMRV)

Denominación/ laboratorio	Composición	Medios de cultivo	Concentración de antígenos
Vacuna triple viral	Cepa Edmonston-Zagreb (sarampión)	Células diploides humanas	≥5.000 DICC50
	Cepa L- Zagreb (parotiditis)	Células de fibroblastos en embriones de pollo	≥4.000 DICC50
	Cepa Winstar RA 27/3 (rubéola)	Células diploides humanas MRC5	≥1.000 DICC50
	Estabilizadores: sorbitol, gelatina, L-arginina, ácido clorhídrico, L-maltosa, cloruro de sodio, hirolizado de lactoalbúmina, L-alanina.		

Modificado de Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, 2017.

Bibliografía

Measles and rubella initiative. Learn more [Internet]. Washington D.C.: American Red Cross. The problem; [Consultado en julio del 2020]. Disponible en: <https://measlesrubellainitiative.org/learn/the-problem/>

Benavente I, Comas A, Romero R, et al. Consenso de sarampión: Recomendaciones basadas en evidencia para la vacunación 2019. *Rev Latinoam Infect Pediatr*. 2019;32(4):157-167.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Measles, Mumps & Rubella. pp.537-550.

Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th Ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2019. 4176p.

Moss W. Measles. *Lancet*. 2017;390(10111):2490-2502.

World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(17):205-227.

Organización Mundial de la Salud. Temas de salud [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Sarampión; [Consultado el 15 de julio del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/measles/es/>

Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica de sarampión [Internet]. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020; [Consultado el 15 de julio del 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=sarampion-2183&alias=51810-28-de-febrero-de-2020-sarampion-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=es

Palacios C, Durán C, Orozco L, et al. Exantemas en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36:412-423.

Gastanaduy P, Haber P, Rota PA, et al. Measles [Internet]. En: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015; [Consultado en julio del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>

Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Plotkin's vaccines. 9th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018. 1748p.

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Manual de Vacunación. México: Secretaría de Salud; 2017.

Strebel P, Orenstein W. Measles. *N Engl J Med*. 2019;381:349-357.

INFLUENZA

ANDREA RESTREPO GOUZY
CARLOS GARCÉS SAMUDIO
MÓNICA TRUJILLO HONEYSBERG

Introducción

La influenza es una infección viral altamente contagiosa que ha ocasionado varias pandemias a lo largo de los siglos XX y XXI, causando millones de muertes. La infección puede ocurrir en todos los grupos etarios, pero la tasa en los niños es desproporcionadamente alta. La mayoría de las personas que sufre influenza tiene una recuperación sin secuelas, pero la infección puede causar enfermedad grave, hospitalización y muerte en niños pequeños, mujeres gestantes y personas con ciertas condiciones crónicas. Además, la influenza es una causa importante de ausentismo escolar y laboral. La vacunación es la principal herramienta contra la infección, aunque su efectividad depende de varios factores como la edad, el estado inmunológico y el grado de similitud entre los virus circulantes y los incluidos en la vacuna.

Etiología

Los virus de la influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y están compuestos por ocho segmentos de ARN, cada uno de los cuales codifica para una proteína esencial para la estructura y funcionamiento del virus: transcriptasas, hemaglutinina, neuraminidasa, proteína nuclear, proteínas de la matriz y proteínas no estructurales. Existen cuatro géneros o tipos: A, B, C y D. La influenza de tipo A y B es causante de enfermedad epidémica, mientras que la de tipo C sólo causa enfermedad esporádica y leve. El tipo D solo ha sido descrito en animales. Las grandes pandemias han sido causadas por diferentes subtipos de influenza A, los cuales se clasifican según las glicoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) de la superficie celular. Existen dieciocho moléculas diferentes de hemaglutinina, las cuales permiten el anclaje del virión a la superficie celular, mientras que hay once moléculas de neuraminidasa que permiten la liberación de partículas virales desde la célula hospedera. La nomenclatura para describir el tipo de virus se expresa en el siguiente orden: 1) tipo de virus, 2) región geográfica donde se aisló por primera vez, 3) número de cepa, 4) año de aislamiento y 5) subtipo de virus. Por ejemplo: A/California/7/2009/H1N1. Los subtipos que circulan ampliamente en humanos son tres: AH1N1, AH2N2 y AH3N2. Los anticuerpos específicos contra cada uno de estos antígenos, especialmente contra la HA, son determinantes importantes de la inmunidad.

Debido a que el virus está compuesto por ocho segmentos independientes de ARN, es propenso a cambios genéticos. Estos cambios se denominan variaciones antigénicas menores (*antigenic drift*) y cambios antigénicos mayores (*antigenic shift*). Las variaciones antigénicas son cambios menores que ocurren continuamente en la influenza A y B y que consisten en mutaciones pequeñas en la estructura de la HA y NA. Los virus resultantes están estrechamente relacionados, por lo que los anticuerpos que se producen contra uno de ellos pueden tener protección cruzada contra los virus antigénicamente similares, sin embargo, cualquier cambio, por pequeño que sea, puede disminuir la efectividad de la inmunidad previa.

Los cambios antigénicos mayores, por el contrario, ocurren solo en la influenza A y tienen como resultado un subtipo nuevo. Estos cambios se dan entre virus de la misma especie o interespecie cuando dos o más virus intercambian genes durante su replicación. Por ejemplo, la influenza AH1N1, que causó la pandemia de 2009, se derivó de segmentos de ARN provenientes de influenza humana, aviar y porcina. Cuando ocurre un cambio mayor, prácticamente ningún ser humano tiene inmunidad cruzada contra el nuevo virus. Los cambios antigénicos mayores han causado al menos cuatro pandemias en los siglos XX y XXI.

Ocasionalmente los seres humanos se infectan con virus de influenza de otras especies. Las infecciones humanas con virus de influenza porcina se han manifestado como influenza típica, pero las causadas por el virus de influenza aviar, aunque poco comunes, pueden ocasionar un espectro de enfermedad que va desde síntomas respiratorios leves con conjuntivitis hasta graves con enfermedad del tracto respiratorio inferior, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte. Los más notables entre los virus de la gripe aviar son A (H5N1) y A (H7N9). Los virus de influenza B no tienen un reservorio animal conocido y los que circulan actualmente están relacionados genéticamente a dos linajes: B/Yamagata y B/Victoria.

Epidemiología

La infección se transmite de persona a persona vía gotas respiratorias mayores de cinco micras que se producen al toser o estornudar. Estas partículas se depositan en las mucosas del tracto respiratorio de las personas que estén a menos de dos metros de la persona enferma. La transmisión también puede ocurrir por contacto directo o indirecto con secreciones respiratorias al tocar una superficie contaminada con el virus y llevándolo por las manos a la mucosa oral, nasal o conjuntival. La transmisión por aerosoles con partículas de tres a cinco micras sólo se presenta cuando se practican procedimientos que generan aerosoles como intubación, broncoscopia o nebulizaciones, entre otros. La persona enferma es infectante desde el día anterior al inicio de la sintomatología hasta, aproximadamente, cinco días después; sin embargo, los niños pueden transmitir la infección por más de diez días. La enfermedad presenta un pico en los meses de invierno en las zonas templadas, pero circula durante todo el año en las zonas tropicales.

Los virus de la influenza infectan del 5 al 15 % de la población mundial cada año, causando alrededor de 500.000 muertes. La enfermedad grave puede ocurrir a cualquier edad, pero los niños son especialmente susceptibles. La tasa de infección en niños es alta: cada año alrededor de 870.000 niños menores de cinco años son hospitalizados por influenza.

Los datos de vigilancia de la influenza de 2020 deben interpretarse con cautela, ya que la pandemia por COVID-19 en curso podría haber influido en diferentes grados los comportamientos de búsqueda de salud y el personal o las rutinas en los sitios centinela, así como en las prioridades y capacidades de prueba de los estados miembros. Las diversas medidas de higiene y distanciamiento físico implementadas para reducir la transmisión del virus SARS-CoV2 también podrían haber desempeñado un papel en la interrupción de la transmisión del virus de la influenza. Hasta junio de 2020, a nivel mundial, la actividad de la influenza estuvo en niveles más bajos de lo esperado para esta época del año. En la zona templada del hemisferio norte, la actividad de la gripe volvió a niveles interestacionales, mientras que, en las zonas templadas del hemisferio sur, la temporada de gripe aún no había comenzado. En los países del Caribe y Centroamérica, la detección fue baja en la mayoría de los países que reportan, aunque se informó actividad de infección respiratoria aguda grave (IRAG) en un nivel extraordinario en Honduras. En los países tropicales de América del Sur y África tropical que reportan no se detectaron virus de influenza. Los Centros Nacionales de Influenza (NIC, por su sigla en inglés) y otros laboratorios nacionales de influenza de 59 países, áreas o territorios informaron datos para el período comprendido entre el 8 de junio de 2020 y el 21 de junio 2020. Los laboratorios de la OMS probaron más de 206.251 muestras durante este período y entre las muestras analizadas, 37 fueron positivas para influenza, de las cuales 21 (56,8%) se tipificaron como influenza A y 16 (43,2%) como influenza B.

En Colombia, para el 2019, se analizaron 8.665 muestras procedentes de las diferentes estrategias establecidas en el país. Un 37,1% (3.214) fue positivo para virus respiratorios y, de estos casos, el 30,3% (2.600) fue positivo para influenza, con predominio del subtipo A(H1N1). La comparación de estos resultados con los del año 2018, cuando se presentaron 1.425 casos positivos para influenza, permite concluir que en 2019 se reportó un aumento de un 45 %, con un incremento de 1.175 casos.

Manifestaciones clínicas

La influenza no complicada tiene un inicio abrupto de fiebre, escalofrío, mialgias, malestar y cefalea, seguido rápidamente de tos no productiva, congestión nasal, rinitis y odinofagia. Síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea se vinculan con menos frecuencia (10-30 %). En algunos niños, la influenza puede aparecer como una enfermedad febril con pocos síntomas del tracto respiratorio. La influenza es una causa importante de otitis media. Puede presentarse también con miositis aguda con sensibilidad en los gastrocnemios e imposibilidad para caminar. En los lactantes, puede producir una enfermedad similar a la sepsis.

En bebés y niños pequeños, la influenza ocasionalmente causa crup, síndrome coqueluchoide, bronquiolitis o neumonía.

Aunque la gran mayoría de los niños con influenza se recupera completamente después de tres a siete días, algunos pueden tener síntomas y complicaciones graves. Las complicaciones neurológicas asociadas varían desde convulsiones febriles hasta encefalopatía severa y encefalitis con estado epiléptico, que tiene como consecuencia secuelas neurológicas o muerte. Se ha descrito miocarditis asociada a influenza y, en algunos casos, es causa de muerte. También se presentan sobreinfecciones o coinfecciones pulmonares con *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo A, que causan neumonías graves y la muerte.

Prevención

La forma más efectiva para prevenir la infección y sus complicaciones continúa siendo a través de la vacunación. Las vacunas han estado disponibles desde hace más de 60 años y han demostrado ser seguras y efectivas. La máxima efectividad de la vacuna se consigue cuando se logra una buena correlación entre los virus que están circulando y los de la vacuna. Como los virus de influenza presentan cambios antigénicos menores (*drift*) y mayores (*shift*), la vigilancia de la OMS a través del Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) se ha hecho necesaria para monitorear los virus de influenza que están circulando en humanos a nivel mundial y, con base en esta información, definir los ajustes pertinentes y desarrollar una vacuna anual para cada hemisferio.

Tipos de vacunas

Las vacunas de influenza pueden ser de dos tipos: vacunas inactivadas y vacunas de virus vivos atenuados. Ambas se producen en embriones de pollo y están compuestas por tres o cuatro subtipos de influenza (dos subtipos de influenza A y uno o dos linajes de influenza B), además ya existe al menos una vacuna aprobada por la FDA replicada a partir de cultivos celulares. Las vacunas se elaboran según las recomendaciones de la OMS y, por muchos años, sólo estaba disponible la vacuna de tres componentes para cubrir dos subtipos A y uno B, pero desde finales de 2012 y, en función de la circulación de los dos linajes de influenza B en el mundo, la OMS evaluó y recomendó que se tuviera en cuenta la posibilidad de tener una vacuna con los dos subtipos de A y los dos linajes de B (Victoria y Yamagata). La inmunogenicidad de la vacuna se encuentra entre un 50 % y un 95 %, dependiendo de la concordancia de serotipos y linajes y dura menos de un año. Hace un tiempo se viene trabajando en el desarrollo de una vacuna universal de influenza que pueda dar protección balanceada con amplio espectro y seguridad adecuada.

Vacunas recomendadas

Dos veces al año, la OMS reúne a un comité de expertos que examina la información acumulada por los sistemas de vigilancia microbiológica y epidemiológica sobre la gripe y realiza las recomendaciones con base en un conjunto de datos que abarca la vigilancia epidemiológica y clínica, la caracterización antigénica y genética de los virus circulantes, los estudios serológicos, la resistencia a los antivirales, la efectividad vacunal y la disponibilidad de cepas precursoras aptas para la replicación en huevo o cultivos celulares.

Hemisferio sur

Las recomendaciones de la OMS para la composición de la vacuna contra la influenza para la temporada del hemisferio sur 2020 fueron realizadas en la reunión de consulta e información de la OMS sobre la composición de las vacunas contra el virus de la influenza, celebrada del 23 al 27 de septiembre de 2019 en Ginebra, Suiza. Los componentes recomendados para las vacunas trivalentes contra la influenza a base de huevo del hemisferio sur 2020 fueron:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09
- A/Australia del Sur/34/2019 (H3N2)
- B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria).

Para las vacunas cuadrivalentes a base de huevo, se recomendó un componente adicional, el virus B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata).

Por otra parte, se recomendó que el componente A (H3N2) de las vacunas sin huevo sea un virus similar al A/Iowa/60/2018 propagado por células.

Hemisferio norte

Durante 2020-2021, se recomienda que las vacunas trivalentes (tres componentes) a base de huevo contengan:

- Un virus tipo A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09 (actualizado)
- Un virus tipo A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) (actualizado)
- Un virus tipo B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria) (actualizado)

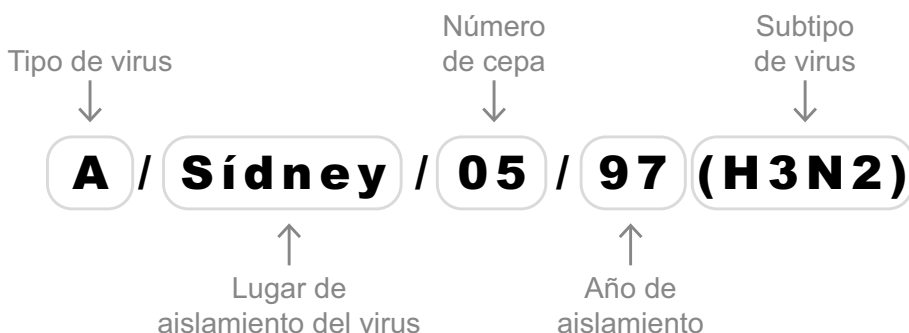
Los componentes recomendados para las vacunas tetravalentes (cuatro componentes) a base de huevo que protegen contra el segundo linaje de los virus B son:

- Los tres virus recomendados anteriormente, más un virus similar al B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

Los componentes recomendados para las vacunas recombinantes o a base de células son:

- Un virus tipo A/Hawái/70/2019 (H1N1)pdm09 (actualizado)
- Un virus tipo A/Hong Kong/45/2019 (H3N2) (actualizado)
- Un virus tipo B/Washington/02/2019 (linaje B/Victoria) (actualizado)
- Un virus tipo B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)

Nomenclatura



Esquemas recomendados para su aplicación

- Vacunas inactivadas
 - » Entre los seis meses y ocho años: dos dosis separadas por lo menos cuatro semanas entre ellas en la primovacunación. Una dosis anual a partir de ese entonces.
 - » Mayores de ocho años: una dosis anual.
- Vacunas vivas atenuadas
 - » Mayores de dos años: una aplicación anual.

Indicaciones para la vacunación

- Los grupos de mayor riesgo son las personas menores de dos años y los mayores de 60 años.
- Embarazadas en segundo y tercer trimestre de gestación.
- Niños de seis meses a cinco años.
- Adultos mayores de 65 años.
- Personas con enfermedades crónicas.
- El personal de la salud.

Según la recomendación del ACIP 2010, entre las personas en Estados Unidos mayores de seis meses, TODA LA POBLACIÓN DEBERÍA VACUNARSE.

Contraindicaciones

Las personas con antecedente de alergia al huevo deberían recibir una vacuna contra la influenza aprobada, recomendada y acorde a la edad, independientemente de la gravedad de su alergia. Los CDC recomiendan que las personas con historia de reacciones alérgicas graves al huevo (es decir, cualquier otro síntoma que no sea urticaria) deberían vacunarse en un centro hospitalario o centro médico ambulatorio bajo la supervisión médica para poder reconocer y manejar casos de reacciones alérgicas graves. Hasta el momento no existe evidencia epidemiológica fuerte que demuestre una asociación entre la vacuna y el Guillain-Barré. La decisión de vacunar debe tener en cuenta el riesgo-beneficio y la potencial morbimortalidad que pueda resultar en caso de infección.

Eventos adversos

La vacuna disponible en Latinoamérica contra la influenza es inactivada y, por lo tanto, no puede causar síntomas de influenza. La mayoría de las reacciones son leves y locales, como edema, eritema, calor y dolor en el sitio de la inyección. Se ha reportado fiebre dentro de las primeras 24 horas después de la administración de la vacuna desde un 10 % hasta un 35 % de los lactantes menores de dos años, pero con muy poca frecuencia en los niños mayores o adultos. Algunos pacientes refieren cefalea, irritabilidad, dolores musculares, artralgias y síntomas gastrointestinales.

Vía de administración

Intramuscular para la presentación de virus inactivados y vía intranasal para la de virus vivos atenuados (no disponible en Latinoamérica).

MITOS Y REALIDADES SOBRE LA INFLUENZA Y LA VACUNA

«Con la vacuna puede darme “gripa” o influenza»

La vacuna inyectable contra la influenza contiene virus inactivados que no pueden producir la infección. Si la persona siente malestar, fiebre o dolores musculares después de la vacuna, estos síntomas son una reacción normal del sistema inmune que se resuelve en uno a dos días.

«No necesito la vacuna porque la influenza no es una infección grave»

La Influenza es una infección respiratoria bastante común, pero se asocia con gran ausentismo laboral y puede tener curso complicado que requiere hospitalización y que, en algunos casos, incluso puede causar la muerte. Los CDC calculan que, durante el período 2018-2019, la influenza estuvo asociada a 650.000 muertes a nivel mundial, de las cuales 34.200 ocurrieron en los Estados Unidos y 219 en Colombia. Para ese mismo período se calcularon más de 35,5 millones de infecciones, 16,5 millones de consultas médicas y 490.600 hospitalizaciones en los Estados Unidos.

«Como me vacuné el año pasado, no necesito vacunarme de nuevo»

La inmunidad que confiere la vacuna se pierde con el tiempo y los virus de la influenza circulantes cambian de un año al otro, por lo que es necesario recibir la nueva vacuna cada año. Esta vacuna estacional se ajusta a los virus circulantes del año anterior.

«La vacuna para la influenza causa efectos adversos graves»

La vacuna contra la influenza es muy segura. Los eventos adversos serios son extremadamente raros y hasta la fecha de elaboración de este capítulo no se ha demostrado una asociación clara de la vacuna con el síndrome de Guillain-Barré.

«La vacuna no sirve porque me vacuné y aun así me dio “gripa”»

La efectividad de la vacuna puede variar porque depende de la edad, de las patologías de base de las personas y de la similitud del virus de la vacuna con los virus de influenza que están circulando en la población cada año. Además, hay varios virus respiratorios diferentes a la influenza que circulan en la población todo el tiempo y causan síntomas gripales. Vacunarse contra la influenza evita la infección por influenza al mismo tiempo que evita que contagiemos a otras personas.

«No me debo vacunar contra la influenza porque estoy embarazada»

Las mujeres embarazadas deben recibir la vacuna después del segundo trimestre de gestación porque su estado de embarazo debilita a su sistema inmune y si les da influenza, pueden presentar las formas graves de la enfermedad con sus complicaciones.

«Es preferible que me dé la influenza que aplicarme la vacuna»

Esto no es cierto porque la influenza puede ser una enfermedad grave, especialmente en los extremos de la vida y en los pacientes con asma, diabetes o enfermedad cardiovascular. La influenza puede causar enfermedad grave que requiere hospitalización y que cursa con complicaciones graves, ocasionando la muerte del paciente en algunas ocasiones.

«¿Por qué hay personas que se sienten enfermas después de recibir la vacuna?»

Algunas personas pueden presentar reacciones leves a la vacuna, pero estas por lo general son leves y autolimitadas. Las reacciones más frecuentes son dolor, calor o edema local que resuelven en uno a dos días.

«La vacuna contra la influenza me hace más susceptible de adquirir otros virus respiratorios»

Los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado que la vacuna contra la influenza haga a las personas más susceptibles de desarrollar otras infecciones respiratorias virales.

Bibliografía

Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297-230.

Grohskopf L, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices — United States, 2019–20 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2019;68(3):1-21.

Labella A, Merel S. Influenza. *Med Clin N Am*. 2013;97(4):621-645.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Influenza. pp.476-490.

Petrova VN, Russell C. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nature Rev Microbiol*. 2018;16:47-60.

Hall E. Influenza [Internet]. En: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015; [Consultado el 27 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>

Dirección de promoción y prevención de enfermedades transmisibles grupo de inmunoprevenibles – PAI. Lineamientos para la vacunación contra influenza estacional, cepa sur 2020. Bogotá: Ministerio de salud y protección social; 2020; [Consultado el 27 de febrero del 2021]. 23p. Disponible en: <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2020/04/iineamientos-influenza-cepa-sur-01abril2020.pdf>

World Health Organization. Influenza Update N° 371 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 06 July 2020; [Consultado el 27 de febrero del 2021]. Disponible en: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_07_06_surveillance_update_371.pdf?ua=1

National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine information statements (VISs); [Consultado el 27 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html>

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Influenza estacional. Acerca de la influenza. Carga de la influenza. Temporadas pasadas [Internet]. Atlanta (GA): Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Cálculo aproximado de casos de influenza, consultas al médico, hospitalizaciones y muertes en los Estados Unidos - Temporada de influenza 2018-2019; [Consultado el 27 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html#:~:text=Nuestras%20estimaciones%20de%20hospitalizaciones%20y,durante%20la%20temporada%202018%2D2019>

World Health Organization. Newsroom. Spotlight. Influenza: Are we ready? [Internet]. Geneva: World Health Organization. 5 myths about the flu vaccine; [Consultado el 27 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/spotlight/5-myths-about-the-flu-vaccine>

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu). Prevent flu [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Misconceptions about seasonal flu and flu vaccine; [Consultado el 27 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/misconceptions.htm>

Bressee J, Fry M, Sambhara S, et al. Inactivated influenza vaccines. En: Plotkin's vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 9th Ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018. pp.456-488.

McCullers J. Influenza viruses. En: Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. Cherry J, Harrison G, Steinbach WJ, et al, eds. 8th Ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2019. pp.1720-1744.

Tisa V, Barberis L, Faccio V et al. Quadrivalent influenza vaccine: A new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg*. 2016;57:E28-E33.

Jang Y, Seong B. The quest for a truly universal influenza vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:344.

CAPÍTULO 12

VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A

ANGELA GENTILE
VIRGINIA BAZÁN

La incidencia de la hepatitis A está estrechamente correlacionada con el bajo nivel socioeconómico y la falta de acceso al agua segura y a un saneamiento ambiental adecuado. Cuando estos indicadores mejoran, la incidencia de la infección por virus de hepatitis A (VHA) disminuye. Esta infección presenta habitualmente una evolución benigna y asintomática, pero también se puede desarrollar excepcionalmente una forma grave y fulminante con elevadas tasas de mortalidad.

No hay disponible un tratamiento específico, por lo que las medidas de prevención primaria son esenciales: provisión de agua potable, eliminación adecuada de excretas, manipulación adecuada de alimentos y mejoras en el nivel de ingresos. Sin embargo, como con todas las infecciones virales de alto inóculo, la vacunación es el único método que confiere protección a largo plazo, a excepción de haber padecido la enfermedad. Los estudios realizados en Latinoamérica han demostrado que la incorporación de la vacuna a los calendarios nacionales tiene un alto impacto en la disminución de casos en todos los grupos etarios, así como la erradicación de la principal causa de trasplante hepático y de las formas graves de la enfermedad.

Etiología

El VHA es un virus ARN, no encapsulado, perteneciente al género hepatovirus de la familia *Picornaviridae*, así llamados por su pequeño tamaño (mide 27 nm de diámetro). Es un virus de forma esférica con una cápside de simetría icosaédrica. Si bien existe un único serotipo, se han detectado siete genotipos, cada uno de ellos difiere de los restantes en más del 15 % de las bases nucleotídicas. Los genotipos I, II, III y VII, provenientes de aislamientos humanos de individuos de diferentes regiones del mundo, son muy similares y reaccionan igualmente con anticuerpos monoclonales; exhiben una estructura antigénica uniformemente conservada, lo que hace eficaces a las vacunas disponibles. El virus se excreta por materia fecal, donde se detecta a partir del período de incubación y en la fase sintomática temprana hasta el período inicial de la ictericia. Es lábil al calor, inactivándose a 60 °C, resiste a la congelación y sobrevive hasta un mes en materiales desecados y hasta un año en medio líquido.

Epidemiología

En los países en vías de desarrollo, donde la enfermedad es altamente endémica, las mejoras en las condiciones de vida de la población han generado un desplazamiento de la enfermedad a niños de mayor edad, adolescentes y adultos. En este nuevo contexto epidemiológico, es fundamental tener en cuenta que al haber un mayor número de adultos susceptibles, también aparecerán casos de la enfermedad con mayores complicaciones. Esto ha ocurrido particularmente en nuestro continente en las dos últimas décadas.

La evaluación de la incidencia de la enfermedad y su caracterización epidemiológica en el área deben realizarse analizando varios años para que las situaciones de brote no influyeran el análisis epidemiológico. La clasificación de la incidencia de la enfermedad según la OMS consta en la Tabla 1. Para la consideración de estos conceptos, debe tenerse en cuenta que la tasa de ataque de la enfermedad puede no ser estimada correctamente por falta de diagnóstico de laboratorio y de notificación, en especial en los casos que cursan sin ictericia, frecuentes en la infancia.

Aunque las tendencias en la epidemiología de la hepatitis A apuntan a una incidencia en constante disminución a nivel global, la distribución del riesgo no es uniforme. Los países de menores ingresos tienen una alta tasa de incidencia, pero una baja carga de enfermedad. Los países de mayores ingresos tienen una muy baja tasa de incidencia, pero las personas que padecen la enfermedad tienen una alta probabilidad de requerir hospitalización y un alto riesgo de muerte por insuficiencia hepática aguda. Los países de ingresos medios que están en transición hacia un estado no endémico pueden experimentar temporalmente una mayor carga de hepatitis severa, ya que el aumento de la edad de la infección se asocia a formas más graves de la enfermedad.

La región de las Américas presenta variaciones en su endemidad: mientras que la prevalencia es baja en Canadá y EE. UU., en la mayoría de las regiones de ingresos medios en América Latina, la población evidencia una combinación de áreas con incidencia intermedia ($\geq 50\%$ son inmunes a los quince años) y baja ($\geq 50\%$ son inmunes a la edad de 30 años). Hace algunos años se publicaron datos de alta endemidad del VHA en Guatemala, El Salvador, Ecuador, Bolivia y República Dominicana, mientras que otros países como México, Costa Rica, Colombia, Venezuela, Argentina, Chile y Uruguay mostraron una transición hacia la endemidad intermedia (Tabla 1). Estos datos podrían haberse modificado en algunos países, con evolución a la baja endemidad, debido a la incorporación de la vacuna hepatitis A en los programas de vacunación.

Si se considera la edad más joven cuando mitad de la cohorte de nacimiento de Latinoamérica presenta evidencia serológica de exposición previa al VHA, se observa que la endemidad de la hepatitis A disminuye a mayor edad (Gráfica 1).

El VHA tiene como huéspedes humanos y primates. La transmisión de este virus se realiza por:

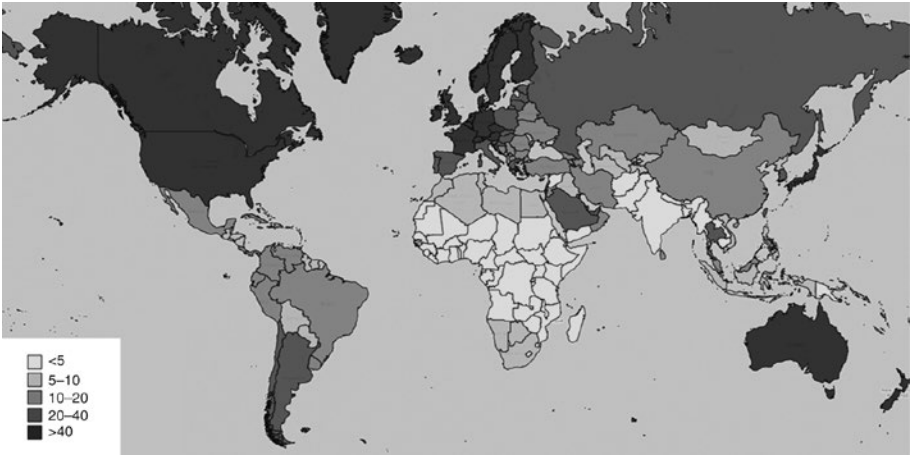
- Contacto persona a persona, que comúnmente se llama transmisión fecal-oral.
- Ingestión de alimentos o agua contaminados, que puede provocar brotes.
- Exposición a sangre contaminada, que es mucho más rara y de menor proporción.

Tabla 1. Características de las áreas de incidencia de la enfermedad.

Incidencia	TASA DE ENFERMEDAD	PICO DE EDAD INFECCIÓN	PATRONES DE TRANSMISIÓN	LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA
ALTA	ALTA A BAJA	Infancia temprana	Persona a persona No son comunes	África, Oriente Medio, mayor parte de Asia
MEDIA	ALTA	Infancia tardía Adultos jóvenes	Persona a persona, brotes relacionados con las aguas y los alimentos	Latinoamérica
BAJA	BAJA	Adultos jóvenes	Persona a persona, brotes relacionados con las aguas y los alimentos Viajeros	La mayor parte de Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda, Japón, Canadá, Estados Unidos
MUY BAJA	MUY BAJA	Adultos	Viajeros, no son comunes los brotes	Países escandinavos

Adaptado de: WHO, Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(28-29):261-276.

Grafica 1. Edad más joven en la que la mitad de la cohorte de nacimiento tiene evidencia serológica de exposición previa al VHA.



Adaptado de: Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(10):a031716.

¿Por qué es difícil controlar la hepatitis A?

Tiene un período de incubación de gran duración si se compara con otras infecciones inmunoprevenibles sujetas a erradicación, tales como la poliomielitis, el sarampión o la rubéola, que es de, aproximadamente, un mes (entre quince y 60 días, con un promedio 28 días).

La contagiosidad es máxima antes de la aparición de los síntomas (dos semanas antes de la aparición del cuadro icterico). El paciente infectado transmite el virus a los contactos desde el final del período de incubación hasta la segunda semana del período icterico. Por otra parte, la enfermedad se presenta en forma asintomática, especialmente en los menores de seis años, que actúan como reservorio de la enfermedad. La transmisión persona a persona se produce por vía principalmente fecal-oral y se relaciona con el agua o las manos contaminadas. Teniendo en cuenta los anteriores conceptos y la forma de transmisión, es fácil entender las dificultades del control de esta patología.

Características clínicas

En la infancia, la mayoría de los casos cursa en forma asintomática (en el 70 % de los niños menores de seis años). Como para otras enfermedades infecciosas transmisibles, se consideran cuatro períodos, que se describen a continuación, para los niños que cursan enfermedad sintomática habitual:

1. Incubación: marca el intervalo entre la exposición al virus y el comienzo de la enfermedad clínicamente aparente. La media de duración es de alrededor de un mes, con un rango entre quince y 45 días. El virus se comienza a excretar en heces una o dos semanas antes del comienzo de los síntomas clínicos, este es el período de mayor contagiosidad. La IgM es positiva al final de la segunda semana, expresando infección actual.

2. Prodrómico: la duración es de una semana a diez días. Suele presentarse como un cuadro gastrointestinal o pseudogripal. Al examen, la presencia de dolor en el hipocondrio derecho puede ser orientadora, hallándose hepatomegalia con frecuencia moderada. La duración de este período es de tres a diez días, iniciándose el período de estado con ictericia, coluria e hipocolia.

3. Período de estado o icterico: se caracteriza por la presencia de coluria e ictericia de la piel y las mucosas. Inicia con pocas manifestaciones como hipo o acolia. En las formas comunes, que representan la gran mayoría de los casos, la duración total es de dos a tres semanas. Es frecuente hallar hepatomegalia, que se registra en el 85 % de los casos, así como dolor del hipocondrio derecho y esplenomegalia en el 5 al 15 % de los casos. Se puede acompañar de anorexia, astenia, fiebre y prurito. La acolia solo se presenta en los mayores de seis o siete años. En los niños de menor edad, únicamente se produce una elevación de las enzimas hepáticas.

4. Convalecencia: el estado general se recupera de forma gradual. Las pruebas de función hepática normalizan en dos a tres semanas en entre el 60 % hasta el 70 % de los pacientes. En el 90 % de los niños, las pruebas de función hepática se normalizan dentro de los tres meses, aunque hasta el 10 % y el 15 % de los niños pueden presentar alteraciones bioquímicas entre seis meses y un año después de la infección. Los niños sintomáticos pueden cursar con o sin ictericia. Los signos y síntomas de la forma anictérica son semejantes a los de la ictericia, aunque pueden ser de menor intensidad y duración.

Formas atípicas y complicaciones

La hepatitis A suele ser una enfermedad autolimitada. En algunos casos puede evolucionar hacia formas clínicas más prolongadas, recidivantes o de mayor gravedad como hepatitis colestática, hepatitis prolongadas o formas fulminantes. La infección confiere inmunidad de por vida.

La hepatitis A, a diferencia de la producida por los virus de la hepatitis B y C, nunca evoluciona a la cronicidad (cirrosis) ni a cáncer hepático. Algunos casos se han relacionado con aplasia de la médula ósea, trombocitopenia y el desencadenamiento de formas autoinmunes. Otras manifestaciones clínicas infrecuentes son exantemas, artralgias, vasculitis, acrodermatitis, vasculitis cutánea, crioglobulinemia, síndrome de Guillain-Barré, mielorradiculopatía, mononeuritis, vértigo, meningoencefalitis, nefropatías y pancreatitis.

Medidas de control

Vacunas contra la hepatitis A

Las vacunas contra la hepatitis A son vacunas de virus inactivados con formalina producidos en cultivos celulares y adsorbidos a un adyuvante (Tabla 2).

En julio de 2020, once países de América habían incluido la vacuna de hepatitis A en sus calendarios nacionales a partir del primer año de vida, siete de ellos con un esquema de una dosis y tres con un esquema de dos dosis. Bahamas incluyó la vacuna exclusivamente para viajeros a partir de los seis meses de vida (Tabla 3).

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Todas las vacunas contra la hepatitis A son altamente inmunogénicas y producen una respuesta inmune similar. La IgM puede ser detectada en los primeros quince días de la administración de la vacuna y no ha sido detectada después del mes de aplicación. Luego de dos a cuatro semanas de la administración de la primera dosis, el 100 % de los niños y adultos jóvenes desarrolla anticuerpos protectores. Los estudios realizados en Argentina demostraron que esa persistencia de anticuerpos fue del 97 % a los nueve años y del 87 % a los once años en niños vacunados con una sola dosis. Además, se

Tabla 2. Vacunas hepatitis A , esquema y dosis.

CEPA	ADYUVANTE	DOSIS	EDAD	VOLUMEN	ESQUEMA (EN MESES)
CR326F	Hidroxidosulfato Fosfato de aluminio	25U	12m-18a	0,5 mL	0,6-18
		50U	≥19a	1 mL	0,6-18
HM175	Hidróxido de aluminio	720 UE	12m-18a	0,5 mL	0,6-12
		1440 UE	≥19a	1 mL	0,6-12
GBM	Hidróxido de aluminio	80 U	12m-15a	0,5 mL	0,6-18
		160 U	≥16a	0,5 mL	0,6-18
TZ84	Hidróxido de aluminio	250	≥12m-15a	0,5 mL	0,6-12
		500	≥16a	1 mL	0,6
RG-SB	Virosomas	25	≥12m	0,5 mL	0,6
HM175	Hidróxido de aluminio	720 (HA)*	12m -15 a	0,5 mL	0,1-6
		10 µgHB AgHBs			
		1440 (HA)	≥16	1 mL	0,1-6
		20 µg AgHsB			

*Vacuna combinada HA y HB

Tabla 3. Países de América que incluyen la vacuna de HA en sus calendarios.

PAIS	EDAD (MESES)	ESQUEMA
Argentina	12	1 dosis
Bahamas	+6	1 dosis (viajeros)
Brasil	15	1 dosis
Chile	18	1 dosis
Colombia	12	1 dosis
Honduras	12	1 dosis
México	12	1 dosis
Panamá	12, 18	2 dosis
Paraguay	15	1 dosis
Estados Unidos	12, 18	2 dosis
Uruguay	15, 21	2 dosis

Adaptado de: OMS, https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

ha demostrado que una sola dosis de hepatitis A induce una inmunidad celular similar a la producida por la enfermedad natural. Por otro lado, una sola dosis de vacuna de hepatitis A ha demostrado ser efectiva en el control de brote por hepatitis A (94 % al 100 % de los casos) porque quince días después de la vacuna, el 88 % de los sujetos vacunados ya tiene anticuerpos detectables, producción que se adelanta al período de incubación de la enfermedad.

Luego de la segunda dosis, tanto en niños como en adultos y adultos mayores, la persistencia de anticuerpos se prolonga en el tiempo. La predicción de la duración media de protección es de 30 a 45 años si se utiliza un punto de corte de 20 mUI/mL.

La inmunogenicidad puede ser menor con la administración simultánea de gammaglobulina, pero esta situación parece no ser clínicamente relevante.

Indicaciones

Incorporación a calendarios

La vacuna se indica a partir de los doce meses y se recomienda en un esquema de una o dos dosis en todos los calendarios de inmunizaciones de Latinoamérica.

Indicaciones en los grupos de riesgo

Los grupos de riesgo que deben recibir la vacuna contra la hepatitis A en un esquema de dos dosis son:

- Los viajeros a áreas de alta o mediana endemicidad.
- Los lactantes entre seis a once meses que viajen a áreas de riesgo (no contar como parte del esquema).
- Los pacientes con enfermedad hepática crónica. Estos pacientes corren el riesgo de desarrollar una hepatitis A con mayor morbilidad que la población general.
- Las personas adictas a las drogas.
- Los hombres homosexuales y bisexuales
- Riesgo ocupacional:

En general, se recomienda la vacunación con serología previa (IgG antiVHA) al personal que trabaja en jardines maternos y de infancia, a los trabajadores y residentes de instituciones penitenciarias y a los trabajadores de la salud. Como recomendación general, está indicada en brotes como profilaxis posexposición y en aquellos en contacto con trasplantados, que trabajen en áreas con riesgo exposicional al VHA o que manipulen alimentos, especialmente en instituciones tales como hospitales o centros de salud y educativos. En los países de baja endemicidad de hepatitis A, los brotes de transmisión alimentaria se asocian a la contaminación de alimentos no cocidos por parte de un individuo que está

curando la enfermedad o por personal de limpieza de servicios sanitarios de instituciones de salud y educativas y trabajadores de sistemas cloacales.

- Las personas VIH positivas.
- Los huéspedes inmunocomprometidos, en general.
- Las embarazadas con factores de riesgo (viajeras, riesgos ocupacional, drogadictas, contacto con adoptados internacionales, personas en situación de calle, condiciones de salud de riesgo) y las adolescentes embarazadas no vacunadas.

Esquemas de Inmunización

La vacuna contra la hepatitis A puede administrarse a partir del año de vida (coincidente con el momento de la deambulación), por lo que la administración se realiza en la región deltoidea por vía intramuscular. Aunque es preferible completar el esquema con la misma marca comercial, el intercambio de vacunas es aceptable en caso de falta del mismo producto. Cuando se utiliza la vacuna contra la hepatitis A exclusivamente, el esquema recomendado es de dos dosis. La segunda dosis aumenta parcialmente la eficacia y garantiza la inmunidad a largo plazo.

Esquema de vacunación de una dosis única

En el año 2005, Argentina introdujo en su calendario un esquema de vacunación de hepatitis A de dosis única a los doce meses de edad (cohorte 2004). Luego de dos años de la introducción de la estrategia y una cobertura del 95 %, los casos de hepatitis A cayeron al 80 % en todos los grupos etarios y, desde el año 2008, no se han producido trasplantes hepáticos asociados al VHA. Desde su implementación hasta la actualidad, en la cohorte 2004, no se han observado casos de hepatitis A en la población vacunada, mientras que en los no vacunados se han presentado casos aislados. Esto demuestra un cambio de la epidemiología de la enfermedad en el país, con un patrón caracterizado por el mantenimiento de una baja incidencia, que va de casos y brotes limitados en la población no vacunada menor de veinte años a picos fluctuantes en la población de entre veinte y 39 años.

En mayo de 2012, la SAGE recomendó un programa de dosis única con base en los resultados argentinos, argumentando que podría ser un opción efectiva y rentable para la inmunización contra el VHA y que los programas nacionales de inmunización podrían considerar la inclusión de la dosis única de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A en sus esquemas según la protección a largo plazo y la respuesta anamnésica a los diez años de la vacunación, independientemente de la edad de los vacunados. Por lo tanto, aconsejó mantener la evaluación de la protección a largo plazo de los regímenes de dos dosis y de una dosis, vigilar el impacto del programa de vacuna con dosis única y enviar el reporte anual de los resultados a la OMS.

No se recomienda la realización de serología pre o posvacunación.

Revacunación

Tras la aplicación de dos dosis de vacuna, los anticuerpos persistirían más de veinte años, por lo que, hasta el momento, no está indicada la revacunación si se recibió el esquema completo. Tampoco está indicada la revacunación, por el momento, en aquellos países que utilizan el esquema de una sola dosis.

Efectos adversos

Al igual que otras vacunas de virus inactivados, provoca escasos efectos adversos, generalmente leves y de corta duración.

- Locales: incluyen dolor o tumefacción en el sitio de inyección, que ocurren generalmente dentro de los tres días de aplicada la vacuna. Son más frecuentes en los adultos que en los niños. En los adultos, la induración en el sitio de inyección puede ocurrir en más del 50 % de los casos.
- Generales: los más frecuentes en los adultos son cefaleas (14 %) y malestar general (7 %). En niños, pueden agregarse las dificultades para la alimentación. También han sido comunicados náuseas, vómitos y mareos, con resolución en pocos días.

Contraindicaciones

La vacuna se contraindica si existe una reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a sus componentes (por ejemplo: aluminio o fenoxietanol).

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.

Uso de gammaglobulina

El uso de gammaglobulina se recomienda en las siguientes situaciones:

- Neonatos hijos de madres infectadas por el VHA. La transmisión perinatal es poco frecuente. Algunos expertos recomiendan administrar gammaglobulina al neonato de madre que haya adquirido la hepatitis A entre dos semanas antes y dos semanas después del momento del parto. La enfermedad grave en lactantes sanos es infrecuente. No debe suspenderse la lactancia materna.

- Menores de un año de vida.
- Embarazadas susceptibles con riesgo aumentado de enfermedad por HA (puede asociarse a la vacuna).
- Inmunocomprometidos en general (enfermedad hepática crónica) o todo aquel individuo con una enfermedad de base que justifique la aplicación de la gammaglobulina. En estos casos puede asociarse con la administración de la vacuna.

Los pacientes que reciban gammaglobulina intravenosa a dosis altas por su enfermedad de base (por ejemplo, enfermedad de Kawasaki) están protegidos durante, por lo menos, seis meses.

Los receptores de gammaglobulina o vacuna pueden regresar al jardín maternal o de infancia inmediatamente después de recibir las mismas.

Es pertinente recordar que el uso de la gammaglobulina debe ser prudente y que, una vez aplicada, la utilización de vacunas de virus vivos (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela) está contraindicada por tres a cinco meses según la dosis administrada. No interfiere con la vacuna poliomielítica oral ni con la vacuna contra la fiebre amarilla. No deben administrarse gammaglobulinas antes de las dos semanas de la aplicación de la vacuna triple viral o de las tres semanas de la aplicación de la vacuna contra la varicela. Si se hubiera administrado dentro de este período, debe revacunarse luego del período correspondiente.

Uso de la vacuna en situaciones de brote y manejo de contactos

Inmunización activa: su uso se recomienda en forma precoz a partir del año de edad. Con un esquema de una dosis, la vacuna eleva precozmente los anticuerpos protectores (el 88 % de los vacunados tiene anticuerpos a los quince días posvacunación), por lo que la vacuna se adelanta al período de incubación de la enfermedad que, comparado con el de otras enfermedades inmunoprevenibles, es relativamente largo.

La gammaglobulina debe aplicarse en los neonatos hijos de madre con hepatitis A, menores de un año, embarazadas susceptibles, inmunocomprometidos, personas con enfermedad hepática crónica y ≥ 40 años (Tabla 4).

Si transcurrieron más de catorce días desde el contacto, la profilaxis no está indicada. En los pacientes mayores de doce meses se puede indicar la vacuna antiVHA, ya que lo protegerá frente a futuros episodios.

Tabla 4. Recomendaciones de profilaxis posexposición por edad y categoría de riesgo.

Indicación y grupo de edad	Categoría de riesgo y estado de salud	Vacuna hepatitis A	Inmunoglobulina
< 12 meses	Sano	No	Sí: 0,1 mL/kg
≥ 12 meses a 40 años	Sano	Sí	No
≥ 40 años	Sano	Sí	Sí: 0,1 mL/kg
≥ 12 meses	Inmunocomprometido o enfermedad hepática crónica	Sí	Sí: 0,1 mL/kg
≥ 12 meses	Vacuna contraindicada	No	Sí: 0,1 mL/kg

Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2020;69(5):1-38.

Conclusiones

La vacuna contra la hepatitis A es altamente efectiva, segura e inmunogénica. Los países que incorporaron esta vacuna en los calendarios de vacunación incluso con diferentes estrategias (una o dos dosis) no han notificado casos de trasplantes hepáticos como consecuencia de la hepatitis A en la última década.

Bibliografía

- Kimberlin D, Brady M, Jackson A, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Hepatitis A. pp.329-337.
- Averhoff F, Khudyakov Y, Nelson NP. Hepatitis A vaccines. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 7th Ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2018. pp.319-340.
- Cervio G, Trentadue J, D'Agostino D, et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal Hepatitis A vaccination program. *Hepat Med*. 2011;3:99-106.
- Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005;294(2):202-210.
- Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Salud. Boletín sobre las hepatitis virales en Argentina [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2019; [Consultado el 2 de marzo del 2021]. 33p. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001592cnt-2019-10_boletin-hepatitis.pdf
- Gentile Á, Ramonet MD, Ciocca M. Hepatitis A immunisation in the Argentinean mandatory schedule. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(2):155-161.
- Jacobsen KH, Wiersma T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010;28(41):6653–6657.
- Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Marzo 2018;8(10):a031716.
- Miranda J, Valenzuela M, Hurtado C, et al. Disminución de la seroprevalencia del virus de la hepatitis A en Santiago de Chile, comparación de una década. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(4):248-249.
- Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(RR-5):1–38.
- World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(28-29):261-276
- Romero C, Perdomo V, Chamorro F, et al. Prevención de hepatitis A mediante vacunación en Uruguay (2005-2010). *Rev Med Urug*. 2012;28(2):115-122.
- Urueña A, González JE, Rearte A, et al. Single-dose universal hepatitis A immunization in one-year-old children in Argentina: High prevalence of protective antibodies up to 9 years after vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1339–1342.
- Urueña A, González J, Carrega ME, et al. Single-dose universal hepatitis A immunization in 1-year-old infants in Argentina: high prevalence of protective antibodies up to 11 years following vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl1):S320.
- Vizzotti C, González J, Gentile A, et al. Impact of a single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;33:84-88.

VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS B

JOSÉ BREA DEL CASTILLO

Epidemiología

La infección por hepatitis B es un grave problema de salud pública mundial, existiendo 2.000 millones de personas infectadas en el mundo y 360 millones de personas con infección crónica por hepatitis B. De estas, entre el 15 % y el 25 % fallecen de cirrosis o cáncer del hígado y, de acuerdo a datos de la OMS, se reportan más de 1 millón de muertes anuales. Además, existen importantes diferencias en su incidencia y mecanismos de transmisión en función de las condiciones socioeconómicas, sanitarias y culturales de las diferentes regiones geográficas. Las regiones de África subsahariana y del Pacífico occidental registran la seroprevalencia más alta de hepatitis B (HBsAg), mientras que las regiones de Europa occidental y de las Américas son consideradas de baja endemicidad, con menos del 2 %. En 2016 se estimaba que había 3,9 millones de personas con infección crónica en las Américas, arrojando una prevalencia del 0,4 % en la población general y de menos del 0,1 % en los menores de cinco años. Dentro de la región existen diferencias de prevalencia en los diferentes países, con zonas en el Caribe y en la cuenca amazónica con una seroprevalencia que oscila de intermedia a alta.

El virus de la hepatitis B (VHB) se encuentra en los fluidos y líquidos orgánicos como la sangre, la leche materna, las lágrimas, la saliva y la orina de las personas portadoras del virus, tanto si son asintomáticas como si tienen una infección aguda o crónica. Estas personas constituyen el foco o reservorio del virus a los efectos de transmisión. La transmisión del VHB ocurre primordialmente por los cuatro mecanismos que se resumen a continuación según la relevancia de cada ruta de transmisión desde la incidencia de la enfermedad en el medio:

- **Transmisión vertical o perinatal:** se produce en zonas de intermedia y alta endemicidad. Es la principal vía de perpetuación de la enfermedad a nivel mundial, pues un alto porcentaje de estos niños infectados pasará a la cronicidad (90 %).
- **Transmisión horizontal:** se produce en zonas de baja o intermedia endemicidad. El riesgo que tienen los contactos domésticos no sexuales de los portadores crónicos adquiere particular importancia, fundamentalmente en pediatría, lo que se ha denominado transmisión intrafamiliar.

- **Transmisión por vía sexual:** a pesar de que la concentración del VHB es de cien a mil veces más baja en semen y secreción vaginal que en el suero, se ha demostrado que la transmisión a través de estos fluidos es eficiente.
- **Transmisión por vía parenteral:** se da a través de la exposición a sangre y hemoderivados, hemodiálisis, exposición a material contaminado (agujas), drogadicción, acupuntura, tatuajes o *piercings*.

Agente etiológico

El VHB es un virus de estructura compleja perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*. Este grupo de virus se caracteriza por poseer un genoma constituido por ácido desoxiribonucleico (ADN), por ser hepatotrofo en diferentes especies animales y por poseer múltiples compuestos antigénicos.

Historia natural de la enfermedad

La infección por el VHB puede dar lugar a una amplia variedad de afecciones que abarcan desde la hepatitis aguda, de duración y gravedad variable, hasta la hepatopatía crónica, de evolución igualmente variable.

- **Infección aguda:** la expresividad clínica, bioquímica y morfológica de la infección aguda es muy variable, comprendiendo desde la hepatitis fulminante, que ocurre aproximadamente en el 1 % de los casos ictericos, hasta las formas subclínicas, que representan aproximadamente el 60-70 % de los casos. La infección aguda se caracteriza por la presencia en suero de HBsAg, HBeAg y de altos títulos de anti-HBc-IgM. Estos marcadores desaparecen una semana después del comienzo de los síntomas en pacientes con infección aguda autolimitada. El HBeAg desaparece del suero, coincidiendo con niveles máximos de las aminotransferasas, mientras que el HBsAg habitualmente permanece detectable hasta la convalecencia a causa de que su aclaramiento en suero requiere un tiempo más prolongado. El anti-HBc se eleva en el suero con el inicio de los síntomas o precediéndolos y permanece detectable durante años después de la recuperación de la infección. El anti-HBe aparece después del anti-HBc, habitualmente cuando el HBeAg ya ha desaparecido. El último marcador en aparecer es el anti-HBs. El período comprendido entre el aclaramiento del HBsAg y la aparición de su anticuerpo constituye el denominado período de ventana. Generalmente, la presencia de anti-HBs que sigue a la infección aguda indica recuperación de la infección y desarrollo de inmunidad (Tabla 1).

Tabla 1. Marcadores para la detección de infección por VHB e inmunidad

Abreviatura	Antígeno o anticuerpos De la hepatitis B	Uso
HBsAg	Antígeno de superficie	Detección de portadores o de personas con infección aguda.
Anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBsAg)	Identificación de personas que han tenido infección por VHB y adquirido inmunidad. Determinación de inmunidad después de la vacunación.
HBeAg	Antígeno e	Identificación de portadores con riesgo elevado de transmitir HBsAg (marcador de replicación viral activa).
Anti-HBe	Anticuerpos contra el antígeno e (HBe)	Identificación de portadores de HBsAg con bajo riesgo de contagio.
Anti-HBc	Anticuerpos contra el antígeno del núcleo (HBcAg)	Identificación de personas que han tenido contacto con VHB.
Anti-HBcIgM	Anticuerpos IgM contra un antígeno del núcleo	Identificación de infecciones agudas o recientes por VHB (incluyendo aquellas que se presentan en personas HBsAg-negativas) positivo en hepatitis crónicas activas.

- **Estado de portador crónico:** menos del 5 % de los adultos inmunocompetentes no se recupera normalmente de la infección y permanece positivo para el HBsAg. En pediatría, las infecciones producidas por la transmisión vertical del VHB en la época de lactancia o en las edades muy precoces de la vida tienen un mayor riesgo —hasta un 90 %— de evolucionar hacia las formas crónicas de la infección, que conllevan el riesgo del desarrollo de complicaciones ulteriores, a diferencia de lo que sucede en la edad adulta. Los individuos con una infección aguda anictérica tienen más probabilidad de evolucionar al estado de portador crónico, como sucede con frecuencia en los recién nacidos, niños, pacientes en hemodiálisis, etc., en quienes la infección es a menudo asintomática y el HBsAg persiste. Se ha demostrado que los varones tienen más dificultad para aclarar el HBsAg que las mujeres. Cuando la infección se adquiere en el período neonatal o en los primeros años de vida, la probabilidad a largo plazo de desarrollar cáncer hepático es especialmente elevada. Por todo esto, se puede decir que la vacuna contra la hepatitis B es la primera vacuna contra el cáncer, y es responsabilidad de los pediatras prevenir el carcinoma hepatocelular (CHC) mediante la vacunación universal de los niños.

Vacunas contra la hepatitis B

La infección por el VHB es una enfermedad prevenible. El objetivo primario de la vacunación consiste en prevenir la infección crónica, sus secuelas y el estado de portador. El objetivo secundario es evitar la infección aguda. Las vacunas disponibles son seguras y efectivas, teniendo un 95 % de efectividad en la prevención del desarrollo de la infección crónica al aplicar el esquema completo de tres dosis. Además de las vacunas, para la inmunización contra la hepatitis B también se dispone de la inmunoglobulina específica (IGHB), que induce protección a través de una inmunidad pasiva y temporal mientras se produce la respuesta vacunal (ver capítulo sobre inmunoglobulinas).

La OMS recomienda que la primera dosis sea administrada, idealmente, dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento. A finales de 2016, ya 186 países habían introducido la vacuna. No obstante, las coberturas no son las mejores y muchos países todavía no usan la dosis del nacimiento, lo que traduce en que, anualmente, puedan quedar millones de niños sin protección.

Después de más de veinte años de uso de las vacunas contra la hepatitis B (recombinantes) existen datos suficientes que apoyan la efectividad de la serie primaria para prevenir la enfermedad después de quince años de la vacunación en los niños y la prevención de infección crónica por VHB.

En nuestra región, el inicio de la vacunación data de 1991, siendo Haití el último en administrarla en 2017, cuando la aplicación de las tres dosis en los menores de un año fue del 87 %. Ese mismo año se alcanzó una cobertura del 76 % tras la instauración de la dosis al nacimiento en las primeras 24 horas de vida en 25 países

de la región. Asimismo, en el año 2017, 24 de los 31 países de la región informaron que practicaban una política de tamizaje universal del virus de la hepatitis B en todas las embarazadas, al igual que 22 países contaban con la inmunoglobulina en caso de que fuera necesario aplicarla a los recién nacidos con indicación. Es importante destacar que el uso rutinario de esta vacuna en Latinoamérica ha cambiado el patrón geográfico de prevalencia del virus de hepatitis B, convirtiendo zonas que eran de endemidad intermedia en zonas de endemidad baja (por ejemplo, Brasil y Paraguay) (Tablas 2 y 3). La inmunoprevención en las últimas décadas ha hecho que, en 2016, la prevalencia regional del HBsAg fuera del 0,1 % en los niños de cinco años. Esta práctica de inmunoprevención ha cambiado drásticamente algunos aspectos de la enfermedad, reportándose una disminución de la infección aguda y crónica, de la mortalidad por hepatitis B fulminante en niños y de la incidencia del CHC (reducción de alrededor del 25 %).

Vacunas recombinantes o de recombinación genéticas

La aplicación de la biología molecular y de las técnicas de recombinación genética ha permitido modificar muchos aspectos de la producción y calidad de las vacunas actuales. Las vacunas contra la hepatitis B actualmente disponibles han sido, sin duda, las primeras grandes vacunas obtenidas de este modo. Las técnicas de recombinación genética del ADN han permitido expresar el HBsAg del VHB en diversos tipos de células, entre las que cabe destacar la levadura común (*Saccharomyces cerevisiae*). La recombinación del gen que codifica el HBsAg en estas células permite obtener partículas de HBsAg casi idénticas a las encontradas en el plasma de los individuos infectados. Esta es una vacuna inactivada, ya que no posee gérmenes vivos en su composición, ni material genético del VHB, por lo que no tiene la capacidad de producir enfermedad o contagiar.

Vacunas contra la hepatitis B disponibles en Latinoamérica

Las vacunas disponibles en Latinoamérica son las obtenidas por recombinación genética. Existen, comercialmente, varios tipos de vacunas y todas contienen HBsAg obtenido por tecnología de ADN recombinante en levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) en las que se inserta el gen responsable de la síntesis del HBsAg. Contienen, como adyuvante, hidróxido de aluminio; anteriormente, la mayoría de las vacunas contenían timerosal como conservante, pero actualmente todas han retirado su uso. Deben conservarse entre 2 °C y 8 °C, sin congelar, pues en este caso pierden su poder inmunógeno y deben desecharse. Bajo estas condiciones de conservación, su validez es de tres años.

Tabla 2. Patrones geográficos de prevalencia del virus de la hepatitis B en Latinoamérica (año 2005), niños de cinco a nueve años.

Prevalencia baja (< 2%)	Prevalencia intermedia baja (2-4%)	Prevalencia intermedia alta 5-7%
Latinoamérica tropical: • Brasil • Paraguay	Latinoamérica central: • Colombia • Venezuela • México Latinoamérica central: • Guatemala • El Salvador • Costa Rica • Nicaragua • Panamá • Honduras El Caribe: • Las Bahamas • Belice • Cuba • República Dominicana • Puerto Rico • Jamaica • Guyana • Surinam • Antillas menores (Antigua y Barbuda, Barbados, Belice, Bermuda, Islas Vírgenes Británicas, Dominica, San Vicente y las Granadinas, Antillas de los Países Bajos, Santa Lucía, Surinam, Trinidad y Tobago) Latinoamérica occidental: • Chile • Argentina • Uruguay	Latinoamérica andina: • Bolivia • Ecuador • Perú

Tabla 3. Patrones geográficos de prevalencia del virus de la hepatitis B en Latinoamérica (año 2005), adultos de diecinueve a 49 años.

Prevalencia baja (< 2%)	Prevalencia intermedia baja (2-4%)
Latinoamérica tropical: • Brasil • Paraguay Latinoamérica central: • Colombia • Venezuela • México	Latinoamérica central: • Guatemala • El Salvador • Costa Rica • Nicaragua • Panamá • Honduras El Caribe: • Las Bahamas • Belice • Cuba • República Dominicana • Puerto Rico • Jamaica • Guyana • Antillas menores (Antigua y Barbuda, Barbados, Belice, Bermuda, Islas Vírgenes, Islas Británicas, Dominica, San Vicente y las Granadinas, Antillas de los Países Bajos, Santa Lucía, Surinam, Trinidad y Tobago) Latinoamérica andina: • Bolivia • Ecuador • Perú Latinoamérica occidental: • Chile • Argentina • Uruguay

Eficacia e inmunogenicidad: tres dosis de vacuna previo a la exposición inducen una respuesta protectora de anticuerpos comprendida entre el 95 % y el 98 % de los individuos vacunados. Los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las dos semanas de la segunda dosis, considerándose títulos protectores los iguales o superiores a 10 mUI/mL de anti-HBs. La respuesta inmunitaria es mayor en niños y adolescentes que en los adultos de más de 40 años. Hay estudios que sugieren que, en la persona con seroconversión tras la vacunación, la protección específica persiste, aun cuando descienden con el tiempo los niveles de anticuerpos (anti-HBs) por debajo de 10 mUI/mL.

La eficacia de la vacuna ha sido confirmada en varios estudios, constatando la ausencia de enfermedad en los vacunados que presentaron seroconversión. Se han descrito series en las que hasta un 4 % de los vacunados ha respondido a la infección por VHB con el desarrollo de anticuerpos anti-HBc, sin que exista una correlación entre este fenómeno con manifestaciones clínicas ni analíticas de enfermedad, lo que indica contacto natural con el VHB y protección eficaz. Una vez más, esto es atribuido a la presencia de memoria inmunológica.

La eficacia no está comprobada frente a la circunstancia excepcional de una nueva infección por mutantes resistentes, también conocidos como mutantes de escape, ante la que no existe protección específica en los vacunados. La eficacia de la vacuna en pacientes con inmunosupresión o sometidos a hemodiálisis es baja y muy variable, dependiendo más que de la dosis y del esquema de vacunación, de las especiales circunstancias individuales.

La eficacia preventiva posexposición está demostrada en recién nacidos de madres con serología HBsAg positiva. La eficacia vacunal no se ve alterada por la administración simultánea de inmunoglobulina, en los casos de recién nacidos de madres portadoras de HBsAg, así como tampoco en los esquemas de profilaxis posexposición, (Tabla 4), en los que está indicada la pauta de inmunoprofilaxis mixta pasiva-activa, conducta que ha mostrado una efectividad comprendida entre el 80 y el 100 %.

Hay un efecto dosis-dependiente en la respuesta inmune en niños y, como norma general, se acepta que, a mayor dosis de antígeno administrado, mayor nivel de anticuerpos protectores (anti-HBs).

Hasta la fecha, por todo lo expuesto anteriormente, no se considera necesaria dosis de recuerdo en los niños y adultos inmunocompetentes, ni la realización de estudios serológicos para medir las concentraciones de anti-HBs en las personas que han respondido adecuadamente a la vacuna.

Indicaciones: se debe lograr la vacunación universal de todos los recién nacidos o lactantes y adolescentes según la estrategia elegida por cada país, complementada por la inmunización selectiva orientada a los grupos de riesgo. Se debe realizar la determinación del HBsAg a toda embarazada en el tercer trimestre, así como intentar incorporar vacunas combinadas que simplifiquen los esquemas de inmunización al calendario rutinario.

Tabla 4. Esquemas de profilaxis posexposición.

Personal expuesto	Fuente HBsAg-positiva	Fuente HBsAg-negativa	Fuente desconocida
No vacunado con esquema incompleto.	Una dosis de IGHB e iniciar vacunación contra la hepatitis B.	Iniciar o completar vacunación contra la hepatitis B.	Una dosis de IGHB o iniciar o completar vacunación contra la hepatitis B.
Vacunada con esquema completo (títulos de anticuerpos > 10 UI/l).	Ningún tratamiento.	Ningún tratamiento.	Ningún tratamiento.
Vacunada con esquema completo (títulos de anticuerpos < 10 UI/l).	Dos dosis de IGHB (con un mes de intervalo) o una dosis IGHB más una dosis de vacuna contra la hepatitis B y completar esquema.	Ningún tratamiento.	Se trata como si la fuente fuera HBsAg (+).
Respuesta desconocida.	Medir niveles de anticuerpos anti-HBs del individuo expuesto. Si son inadecuados, dos dosis de IGHB o una dosis de IGHB más una dosis de refuerzo de vacuna contra la hepatitis B y completar esquema. Si son adecuados, ningún tratamiento.	Ningún tratamiento.	Medir niveles de anticuerpos anti-HBs del individuo expuesto. Si son inadecuados, dosis de refuerzo de vacuna contra la hepatitis B. Si son adecuados, ningún tratamiento.

Son también indicaciones de vacunación los siguientes casos especiales:

- Niños y adolescentes no vacunados anteriormente, cualquiera que sea su edad, si:
 - » Son atendidos en centros de atención a discapacitados mentales.
 - » Se encuentran en programas de trasplante o hemodiálisis o en programas de atención por ser hemofílicos o afectos de diabetes juvenil.
 - » Son viajeros a países endémicos con notable impregnación y la estancia se estima mayor de seis meses.
 - » Son contactos familiares convivientes con portadores crónicos del HBsAg o con enfermos agudos por el VHB.
 - » Son pertenecientes a ciertos grupos étnicos o emigrantes procedentes de países de intermedia o elevada endemidad.
 - » Son portadores de hepatopatía crónica.
- Niños inmunocomprometidos: se les aplicará, en función de su edad, doble dosis de antígenos.
- La vacunación está indicada en caso de accidentes con inoculación percutánea con aguja de jeringas con contenido hemático de fuente positiva o desconocida respecto al HBsAg. En caso de fuente conocida con HBsAg positivo se aplicará, además, en un lugar de inyección distinto, una única dosis de IGHB y las dosis de la vacuna con el esquema de cero, uno y dos meses que, por ser pauta rápida, requiere una dosis de recuerdo a los doce meses.

Contraindicaciones y precauciones: las únicas contraindicaciones a estas vacunas son la anafilaxia a algunos de los componentes de la vacuna, las reacciones graves a dosis previas de la vacuna y la presencia de infección con fiebre elevada. No deben administrarse a recién nacidos prematuros de menos de 2 kg de peso y la administración debe ser aplazada hasta que alcancen este peso, salvo que sean niños nacidos de madres portadoras del HBsAg.

No está contraindicada en mujeres embarazadas con alto riesgo de contraer la infección, ya que las vacunas recombinantes genéticas contienen solo partículas de HBsAg no infectivas. Por el contrario, la infección materna por el VHB durante el embarazo y, sobre todo, en el último trimestre puede producir enfermedad grave de la madre y tiene un alto riesgo de transmisión vertical al feto o recién nacido.

Calendario de vacunación

Diversos estudios avalan el uso en esquemas diversos de aplicación (cero, uno a dos y seis meses; cero, dos y seis meses; y dos, cuatro y seis meses). Se ha demostrado que todos estos esquemas generan concentraciones de seroprotección superiores al 95 %. Cuando sucede la vacunación neonatal, se admiten cuatro dosis.

Para los recién nacidos de menos de 2 kg de peso al nacer, se recomienda el uso de una cuarta dosis (régimen de cero, dos, cuatro y seis meses). En estos niños, se iniciará la vacunación al alcanzar este peso, salvo que sean hijos de madre con HBsAg positivo, pues en este caso la primera dosis se debe aplicar entre las primeras doce y 24 horas de vida y se debe complementar por 0,5 mL de IGHB antes de las doce horas de vida en lugares distintos y con jeringas diferentes.

En los niños mayores y adolescentes no vacunados, la vacuna se administrará con tres dosis (cero, uno y seis meses) sin realizar serología previa ni posvacunación.

No existe consenso sobre la dosis de recuerdo, pero se estima que la memoria inmunológica es capaz de responder ante estímulos infecciosos del VHB, por lo que no sería necesaria.

Es preciso insistir en que la pauta habitualmente recomendada (cero, uno y seis meses), al igual que con las otras normas para otras vacunaciones, es solo un modelo de referencia. Los cambios en su cumplimiento influyen poco en el resultado final y son, a veces, inevitables para integrar a un mayor número de personas en los programas de vacunación. En general, se recomienda proseguir las pautas interrumpidas por cualquier motivo sin que sea necesario volver a empezar. No obstante, se considera conveniente que el intervalo entre la primera y la segunda dosis (primovacunación) no sea muy prolongado, mientras que existe un amplio margen para la administración de la tercera dosis.

Vías de administración: la vía de administración de la vacuna recombinante es la intramuscular profunda en el deltoides, al igual que otras vacunas adsorbidas en hidróxido de aluminio. En los recién nacidos y niños pequeños, es preferible emplear la cara anterolateral del muslo. La vía subcutánea es menos inmunógena a igualdad de dosis, tanto en términos de tasas de seroconversión como en títulos alcanzados. Sin embargo, estaría aconsejada en determinadas situaciones, como en pacientes con trastornos de la coagulación en quienes debe evitarse la vía intramuscular. Nunca debe ser administrada en la región glútea debido a que se ha observado una menor inmunogenicidad en las personas que han sido vacunadas en esta zona anatómica. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse por vía intravenosa ni intradérmica.

Conservación: la vacuna debe ser almacenada entre 2 °C y 8 °C. Aunque se trata de una vacuna relativamente estable, la congelación produce un daño irreversible, por lo que no se debe, en ninguna circunstancia, emplear ninguna vacuna que haya sido accidentalmente congelada.

Vacunas combinadas: el rápido desarrollo tecnológico que se ha logrado con la biología molecular y la ingeniería genética hace que el avance en este capítulo de las inmunizaciones sea muy acelerado y ha permitido el importante progreso representado por las vacunas que combinan distintos antígenos. Así, en la actualidad disponemos comercialmente de DTP + VHB; VHA + VHB; DTP + Hib + VHB; y DTPa + Hib +VHB + VPI.

Además de lograr una mayor cobertura, el uso de estas vacunas ha permitido simplificar los esquemas de vacunación rutinarios al incorporar nuevas combinaciones, por ejemplo, el uso de la vacuna pentavalente (DTP + Hib+ VHB) y de la vacuna hexavalente (DTPa +Hib + VHB + VPI), ya aprobadas en muchos países, se podría incorporar con el esquema de dos, cuatro y seis meses, siempre y cuando la prueba del HBsAg se haga a toda embarazada en el tercer trimestre. Estas vacunas no se utilizan en neonatos, puesto que en este grupo etario solo se debe utilizar la vacuna monocomponente. Las vacunas subsiguientes a la dosis primaria pueden completarse con vacunas combinadas o monocomponentes.

Recientemente, algunos organismos regulatorios han autorizado el uso de las vacunas hexavalentes en los niños menores de siete años. Esto puede ser útil cuando la vacunación no se ha producido o esté incompleta de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

El esquema recomendado en caso de que se decida usar la vacuna combinada de hepatitis A+B es de cero, uno y seis meses en su presentación pediátrica, indicada desde primer el año de vida hasta los quince años y, a partir de esta edad, debe usarse la presentación de adulto.

Manejo de situaciones especiales:

- Vacunación de contactos: los niños y adultos convivientes en el entorno domiciliario de los portadores del VHB deben ser estudiados serológicamente para aplicar, en quienes no tengan anti-HB, la vacunación con un esquema de cero, uno y seis meses con la dosis correspondiente a sus edades. Debe realizarse control posvacunal de seroconversión para ponderar si la revacunación es precisa.
- Inmunoterapia pasiva: se lleva a cabo con IGHB y está indicada en los casos de recién nacidos de madre HBsAg positiva, a quienes se les debe administrar entre las primeras ocho y doce horas de vida. También debe aplicarse en niños que han tenido contacto con las mucosas o, por vía parenteral, con sangre o líquidos biológicos infectados.
- Si no se conoce el estado serológico de la madre de los recién nacidos con peso menor de 2.000 gramos, deberá ser aplicada tanto la vacuna como la IGHB en las primeras doce horas de vida.

Administración con otras vacunas e intercambiabilidad: puede administrarse de manera simultánea con prácticamente todas las vacunas de uso rutinario y del viajero (BCG, DTP, Td, Tdpa, Hib, neumococo, poliomielitis, rotavirus, triple vírica, varicela, hepatitis A, meningococo C) porque no hay interferencia en la respuesta de anticuerpos ni aumento de las reacciones adversas. Recordar siempre que debe colocarse en sitios anatómicos separados. La mayoría de las vacunas comercializadas actualmente pueden intercambiarse con el fin de completar la inmunización primaria iniciada.

Seguridad: estas vacunas tienen un perfil de seguridad excelente. Las reacciones adversas locales son transitorias y se presentan entre el 3 % y el 5 % de los vacunados en forma de irritación local con eritema, induración y dolor en el punto de inyección. Las reacciones generales se caracterizan por febrícula, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, cefaleas y cansancio tipo gripal, artralgias y mialgias, aunque su incidencia es muy baja y se resuelven espontáneamente. Otras reacciones adversas ocasionales son erupción, prurito y urticaria. Con escasa frecuencia han sido descritos cuadros de síncope, hipotensión, broncoespasmo, angioedema, vasculitis y linfadenopatías. Algunas complicaciones neurológicas, como vértigo o parestesias, pueden presentarse rara vez.

Según una gran cantidad de estudios previos a la autorización y los estudios epidemiológicos que se han realizado por los diversos organismos encargados de vigilancia de reacciones adversas, no hay asociación entre la vacunación contra la hepatitis B y el desarrollo de esclerosis múltiple, tampoco se ha podido relacionar con la aparición del síndrome de Guillain-Barré o con convulsiones.

Conclusiones

La erradicación definitiva de la hepatitis B es deseable, para ello, la vacunación universal se debe lograr, objetivo propuesto por la OMS para el año 1997 y todavía no logrado. No existe la menor duda de que el método más eficaz para prevenir la transmisión del VHB es a través de la vacunación, por lo que debemos insistir en la vacunación universal del recién nacido, complementada con la vacunación del adolescente y de los grupos de riesgo. Como es bien sabido estos dos últimos grupos son de muy difícil acceso. Nunca debe discontinuarse ningún plan de vacunación por no haber seguido el esquema habitual, el único requisito es que el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda dosis no sea menor a 30 días. Los distintos preparados comerciales pueden ser usados en un mismo niño, respetando las dosis equivalentes. La vacuna puede aplicarse simultáneamente con otras vacunas, estando comercializada de forma combinada con diferentes agentes inmunizantes. De ser necesario, la vacuna puede ser aplicada durante el embarazo. Nunca debe indicarse cesárea en una embarazada con el HBsAg positivo, en este caso debe aplicarse la inmunoprevención activa y pasiva ya indicada.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics*. 1992;89(4Pt2):795-800.
- Aristegui J, Garrote E, González A, et al. New tetravalent vaccine containing diphtheria and tetanus toxoids, whole-cell B. Pertussis and a recombinant hepatitis B surface antigen administered at 2, 4 and 6 months of age. *ICCAC*. 1994;124. H 137. Orlando, Estados Unidos.
- Bayas JM, Bruguera M, Martín V, et al. Hepatitis B vaccination in prisons: The Catalan experience. *Vaccine*. 1993;11(14):1441-1444.
- Bruguera M, Cremades M, Mayor A, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Postgrad Med J*. 1987;63(Suppl2):155-158.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*. 1990;39 (RR-2):1-26.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40(RR-13):1-25.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1994;43(RR-1):1-38.
- Hadler SC, de Monzon MA, Lugo DR, et al. Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine*. 1989;7(2):106-110.
- Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC, et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics*. 1999;103(6Pt1):1243-1247.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11(2):97-107.
- Mast E, Ward JW. Hepatitis B vaccines. En: *Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. 5th Ed. Philadelphia (PA): Saunders; 2008. pp.205-241.
- Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2008--conclusions and recommendations. *WklyEpidemiol Rec*. 2009;84(1-2):1-16.
- Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Informe final XIX Reunión Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación. Buenos Aires, Argentina: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2011. 47p.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAgseroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-2219.
- Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA*. 1989;261(22):3278-3281.
- Salleras Sanmartí L. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. *Rev Esp Salud Publica*. 1998;72(5):465-466.
- Vildozola H. Vaccination against Hepatitis B: 20 years later. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(1):57-66.
- Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. Seven-year results. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1634-1666.
- Wasley A, Grytdal S, Gallagher K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57(2):1-24.
- West DJ, Calandra GB, Hesley TM, et al. Control of hepatitis B through routine immunization of infants: The need for flexible schedules and new combination vaccine formulations. *Vaccine*. 1993;11(Suppl1):S21-S27.

Williams RE, Sena AC, Moorman AC, et al. Hepatitis B vaccination of susceptible elderly residents of long term care facilities during a hepatitis B outbreak. *Vaccine*. 2012;30(21):3147-3150.

Department of Immunization Vaccines and Biologicals. Training for mid-level managers (MLM) Module 7: The EPI coverage survey. Geneva: World Health Organization; 2008. 90p. Report No.: WHO/IVB/08.07.

World Health Organization (WHO). Hepatitis B vaccines. *WklyEpidemiol Rec*. 2009;84(40):405-420.

WHO Publication. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-recommendations. *Vaccine*. 2010;28(3):589-590.

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-2219.

World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states. Geneva: World Health Organization; 2013. 220p.

Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination on disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607-628.

World Health Organization. Hepatitis B vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(27):369-392.

Organización Panamericana de la Salud. Nuevas generaciones sin la infección por el VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas en las Américas. ETMI plus. Washington D.C.: Organización panamericana de la Salud; 2019. 52p.

VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS

**HÉCTOR ABATE
PÍO LÓPEZ**

Hace varios años, la etiología de la mayoría de los casos de diarrea en los niños era un misterio. En 1973, partículas virales con forma de rueda fueron observadas en biopsias de mucosas obtenidas del duodeno de niños con gastroenteritis. Partículas similares han sido observadas en ratones, micos y ganado con enfermedades diarreicas. Estas partículas, llamadas rotavirus (RV) por la palabra en latín para rueda, pronto fueron descritas como la principal causa de gastroenteritis en lactantes y niños a nivel mundial. La carga que esta enfermedad representa es intimidante y el rotavirus se mantiene como una de las infecciones de la niñez que necesitan control a través de la vacunación.

Epidemiología prevacunación

El rotavirus se transmite de una persona a otra vía fecal-oral y la infección es tan común en países industrializados como en países en vías de desarrollo, sin embargo, las consecuencias clínicas de la infección son mitigadas en el mundo industrializado por la fácil disponibilidad de la terapia de soporte. Como la mayoría de los virus sin envoltura, el rotavirus sobrevive en fómites por largos períodos de tiempo, siendo muy contagioso, pues se necesitan pocos viriones para inducir la enfermedad. Una persona infectada empieza a arrojar virus en las heces e, incluso, por la orofaringe antes del inicio de los síntomas. Millones de partículas virales se excretan por gramo de materia fecal en los niños infectados. Los humanos somos los únicos huéspedes y, como con otros virus respiratorios y entéricos, existe un comportamiento por temporadas. Esto es particularmente evidente en climas templados, donde los rotavirus son probablemente responsables del gran aumento de muertes por diarrea durante la época de invierno. En los climas tropicales existe una tendencia mucho menos marcada en los cambios de incidencia por temporadas, aunque es más prevalente en los meses más fríos y secos.

La carga mundial de la infección por rotavirus es difícil de imaginar considerando el simple hecho de que, esencialmente, todos los niños del planeta han sido infectados antes de su quinto cumpleaños y que la mayoría de ellos son sintomáticos con la primera infección. El rotavirus es la causa líder de gastroenteritis grave entre niños en el ámbito mundial.

Se conoce, según reportes de investigaciones en países desarrollados y en vías de desarrollo, que el rotavirus está asociado con la ocurrencia de cuadros gastrointestinales en una frecuencia que oscila entre el 30 % y el 50 % en la población entre seis meses y un año de edad, situación que se ve agravada en países con malas condiciones de salud y escaso acceso al agua potable, donde, desafortunadamente, la desnutrición infantil ocupa un lugar importante.

Reportes de la OMS publicados en 2012 dan cuenta de que en el año 2008 se presentaron a nivel mundial un número estimado de 453.000 muertes por infecciones asociadas al rotavirus. El 50 % de estos casos fue reportado en países africanos y asiáticos.

A nivel mundial, las gastroenteritis endémicas o epidémicas ocupan el segundo lugar como causa de infección, después de las respiratorias, en los lactantes menores de dos años. El rotavirus es la causa principal de enfermedad diarreica severa y deshidratación en niños, con una incidencia similar en países desarrollados y en desarrollo, con la diferencia de que son una causa significativa de muerte en los países en vías de desarrollo.

En el año 1973, los rotavirus humanos fueron descubiertos por primera vez por Ruth Bishop, en Australia, quien los visualizó mediante microscopía electrónica en biopsia de intestino delgado de niños que padecían diarrea aguda profusa, vómitos, deshidratación y fiebre elevada, principalmente en invierno.

En 1998, en Estados Unidos, se autorizó la vacuna tetravalente Rotashield® a partir de la cepa Rhesus a la que se le introdujeron los genes de la cápside externa que codifican VP4 y VP7, dando origen a una cepa que generaba protección específica de serotipo (G1, G2, G3, G4). La súbita e inesperada alerta de una posible asociación con invaginación intestinal, por parte de la FDA y los CDC, durante el período 1999-2000, llevó a los productores a retirarla del mercado. Posteriormente, quedó demostrado que el riesgo fue menor que el estimado inicialmente. A partir de entonces, el acelerado desarrollo de investigaciones a gran escala permitió la aprobación de dos nuevas vacunas para rotavirus: la vacuna monovalente humana G1 P1[8] (Rotarix®) y la vacuna pentavalente humano-bovino G1, G2, G3, G4 y P1[8] (RotaTeq®).

Epidemiología

Mundialmente se estima que el rotavirus es responsable de 114 millones de episodios de gastroenteritis aguda, 23 millones de consultas médicas ambulatorias, 2 millones 300 mil hospitalizaciones y 527 mil muertes por año en menores de cinco años de edad. Más del 80 % de estas muertes ocurre en niños de los países más pobres, principalmente en el continente africano, Asia e India y, en menor medida, en áreas de bajo desarrollo de Latinoamérica, donde se agrega un peligro adicional, la desnutrición. A su vez, los episodios repetidos de diarrea pueden causar desnutrición.

Los estudios de seroprevalencia y de seguimiento de cohortes de niños indican que al llegar a los cinco años de edad prácticamente todos los individuos habrán tenido al menos una infección por rotavirus y cerca de la mitad habrá cursado dos episodios. La primera infección es la más importante, pues es la que se asocia a síntomas más severos. La revisión trascendental de la prevalencia global de enfermedad por rotavirus publicada por De Zoysa y Feachem (1985) indicó que, en los países en vías de desarrollo, era responsable del 6 % de los episodios de diarrea y del 20 % de las muertes entre los niños menores de cinco años de edad. A pesar de una mejoría en la tendencia de las tasas de mortalidad y de una patología de diarrea relativamente estable durante las últimas tres décadas, las estimaciones actuales de la carga global de la enfermedad sugieren que la diarrea sigue siendo responsable, por un promedio del 21 %, de todas las muertes entre los niños menores de cinco años.

Un estudio de impacto de enfermedad en Argentina, Chile y Venezuela durante un período de vigilancia de 24 meses en menores de 36 meses de edad mostró que el rotavirus era responsable del 39, 34 y 29 % de la gastroenteritis ambulatoria y del 71, 47 y 38 % de aquellas que requirieron hospitalización, respectivamente por cada país. Antes de la introducción de la vacuna para rotavirus en los países de América Latina, se estimaba que, anualmente, uno de cada cinco niños menores de cinco años requería una consulta médica, uno de cada 60 requería hospitalización y uno de cada 750 moría a causa de esta infección. Datos aportados de diversos estudios publicados muestran que el porcentaje de identificación del rotavirus en gastroenteritis que requirieron hospitalización fue variable en los distintos países: 16 % en Brasil, 52 % en Perú, 27 % en Canadá, 37 % en Estados Unidos, 53 % en España, 69 % en Italia, 49 % en Etiopía, 13 % en Sudáfrica y 59 % en Vietnam.

Genotipos circulantes

Los genotipos de rotavirus varían en el tiempo y en las distintas regiones. Es importante mantener la vigilancia de los genotipos circulantes para observar las modificaciones relacionadas al uso de las vacunas, especialmente en los países que las incorporaron. En 2018, en América Latina y el Caribe, fue observada una disminución de un 64 % de las hospitalizaciones por rotavirus, 32,8 % de las hospitalizaciones por gastroenteritis aguda (GEA) y 53,5 % de las defunciones por GEA en los niños menores de cinco años. En 2015, se estimó que 125.000 hospitalizaciones por rotavirus y 800 defunciones fueron prevenidas en los países que introdujeron la vacuna contra el rotavirus en la Región. El tipo G más común fue el G1 (34,2 %), seguido por el G9 (14,6 %) y el G2 (14,4 %). Los tipos P más frecuentes fueron el P[8] (56,2 %), el P[4] (22,1 %) y el P[1] (5,4 %). Las asociaciones encontradas fueron de tipo P[8]G1 (17,9 %), P[4]G2 (9,1 %) y P[8]G9 (8,8 %). En los últimos diez años, la circulación del G9 se incrementó de forma notable mientras el G5 prácticamente desapareció. Más recientemente, apareció el G12 y resurgió el P[4]G2.

Agente etiológico

El rotavirus pertenece a la familia *Reoviridae* y tiene un diámetro de 70 a 90 nm. Carente de envoltura, este virus infecta a humanos, otros animales mamíferos y aves. Su morfología le da un aspecto característico de rueda de carro, lo que da origen a su nombre (rota = rueda). Está compuesto por una triple capa proteica concéntrica que rodea un genoma con once segmentos de ARN, de doble cadena, ubicado dentro de la nucleocápside. Estos segmentos codifican seis proteínas estructurales (VP1-VP4, VP6-VP7) y seis no estructurales (NSP1-NSP6). Las proteínas no estructurales cumplen funciones fundamentales en la replicación, ensamblaje, gemación, patogénesis y determinación de la especificidad de especie. Las proteínas estructurales VP4 y VP7, ubicadas en la capa externa, inducen anticuerpos neutralizantes y permiten la clasificación de los rotavirus en serotipos y genotipos. La VP7 determina la clasificación en serotipos G (glicoproteína) y la VP4, en forma de espículas sobre la superficie viral, en serotipo P (proteasa). Estas dos proteínas son altamente inmunogénicas y con capacidad neutralizante. Las múltiples combinaciones de las proteínas G y P permiten la clasificación binaria de los rotavirus. La mayoría de las cepas pertenecen a las combinaciones P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, P[8]G4 y P[8]G9.

La proteína estructural VP6, ubicada en la capa media, es la base para clasificarlos en siete grupos antigénicos (A-G) y subgrupos (I-II-I+II-No I-No II). Los grupos A, B y C afectan a los humanos y animales, siendo el grupo A el más frecuente (más del 95 %); el resto de los grupos infecta solo animales.

Enfermedad e inmunidad asociadas a rotavirus

Clínica de la enfermedad

La gastroenteritis por rotavirus tiene un espectro clínico variable, desde cuadros asintomáticos que ocurren en la mayoría de adultos y de los recién nacidos y lactantes menores de tres meses, protegidos por el pasaje transplacentario de anticuerpos y la leche materna, hasta formas graves caracterizadas por diarrea acuosa, con o sin mucosidad, fiebre de hasta 40 °C y vómitos profusos. Se pueden presentar hasta veinte episodios diarios, ocasionando deshidratación habitualmente isotónica acompañada de acidosis metabólica. Esta pérdida de agua y electrolitos puede durar un promedio de cuatro a cinco días (rango entre uno y diez días), poniendo en riesgo la vida del niño. El primer episodio es el más grave e induce inmunidad que permite reducir la severidad de reinfecciones sucesivas. El 95 % de los niños se ha infectado a la edad de tres a cinco años, independiente de la raza o situación socioeconómica.

Líneas de transmisión

La vía de transmisión es la fecal-oral y la dosis infectante puede llegar a ser muy pequeña (diez partículas virales). Por ello, se piensa que su modo habitual de transmisión no está relacionado con la contaminación de los alimentos ni del agua. Además, la incidencia similar de enfermedad por rotavirus entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo sugiere que las mejoras en el suministro de agua, higiene y salubridad no tienen el impacto esperado en el control de la enfermedad, semejante al que se observa en la prevención de diarreas de etiología bacteriana. La transmisión del virus por vía respiratoria está descrita, pero la evidencia no es concluyente. Si agregamos la carga dramática de la enfermedad asociada con rotavirus, queda clara la urgente necesidad de aplicar otras medidas de intervención en salud pública como la vacunación específica.

Patogenia

El rotavirus es estable en el ambiente y se elimina durante alrededor de una semana por materia fecal (hasta 1.012 partículas/g materia fecal). En inmunocomprometidos, su eliminación puede ser más prolongada. Es altamente contagioso, describiéndose brotes intrafamiliares, hospitalarios, en jardines maternos e instituciones semicerradas como consecuencia de la transmisión directa de persona a persona, puesto que el rotavirus sobrevive horas en las manos, o por medio del contacto con superficies y objetos contaminados donde el virus puede mantener su capacidad infectante durante semanas. En los climas templados el número de notificaciones es mayor en los meses fríos, siendo menos marcada la estacionalidad en los climas tropicales.

Tras el período de incubación (entre uno y tres días), la infección se disemina hacia el íleon, se adhiere al epitelio intestinal y se replica en los enterocitos maduros de las vellosidades, produciendo alteración en la absorción y secreción de agua y electrolitos. Puede derivar en una intolerancia transitoria a los disacáridos, que en una pequeña proporción de pacientes puede prolongarse en el tiempo. También se identificó una enterotoxina viral (NSP4) que actuaría en forma similar a las exotoxinas bacterianas.

Se han mencionado afecciones extraintestinales, posiblemente asociadas a infección por rotavirus, ninguna de las cuales ha sido confirmada definitivamente. Dos asociaciones interesantes, descritas en series clínicas, pero sin clara demostración de causalidad, son la enteritis necrotizante en recién nacidos y la invaginación intestinal en lactantes.

La lactancia materna protege contra las infecciones sintomáticas en un 50 % en los menores de seis meses y en un 40 % en los menores de un año de edad.

La infección natural se asocia a elevación de títulos de anticuerpos específicos anti-rotavirus séricos y de mucosas de tipo IgM, IgG e IgA. Las proteínas estructurales VP7 y VP4 son los únicos antígenos virales con capacidad de inducir anticuerpos

neutralizantes. Estos anticuerpos producidos por el huésped después de una infección primaria son, primordialmente, contra el mismo tipo VP7 de la cepa infectante (respuesta homotípica) y, en menor medida, contra antígenos de un serotipo diferente (respuesta heterotípica). Los anticuerpos anti-VP7 y anti-VP4 adquiridos después de una infección natural se correlacionan con protección, aunque no exclusivamente contra la reexposición a un rotavirus de un mismo serotipo. Cuando se produce reinfección, tiende a ser por un tipo VP7 distinto al de la infección original, y cuando es del mismo tipo antigénico, tiende a ser asintomática. Es por ello que una mayoría de investigadores concuerda en que es, precisamente, la inmunidad contra estas proteínas la que determina, fundamentalmente, la protección contra reinfecciones.

Vacunas

Dos vacunas contra rotavirus son licenciadas para su uso en infantes. En febrero de 2006 una vacuna viva oral humana-bovina pentavalente fue licenciada en serie de tres dosis para su uso en infantes en los Estados Unidos (RV5 [RotaTeq. de Merck]). En abril de 2008, una vacuna viva oral humana atenuada, monovalente (RV1 [Rotarix de GlaxoSmithKline]) fue licenciada en serie de dos dosis para ser aplicada a partir de los dos meses de edad. Los productos difieren en composición y esquemas de administración. En el 2010, fue detectado ADN de un circovirus en ambas vacunas, sin embargo no existe evidencia de que este virus pueda producir infecciones en humanos. La Academia Americana de Pediatría y los CDC no expresan una preferencia por cualquiera de las dos vacunas.

La enorme carga para la salud mundial debida a la enfermedad por el rotavirus tanto en países desarrollados como aquellos en desarrollo motivó la elaboración de distintas vacunas. La prevención mediante la vacunación se considera crítica para el control eficaz de la infección, puesto que sólo se tienen disponibles terapias sintomáticas inespecíficas. Se han emprendido una variedad de métodos para el desarrollo de las vacunas contra el rotavirus, siendo las vacunas orales vivas atenuadas las que han recibido mayor atención.

La vacuna candidata de rotavirus de GSK Biologicals (RV1) es una vacuna monovalente basada en una cepa de rotavirus humano (RVH) 89-12 perteneciente al serotipo G1P1A y genotipo [P8], originalmente obtenida de las heces fecales de un lactante de quince meses de edad con una diarrea leve provocada por rotavirus en diciembre de 1988. GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals ha implementado varios cambios en el proceso para la vacuna candidata 89-12 a fin de desarrollar una vacuna RVH liofilizada que contenga RIX4414 clonado de 89-12 en el pasaje 43, para administración oral después de su reconstitución con solución amortiguadora (*buffer*). Se administra en dos dosis orales en intervalos de al menos cuatro semanas y puede ser aplicada junto con otras vacunas. Está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y niños con historia previa de invaginación intestinal.

La vacuna fue estudiada en 63.225 niños sanos de once países de América Latina y Finlandia: 36.673 niños recibieron dos dosis de la vacuna contra rotavirus y 31.552 niños recibieron placebo a los dos y cuatro meses de edad. Los episodios de gastroenteritis severa fueron identificados gracias a un sistema de vigilancia activa y el grado de severidad fue calificado según la escala de Vesikari. La eficacia de la vacuna contra la gastroenteritis severa y contra la hospitalización debida a la infección por rotavirus fue del 85 % ($p < 0,01$ comparado con placebo) y alcanzó el 100 % de protección contra la gastroenteritis severa. La hospitalización por diarrea de cualquier causa se redujo en 42 %. Seis niños que habían recibido la vacuna y siete que habían recibido el placebo presentaron cuadros de invaginación intestinal, sin significancia estadística. El estudio demostró que dos dosis de la vacuna viva atenuada G1P[8] contra el rotavirus fueron altamente eficaces en la protección de los niños contra la gastroenteritis ocasionada por rotavirus, redujeron la tasa de gastroenteritis severa de cualquier causa y no se asociaron con un riesgo aumentado de intususcepción.

Estudios posaprobación de la vacuna monovalente en Colombia por Cotes Cantillo y colaboradores encontraron una significativa protección contra la hospitalización por rotavirus en el primer año de vida, sin embargo, se apreció una protección menor en los niños mayores de doce meses, resultado que necesita estudios adicionales para ser confirmado.

Pentavalente humana-bovina (wc3) vacuna contra el rotavirus reagrupada (Rotateq): (RV5)

La vacuna pentavalente contra el rotavirus es utilizada en EE. UU. desde el año 2006. Diferentes estudios previos a su licencia demostraron su eficacia para disminuir las hospitalizaciones y consultas en servicios de urgencias relacionadas con rotavirus, lo que fue corroborado por diferentes estudios de efectividad conducidos luego de su implementación. Está elaborada con virus vivos reordenados (humano-bovino) contra el rotavirus y se administra en tres dosis por vía oral. Cuatro de los virus reagrupados expresan las proteínas exteriores G1, G2, G3 y G4 de la cápside viral de los rotavirus parentales humanos correspondientes y la proteína de fijación VP7 del rotavirus parental bovino. El quinto virus reagrupado expresa la proteína de fusión P1AP [8] del rotavirus parental humano y la proteína G6 de la cápside viral del rotavirus parental bovino según los resultados de los estudios clínicos.

Vesikari *et al.* efectuaron un estudio fase III en EE. UU. y Finlandia que incluyó a 70.000 niños participantes. La mitad de los niños recibió tres dosis de la vacuna pentavalente y la otra mitad, tres dosis de placebo. Para la cohorte completa de 69.274 niños, las hospitalizaciones y visitas de urgencia por rotavirus disminuyeron en un 96 % y en un 93 % en los vacunados en comparación con el grupo placebo. Un total de 5.686 niños fue seguido para determinar eficacia de la vacuna. La protección reportada contra la gastroenteritis por rotavirus con cualquier grado de severidad fue del 74 % y contra la gastroenteritis grave, usando el puntaje clínico de Rennels, del 98 %. La reducción de las visitas médicas fue del 86 %.

La Academia Americana de Pediatría ha establecido recomendaciones para el uso de estas vacunas:

- Todos los niños deben recibir rutinariamente vacunación contra el rotavirus con tres dosis de RV5 administrada oralmente a los dos, cuatro y seis meses de edad o dos dosis de RV1 administrada oralmente a los dos y cuatro meses de edad.
- La primera dosis de la vacuna contra el rotavirus debe ser administrada de las seis a las catorce semanas con seis días de edad (la edad máxima para la aplicación es catorce semanas, seis días).
- Los niños mayores de quince semanas no deben recibir la primera vacuna.
- El intervalo mínimo entre dosis es de cuatro semanas.
- La edad máxima para terminar la vacunación es de ocho meses con cero días de edad.
- La serie idealmente debería ser completada con la misma vacuna con la que se inició, sin embargo, en situaciones excepcionales se puede utilizar la vacuna que esté disponible.
- La vacuna contra el rotavirus puede ser administrada junto con el esquema normal de vacunación.
- Los niños con enfermedad leve, transitoria o con bajo estado de fiebre pueden recibir la vacuna.
- Los niños prematuros pueden ser vacunados a las seis semanas de edad posnatal si están clínicamente estables con el mismo esquema y las mismas precauciones que se emplean en niños a término.
- Los niños que convivan con mujeres embarazadas o personas inmunocomprometidas pueden ser vacunados.
- La transmisión del virus vacunal a contactos no inmunizados no es para nada frecuente y el potencial peligro de transmisión debe ser ponderado frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus salvaje.
- La vacuna no debe ser administrada a niños que tengan una historia de alergia severa, por ejemplo, anafilaxia después de una dosis previa de la vacuna contra el rotavirus. Los niños con alergia al látex no deben recibir la vacuna monovalente. Cabe anotar que la vacuna pentavalente no tiene esta contraindicación.
- La inmunodeficiencia combinada severa y la invaginación intestinal son contraindicaciones para la aplicación de ambas vacunas.
- Las precauciones para la administración de las dosis de la vacuna contra el rotavirus incluyen inmunodeficiencia y enfermedad moderada o severa, incluyendo gastroenteritis, enfermedad crónica intestinal, espina bífida y extrofia vesical.

- La vacuna contra el rotavirus puede ser administrada en cualquier momento antes, simultáneamente o después de la administración de cualquier producto sanguíneo o producto que contenga anticuerpos.
- Si el niño vomita durante o después de la emisión de la vacuna, la dosis no debe ser repetida.
- Los niños que han tenido gastroenteritis por rotavirus deben recibir el esquema completo de inmunización de acuerdo a las recomendaciones para la edad.

Efectividad posaprobación

Estudios posvacunales efectuados en Colombia en 2010 mostraron que la tasa media de detección de rotavirus en muestras de materia fecal fue del 11,5 % y se estima que fue identificado en alrededor del 5 % de los casos de hospitalización por diarrea y en el 0,5 % del total de las hospitalizaciones como consecuencia de la notificación de este evento en cinco hospitales centinela donde se vigilan los casos de enfermedad diarreica aguda en los menores de cinco años, siguiendo el protocolo de la OMS. Colombia hace parte de la red global de vigilancia para rotavirus con seis instituciones centinela. De acuerdo con el informe de vigilancia emitido para el período de julio de 2010 a junio de 2011, Colombia presenta las tasas de identificación de rotavirus más baja de los países miembros.

Los estudios para la tesis de grado de Maestro en Salud Pública de Angel José Paternina revelan que la mortalidad por diarrea en el período posvacunal con la vacuna monovalente disminuyó un 50 % en los niños de entre uno y cinco años, corroborando la consistencia de los datos anteriores del Instituto Nacional de Salud. Asimismo, confirmaron que la vacuna monovalente ha sido efectiva para prevenir admisiones a los servicios de urgencias y diarrea severa si se aplica a la edad recomendada.

- La efectividad del esquema completo de dos dosis de la vacuna monovalente aplicado a la edad recomendada (menos de ocho meses de edad) para prevenir admisiones a urgencias por diarrea rotavírica fue del 52,7 % (IC 95 %, 1,5 % a 77,4 %; $p=0,030$).
- La efectividad de la vacuna monovalente contra rotavirus disminuye nueve meses después de aplicada.
- El aumento de coberturas de vacunación por departamentos se asocia con una mayor reducción de la tasa de mortalidad infantil en Colombia.
- Por cada incremento de un 1 % de la cobertura de vacunación contra el rotavirus, la tasa de mortalidad infantil por diarrea disminuye en los departamentos de Colombia en un 0,9 % (IC 95 %, 1,1 % a 1,6 %).

Otro estudio efectuado en cinco ciudades de Colombia encontró la efectividad de dos dosis de la vacuna antirrotavírica monovalente para prevenir la hospitalización por diarrea severa en un 68 % (intervalo de confianza de 95 %: 55 % al 77 %).

Para evaluar la eficacia de la RV1 en relación con la RV5, investigadores en cinco hospitales en Georgia y Connecticut reclutaron a 593 niños ingresados entre enero de 2010 a junio de 2011 con gastroenteritis aguda. La efectividad vacunal de la vacuna monovalente entre los niños que recibieron las dos dosis recomendadas fue del 91 %. Entre los niños que requirieron hospitalización, fue superior al 95 %. La eficacia disminuyó significativamente en los niños que recibieron una sola dosis, cayendo al 53 %. Entre los niños del grupo de RV5 y aquellos que recibieron una serie de dosis mixta, la efectividad de la vacuna fue del 92 % entre quienes habían recibido las tres dosis de RV5 y del 95 % entre aquellos que recibieron una serie mixta de dos dosis, que incluyó tanto RV1 y RV5. Entre todos los niños vacunados, los mayores de doce a 23 meses tenían una respuesta a las vacunas levemente mejor que la de aquellos de ocho a doce meses, lo que indica que el paso de unos pocos meses después de la inmunización puede reforzar la respuesta inmunológica a cualquiera de las vacunas. Los resultados del estudio confirmaron la eficacia de las vacunas RV1 y RV5, lo que justifica su uso y sustenta su uso continuado.

Tabla 1. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la vacunación contra el rotavirus. Adaptado de: Academia Americana de Pediatría, 2020.

	RV5 (RotaTeq) (Merck)	RV1 (Rotarix) (GlaxoSmithKline)
Número de dosis	3	2
Edad recomendada por dosis	2, 4 y 6 meses	2, 4 meses
Edad mínima para 1.ª dosis	6 semanas	6 semanas
Edad máxima 1.ª dosis	14 semanas, 6 días	14 semanas, y días
Mínimo intervalo entre dosis 4 semanas	4 semanas	
Edad máxima aplicación	8 meses, 0 días	8 meses, 0 días

Bibliografía

- Bishop RF. Natural history of human rotavirus infections. En: *Viral infections of the gastrointestinal tract*. Kapikian AZ, ed. 2nd Ed. New York (NY): Marcel Dekker; 1994. pp.131-168.
- Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29(16):3061-3066.
- Butz AM, Fosarelli P, Dick J, et al. Prevalence of rotavirus on high risk fomites in day care facilities. *Pediatrics*. 1993;92(2):202-205.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR12):1-13.
- Carvalho-Costa F, Volotao E, Santos de Assis R, et al. Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brasil, 2005-2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(Suppl1):S35-S41.
- Cheriant T, Wang S, Mantel C. Rotavirus vaccines in developing countries: The potential impact, implementation challenges, and remaining questions. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl1): A3-A6.
- Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, et al. Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):874-880.
- Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-2):1-25.
- Dennehy P. Rotavirus vaccine: an overview. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:198-208.
- De Vos B, Vesikari T, Linhares A, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(Suppl10):S179-S182.
- Fischer TK, Steinsland H, Valentiner-Branth P. Rotavirus particles can survive storage in ambient tropical temperatures for more than 2 months. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4763-4764.
- Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: Implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl1):S146-S159.
- Gentsch JR, Parashar UD, Glass RI. Impact of rotavirus vaccination: the importance of monitoring strains. *Future Microbiol*. 2009;4(10):1231-1234.
- Glass RI, Bresee JS, Turcios R, et al. Rotavirus vaccines: Targeting the developing world. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl1):S160-S166.
- Gómez J, Sordo ME, Gentile A. Epidemiologic patterns of diarrheal disease in Argentina: Estimation of rotavirus disease burden. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):843-850.
- Gómez J, Abate H, Costa Clemens S, et al. Vaccination for rotavirus gastroenteritis in Latin America. economic and health burden of the disease. Presentado en el 12th International Congress for Infectious Diseases; 2006 junio 15-18; Lisboa, Portugal. [Abstract 10.014.]
- Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(12):1099-1104.
- Hjelt K, Grauballe PC, Nielsen OH, et al. Rotavirus antibodies in the mother and her breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985;4(3):414-420.
- Lopez P, Caceres D, Lopez E. Enfermedad por rotavirus Características epidemiológicas, prevención y manejo. *Precop SCP*. 2009;6(2):45-55.
- Lopez P. Vacuna contra rotavirus. *Rev Gastrohnp*. 2006;8(1Supl1):52-55.

- Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: Systematic review and metaanalysis. *Rev Med Virol.* 2011;21(2):89-109.
- Matthijnsens J, Ciarlet M, Rahman M, et al. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol.* 2008;153(8):1621-1629.
- Midthun K, Greenberg HB, Hoshino Y, et al. Reassortant rotaviruses as potential live vaccine candidates. *J Virol.* 1985;53(3):949-954.
- Molto Y, Cortes J, De Oliveira LH, et al. Reduction of diarrhea-associated hospitalization among children < 5 years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1Suppl):S16-S20.
- Moon SS, Wang Y, Shane AL, et al. Inhibitory effect of breast milk on infectivity of live oral rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(10):919-923.
- Murphy T, Gargiullo P, Massoudi M, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344(8):564-72.
- O'Ryan M, Pérez-Schael I, Mamani N, et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: A prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(7):685-693.
- Parashar U, Gibson C, Bresee J, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):304-306.
- Parashar U, Hummelman E, Bresee J, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):565-572.
- Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis.* 2009;200(Suppl1):S9-S15.
- Gastañaduy PA, Curns AT, Parashar UD, et al. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the united states before and after implementation of infant rotavirus vaccination *JAMA.* 2013; 310(8):851-853.
- Patel M, Steele D, Gentsch J, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1Suppl):S1-S5.
- Patel MM, Lopez-Collada UR, Bulhoes MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brasil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-2292.
- Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1Suppl):S11-S15.
- Ruiz-Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez F, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):11-22.
- Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol.* 2004;78(19):10213-10220.
- Rheingans R, Constela D, Antil L, et al. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;21(4):205-216.
- Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception and rotavirus vaccines: What is the background risk? *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(4):364-365.
- Sáfadi Palazzi MA, Berezin EN, Munford V, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brasil. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(11):1019-1022.
- Tate JE, Patel MM, Steele AD, et al. Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9(4):395-407.

Tate Y, Cortese MM, Payme DC, et al. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States. Review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1Suppl):S56-S60.

Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):e103-108.

Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29(16):3061-3066.

Velazquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3Suppl):S54-S56.

Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1022-1028.

Vesikari T, Matson D, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (wc3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23-33.

Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: Randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9601):1757-1763.

Yen C, Armero Guardado J, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1Suppl):S6-S10.

VACUNAS CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

DAVID PRADO COHRS

El virus del papiloma humano (VPH) ha sido reconocido como la causa necesaria de cáncer cervical, el cuarto cáncer más común en mujeres y la cuarta causa de muerte por cáncer alrededor del mundo. En la última década, se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer anal y de cabeza y cuello relacionados con el VPH. Por lo menos doce tipos del VPH son capaces de inducir cáncer invasivo y dos de ellos, VPH 16 y VPH 18, se encuentran consistentemente asociados con, al menos, el 70 % de los casos a nivel mundial. La vacunación universal podría prevenir desde el 70 % hasta el 90 % de la enfermedad relacionada con el virus.

Etiología

Los VPH pertenecen a la familia *Papovaviridae*, una familia de virus pequeños, sin envoltura, con un genoma de ADN de doble cadena. Todos los tipos son divididos en dos grupos según sus propiedades carcinogénicas: de alto y bajo riesgo. Aunque cerca de 200 genotipos del VPH han sido identificados, sólo unos cuantos son responsables de la mayor parte de la carga de enfermedad. Doce son los tipos claramente asociados a cáncer: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Dentro de ellos, el VPH 16 y 18 sobresalen por su gran capacidad carcinogénica. Debe mencionarse que, aunque el VPH 6 y 11 son considerados de bajo riesgo, producen verrugas genitales, así como papilomatosis respiratoria recurrente y son una causa sobresaliente de morbilidad alrededor del mundo.

La biología molecular del ADN del VPH es compleja. Codifica seis proteínas tempranas, incluyendo tres proteínas reguladoras (E1, E2 y E4) y tres oncoproteínas (E5, E6 y E7). Otra región de la molécula de ADN codifica las dos proteínas estructurales que conforman la cápside del virus: L1 y L2. La replicación y transcripción son controladas por otra región.

La clasificación de los VPH es también compleja. De acuerdo con estudios recientes, de los 160 tipos asociados con el epitelio de la mucosa, 60 son categorizados dentro del género alfa-papilomavirus (alfa PV). A su vez, los alfa PV pueden ser clasificados en nueve grupos. Los grupos alfa-5 (VPH 23, 51, 69 y 82), alfa-6 (VPH 30, 53, 56 y 66), alfa-7 (VPH 18, 39, 45, 59, 68, 70, 85 y 97) y alfa-9 (VPH 16, 31, 33, 35, 52, 58 y 67) incluyen a la mayoría de los tipos oncogénicos de alto riesgo. Adicionalmente, el Comité de Nomenclatura de los Papilomavirus indica que cada tipo de VPH

puede ser clasificado en linajes filogenéticos con base en su distribución geográfica, patogenicidad, regulación de transcripción y respuesta inmunológica.

Epidemiología

La infección por VPH se reconoce como una de las principales causas de cáncer relacionadas con infección tanto en hombres como en mujeres. Los tipos de alto riesgo no sólo son responsables de virtualmente todos los cánceres cervicales, pero también de una cantidad variable de cánceres en las regiones anogenital (pene, ano, vagina y vulva) y orofaríngea (incluyendo cáncer de amígdala y lengua). El cáncer cervical representa un 80 % de los cánceres atribuibles al VPH.

La prevalencia global de infección se estima en alrededor de un 12 %. La mayoría de las infecciones (70-90 %) será transitoria y asintomática y se resolverá en un lapso de uno a dos años. Alrededor del mundo, el pico de infección ocurre en los menores de 25 años. En algunas regiones de África, América Central y Suramérica, un segundo pico discreto es observado. VPH 16 es el tipo oncogénico observado con más frecuencia.

En 2012, aproximadamente 4,5% (640.000) de los casos nuevos de cáncer fueron vinculados al VPH, lo que representó cerca del 30 % de los cánceres relacionados a infección alrededor del mundo y más de la mitad de los cánceres en mujeres atribuidos a infección. El cáncer cervical explicó el 80 % de los casos, con el VPH 16 como el genotipo más prevalente en todas las regiones. El VPH 16 se detecta más frecuentemente en casos de carcinoma de células escamosas que en casos de adenocarcinoma, mientras que los VPH 18 y 45 se encuentran con más frecuencia en los adenocarcinomas que en el cáncer de células escamosas.

Epidemiología en la Región de las Américas

Según el Centro de Información de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Catalán de Oncología (ICO), en su reporte del 2019, las Américas tiene una población estimada de 389,6 millones de mujeres mayores de quince en riesgo de desarrollar cáncer cervical. Las estimaciones actuales indican que cada año 71.689 mujeres son diagnosticadas con cáncer cervical y 34.170 fallecen como resultado de la enfermedad. El cáncer de cérvix es el sexto cáncer más frecuente en las mujeres de la región.

El grupo técnico asesor de la OPS enfatizó en su reunión de 2019 que, en la región de las Américas, el cáncer cervical es la cuarta causa de muerte por cáncer. Sin embargo, es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de once países (Belice, Bolivia, República Dominicana, El Salvador, Guyana, Haití, Honduras, Nicaragua, Paraguay, Surinam y Venezuela) y la segunda causa en doce países de la región (Brasil, Dominica, Ecuador, Granada, Guatemala, Jamaica, Panamá, Perú, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas y Trinidad y Tobago).

Características clínicas

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas. Las manifestaciones clínicas pueden consistir en verrugas anogenitales, papilomatosis respiratoria recurrente, lesiones precursoras de cáncer cervical (neoplasia intraepitelial cervical o NIC) y cánceres. Los cánceres pueden involucrar a cérvix, ano, vagina, vulva, pene y orofaringe.

En el caso del cérvix, la infección persistente por VPH puede generar NIC de grado moderado (2) o grave (3) o adenocarcinoma *in situ* (AIS), una lesión precancerosa que afecta las células glandulares del cuello uterino. Sin tratamiento, la probabilidad de que la NIC 2-3 progrese a cáncer de células escamosas o a un AIS es alta. El tiempo transcurrido entre la infección inicial y la aparición de cáncer cervical es de veinte años como promedio.

Medidas de control

La transmisión del VPH puede ser reducida con el uso de preservativos, pero no eliminada. Estudios recientes demuestran una reducción significativa de la infección en mujeres luego del inicio de la actividad sexual cuando sus parejas usaron preservativos correcta y consistentemente. En aquellos con vida sexual activa, una relación monogámica con una pareja no infectada es sin duda una buena estrategia de prevención.

Existen estrategias de prevención primaria, como la vacunación, y de prevención secundaria, como el tamizaje cervical por citología o pruebas específicas de VPH. Debe hacerse notar que la prevención secundaria no evita la infección, sino que es un recurso para evitar las consecuencias de la infección persistente. Varias organizaciones han recomendado que el tamizaje cervical inicie a la edad de 21 años. La citología (prueba de Papanicolaou) debería repetirse al menos cada tres años en las mujeres de 21 a 65 años. Se ha propuesto que este intervalo podría ser aumentado a cinco años si el tamizaje se efectúa con una combinación de citología y pruebas de detección de VPH. El uso de vacunas no elimina la necesidad de continuar con el tamizaje.

Vacunas

Tres vacunas contra el VPH están disponibles en varios lugares del mundo: una bivalente, una cuadrivalente y una nonavalente. La vacuna cuadrivalente (Gardasil, MSD) fue aprobada en 2006, la vacuna bivalente (Cervarix, GlaxoSmithKline) en 2007 y la vacuna nonavalente (Gardasil 9, MSD) en 2014. Las tres han mostrado ser altamente eficaces para prevenir la infección por VPH 16 y 18, responsables de aproximadamente un 70 % de los casos de cáncer cervical a nivel mundial, y las tres deben ser administradas, si posible, antes del inicio de la actividad sexual. Las vacunas previenen también las lesiones cervicales precancerosas. La vacuna cuadrivalente es

también altamente eficaz en la prevención de verrugas anogenitales, una enfermedad producida casi siempre por VPH 6 y 11. La vacuna nonavalente, la única disponible en EE. UU., proporciona protección adicional contra los tipos 31, 33, 45, 52, 58. Estudios efectuados durante el desarrollo clínico y la vigilancia posmercado han demostrado que las tres vacunas son seguras.

Características

Las tres vacunas son preparadas con la utilización de tecnología de ADN recombinante a partir de la proteína estructural L1 purificada, que se autoensambla para formar cascarones vacíos específicos para el tipo de VPH, llamados partículas parecidas al virus. Ninguna de las vacunas contiene productos vivos biológicos o ADN viral y, por lo tanto, no son infecciosas. No contienen preservantes ni antibióticos.

La vacuna bivalente es una suspensión para inyección intramuscular que contiene proteína viral purificada de VPH tipos 16 y 18. Es producida utilizando un sistema de expresión de baculovirus. Cada dosis de 0,5 mL contiene 20 µg de la proteína L1 del VPH 16 y del VPH 18, adsorbidas en un sistema adyuvante que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4'- monofosforil lípido A (AS04). Esta vacuna está indicada para uso en hombres y mujeres desde la edad de nueve años para la prevención de lesiones anogenitales premalignas que afectan cérvix, vulva, vagina y ano y para cánceres anales y cervicales causalmente relacionados con los tipos específicos de VPH.

La vacuna cuadrivalente es una suspensión para inyección intramuscular que contiene proteína viral purificada del VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Es producida usando un sustrato de levadura e incluye hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (AAHS, por su sigla en inglés) como adyuvante. Cada 0,5 mL contiene 20 µg de la proteína L1 del VPH 6, 40 µg de la proteína L1 del VPH 11, 40 µg de la proteína L1 del VPH 16 y 20 µg de la proteína L1 del VPH 18, adsorbidas en 225 µg del adyuvante. Esta vacuna está aprobada para su uso en hombres y mujeres desde los nueve años para la prevención de lesiones premalignas y cánceres que afecten cérvix, vulva, vagina y ano causados por tipos del VPH de alto riesgo y para la prevención de verrugas anogenitales relacionadas con tipos específicos del VPH.

La vacuna nonavalente es una suspensión para inyección intramuscular que contiene proteína viral purificada de nueve tipos de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Al igual que la vacuna cuadrivalente, la nonavalente es producida usando un sustrato de levadura e incluye el mismo adyuvante. Cada dosis de 0,5 mL contiene 30 µg de proteína L1 del VPH 6, 40 µg de proteína L1 del VPH 11, 60 µg de proteína L1 del VPH 16, 40 µg de proteína L1 del VPH 18, 20 µg de proteína L1 del VPH 31, 20 µg de proteína L1 del VPH 33, 20 µg de proteína L1 del VPH 45, 20 µg de proteína L1 del VPH 52 y 20 µg de proteína L1 del VPH 58, adsorbidas en 500 µg de AAHS. Esta vacuna está indicada para uso en hombres y mujeres a partir de los nueve años para la prevención de lesiones premalignas y cánceres que afecten cérvix, vulva, vagina y ano causados por tipos de VPH de alto riesgo y para la prevención de verrugas

anogenitales causalmente relacionadas con tipos específicos de VPH. La vacuna está indicada en la actualidad en EE. UU. para la prevención de cáncer orofaríngeo y de cabeza y cuello relacionados con tipos específicos del VPH.

Utilización en América Latina

Para junio del 2019, 40 países y territorios de la región de las Américas habían introducido la vacuna contra el VPH en sus programas nacionales de inmunización. Esto indica que el 89,6 % de las niñas en la región vive en países donde la vacuna ha sido ya introducida en el esquema nacional. La vacuna más utilizada es la cuadrivalente (31/40), seguida de la bivalente (7/40). Sólo dos países han utilizado la nonavalente. Ocho países reportan vacunar tanto hombres como mujeres: Antigua, Argentina, Barbados, Bermuda, Brasil, Canadá, Panamá y los Estados Unidos. El fondo rotatorio de la OPS ofrece las vacunas bivalente y cuadrivalente. Debido a que ha habido problemas de abastecimiento, la OPS indica que aquellos países con programas para hombres y mujeres deberán priorizar la vacunación de las niñas, con la meta de alcanzar una cobertura superior del 80 %. Esto induciría inmunidad de rebaño y protegería tanto a las niñas como a los niños.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Inmunogenicidad

Luego de la administración de tres dosis, las tres formulaciones vacunales han mostrado alta inmunogenicidad, obteniendo los títulos más altos de anticuerpos en las niñas de nueve a quince años. Luego de la aprobación y comercialización inicial del esquema de tres dosis, se aprobó el esquema de dos dosis fundamentado en la demostración de no inferioridad de la respuesta, cuando fue comparada con la respuesta de mujeres jóvenes en quienes la eficacia había sido demostrada. De igual manera, se ha demostrado una respuesta intensa en hombres jóvenes luego de la administración. Una satisfactoria memoria inmune ha sido documentada con la administración de la dosis de reto luego de haber completado los esquemas.

La inmunogenicidad de las vacunas bivalente y cuadrivalente fue evaluada en un estudio clínico comparativo. Luego de 60 meses de seguimiento, los títulos geométricos de anticuerpos fueron consistentemente más altos en quienes recibieron la vacuna bivalente, para todos los grupos de edad, tanto para el VPH tipo 16 como para el tipo 18. En fechas recientes, se publicó el seguimiento a siete años de otro estudio comparativo efectuado en niñas de doce a quince años al momento de la vacunación. En esta publicación se estimó que los títulos generados por la vacuna bivalente se mantendrían tres a cuatro veces más altos que los proyectados para la cuadrivalente a largo plazo. Es fundamental notar que la relevancia de estos hallazgos no es clara, puesto que no se ha definido un correlato de protección.

Estudios controlados han comparado tres dosis de la vacuna nonavalente con tres dosis de la cuadrivalente tanto en mujeres de dieciséis a 26 años como en niñas de nueve a quince años. En niñas no hubo diferencias significativas y no inferioridad en títulos de anticuerpos para los tipos de VPH incluidos en ambas vacunas a los siete meses de seguimiento. Como era de esperarse, la vacuna nonavalente indujo niveles de anticuerpos sustancialmente más altos para los tipos no incluidos en la cuadrivalente. Una tasa de seroconversión del 100 % para los tipos 6, 11, 16 y 18 fue observada en ambos grupos a los siete meses. En mujeres de dieciséis a 26 años, la vacuna cuadrivalente produjo títulos más altos para el VPH 11, pero la nonavalente no fue inferior, mientras que la nonavalente resultó en títulos más altos para el VPH 18.

Eficacia

Las vacunas son muy eficaces para prevenir las lesiones NIC 2 y 3 asociadas a tipos vacunales. La vacuna bivalente y, en menor grado, la vacuna cuadrivalente muestran protección parcial contra los tipos de VPH no incluidos en la vacuna, un fenómeno al que se llama protección cruzada. La eficacia ha sido mayor en mujeres sin exposición previa al virus que en la población infectada con anterioridad.

No se reconoce en las vacunas un efecto terapéutico. Las vacunas cuentan con estudios satisfactorios que respaldan su efecto en la prevención de cáncer vaginal, vulvar y anal. Adicionalmente, la vacuna cuadrivalente mostró su eficacia en la prevención de verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres, induciendo inmunidad de rebaño en los hombres no vacunados luego de la vacunación masiva en las mujeres. La vacuna bivalente no contiene en su formulación los tipos virales responsables de la formación de verrugas genitales. Los estudios que condujeron a la aprobación de la vacuna nonavalente encontraron que es casi 100 % eficaz en la prevención de las enfermedades cervicales, de vulva y de vagina causadas por los cinco tipos adicionales a los que se dirige.

Un área de constante interés ha sido la eficacia independiente del tipo de VPH encontrado en la lesión. La eficacia para la NIC 2 independiente del tipo en las cohortes sin exposición previa a VPH se ha reportado en un 43 % para la vacuna cuadrivalente y en un 65 % para la bivalente. La vacuna nonavalente y la bivalente han sido descritas como equivalentes en eficacia contra la NIC 2 independiente del tipo. Para las lesiones de NIC 3, la eficacia reportada al finalizar los estudios de fase III fue del 43 % y el 93 % para la vacuna cuadrivalente y bivalente, respectivamente.

La duración de la protección documentada a la fecha es de al menos diez años para las vacunas bivalente y cuadrivalente y de al menos seis años para la vacuna nonavalente. Modelos matemáticos basados en niveles de anticuerpos pronostican una protección mucho más prolongada, al menos para la vacuna bivalente.

Efectividad

La evidencia sugiere que las tres vacunas aprobadas poseen una efectividad relativamente similar para prevenir el cáncer cervical. En relación con el impacto de los programas a nivel poblacional, hay evidencia de reducción de anomalías cervicales y de prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo en mujeres jóvenes. Los programas de vacunación son también efectivos para reducir la incidencia de verrugas genitales.

La vacuna cuadrivalente proporciona un alto nivel de protección en hombres y mujeres, además de prevención de lesiones anogenitales precancerosas en hombres susceptibles de dieciséis a 26 años. La introducción de la vacuna fue seguida rápidamente por una caída en la prevalencia de verrugas genitales. En un estudio no hubo diferencia significativa en la incidencia de verrugas relacionadas con el VPH tipo 6 y el tipo 11 en las cohortes vacunadas con vacunas nonavalente y cuadrivalente. Hay alguna evidencia contradictoria que sugiere que la vacuna bivalente podría proporcionar algún nivel de protección cruzada para verrugas y que este nivel se esperaría menor al alcanzado por la protección directa conferida por la vacuna cuadrivalente.

La vacunación de hombres con la vacuna cuadrivalente induce niveles de anticuerpos en la cavidad oral que se correlacionan con los niveles circulantes. Una efectividad estimada en 93,3 % contra infección oral por el VPH tipo 16 y tipo 18 fue reportada luego de cuatro años de vacunación con la vacuna bivalente.

Dos publicaciones muy recientes (2019) apoyan la importancia de la protección cruzada para permitir que la vacuna bivalente obtenga resultados muy positivos. La primera reporta la prevalencia de enfermedad cervical a la edad de veinte años en niñas que fueron vacunadas a los doce y trece años en Escocia. La efectividad vacunal fue del 86 % (75-92 %) contra las NIC de grado 3 o superior. Los autores enfatizan el valor de la protección cruzada, así como también, el de la inmunidad de rebaño. El concepto fue apoyado por una segunda publicación, que se basó en el análisis conjunto de los estudios efectuados en Costa Rica y el estudio PATRICIA, el principal estudio llevado a cabo durante el desarrollo de la vacuna, en el que los autores concluyeron que la protección cruzada puede parcialmente explicar la alta eficacia contra las NIC 3+.

Un modelo muy recientemente publicado, realizado utilizando las recomendaciones y datos actuales de la vacuna nonavalente en EE. UU., predijo que en los próximos 100 años la vacunación prevendría 32 millones de diagnósticos de verrugas anogenitales, 13 millones de casos de NIC2/3, 653.000 casos de cáncer cervical y 769.000 casos de cáncer no-cervical asociado al VPH. Estos números corresponden a una reducción de un 82 %, 80 %, 59 % y 39 %, respectivamente. Por otro lado, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés), publicaron un análisis de los cánceres atribuibles al VPH en EE. UU. del 2012 al 2016, documentando que el 92 % de los cánceres están incluidos en la formulación de la vacuna nonavalente haciéndolos potencialmente prevenibles. Este porcentaje es mayor que el reportado previamente, aumento que es en parte explicado por el envejecimiento de la población y el aumento de cánceres anales, vulvares y orofaríngeos.

Seguridad y precauciones

El Comité Asesor Global en Seguridad de las Vacunas de la OMS evalúa rutinariamente la evidencia de la seguridad de las vacunas contra el VPH en múltiples países. Basándose en la evidencia disponible, el comité no ha detectado eventos que generen preocupación con relación al uso de estas vacunas luego de 270 millones de dosis distribuidas. En EE. UU., los CDC monitorean la seguridad a través de varios sistemas. De junio de 2006 a diciembre de 2017, más de 100 millones de dosis de vacunas contra el VPH habían sido administradas en ese país, incluyendo 28 millones de la vacuna nonavalente, y no se habían generado motivos de preocupación.

Los efectos más comunes incluyen dolor en el sitio de inyección y fiebre. Reacciones sistémicas menos comunes son leves e incluyen cefalea, mareos, mialgias, artralgias, náusea, vómitos y dolor abdominal. Los estudios a la fecha no han mostrado asociación entre la vacunación contra el VPH y enfermedades autoinmunes, síndrome de dolor regional complejo o síndrome de taquicardia postural ortostática. Los datos tampoco muestran un riesgo aumentado de síndrome de Guillain-Barré o parálisis de Bell. La vacunación debe ser diferida en personas con enfermedades moderadas o severas y las vacunas no se recomiendan durante el embarazo, aunque no se considera necesario hacer pruebas de embarazo antes de la vacunación.

La única contraindicación verdadera es una reacción alérgica severa (anafilaxia) luego de una dosis previa o a uno de los componentes de las vacunas, incluyendo levaduras. De acuerdo con el Comité Asesor Global de Seguridad en Vacunas de la OMS, el riesgo de anafilaxia es de aproximadamente 1,7 casos por millón de dosis.

El síncope posvacunación ha sido reportado más comúnmente luego de la vacunación en adolescentes, incluyendo la administración de Tdap, VPH y la vacuna contra el meningococo conjugada, aunque no es claro si es secundario a las vacunas *per se*. Por esta razón, se ha recomendado que los niños reciban las vacunas sentados o recostados y que permanezcan en esa posición por quince minutos luego de ser inmunizados.

Esquema de vacunación

Todos los adolescentes, hombres y mujeres idealmente deberían ser vacunados. Desde el punto de vista de salud pública, los gobiernos pueden decidir priorizar la vacunación en las mujeres dada la carga de enfermedad del VPH en el género femenino. A finales de 2019, la OMS hizo el llamado a los países que están vacunando niños de suspender su vacunación hasta que todas las niñas que necesitan las vacunas las puedan obtener. Las recomendaciones a continuación se encuentran alineadas a las de varias instituciones, incluyendo la OMS y los CDC, y son aplicables a las tres vacunas, aunque las aprobaciones locales en diferentes países deben ser consideradas.

Nueve a catorce años de edad

- Los estudios de respuesta inmune han mostrado que dos dosis de la vacuna contra el VPH, administradas con un intervalo de seis meses en niños/as de nueve a catorce años proporciona una protección tan buena —o mejor— que la proporcionada por tres dosis en adolescentes mayores y adultos jóvenes.
- El esquema de dos dosis está recomendado para aquellos que reciben la primera dosis antes de cumplir los quince años, aunque la segunda dosis sea administrada luego de este límite de edad. La segunda dosis debe ser dada entre seis a doce meses luego de la primera.
- El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis son cinco meses. Si fuera menor, una tercera dosis debe ser aplicada al menos cinco meses después de la primera y al menos doce semanas después de la segunda.
- Si el esquema fuera interrumpido, las dosis de la vacuna no deben ser repetidas (no hay intervalo máximo).

Mayores de 15 años

- Los CDC recomiendan la vacunación de los quince a 26 años.
- Los CDC recomiendan la vacunación rutinaria hasta los 26 años. Sin embargo, los adultos de 27 a 45 años pueden decidir recibir la vacuna luego de conversarlo con su médico si no fueron apropiadamente vacunados en el pasado.
- El esquema de tres dosis se recomienda para quienes hayan cumplido quince años al momento de la primera dosis y para ciertas condiciones de inmunocompromiso (infección por VIH, cáncer, trasplante, enfermedad autoinmune y medicamentos inmunosupresores). En este esquema, la segunda dosis debe administrarse uno a dos meses luego de la primera y, la tercera, luego de seis meses de la primera.
- No hay intervalos máximos entre dosis y los intervalos mínimos son cuatro semanas entre la primera y la segunda dosis, doce semanas entre la segunda y la tercera y cinco meses entre la primera y la tercera.
- Aunque se cuenta con datos prometedores para esquemas vacunales de una sola dosis y, aunque varios estudios están siendo llevados a cabo para todas las formulaciones, **los datos son insuficientes para recomendar una dosis única en este momento**. De demostrar su utilidad, el esquema haría un impacto sobresaliente desde el punto de vista de salud pública.

Intercambiabilidad de vacunas

De acuerdo con los CDC, cualquier vacuna aprobada contra el VPH puede ser usada para completar la serie de vacunas con el mismo esquema y los mismos intervalos recomendados. Las personas vacunadas con cualquiera de las tres formulaciones deben ser consideradas adecuadamente vacunadas si se siguieron los esquemas indicados y no hay recomendaciones de vacunación adicional.

El esquema de vacunación mixto de Quebec, Canadá, ofrecerá datos importantes relacionados con el uso secuencial. El nuevo esquema es aplicable para hombres y mujeres con la administración de una dosis de nonavalente inicial, seguida de una dosis de bivalente seis meses después. La estrategia permitirá al gobierno de Quebec ahorros de hasta tres millones de dólares, útiles para extender el programa de vacunación en varones.

Conclusiones

Los virus del papiloma humano se han asociado a una variedad de cánceres, incluyendo el cáncer de cérvix, vulva, vagina, pene, ano, recto y orofaringe. Debido a que cerca del 80 % de todos los cánceres asociados al VPH ocurren en el cérvix, la mayor parte de los estudios epidemiológicos y de prevención se han centrado en la enfermedad cervical. La carga de enfermedad global es notable y, en 23 países de la Región de las Américas, el cáncer de cérvix es la primera o la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. La prevención es crucial y existen tres vacunas inmunogénicas, eficaces y seguras disponibles en la actualidad que deben ser aplicadas siguiendo las recomendaciones vigentes.

Bibliografía

Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human papillomavirus and related diseases in Americas. Summary Report [Internet]. Barcelona: ICO/IARCInformation Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre; 2019; [Consultado el 5 de marzo del 2021]. 157p. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XXM.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. HPV home. HPV for health care professionals [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine schedule and dosing; [Consultado el 5 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/schedules-recommendations.html>

Godi A, Panwar K, Haque M, et al. Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV types 7 years following immunization with either Cervarix or Gardasil vaccine. *Vaccine*. 2019;37(18):2455-2462.

Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146:196–204.

Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the united states. *Ann Intern Med*. 2020;172:22-29.

Liu A. HPV: injecting truth into the vaccine and making effective recommendations. *Pediatr Ann*. 2020;49(6):e244-e247.

Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:l1161

Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, et al. Human papillomavirus-attributable cancers — United States, 2012–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(33):724–728.

Serrano B, Brotons M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14-26.

World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(19):241-268.

CAPÍTULO 13

VACUNAS ANTI *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

MIGUEL W. TREGNAGHI

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) es un cocobacilo gramnegativo, capsulado y aeróbico que se puede desarrollar también como anaeróbico facultativo, cuyo único huésped conocido es el ser humano. Este patógeno amerita mayor consideración en pediatría, ya que es causa de infecciones bacterianas graves, particularmente en los menores de cinco años que no fueron inmunizados.

Haemophilus influenzae capsulados tienen una cápsula que está constituida por polisacáridos, cuya composición permite la identificación y clasificación del microorganismo en seis serotipos: a, b, c, d, e y f, entre ellos, el b es el productor del 90 % de las patologías invasoras. Estudios de la actividad metabólica de *Haemophilus influenzae* tipo b han permitido su clasificación en ocho biotipos (I a VIII), de los cuales el I es el aislado con mayor frecuencia.

Factores de virulencia

Cápsula de polirribosil ribitol fosfato (PRP, por su sigla en inglés): esta estructura desempeña, junto con los componentes de la membrana externa, una función primordial en la adherencia al moco y a las células cilíndricas no ciliadas, en la penetración a través de los espacios intercelulares y en la resistencia a la actividad del complemento y a la fagocitosis por polimorfonucleares (PMN), lo que le permite multiplicarse libremente en serosas y espacio vascular.

Lipooligosacáridos (endotoxinas): son semejantes a los lipopolisacáridos (endotoxinas) de otros gramnegativos, ya que tienen en común actividades biológicas, como la activación directa o indirecta de gran parte de los sistemas de ampliación de las respuestas inflamatorias inespecíficas, así como las inmunitarias.

Proteínas de la membrana externa: están estrechamente ligadas a los demás componentes de la pared bacteriana. Su importancia en términos de una probable participación patogénica está en estudio, sin embargo, su identificación específica ha permitido su uso en importantes estudios epidemiológicos.

Enzimas (betalactamasas, proteasas, etc.): se han identificado enzimas, como las betalactamasas, que determinan su resistencia a la ampicilina y acetiltransferasa, lo que explica su resistencia al cloranfenicol. También produce proteasa de IgA capaz de destruir la IgA secretoria de la superficie de los epitelios.

Adhesinas (fimbrias filamentosas): son componentes característicos de las fimbrias filamentosas (pili) que facilitan la adherencia *in vitro* a las células epiteliales.

En el inicio de la infección la reacción inflamatoria está ausente, razón por la que su comienzo se manifiesta con escasos síntomas clínicos. Esta falta de reacción inflamatoria está dada fundamentalmente por la dificultad inicial del sistema inmunitario para reconocer al Hib como un elemento extraño, debido a que el PRP presenta alguna similitud estructural con el RNA humano, a lo que debe sumarse el escaso desarrollo del sistema inmunitario de los lactantes. El sistema reticuloendotelial (SER) es fundamental para la eliminación de las bacterias durante la infección. El organismo humano produce una serie de respuestas destinadas, por un lado, a erradicar al agente y, por el otro, a iniciar la reparación hística, denominadas respuestas de fase aguda. Se han identificado a varios mediadores peptídicos, llamados citocinas, que se encargan de inducir estas respuestas y que actúan en forma conjunta con ellas. Son cuatro las proteínas humores que desempeñan una función primordial: 1. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); 2. Interleucina 1- β (IL-1- β); 3. Interleucina 6 (IL-6); y 4. Interferón gamma (IFN- γ).

Cuadros clínicos

En la superficie o las mucosas, donde el Hib tiene una participación relativa, a diferencia de *Haemophilus influenzae* no capsulado, cuya implicación sí se ha observado en un grado importante, sobre todo en la otitis media aguda (OMA) o en la sinusitis.

Las formas invasoras o graves que comprenden a todo cuadro clínico en el que se aísle el Hib de sitios no comunicados con el exterior, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR), pleural, pericárdico o articular, entre otros, suponen el acceso del agente por vía hematógena.

Meningitis aguda

Antes de la vacuna, el Hib era el agente causal más común de la meningitis aguda entre los niños menores de cinco años en condiciones no epidémicas, causando entre un 50 % y un 65 % de las meningitis agudas. Es una patología con una mortalidad que oscila del 2 % al 5 %, pudiendo presentar secuelas auditivas y

neurológicas en un 15 % a un 30 % de los casos. Desde el punto de vista clínico, la meningitis producida por Hib no puede distinguirse clínicamente de las causadas por *N. meningitidis* o por *S. pneumoniae*. La meningitis por Hib puede concurrir con otras infecciones por Hib que producen neumonía, celulitis y osteoartritis, entre otros.

Neumonía

Se desconoce la incidencia real de la neumonía producida por Hib, pero se considera que en la era prevacunal compartía el primer lugar entre las causas bacterianas en el niño menor con *S. pneumoniae*. Generalmente es un invasor secundario de una infección viral previa. El Hib llega al alvéolo pulmonar por vía canalicular y puede afectar la pleura en forma directa desde un foco vecino, o bien puede hacerse bacteriémico y afectarla de manera secundaria, al igual que a otras serosas, como las meninges, las articulaciones, el pericardio y el peritoneo, entre otras.

En el comienzo de los síntomas, suele manifestarse con un alza térmica súbita, aunada a un rápido deterioro del estado general. Si bien esta neumonía es indistinguible de las causadas por otras bacterias y virus, por lo común no genera signos de hiperinsuflación pulmonar, o éstos son mínimos, y la gravedad no depende de la insuficiencia respiratoria, sino del deterioro general del paciente. A menudo hay compromiso pleural, que suele ser mínimo, aunque pueden observarse derrames de mayor magnitud. No obstante, el deterioro pleural no se relaciona con sombras parenquimatosas y solo se observan con baja frecuencia abscesos, neumatocelos o deterioro parenquimatoso extenso. Siempre es imperioso evaluar el estado de conciencia y los signos neurológicos del lactante, ya que cualquier alteración hace perentorio efectuar una punción lumbar. La neumonía sigue siendo un problema de diagnóstico microbiológico, salvo que se pueda demostrar durante la bacteriemia o en el aislamiento pleural.

Epiglotitis

Esta forma de presentación es rara en los países latinoamericanos, pero frecuente en los anglosajones, donde ocupa el segundo lugar de todas las formas de presentación de esta infección. Es más frecuente en quienes presentan genotipo eritrocitario NNSS y también se ha correlacionado con una mayor prevalencia del biotipo II de Hib. Suele afectar a los niños mayores de dos años y es de notable gravedad, con comienzo agudo, caracterizado por fiebre alta, síntomas de obstrucción de vías respiratorias superiores, disfagia, babeo, gran postración y rápido avance; el niño se rehúsa a permanecer acostado. Puede producirse la muerte por obstrucción respiratoria no corregida, por paro cardiorrespiratorio a causa de maniobras deficientes para observar la epiglotis, que aparece roja y edematosa, o por choque séptico. El diagnóstico se realiza por medio de radiografía lateral del cuello, en la que es posible observar la obstrucción.

Celulitis

El Hib es el principal agente implicado en la celulitis sin puerta de entrada observada en los menores de cinco años. Se manifiesta por inflamación con enrojecimiento que evoluciona a púrpura o violáceo y que es poco doloroso, de instalación aguda y febril y de rápido avance. La inflamación se localiza más en la cara, sobre todo en mejillas o párpados y, en ocasiones, en otros lugares. Se desconoce la razón de la predisposición a la circunscripción facial, pero se ha postulado la posibilidad de que la infección primaria sea de proximidad, como la otitis media o la epiglotitis y, desde allí, avance por la vía linfática para afectar los tejidos de la cara, ya que a menudo se relaciona con otitis homolateral o epiglotitis. También se acepta que, al colonizar la faringe, el Hib penetraría por los espacios intercelulares hacia la vía linfática para llegar también por ella al tejido celular subcutáneo de la cara.

Cuando afecta la región de la órbita, suele atacar los párpados, de modo que es más bien periorbitaria, situada por delante del tabique orbitario, que es una delgada aponeurosis (fascia) que separa la órbita. En algunos casos puede estar afectada la órbita, lo que equivale a una celulitis orbitaria verdadera y es una complicación de una etmoiditis. Las celulitis periorbitaria y orbitaria presentan cuadros clínicos y conductas terapéuticas distintas, lo que obliga a hacer una correcta diferenciación.

Osteoartritis

Afecta fundamentalmente la metáfisis ósea y las articulaciones, sobre todo en lactantes menores. Las estadísticas la hacen parecer poco frecuente en los países de América Latina, pero eso se debe al subdiagnóstico ocasionado por normas incorrectas de pesquisa etiológica. Cuando aparece relacionada con otras localizaciones graves, como la meningitis con deterioro sensorial grave, puede pasar inadvertida por la falta de vigilancia del aparato locomotor en un niño en estas condiciones, lo que implica grave riesgo de deterioro funcional articular.

Septicemia sin foco

Con frecuencia, la infección no presenta foco, y el cuadro consiste en fiebre, con escasa repercusión en el estado general y con desarrollo de Hib en el hemocultivo. Este cuadro se denomina bacteriemia sin foco, siendo el segundo agente causal luego del *S. pneumoniae*, antes de la introducción de las vacunas.

Pericarditis

Antes de la introducción de las vacunas se consideraba al Hib como el causante del 15 % del total de las pericarditis bacterianas observadas en las edades pediátricas. Afecta principalmente a los niños de dos a cuatro años que a menudo han padecido una infección de las vías respiratorias. La fiebre, insuficiencia respiratoria y taquicardia son síntomas constantes.

Portación

En la etapa prevacunal, los niños menores de cinco años eran los reservorios del Hib, con tasas de colonización nasofaríngea del 3 % al 9 %.

Epidemiología

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) era una importante causa de enfermedad bacteriana invasora en niños en la era prevacunal. Muchas publicaciones muestran un incremento importante de la incidencia de infecciones por Hib desde 1930, especialmente a partir del decenio de 1960-1969. En 1971, Michaels comunicó que desde 1945 se produjo un alza de diez veces en la frecuencia de las internaciones por meningitis causadas por Hib en el Children's Hospital de Pittsburgh, mientras que el total de internaciones por otras causas aumentó menos de dos veces en el mismo período. Así también, Turk y May observaron los mismos incrementos de estas enfermedades en múltiples hospitales de EE. UU. Se estima que, en los inicios de la década de los 90, cada año 8,1 millones de niños menores de cinco años presentaban enfermedad invasora que producían 386.000 muertes. Al año 2008, con la inclusión de la vacunación rutinaria en los calendarios de 136 estados, las muertes en los menores de cinco años por enfermedad invasora habían disminuido globalmente a 203.000.

Prevención

Actualmente la vacunación es la medida más eficaz para prevenir las enfermedades graves por Hib. El uso generalizado de las vacunas conjugadas contra el Hib ha demostrado una gran eficacia, mayor de la esperada, no solo haciendo prácticamente desaparecer la enfermedad invasora por Hib, sino que reduciendo, también, de forma drástica, el número de portadores nasofaríngeos de este agente (efecto rebaño), lo que condujo al descenso de la transmisión de la enfermedad a los no vacunados y lactantes pequeños con vacunación incompleta.

Quimioprofilaxis

Está indicada en todos los contactos de casos de enfermedad invasora por Hib porque tienen riesgo incrementado de padecer la enfermedad. En esta situación, los niños menores de cuatro años o aquellos con factores individuales de riesgo deben recibir quimioprofilaxis con rifampicina. La rifampicina se administrará a dosis de 20 mg/kg, una vez al día por cuatro días (dosis máxima: 600 mg). En los menores de un mes, la dosis será de 10 mg/kg y, en los adultos, 600 mg por dosis. La profilaxis también se puede realizar con ceftriaxona IM.

Vacunas

La primera vacuna, constituida por polisacárido capsular (PRP) purificado demostró ser eficaz para prevenir la meningitis en niños finlandeses mayores de dos años. El problema de esta vacuna de polisacáridos es que solo genera una respuesta T independiente. Actualmente, se han desarrollado nuevas vacunas conjugadas, en las que el PRP se ha unido mediante un enlace covalente a una proteína de transporte para ampliar la respuesta inmunitaria en pacientes menores y dar una protección adecuada desde las primeras semanas de vida. La conjugación del polisacárido con una proteína transportadora tiene como finalidad transformar un antígeno T independiente (PRP) en un antígeno T dependiente (PRP conjugado a proteína).

PRP (polisacárido capsular polirribosil ribitol fosfato) conjugado con:

- Toxoide tetánico (PRP-T)
- Complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP)
- Toxina diftérica atóxica (PRP-CRM197)

El Reino Unido y Holanda en 1992 y 1993, respectivamente, fueron los primeros países europeos que incorporaron vacunas conjugadas contra Hib en su calendario vacunal. Los primeros países de América Latina en incorporar vacunas contra Hib fueron Uruguay en 1994, Chile en 1996 y Argentina en 1998. La OMS recomendó su incorporación global en 1997.

A fines del año 2014, la vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b fue incluida en los calendarios de 192 países, lográndose una cobertura global con tres dosis del 64 %, pero con diferencias importantes entre las regiones. Las Américas tienen un 90 % de cobertura, mientras que en las regiones del Pacífico Occidental y el Sudeste Asiático es solo del 25 % y el 56 %, respectivamente.

Dosis

Actualmente se recomiendan las siguientes dosis de la vacuna anti-Hib según edades:

- Primera dosis: dos meses de edad.
- Segunda dosis: cuatro meses de edad.
- Tercera dosis: seis meses de edad.
- Dosis final/de refuerzo: doce a dieciocho meses de edad.
- Comienzo entre los seis a doce meses: dos dosis con refuerzo entre los quince a dieciocho meses.

- Comienzo de doce a catorce meses: una dosis y refuerzo a las cuatro a ocho semanas.
- Comienzo desde los quince meses de edad: una sola dosis.

Esquema 2 + 1 vs. 3 + 1: aunque se observa una importante heterogeneidad en el calendario de vacunación de los países, la pauta más extendida es la que comprende tres dosis en el primer año, con la administración de una dosis de recuerdo entre los doce y 24 meses de edad (pauta 3+1). Diez países disponen de la pauta 2+1, en ocho de ellos la primovacunación es a los tres y cinco meses y en los otros dos a los dos y cuatro meses, con el refuerzo a los once meses de edad. Son concluyentes los datos epidemiológicos de aquellos países que desde hace varios años disponen de estos esquemas de vacunación 2+1, como Islandia, Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia, Italia.

La vacuna anti-Hib puede administrarse mediante vacunas combinadas: pentavalente (DTPa-VPI-Hib o DTP-HepB-Hib), tetravalente (DTP-Hib) o hexavalente (DTPaVPI-Hib-HB). Se considera necesaria la administración de una dosis de refuerzo entre los quince y los dieciocho meses, independientemente de que hayan sido utilizadas vacunas combinadas con *pertussis* de células enteras o acelulares en el esquema de inmunización primaria. La mayor parte de las personas mayores de cinco años de edad no necesitan la vacuna contra Hib, sin embargo, se recomienda la vacunación de aquellas personas que padezcan de anemia de células falciformes o que tengan un sistema inmunológico comprometido debido a VIH o sida u otras enfermedades que afectan el sistema inmune, tratamiento con medicamentos como esteroides durante un período prolongado, tratamientos para el cáncer con rayos X o medicamentos, transplantes de médula ósea u órganos y lesiones en el bazo o ausencia de este.

Si bien el principal serotipo patógeno es el b, se ha observado un discreto reemplazo de este serotipo por otras cepas, especialmente del tipo a y un aumento de cepas no capsuladas, especialmente en infecciones respiratorias. A pesar de ello, la vacuna ha llevado casi a la desaparición de la enfermedad invasora por este microorganismo. Su eficacia ha demostrado ser superior a la esperada durante el desarrollo de la vacuna (mayor del 95 %).

Infecciones invasoras en niños vacunados

En el último año prevacunal en Reino Unido, 1991, se produjeron 907 casos de enfermedad invasora por Hib, de ellos 802 (88,4 %) fueron en niños de cuatro años o menores. En 1998, seis años después de la introducción de la vacuna, se documentaron 38 casos, 22 de ellos (57,8 %) fueron en niños de cuatro años o menores. Sin embargo, en el 2001, ocurrieron 144 casos (62,5 % en niños) y 266 en 2002, nuevamente un aumento considerable, aunque inferior a la incidencia prevacunal. El aumento de casos en los niños británicos vacunados fueron relacionados con la introducción de la vacuna acelular *pertussis* combinada (DTPa-Hib).

El resurgimiento de infecciones por Hib también se ha observado en países que utilizaron vacunas *pertussis* de células enteras, como Holanda, España y Chile, que aplicaban el esquema de solamente tres dosis en los primeros seis meses de vida, por lo que, en 2006, incorporaron una dosis de refuerzo a los dieciocho meses. En Alemania, se evaluó que la eficacia de las vacunas hexavalentes (DTPa/ hepatitis B –/ IPV–/Hib) fue del 90,4 % para la serie primaria y del 100 % para una serie primaria completa con un refuerzo. La efectividad de un esquema de DTPa-Hib, a los tres, cinco y once meses también ha sido exitosa en Suecia, donde la incidencia en menores de cuatro años fue del 0,4/100.000 entre 2005 y 2008. La protección de rebaño se consigue especialmente con la dosis de refuerzo. Con respecto a ella, se deben mencionar las investigaciones de Ramsay y Landhani, que estiman que contribuye al menos en un tercio de la reducción observada posterior a la introducción de la vacuna.

Conclusiones

Actualmente, la vacunación es la medida más eficaz para prevenir las enfermedades graves por Hib. El uso generalizado de la vacunación frente a Hib con vacunas conjugadas ha demostrado una gran eficacia, mayor de la esperada, no solo haciendo prácticamente desaparecer la enfermedad invasora por Hib, sino también reduciendo de forma drástica el número de portadores nasofaríngeos de Hib, lo que ha llevado al descenso de la transmisión de la enfermedad a los no vacunados y lactantes pequeños con vacunación incompleta. Si bien se han detectado casos de incremento de infecciones de Hib, muchos de los estudios tienen como limitación no contar con el total de los datos de los factores condicionantes demostrados ni de la vacunación de la población estudiada, lo que no permite confirmar si estamos frente a una real reemergencia del tipo b. Esto indica la verdadera importancia de mantener la vigilancia clínica y de laboratorio.

Bibliografía

Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, et al. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b (Hib). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD005530.

Kimberlin D, Brady M, Jackson A, et al. En: *Red Book 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2012. *Haemophilus influenzae* infections. pp.345-352.

García S, Lagos R, Muñoz A, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine*. 2012;30(2):486-492.

Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Cobertura vacunal; [Consultado el 11 de marzo del 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>

Johnson N, Ruggeberg JU, Balfour GF, et al. *Haemophilus influenzae* type b reemergence after combination immunization. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(6):937-941.

Cruces P, Donoso A, Camacho J, et al. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infect*. 2006;23(1):50-54.

Hallander H, Lepp T, Ljungman M, et al. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS*. 2010;118(11):878-887.

Kalies H, Grote V, Siedler A, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine*. 2008;26(20):2545-2552.

Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(7):435-443.

Ramsay M, McVernon J, Andrews NJ, et al. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis*. 2003;188(4):481-485.

Landhani S, Slack M, Heys M, et al. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child*. 2008;93(8):665-669.

Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low- income countries –worldwide, 2004-2007. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(6):148-151.

VACUNAS MENINGOCÓCICAS

MARCO AURELIO PALAZZI SÁFADI

Etiología y patogénesis

El patógeno responsable de la enfermedad meningocócica (MD, por su sigla en inglés), *Neisseria meningitidis*, es un diplococo Gramnegativo, aeróbico, encapsulado e inmóvil, perteneciente a la familia *Neisseriaceae*. Los polisacáridos capsulares meningocócicos son un importante factor de virulencia y su composición antigénica permite la clasificación del meningococo entre doce serogrupos diferentes: A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y y Z. Actualmente, seis de estos serogrupos (A, B, C, Y, W y X) son los causantes de casi todos los casos de enfermedad reportados a nivel mundial, infectando únicamente a los humanos. Los meningococos también son clasificados en serotipos y serosubtipos, de acuerdo con la composición antigénica de las proteínas de la membrana externa, PorB y PorA, respectivamente. Los meningococos han demostrado la capacidad de intercambiar el material genético que es el responsable de producir la cápsula y, de esa manera, cambiar el serogrupo. La tipificación multilocus de secuencia (MLST, por la sigla en inglés de *multilocus sequence typing*) basada en los polimorfismos en múltiples genomas, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la secuenciación del genoma completo (WGS, por la sigla en inglés de *whole genome sequencing*) son actualmente los métodos más específicos para la detección y caracterización de las cepas meningocócicas.

Los meningococos se transmiten de persona a persona mediante aerosolización o por contacto con secreciones respiratorias o saliva. La adquisición del meningococo puede ser transitoria, conducir a colonización (portador) o dar como resultado una enfermedad invasiva. La mayoría de los individuos albergarán *N. meningitidis* asintóticamente en la garganta durante toda la vida. Aunque la portación meningocócica es común en la mayoría de las poblaciones humanas, la enfermedad invasiva es un resultado relativamente raro de la infección meningocócica. Para la mayoría de la gente, portarla es un proceso de inmunización que produce anticuerpos de protección.

En entornos no epidémicos, los estudios de transmisión realizados en todo el mundo demuestran que aproximadamente entre el 5 % y el 20 % de la población son portadores de meningococos. La tasa de portadores se encontró muy baja en los primeros años de vida, aumentando en los adolescentes y adultos jóvenes, declinando al llegar a la edad adulta. La tasa de portadores de meningococos puede ser considerablemente más alta en situaciones de brotes y de contacto en viviendas con personas con la enfermedad y en instituciones, particularmente entre el personal militar u otras comunidades cerradas o semicerradas.

El desarrollo de la enfermedad invasiva suele ocurrir dentro de un período de uno a catorce días después de la adquisición. En las viviendas donde se haya presentado un caso de enfermedad meningocócica, el riesgo de que los miembros de la familia contraigan la enfermedad invasiva se aumenta por un factor de 500-800.

Epidemiología de la enfermedad meningocócica (MD)

La MD es un importante problema de salud pública y continúa siendo la causa principal de meningitis y sepsis en varios países de Latinoamérica. Pocas patologías tienen tanto poder para causar pánico entre la población como la MD, principalmente debido a su potencial naturaleza epidémica, su rápido comienzo, sus altas tasas de mortalidad por caso (10 %-20 %) y la importante morbilidad. Hasta un 20 % de los supervivientes de la enfermedad meningocócica desarrollan secuelas a largo plazo, incluyendo sordera, déficit neurológico, convulsiones o amputación de las extremidades.

La MD afecta a personas de todas las edades, pero se observa una mayor incidencia en aquellos menores de cinco años y, especialmente, entre lactantes. En algunas poblaciones, los picos de incidencia también pueden ser observados entre otros dos grupos etarios: los adolescentes y adultos jóvenes, así como los adultos de 65 años y mayores. Durante los brotes y las epidemias, se observa un cambio en la distribución de MD por edad, con un mayor número de casos entre los adolescentes y adultos jóvenes. La mayoría de los casos de MD son esporádicos, con un aumento de casos durante el invierno.

La MD se presenta en todos los lugares del mundo, pero hay marcadas diferencias geográficas en cuanto a su incidencia y a la distribución de los diferentes serogrupos que causan la enfermedad. En Norteamérica, por ejemplo, los serogrupos B, C e Y son los principales serogrupos causantes de MD, mientras que en África, después de la dramática reducción observada en la incidencia de la enfermedad causada por MenA en el cinturón africano de la meningitis posterior a la implementación del programa de vacunación masiva con la vacuna conjugada MenA-TT, los serogrupos C, W y X son actualmente los responsables de la mayoría de los casos de MD. En los países de Europa, los serogrupos B, W e Y son una importante causa de la epidemia de enfermedad meningocócica invasiva (IMD, por su sigla en inglés), mientras que el serogrupo C sigue siendo prevalente en los países que no tienen el programa de vacunación contra el MenC. En Latinoamérica, durante la última década, las tasas

de incidencia de MD han variado ampliamente, desde menos de 0,1 casos por 100.000 habitantes en países como México, Perú, Paraguay y Bolivia, a dos casos por 100.000 habitantes en Brasil, con la mayor incidencia generalmente observada en la población lactante. Los serogrupos B, C y W son la causa de la mayoría de los casos de IMD reportados en la región, con raros reportes de MenY, mientras que el serogrupo A no ha estado en circulación durante muchos años.

La disponibilidad y la calidad de los datos publicados de MD en Latinoamérica no son uniformes a través de todos los países, pues existe una disponibilidad limitada de datos y se reportan tasas excesivamente bajas de la MD en algunos países de la región. Brasil, Uruguay, Argentina y Chile son los países con la mayor carga de MD en Latinoamérica, probablemente como reflejo de sus robustos sistemas de vigilancia y de una infraestructura de laboratorios bien consolidada.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones invasivas por *N. meningitidis* dan como resultado un amplio espectro clínico caracterizado por uno o más síndromes clínicos, incluyendo meningitis, bacteriemia o sepsis, con la meningitis constituyéndose como la presentación clínica más común. Neumonía, pericarditis, miocarditis, conjuntivitis, epiglotitis o artritis séptica son presentaciones menos comunes de la infección por *N. meningitidis*. El término *enfermedad meningocócica* es apropiado y ha sido adoptado internacionalmente para designar a cualquiera de las presentaciones clínicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la IMD se basa en la presentación clínica, así como en una variedad de pruebas de laboratorio. El criterio de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de laboratorio de MD es el aislado de *N. meningitidis* en el cultivo de un fluido corporal estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o, menos comúnmente, del líquido sinovial, pericárdico o pleural o del raspado de piel petequeal o purpúrica. También puede ser útil una tinción de Gram del LCR, del raspado de piel petequeal o purpúrica y de la capa leucocitaria de un frotis sanguíneo. Las pruebas de aglutinación de látex utilizan gotas de látex cubiertas con anticuerpos de antígenos capsulares meningocócicos en fluidos corporales, tales como LCR, sangre y orina. Estos kits pueden detectar la aglutinación de cinco grupos capsulares: A, B, C, Y, y W. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una prueba rápida y sensible para el diagnóstico de infección meningocócica. Una importante ventaja de la PCR sobre métodos con cultivo es que permite la detectar *Neisseria meningitidis* en muestras clínicas incluso cuando las muestras hayan sido tomadas después del tratamiento con antibióticos.

Tratamiento

Un diagnóstico temprano y la iniciación oportuna del tratamiento con antibióticos, la hospitalización en unidades de cuidados intensivos y un manejo agresivo del shock son críticos para reducir las tasas de mortalidad en los casos de MD. Existen varias opciones aceptables de antibióticos para el tratamiento de la MD, incluyendo la penicilina G (250.000–400.000 U/kg/día suministrados cada cuatro a seis horas por vía intravenosa) y las cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima (200 mg/kg/día, intravenoso) o ceftriaxona (100 mg/kg/día, intravenoso). Para aquellos pacientes con antecedente de alergia severa a antibióticos betalactámicos, el tratamiento antibiótico recomendado es cloranfenicol (75–100 mg/kg/día suministrados cada seis horas por vía intravenosa). Aunque se han reportado aislados de *N. meningitidis* con relativa resistencia a la penicilina (concentración mínima inhibitoria a la penicilina de 0,1–1,0 mg/mL) en países de Latinoamérica, el grado de resistencia a la penicilina —atribuida a una mutación genética que causa alteraciones en la proteína de unión a la penicilina— no parece afectar la respuesta al tratamiento. Las guías recomiendan tratamiento de cinco a siete días. La atención médica óptima y de apoyo es crítica en el tratamiento. El uso de esteroides en niños con *shock* causado por *N. meningitidis* es controversial, ya que ningún estudio pediátrico ha documentado su beneficio. Los especialistas en cuidados intensivos pediátricos utilizan esteroides en menores con MD que sufran *shock* refractario y una función inadecuada de la glándula suprarrenal. Existe evidencia que apoya el uso de la terapia con dexametasona suministrada antes de los antibióticos para reducir la morbilidad en los niños con meningitis por Hib. Sin embargo, el uso rutinario de dexametasona no puede ser recomendado para el tratamiento de meningitis meningocócica con base en los datos actuales. Terapias adyuvantes han sido utilizadas en niños, sin observarse ningún efecto positivo en cuanto a las tasas de supervivencia.

Prevención

Quimioprofilaxis

Se debe ofrecer quimioprofilaxis a todos los contactos en las viviendas que tengan un caso índice de MD, a las personas que convivan o duerman en la misma casa y a las personas que asistan a la misma guardería o escuela infantil, incluyendo al personal encargado de la alimentación de la institución, así como a las personas que se hayan expuesto directamente a las secreciones orales de un paciente a través de contacto cercano, por medio de besos o compartiendo cepillos de dientes, entre otros, durante los diez días previos al inicio de los síntomas de la enfermedad del caso índice. La profilaxis de rutina no es aconsejable para los profesionales de la atención en salud, excepto en aquellos casos en que se dé reanimación boca a boca, se manipule la intubación endotraqueal o se haya hecho aspiración de secreciones sin tomar las precauciones respiratorias necesarias. El caso índice también deberá recibir quimioprofilaxis antes de ser dado de alta del hospital, a menos que los agentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la MD fueran ceftriaxona

Tabla 1. Vacunas meningocócicas disponibles en el mundo en 2020.

Serogrupo	Formulación de la vacuna	Tipo de la vacuna	Nombre de la vacuna	Fabricante
A	MenA-TT	Conjugada	MenAfriVac	Serum Institute of India
C	MCC-TT	Conjugada	NeisVacC	Pfizer
	MCC-Hib-TT	Conjugada	Menitorix	GlaxoSmithKline
	MCC-CRM	Conjugada	Menjugate	GlaxoSmithKline
	MCC-CRM	Conjugada	Meningitec	Pfizer
ACWY	MenACWY-DT	Conjugada	Menactra	Sanofi Pasteur
	MenACWY-CRM	Conjugada	Menveo	GlaxoSmithKline
	MenACWY-TT	Conjugada	Nimenrix	Pfizer
	MenACWY-TT	Conjugada	MenQuadfi	Sanofi Pasteur
B	4CMenB	Proteína	Bexsero	GlaxoSmithKline
	MenB-fHBP	Proteína	Trumenba	Pfizer

CRM: materiales de reacción cruzada; DT: toxoide diftérico; fHbp: proteína de unión al factor H; Hib: Haemophilus influenzae tipo b; MCC: vacuna meningocócica conjugada del grupo C; NadA: adhesina A de Neisseria; NHBA: antígeno de Neisseria de unión a heparina; OMV: vesículas de la membrana externa; TT: toxoide tetánico. Todas las siglas son en inglés.

o cefotaxima para erradicar la transmisión nasofaríngea del *N. meningitidis*. La rifampicina es el medicamento de preferencia para la quimiopprofilaxis en los niños y adultos en nuestro medio. La ceftriaxona suministrada en una sola dosis intramuscular y la ciprofloxacina en una sola dosis oral han probado ser opciones efectivas para erradicar la colonización faríngea del meningococo.

Vacunas

La vacunación es considerada como la principal estrategia para prevenir la MD debido a su imprevisibilidad, rápido inicio y progreso y al potencial de tener consecuencias devastadoras. A continuación resumiremos las principales características de las vacunas meningocócicas disponibles en todo el mundo (Tabla 1).

Vacunas de polisacáridos

Las vacunas de polisacáridos actualmente disponibles ofrecen protección contra los serogrupos A, C, W e Y. Estas vacunas, al igual que otras vacunas de polisacáridos no conjugadas, no generan una adecuada respuesta inmunológica en los niños menores de dos años porque a esa edad no se produce una respuesta a los

antígenos T-independientes. Otra característica de estas vacunas es que, incluso en los pacientes mayores de dos años, la protección ofrecida es de duración limitada, pues no inducen una memoria inmunológica. Es más, puede que no induzcan una respuesta después de las dosis subsiguientes. Todas estas características, sumadas al hecho de que estas vacunas únicamente tienen un efecto transitorio e incompleto en la reducción de la colonización y la transmisión del meningococo en la población vacunada, han limitado su uso.

Vacunas de polisacáridos conjugadas

La conjugación de polisacáridos a un transportador proteico (toxina diftérica mutante no tóxica [CRM197] o toxoide tetánico) altera la naturaleza de la respuesta del antipolisacárido para incluir una respuesta T-dependiente. Cuando las células B reconocen el polisacárido, procesan la proteína transportadora conjugada y presentan epítomos péptidos en las células T-CD4+. Este complejo antigénico induce la producción de niveles elevados de anticuerpos, incluso en infantes jóvenes, una mayor avidéz de anticuerpos y aumentos en la actividad bactericida del suero. Así mismo, induce la formación de memoria duradera de poblaciones de B linfocitos, brindando una respuesta amnésica (efecto de refuerzo) en la reexposición. Además, estas vacunas tienen la capacidad de prevenir la adquisición de colonización nasofaríngea, reduciendo la cantidad de portadores entre aquellos vacunados e interrumpiendo de esta manera la transmisión del patógeno dentro de la población por un efecto de protección del rebaño.

Las compañías farmacéuticas inicialmente desarrollaron las vacunas meningocócicas conjugadas monovalentes contra el meningococo C a finales de los años 1990. Estas vacunas contienen un polisacárido conjugado con la toxina diftérica mutante (MCC-CRM197) o al toxoide tetánico (MCC-TT) y han demostrado ser inmunogénicas en neonatos, niños menores y niños mayores, adolescentes y adultos. Después se otorgó la licencia a una vacuna combinada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)-MenC conjugada con toxoide tetánico. Los ensayos clínicos clásicos, aleatorizados y controlados de fase III que evalúan la eficacia de una vacuna en una población determinada no son factibles en la práctica debido a la baja incidencia del serogrupo C de la enfermedad meningocócica. Por lo tanto, los marcadores serológicos de inmunidad contra la infección por meningococo C son utilizados para inferir la eficacia de estas vacunas y fueron la base para sustentar su licenciamiento. La correlación de la protección aceptada, por ejemplo, el título de anticuerpos más bajo necesario para considerar al individuo vacunado como protegido, es la presencia de SBA (por la sigla en inglés de *serum bactericidal antibody*) ≥ 4 usando complemento humano o títulos SBA ≥ 8 al usar el complemento obtenido de conejos recién nacidos. Durante los ensayos antes y después del licenciamiento, se demostró una buena inmunogenicidad a corto plazo y la presencia de memoria inmunológica relacionada con las vacunas conjugadas disponibles, además de adecuados perfiles de tolerabilidad y reactogenicidad. La licencia para estas vacunas fue otorgada en Europa, en el año 1999, inicialmente en un esquema de tres dosis para la inmunización primaria de

infantes desde los dos meses de vida. Sin embargo, pruebas de inmunogenicidad realizadas posteriormente demostraron que el esquema de inmunización primaria podría ser reducido a dos o, inclusive, a una sola dosis en este grupo etario.

Experiencia de la inmunización masiva a la población con la vacuna meningocócica C conjugada

El Reino Unido fue el primer país en introducir la vacuna MCC en su programa de vacunación infantil de rutina en 1999, cuando, en menos de un año más de 15 millones de personas menores de dieciocho años recibieron la vacuna. Los resultados iniciales fueron alentadores, con una reducción del 81 % en la incidencia de la enfermedad por MenC en el período entre 1998 y 1999 comparado al período entre los años 2000 a 2001. La eficacia de la vacuna con dosis única para la reducción de la MD bajo condiciones de campo de rutina fue de hasta un 97 % en los adolescentes y del 92 % en los niños pequeños. La eficacia fue del 91 % en los infantes que recibieron tres dosis de la vacuna en las edades de dos, tres y cuatro meses. El número de muertes atribuidas a la enfermedad por meningococo del serogrupo C se redujo de 67 en el año 1999 a cinco en el año 2001. Hubo una significativa reducción en la incidencia de la enfermedad meningocócica, incluso en los grupos etarios no vacunados, demostrando que las vacunas conjugadas no protegen solo a los individuos vacunados, sino también a la población en general, probablemente debido a la reducción del número de portadores de la bacteria en la nasofaringe. Por lo tanto, el éxito del programa de vacunación masiva fue atribuido tanto a la alta eficacia de la vacuna (protección directa), como al efecto rebaño (protección indirecta).

Sin embargo, pocos años después de la introducción de la vacuna en el Reino Unido, a partir del año 2004, se observó una caída en la efectividad para todos los grupos etarios, especialmente en los grupos de niños vacunados dentro del programa rutinario a los dos, tres y cuatro meses. Entre los años 2000 y 2003, se registraron 53 casos de la enfermedad por MenC entre niños vacunados y la investigación de estos casos no demostró ninguna evidencia de inmunodeficiencia. Un fenómeno similar fue observado en España, donde se registró una pérdida en la protección entre los niños vacunados a los dos, cuatro y seis meses de vida. Los datos de vigilancia sugirieron una decreciente eficacia de la vacuna MenC

después de unos pocos años, presentándose principalmente en los niños que fueron vacunados durante su primer año de vida con dos o tres dosis de vacunación. Como resultado, el Reino Unido añadió una dosis de refuerzo después de un año de edad, apuntando a asegurar una protección más prolongada para aquellos menores inmunizados durante su primer año de vida.

Un estudio del efecto de la vacunación masiva en las tasas de portadores que contó con la participación de 16.000 adolescentes entre los quince y diecisiete años en el Reino Unido demostró una reducción del 66 % en las tasas de colonización del meningococo del serogrupo C en la nasofaringe en comparación con las tasas de la enfermedad antes de la introducción de las vacunas meningocócicas

conjugadas. Según este estudio, las tasas de los demás serogrupos portadores dentro de la población vacunada permanecieron relativamente sin cambios. Una preocupación hipotética era que después de la dramática reducción en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C en los países que adoptaron la vacunación masiva, otros serogrupos podrían haber reemplazado la brecha dejada debido a su disminución en incidencia. Hasta la fecha, los datos de vigilancia en el Reino Unido no han demostrado este efecto de reemplazo.

En el año 2002, Holanda inició un programa de inmunización rutinaria con solamente una dosis de la vacuna MCC conjugada con toxoide tetánico aplicada a los catorce meses de vida. Adicionalmente, una campaña de puesta al día fue introducida con el objetivo de inmunizar a todos los niños y adolescentes entre un año y dieciocho años con esa misma vacuna. Los datos de Holanda demostraron una rápida y dramática reducción en la incidencia de la enfermedad meningocócica, tanto en los grupos etarios vacunados, como en los no vacunados, con la mayor reducción (99 %) verificada en los grupos etarios vacunados. Otros países de Europa obtuvieron significativas reducciones en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C después de la introducción de las vacunas MCC en sus programas de vacunación. Estas vacunas también pudieron controlar exitosamente los brotes de la enfermedad por MenC. En la ciudad de Quebec, Canadá, las autoridades de salud vacunaron a todas las personas entre los dos meses y los veinte años de edad con la vacuna MCC para controlar un brote emergente. La eficacia de la vacuna, verificada más de un año después del brote, fue mayor al 96 %, demostrando una vez más su potencial uso para el control de las epidemias.

Estudios en el Reino Unido que evaluaban la persistencia de los títulos de anticuerpos de protección entre los niños y los adolescentes vacunados a distintas edades y en diferentes esquemas demostraron que únicamente el 25 % de los niños vacunados entre los dos meses y los seis años de vida tenía títulos de anticuerpos de protección a los seis o siete años de haber sido vacunados. Por el contrario, aquellos niños que habían sido vacunados a mayor edad, entre los seis y los quince años de edad, mantuvieron altas tasas de persistencia de los títulos de anticuerpos de protección (de cuatro a cinco años después de recibir la vacuna, el 79 % de los niños vacunados entre los seis y los nueve años y el 88 % de los niños vacunados entre los diez y quince años mantenían el rSBA ≥ 8). Estos datos confirman que la respuesta inmunológica brindada por las vacunas MCC depende de las edades de su aplicación. Las personas vacunadas a mayor edad presentan respuestas más consistentes y duraderas. Esta reciente evidencia de la rápida pérdida de los títulos de anticuerpos de protección para los menores vacunados durante sus primeros seis años de vida sugiere que aproximadamente un 75 % de estos niños es susceptible al riesgo de portar y desarrollar la enfermedad una vez entre a la adolescencia.

La clave para mantener el éxito del programa de vacunación parece ser la prevención de la adquisición de la colonización manteniendo altos niveles de anticuerpos en los adolescentes. Por lo tanto, varios países, incluidos el Reino Unido y Canadá, han introducido la vacunación de refuerzos en adolescentes. El Reino Unido

recientemente decidió reemplazar su refuerzo de la vacuna MenC en adolescentes con un refuerzo de MenACWY y, adicionalmente, realizar una campaña de puesta al día para los estudiantes con el fin de prevenir el estado de portador e inducir la protección de rebaño.

En el año 2010, Brasil fue el primer país latinoamericano en introducir la vacuna MCC en su programa de vacunación de rutina para niños como un programa de dos dosis a los tres y cinco meses de vida y una dosis de refuerzo a los doce meses. Los bebés entre doce y 23 meses recibieron una dosis de la vacuna sin campaña de puesta al día para grupos de más edad. La introducción de la vacuna MCC en el programa rutinario de Brasil redujo las tasas de incidencia de la enfermedad en los grupos etarios objetivo para la vacuna. A pesar de la dramática reducción en las tasas de incidencia de MD entre los grupos de edad que fueron vacunados, no se observó ningún impacto temprano en otros grupos etarios, reflejando la ausencia de la campaña de puesta al día para incluir a los adolescentes, el grupo de edad usualmente responsable de portar y transmitir la enfermedad. A partir del año 2017, los adolescentes fueron también incluidos en el programa de inmunización de MenC y, desde el año 2020, la vacuna conjugada MenACWY reemplazó a la vacuna MenC para los adolescentes entre los once y los doce años.

Nuevas vacunas meningocócicas conjugadas

Actualmente cuatro vacunas meningocócicas conjugadas cuadrivalentes (A, C, W e Y) que utilizan diferentes portadores proteicos, como toxoide tetánico (TT), toxoide diftérico (DT) y toxoide diftérico mutante no tóxico (CRM), cuentan con licencia fundamentada en sus datos de seguridad e inmunogenicidad. En Latinoamérica, la vacuna MenACWY-DT (Sanofi Pasteur) está indicada para los niños mayores de nueve meses, los adolescentes y los adultos hasta los 55 años. La vacuna MenACWY-CRM197 (GlaxoSmithKline) y la vacuna MenACWY-TT (Pfizer) están indicadas, respectivamente, para los individuos con edades superiores a dos meses y 6 semanas. Una cuarta vacuna, MenACWY-TT (Sanofi Pasteur), recientemente obtuvo la licencia, pero aún no está disponible en la región.

Datos sobre la efectividad de la vacuna MenACWY son limitados. En un estudio realizado en los Estados Unidos sobre la efectividad de la vacuna MenACWY-DT contra la enfermedad MenC y MenY en adolescentes fue de aproximadamente un 79 % en el primer año posvacunación, con datos que sugerían una reducción en la efectividad al ser evaluada después de tres a ocho años.

En Chile, el Ministerio de Salud decidió implementar la campaña de vacunación en respuesta al aumento en el número y la proporción de casos de enfermedad meningocócica por el serogrupo W reportado en el año 2012. La campaña de inmunización incluyó dos vacunas conjugadas cuadrivalentes diferentes (Men ACWY-DT y Men ACWY-CRM197) y estuvo dirigida hacia los niños entre nueve meses y cinco años debido a las altas tasas de incidencia observadas en este grupo etario. La campaña de inmunización inició en el mes de octubre de 2012 y se extendió a todo

el país durante los primeros meses de 2013. La cobertura de la primera dosis de la vacuna fue de casi el 100 % para el grupo de edad específico. Análisis preliminares de los datos mostraron que durante los primeros años después de la aplicación de la vacuna MenACWY, la protección de inmunización se observó únicamente para los grupos etarios objetivo de la vacuna. Las tasas de incidencia generales del serogrupo W en los años 2013, 2014 y 2015 fueron similares a las del año 2012 y no se observaron efectos indirectos tempranos. Argentina también introdujo en el año 2017 la vacuna conjugada MenACWY en su programa nacional de vacunación para niños de tres, cinco y quince meses de nacidos con una dosis para adolescentes a los once años de edad.

En EE. UU., el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) actualmente recomienda la vacuna meningocócica conjugada cuádrivalente ACWY para todos los adolescentes entre once y doce años, con una dosis de refuerzo cinco años después. Los adolescentes entre trece y dieciocho años que no hayan sido previamente vacunados también deberán ser vacunados. La inmunización con una vacuna meningocócica conjugada según la formulación y edad apropiadas se recomienda para bebés, niños, adolescentes y adultos con mayor riesgo de MD:

- Aquellos con deficiencias persistentes de componentes del complemento (C3, C5–C9, properdina, factor D, y factor H)
- Aquellos con asplenia funcional o anatómica, incluida la anemia falciforme
- Aquellos con infección de VIH
- Aquellos en comunidades donde haya un brote de enfermedad meningocócica
- Aquellos que viajen o residan en áreas donde la enfermedad meningocócica sea hiperendémica o epidémica.

Los menores que permanecen en riesgo deben recibir una dosis de refuerzo con las vacunas conjugadas MenACWY tres años después de la primera serie si esta fue aplicada antes de cumplir los siete años y, posteriormente, cada cinco años. Si la primera serie fue dada después de cumplir siete años, la dosis de refuerzo deberá suministrarse cinco años después y, luego, cada cinco años. El uso de estas vacunas también se recomienda en caso de una epidemia o para el control de un brote.

En vista del rápido incremento de casos de MenW:cc11 observado en Inglaterra, las vacunas MenACWY fueron introducidas en agosto de 2015 en un programa de rutina para reemplazar la vacuna MCC como dosis única para las personas entre los trece a catorce años y en un programa de puesta al día que incluyó a las personas entre los catorce y dieciocho años, así como a los estudiantes universitarios menores de 25 que se vacunaban por primera vez. La protección directa e indirecta fue recientemente reportada con reducciones en las tasas de MenW y MenY en todos los grupos etarios. Otros países europeos, además de Australia y Canadá, han reportado aumentos en los casos de MenW desde 2014 y 2015 y muchos de ellos también han recomendado la vacunación con MenACWY para distintos grupos etarios.

En respuesta a los continuos niveles elevados de la enfermedad por MenA en el cinturón africano de la meningitis, una vacuna conjugada MenA-TT (MenAfriVac) fue desarrollada e introducida en una campaña de vacunación masiva con el objetivo de llegar a más de 200 millones de personas entre un año y 29 años de edad en los países africanos con mayor carga de la enfermedad. La incidencia de MenA se ha reducido dramáticamente en los países vacunados y la vacuna también ha causado un profundo impacto en cuanto a la reducción de portadores.

La inmunización con vacunas antimeningocócicas conjugadas está contraindicada en las personas con una reacción alérgica severa conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico o tetánico. El ACIP no considera un historial de síndrome de Guillain-Barré como una contraindicación o precaución del uso de la vacuna meningocócica. Las mujeres embarazadas pueden ser vacunadas con las vacunas antimeningocócicas conjugadas si son consideradas en riesgo de adquirir la enfermedad. Los bebés prematuros puede recibir sus inmunizaciones en la edad cronológica apropiada de acuerdo con el programa. Todas las vacunas antimeningocócicas conjugadas son vacunas inactivadas, de manera que pueden ser administradas a personas inmunosuprimidas por causa de enfermedad o medicamentos, sin embargo, su respuesta a la vacuna puede ser menos que óptima.

Los perfiles de seguridad y reactogenicidad de las vacunas meningocócicas en general son adecuados. Los eventos adversos más comúnmente reportados incluyen dolor, eritema e induración en el punto de la inyección, dolor de cabeza, fiebre y cansancio. En los adolescentes, puede presentarse un síncope inmediatamente después de aplicar la vacuna. Las reacciones anafilácticas rara vez se presentan.

Vacunas de subunidades proteicas

El polisacárido capsular del meningococo B tiene una estructura antigénica (ácido acetilneuramínico a-2-8-N) similar a la de los tejidos neuronales embrionarios. Esta peculiar característica, además de imposibilitar que las vacunas de polisacáridos que contengan serogrupo B puedan ser inmunogénicas, también representa un riesgo de reacciones autoinmunes en caso de usarlas, por lo que ninguna de las vacunas de polisacáridos conjugadas desarrolladas para meningococo B ha demostrado ser inmunogénica ni libre de riesgo. Un intento para superar este problema fue desarrollar vacunas que utilizaran componentes no capsulares del meningococo B. Las vacunas basadas en proteínas de vesículas de la membrana externa (OMV, por su sigla en inglés) desarrolladas en Cuba y en Noruega han sido utilizadas en Cuba, Noruega y Nueva Zelanda. Aunque las vacunas OMV han demostrado ser eficaces para el control de brotes causados por cepas homólogas de la vacuna, no ofrecen protección que cubra los restantes serosubtipos de meningococo B y únicamente ofrecen un poco de inmunogenicidad en los bebés y niños pequeños. Recientemente, dos vacunas de subunidades proteicas contra MenB obtuvieron licencia (4CMenB, Bexsero y MenB-FHbp, Trumenba).

Vacuna 4CMenB

La vacuna 4CMenB (Bexsero, GlaxoSmithKline), compuesta de una variante de la proteína de fijación del factor H (fHbp, por su sigla en inglés), adhesina A de *Neisseria* (NadA, por su sigla en inglés), el antígeno de *Neisseria* de unión a heparina (NHBA, por su sigla en inglés) y vesículas de la membrana externa que contiene la cepa del brote de Nueva Zelanda PorA serosubtipo P1.4, tiene licencia para uso en EE. UU., con doble dosis para los adolescentes y adultos jóvenes entre los diez y 25 años. Esta vacuna tiene también licencia en Europa, Australia, Canadá y algunos países de Suramérica, indicada a partir de los dos meses de vida. Para aquellos bebés que inician la vacunación con dos meses de edad, se recomiendan tres dosis, con mínimo dos meses de intervalo entre ellas, y una dosis de refuerzo a los doce meses de edad. Para los menores que inician vacunación entre los tres y once meses de vida, se recomiendan dos dosis de vacuna, con un intervalo de dos meses entre ellas y una dosis de refuerzo después de los doce meses de edad. Para aquellos niños que inician su vacunación entre el primer año y los diez años, se recomiendan dos dosis con mínimo dos meses de intervalo. Finalmente, para los adolescentes y adultos de hasta 50 años, se recomiendan también dos dosis, con mínimo un mes de intervalo.

Las reacciones adversas locales y sistémicas más comúnmente observadas después de la vacunación con la vacuna 4CMenB en adolescentes y adultos fueron dolor y eritema en el sitio de la inyección, malestar y dolor de cabeza. En infantes, se vieron reacciones en el sitio de la inyección, fiebre e irritabilidad frecuentes.

Las valoraciones de la inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB fueron principalmente hechas utilizando cepas de prueba de 4 MenB. Cada cepa fue correspondiente a alguno de los antígenos únicos específicos de la vacuna, fHbp, NHBA, NadA o PorA, y fue ensayada en hSBA (por la sigla en inglés de *human serum bactericidal activity*). En varios estudios clínicos realizados en diferentes poblaciones, la vacuna demostró una adecuada activación inicial y respuesta inmunológica anamnésica contra cepas homólogas en los bebés, niños, adolescentes y adultos. La vacuna 4CMenB puede ser administrada con otras vacunas de rutina. Un Sistema de Tipificación de Antígenos Meningocócicos (MATS, por su sigla en inglés) ha sido desarrollado para predecir el nivel de protección contra una cepa en particular. Este sistema mide los antígenos 4CMenB en diversos paneles de aislados MenB circulantes sin necesidad de suero humano. Los datos preliminares de la 4CMenB en Canadá, Estados Unidos, varios países europeos y Brasil estiman la cobertura entre las cepas del MenB en un rango entre un 66 % y un 91 %. Los sistemas genéticos de MATS (gMATS) combinan la genotipificación del antígeno con el MATS para predecir la cobertura de la cepa 4CMenB sin requerir de un aislado cultivable. Se ha observado una rápida reducción de títulos de anticuerpos después de la vacunación, particularmente en los infantes. Un estudio para evaluar la persistencia de la actividad bactericida entre los adolescentes y adultos jóvenes halló niveles decrecientes de anticuerpos a los cuatro y siete años y medio después de la vacunación primaria y, aunque fueron más altos que los de los participantes que no recibieron la vacuna para todos los antígenos, fueron relativamente altos en ambos grupos para el antígeno específico NHBA.

El Reino Unido fue el primer país en incorporar la vacuna recombinante 4CMenB para la vacunación rutinaria de infantes con un programa reducido de dos dosis durante el primer año de vida, a la edad de dos a cuatro meses y con una dosis de refuerzo a los doce meses de vida. La efectividad de la vacuna temprana en el Reino Unido contra todos los casos de IMD por MenB después de dos dosis fue del 83 % (intervalo de confianza de 95 % [CI] 24-95). Después de los primeros tres años del Programa Nacional de Inmunización en el Reino Unido, se observaron significativas reducciones en la incidencia de la enfermedad por MenB (75 %) en cohortes aptas para la vacuna. La efectividad ajustada de la vacuna a lo largo de tres años, utilizando un método indirecto de tamizaje fue del 53 % (95 % CI 34–83) después de dos dosis y del 59 % (95% CI 31–87) después de tres dosis.

En la región de Saguenay-Lac-Saint-Jean de Quebec, Canadá, un programa de vacunación masiva con la 4CMenB para individuos desde dos meses hasta veinte años de edad fue implementado en el año 2014. La protección directa estimada de la vacuna cuatro años después del programa de vacunación fue del 79 %, con una reducción general del 86 % del riesgo de IMD debido al MenB. Se espera que llegue evidencia adicional sobre la eficacia de la vacuna 4CMenB de Portugal e Italia, donde esta vacuna fue recientemente implementada en los programas de inmunización. Datos recientes de Australia para los que se utilizó una sola medida de resultados doce meses después de la vacunación demostraron que la vacuna 4CMenB no tuvo ningún efecto contra el estado de portador de cepas meningocócicas causantes de la enfermedad. De manera interesante, la primera evidencia del mundo real sobre la protección directa proporcionada por la 4CMenB contra la enfermedad no B (enfermedad MenW:cc11) fue recientemente suministrada en el Reino Unido. La evidencia preliminar anticipa que estas vacunas proteicas MenB recombinantes tienen el potencial de brindar protección contra diversos serogrupos meningocócicos.

MenB-FHbp

La vacuna MenB-FHbp (Trumenba™, Pfizer) utiliza una variante de la FHbp lipídada de cada una de las dos subfamilias y está actualmente aprobada en Europa, Australia y Brasil, entre otros países, para individuos de diez años y mayores. En EE. UU., así como en Canadá, la vacuna está aprobada para las personas entre los diez y los 25 años. Aplicar dos dosis a los cero y seis meses puede ser más apropiado para la vacunación rutinaria, mientras que la programación de tres dosis a los cero, uno a dos y seis meses puede ser más apropiado para las personas con alto riesgo de enfermedad por MenB o en respuesta a brotes del MenB. El programa de vacunas se desarrolló enfocado en la seguridad y la inmunogenicidad de los adolescentes y los adultos jóvenes. La inmunogenicidad en estos grupos etarios fue demostrada utilizando unas estrictas covariables de hSBA contra un variado panel de cepas MenB de prueba, incluyendo cuatro cepas primarias y diez cepas de prueba adicionales, las cuales eran todas heterólogas a los antígenos de la vacuna. Estos análisis incluyeron el porcentaje de sujetos que alcanzó una respuesta determinada a la vacuna (aumento de ≥ 4 veces en el título hSBA después de la vacunación) y un título hSBA que era, como mínimo,

el límite más bajo de cuantificación (LLOQ: típicamente $\geq 1:8$ o $\geq 1:16$, un umbral más conservador) para todas las cuatro cepas de prueba combinadas. Para estimar la cobertura de la MenB-fHbp a través de diversas cepas de MenB, se desarrolló una prueba citométrica de flujo de la expresión del antígeno meningocócico de superficie (MEASURE, por su sigla en inglés). La persistencia de anticuerpos de respuesta inmunológica inducida por estudios de la MenB-fHbp demostraron una tendencia decreciente en títulos de anticuerpos hasta un año de edad, seguida por una meseta de uno a cuatro años después. Los datos de seguridad e inmunogenicidad en bebés y niños están siendo desarrollados actualmente con el objetivo de extender las licencias para esos grupos etarios en el futuro. La coadministración de la vacuna MenB-fHbp con la vacuna meningocócica conjugada ACWY-DT, Tdap, Tdap-IPV y la vacuna VPH en adolescentes cumplió con los criterios de no inferioridad para la inmunogenicidad y fue considerada segura.

Las vacunas combinadas MenABCWY (vacunas MenACWY conjugadas con vacunas proteínicas MenB recombinantes) están siendo desarrolladas actualmente, al igual que las nuevas vacunas multivalentes conjugadas asequibles (ACWYX) para uso en el continente africano.

Conclusiones

La enfermedad meningocócica es un importante problema de salud pública y continúa siendo la mayor causa de meningitis y sepsis en los países alrededor del mundo. Su alta tasa de letalidad a menudo causa pánico público cuando se presentan brotes. La MD afecta a las personas de todas las edades, pero su mayor incidencia ocurre entre niños menores de cinco años, especialmente en los lactantes. En contraste con la rareza de la MD, la colonización de *Neisseria meningitidis* en la nasofaringe humana es frecuente, especialmente entre los adolescentes y adultos jóvenes, por lo que estos grupos etarios han demostrado ser cruciales en la transmisión meningocócica y la vacunación es considerada como la mejor estrategia para prevenir la enfermedad.

Las más antiguas vacunas de polisacáridos no conjugadas tienen varias limitaciones, incluyendo el riesgo de una baja capacidad de respuesta en dosis repetidas, la corta duración de su protección y la ausencia de un efecto preventivo contra la adquisición y portación del meningococo en individuos vacunados. Por lo tanto, estas vacunas deberán ser reemplazadas con vacunas meningocócicas conjugadas cuando sea posible. La experiencia con las vacunas MenC conjugadas y, más recientemente, con las vacunas MenA conjugadas ha demostrado que estas vacunas son seguras, inmunogénicas y eficaces, induciendo protección directa e indirecta si se usan en los programas de inmunización dirigiéndose a aquellos responsables de los mayores índices de portadores meningocócicos. Los datos preliminares de las vacunas MenACWY conjugadas sugieren que estas vacunas también tienen la capacidad de inducir una protección de rebaño, aunque todavía se requiere mayor evidencia para sacar conclusiones.

La experiencia en el mundo real sugiere que el mayor impacto de las vacunas antimeningocócicas conjugadas se da cuando son introducidas en el programa de inmunización de rutina para lactantes o niños preescolares, con una campaña de vacunación de una sola vez a un grupo etario más amplio que abarque a los adolescentes y los adultos jóvenes, usualmente responsables de ser portadores y transmitir la enfermedad. Las dosis de refuerzo en adolescentes son cruciales para mantener a la población protegida.

Finalmente, la reciente licencia y disponibilidad de dos vacunas multicomponentes antimeningocócicas B que contienen proteínas recombinantes expuestas en la superficie anticipan la posibilidad de una protección más amplia contra la MD. La experiencia con la implementación de estas vacunas MenB en los programas de inmunización en los próximos años será de vital importancia para entender mejor la eficacia contra el MenB, así como enfermedad no causada por MenB, la duración de la protección y el efecto, si existiera, en la colonización.

Bibliografía

- Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(4):566–573.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Meningococcal infections. pp. 550–561.
- Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect.* 2020;81(4):483–498.
- Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect.* 2015; 71(1):43–52
- Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect.* 2015;71(5):544–552.
- Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect.* 2006;134(3):556–566.
- Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):853–861.
- Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Signs and symptoms; [Consultado el 11 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/symptoms.html>
- Mustapha MM, Harrison LH. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: Major advances, remaining challenges. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(5):1107–1115.
- Safadi MA, O’Ryan M, Valenzuela Bravo MT, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine.* 2015;33(48):6529–6536.
- Acevedo R, Bai X, Borrow R, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:15–30.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional SIREVA II 2013: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2016. 299p.
- Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369(9580):2196–2210.
- Danzig I. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(12Suppl):S285–S292.
- Cohn A, MacNeil J, Clark T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR02); 1–22.
- Granoff DM, Pelton S, Harrison LH. Meningococcal vaccines. En: *Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. 6th Ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2013. pp. 388–418.
- Safadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: Efficacy and new combinations. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3Suppl.):S35–S44.
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51(9):717–722.
- Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: Lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(7):851–61.

Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *BMJ*. 2003;326(7385):365-356.

Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002;359(9320):1829-1831.

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365-367.

Auckland C, Gray S, Borrow R, et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1745-1752.

Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine*. 2003;21(7-8):725-728.

Cano R, Larrauri A, Mateo S, et al. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: An epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill*. 2004;9(7):11-15.

Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, et al. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10):616-617.

Maiden MC, MacLennan JM. Fifteen years of protection by meningococcal C conjugate vaccines: Lessons from disease surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):1222-1224.

de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, et al. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:79-80.

de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One*. 2010;5(8):e12144.

Kafetzis DA, Stamboulidis KN, Tzanakaki G, et al. Meningococcal group C disease in Greece during 1993-2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(5):550-552.

Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:101-107.

Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23(32):4097-4100.

De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, et al. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292(20):2491-2494.

Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999-2000 and response to a booster: A phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1601-1610.

Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ*. 2008;336(7659):1487-1491.

Campbell H, Saliba V, Borrow R, et al. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill Bull*. 2015;20(28):pii=21188

Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, et al; Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(4):505-517.

Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al; Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team and MeningNet Surveillance Partners. Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20162193.

Villena R, Valenzuela MT, Bastias M, et al. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine*. 2019;37(46):6915-6921.

Mbaeyi S, Bozio C, Duffy J et al. Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9):1-41.

Public Health England. Laboratory confirmed cases of IMD in England [Internet]. London: Public Health England; 2019; [Consultado en junio del 2020]. 11p. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/841717/Laboratory_confirmed_cases_of_IMD_England_data_tables_2018.pdf

Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: A community study. *Lancet*. 2014;383(9911):40-47.

Kristiansen PA, Diomande' F, Ba AK, et al. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:354-63

Centers for Disease Control and Prevention. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(22):608-612.

Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against meningococcal diseases. *Microorganisms*. 2020;8(10):1521.

Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine*. 2015;33(23):2629-2636.

Nolan T, Santolaya ME, Looze F, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine*. 2018;37(9):1209-1218.

Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020;382(4):309-317.

Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, et al. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine*. 2019;37(31):4243-4245.

Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med*. 2020;382(4):318-327

Ladhani S, Campbell H, Andrews N, et al. First real-world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1244. doi: 10.1093/cid/ciaa1244.

VACUNAS CONTRA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* (NEUMOCOCO)

ALEJANDRO DÍAZ DÍAZ

Introducción de la enfermedad y vacunación

Las infecciones ocasionadas por la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* o neumococo) son una de las mayores preocupaciones en salud pública a nivel mundial, con una carga de la enfermedad amplia, que incluye desde formas leves como la otitis media y la sinusitis, hasta formas graves como la neumonía, la bacteriemia y la meningitis. Globalmente, la enfermedad neumocócica es la causa de muerte más frecuente por una enfermedad inmunoprevenible. Cada año ocurren alrededor de 4,5 millones de casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) que tienen como consecuencia alrededor de 900.000 muertes, en su mayoría, en los países de bajos y medianos ingresos económicos. Se hicieron esfuerzos para desarrollar vacunas efectivas contra *S. pneumoniae* desde 1911. Con el descubrimiento de la penicilina en 1945, el interés disminuyó, sin embargo, al observar que muchos pacientes morían a pesar del tratamiento antibiótico, se reactivaron los esfuerzos por encontrar una vacuna en la década de los 60. La primera vacuna neumocócica polisacárida fue aprobada en 1977. Desde entonces, los avances tecnológicos y el entendimiento de la inmunología frente a las vacunas permitieron el desarrollo de las vacunas neumocócicas conjugadas, las cuales fueron autorizadas en el año 2000 y han sido ampliamente efectivas en disminuir la carga de la enfermedad en los países desarrollados. Los países latinoamericanos han sido pioneros dentro del grupo de países de bajos y medianos ingresos económicos en introducirlas de forma rutinaria en sus programas ampliados de inmunizaciones y, actualmente, se ven los resultados en cuanto a la disminución de la morbilidad en la región. En este capítulo se revisarán la epidemiología, las manifestaciones clínicas de la enfermedad y las vacunas antineumocócicas disponibles.

Etiología

S. pneumoniae es una bacteria anaerobia facultativa, grampositiva y catalasa negativa que tiene forma de lanceta y que típicamente se agrupa en pares o pequeñas cadenas. La mayoría de los neumococos poseen una cápsula compuesta de polisacáridos complejos que se consideran determinantes en la patogenicidad del organismo debido a la inhibición de la fagocitosis por los neutrófilos. Los polisacáridos son antigénicos y su reacción frente a los antisueros específicos constituye la base para clasificar a los neumococos por serotipos, existiendo en la actualidad más de 90 serotipos descritos. Los anticuerpos específicos contra el polisacárido capsular brindan inmunidad protectora y, sumados a la activación del complemento, representan los mecanismos más importantes para la fagocitosis y la eliminación del neumococo. Los anticuerpos son específicos para cada serotipo, pero algunos tienen reactividad cruzada con otros serotipos relacionados. La mayoría de los serotipos tienen la capacidad de causar enfermedad, pero pocos causan la mayoría de las infecciones. En los niños, hasta el 90 % de las infecciones es causado por diez serotipos, los cuales han sido la base para el desarrollo de las vacunas.

Epidemiología

El ser humano es el único hospedero. Se transmite de persona a persona directamente por gotas respiratorias, indirectamente por el contacto con superficies u objetos recientemente contaminados o por autoinoculación. Los neumococos son habitantes normales del tracto respiratorio y pueden estar presentes en hasta el 90 % de la población sana. La frecuencia de portación nasofaríngea asintomática varía de acuerdo con la edad, el medio ambiente y la presencia de infecciones respiratorias superiores. En la edad preescolar, hasta el 60 % de los niños puede estar colonizado. La colonización en adultos sin hijos es de alrededor del 5 %, pero aumenta hasta un 30 % cuando conviven con niños. La portación nasofaríngea se considera como un prerrequisito para la infección y el desarrollo de la enfermedad invasiva. El período de contagiosidad no es conocido, pero se asume que la transmisión ocurre siempre y cuando el organismo esté presente en las secreciones respiratorias. El período de incubación es corto y varía de uno a tres días.

La incidencia y gravedad de las infecciones neumocócicas incrementan en las personas con alteraciones congénitas o adquiridas del sistema inmune, por ejemplo, en los pacientes con inmunodeficiencias primarias —incluidas las deficiencias de linfocitos T o B, la deficiencia de complemento y los desórdenes de la fagocitosis—, síndrome de Down, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alteración o ausencia de la función esplénica —incluyendo la asplenia anatómica o funcional, la anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías—, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico, cáncer y recepción de trasplantes hematopoyéticos o de órganos sólidos y desnutrición. Entre los niños inmunocompetentes con mayor riesgo de ENI se incluyen los pacientes con enfermedad cardiovascular, pulmonar o hepática crónica y diabetes y a los pacientes con fugas de líquido cefalorraquídeo

o implantes cocleares. La mortalidad es más alta en los pacientes con bacteriemia o meningitis, así como en los pacientes con condiciones de riesgo, en los lactantes menores de un año y en los adultos mayores de 65. En algunos grupos de muy alto riesgo, la mortalidad por bacteriemia puede ser de hasta el 40 % a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.

La enfermedad neumocócica ocurre en todo el mundo. En los países con estaciones es común durante meses de invierno y primavera, paralelo al incremento de otras infecciones respiratorias. Situaciones como el hacinamiento en el hogar facilitan la diseminación entre contactos. En Estados Unidos, antes de la vacunación rutinaria, la carga de la enfermedad en menores de cinco años era marcada, con alrededor de 17.000 casos de enfermedad invasora y más de 5 millones de casos de otitis media aguda. Posterior a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV7, del inglés *pneumococcal conjugate vaccine*) en el año 2000, la incidencia de la enfermedad invasiva en menores de cinco años disminuyó en un 99 % por serotipos vacunales (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y en un 76 % por cualquier otro serotipo. La incidencia en niños no vacunados también ha disminuido gracias a la inmunidad de rebaño.

En Latinoamérica, una revisión sistemática de estudios realizados entre 1990 y 2006, antes de la introducción de la vacunación sistemática, evidenció una carga significativa de la enfermedad neumocócica en los menores de cinco años con un estimado de más de 1 millón de casos de neumonía u otitis media, alrededor de 4.000 casos de meningitis y entre 12.000 y 28.000 muertes anuales. Mediante la caracterización de los aislamientos invasores de *S. pneumoniae* en América Latina por parte del Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) en años previos a la introducción de las vacunas, se documentaron más de 17.000 casos de ENI en cinco años de vigilancia, de los cuales el 57 % ocurrió en los niños menores de seis años. Los trece serotipos más frecuentes fueron, en orden descendente, 14, 6B, 1, 5, 18C, 19F, 23F, 6^a, 19A, 7F, 9V, 3 y 4, representando el 86 % de los casos, con lo que se estimaba una cobertura potencial del 60 % para la PCV7 en su momento. También se encontró que, aunque la distribución de los serotipos fue relativamente estable para la región, existía heterogeneidad en los serotipos predominantes para los diferentes países, lo que dificultaba la introducción de un esquema vacunal común. La vigilancia continuada luego de la introducción de la PCV7 también demostró cambios en la epidemiología, con predominancia de diferentes serotipos no vacunales en cada país y esto influyó en la elección de diferentes vacunas años más tarde con el fin de brindar la mejor cobertura de acuerdo con la epidemiología local. Sin embargo, aunque los países implementaron la vacunación en años diferentes y con esquemas de vacunación variables (Tabla 1), la evidencia disponible hasta la fecha indica un impacto significativo de la vacunación en la prevención de la ENI, como se describirá más adelante.

Tabla 1. Países de Latinoamérica y el Caribe que han implementado las vacunas neumocócicas conjugadas en el esquema nacional de vacunación.

País	Año de introducción	Vacuna actual	Esquema	Principales serotipos*
Bermuda	2003	PCV13	2 + 1	ND
Bonaire	2006	PCV10	2 + 1	ND
Costa Rica	2007	PCV13	2 + 1	10A, 3
Guayana Francesa	2008	PCV13	2 + 1	ND
Guadalupe	2008	PCV13	2 + 1	ND
Martinica	2008	PCV13	2 + 1	ND
México	2008	PCV13	2 + 1	3, 19A, 10A
Uruguay	2008	PCV13	2 + 1	3, 12F, 15B
Barbados	2009	PCV10	3 + 0	ND
Islas Caimán	2009	PCV13	2 + 1	ND
Perú	2009	PCV10	2 + 1	19A, 24F, 6C
Aruba	2010	PCV13	2 + 1	ND
Brasil	2010	PCV10	3 + 1	19A, 3, 6C
Ecuador	2010	PCV10	2 + 1	19A, 24F, 6A
El Salvador	2010	PCV13	2 + 1	10A, 8, 11A
Nicaragua	2010	PCV13	3 + 0	ND
Panamá	2010	PCV13	2 + 1	11A, 14, 6C
Chile	2011	PCV10	2 + 1	19A, 3, 24F
Colombia	2011	PCV10	2 + 1	19A, 3, 6A
Guyana	2011	PCV13	3 + 0	ND
Honduras	2011	PCV13	3 + 0	ND
Curazao	2011	PCV10	2 + 1	ND
Argentina	2012	PCV13	2 + 1	12F, 24F, 23B/3
Bahamas	2012	PCV13	3 + 1	ND
Guatemala	2012	PCV13	2 + 1	19A, 14, 6
Paraguay	2012	PCV10	2 + 1	3, 19A, 14
Trinidad y Tobago	2012	PCV10	3 + 1	ND
República Dominicana	2013	PCV13	2 + 1	1, 3, 6B
Bolivia	2014	PCV13	3 + 0	19A, 14, 18A
Venezuela	2014	PCV13	2 + 1	19A/F, 6B, 23F

PCV: *pneumococcal conjugate vaccine*; ND: no hay datos disponibles.

*Corresponde a los serotipos más comunes en niños menores de 5 años. Adaptado de: OPS, 2016.

Características clínicas

El espectro clínico causado por la infección de *S. pneumoniae* resulta de la diseminación contigua a estructuras del aparato respiratorio que causa formas no invasivas (otitis media aguda, sinusitis, conjuntivitis, neumonía no bacteriémica) o de la diseminación hematógena que ocasiona infecciones invasivas (bacteriemia oculta, neumonía bacteriémica, meningitis bacteriana). En los niños menores de dos años, la bacteriemia oculta representa el 70 % de la enfermedad invasiva, que se manifiesta con fiebre sin signos o síntomas de localización y, en general, se resuelve espontáneamente, aunque ocasionalmente pueda progresar a otras formas invasivas con afección de órganos específicos. Hasta un tercio de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños son causadas por el neumococo. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e incluyen fiebre, tos y dificultad respiratoria, con o sin síntomas respiratorios superiores y usualmente acompañada de opacidad alveolar en la radiografía del tórax.

El *S. pneumoniae* es uno de los agentes etiológicos más comunes de la otitis media aguda. Se detecta entre un 28 % y un 55 % de los aspirados del oído medio de los pacientes sintomáticos. La otitis media aguda no es una enfermedad grave, pero supone un alto gasto económico, ya que es una de las causas más comunes de consulta médica y de prescripción inadecuada de antibióticos ambulatorios, porque en su mayoría son de etiología viral y resuelven espontáneamente. Hasta un 60 % de los niños habrá tenido al menos un episodio de otitis media a la edad de doce meses. En los pacientes con otitis bacteriana, pueden ocurrir complicaciones como mastoiditis y meningitis.

El *S. pneumoniae* también es el agente etiológico más frecuente de la meningitis bacteriana aguda en los lactantes y niños menores de once años y es la segunda causa en los niños mayores. La meningitis bacteriana correctamente tratada tiene una mortalidad menor al 10 %, sin embargo, las secuelas como el déficit neurológico o la sordera neurosensorial pueden ocurrir en hasta un tercio de los pacientes.

Otros síndromes clínicos menos comunes incluyen endocarditis, pericarditis, peritonitis, artritis séptica, osteomielitis, infecciones de tejidos blandos y sepsis neonatal. En los pacientes con asplenia, la infección por *S. pneumoniae* puede ocasionar una sepsis fulminante con afectación multiorgánica, púrpura progresiva, coagulación intravascular diseminada y muerte en un lapso de 24 a 48 horas. También se ha descrito como agente causal del síndrome hemolítico urémico atípico.

El diagnóstico definitivo de la infección requiere el aislamiento del germen en la sangre o cualquier otro líquido corporal estéril. La apariencia en forma de diplococos en forma de lanceta en la tinción de Gram es sugestiva de infección neumocócica. En general, los cultivos obtenidos de la vía aérea superior no son suficientes para confirmar la etiología por neumococo debido a las altas tasas de colonización en la población. Cualquier aislamiento de *S. pneumoniae* debe ser evaluado para determinar la susceptibilidad antibiótica y determinar la concentración inhibitoria mínima, la cual es diferente para el sistema nervioso. Las cepas que no sean

susceptibles a penicilinas o cefalosporinas de tercera generación deben evaluarse para antibióticos alternativos como los carbapenémicos, la clindamicina, la vancomicina, el linezolid y la rifampicina. Existen pruebas para detectar el antígeno capsular o el material genético por medio de la PCR en diferentes líquidos corporales. La sensibilidad y especificidad oscila desde el 60 % hasta el 100 % según la muestra estudiada, el tiempo desde el inicio de la infección y la presencia de bacteriemia. Estas pruebas pueden ayudar en el diagnóstico, pero nunca reemplazan el cultivo. La detección del antígeno polisacárido en la orina para el diagnóstico de neumonía tiene cierta utilidad en los adultos, pero es poco confiable en los niños debido a que la colonización asintomática puede resultar en falsos positivos de hasta el 20 %.

Medidas de control

Los antibióticos betalactámicos del grupo de las penicilinas y cefalosporinas son los medicamentos más utilizados para tratar las infecciones neumocócicas. La resistencia a la penicilina y a otros antibióticos era muy común en los años anteriores. Con la introducción de la vacunación, las tasas de resistencia disminuyeron de forma paralela a la disminución de ciertos serotipos vacunales. El tratamiento adecuado elimina la contagiosidad luego de 24 a 48 horas. La elección del antibiótico y la duración dependen del sitio afectado, la edad, los factores de riesgo individuales y las tasas de resistencia local. Existen guías de práctica clínica con recomendaciones basadas en la evidencia científica para cada una de las formas invasivas y no invasivas de la enfermedad.

La mejor forma de prevenir la enfermedad neumocócica es a través de la inmunización activa, que se describirá en el siguiente apartado. La profilaxis antimicrobiana no está indicada para las personas que estuvieron expuestas. Los pacientes con asplenia anatómica o funcional deben recibir profilaxis diaria con penicilina por períodos prolongados, independientemente de que hayan tenido o no infecciones neumocócicas y de su estado vacunal. En los pacientes con ciertas inmunodeficiencias primarias y en los pacientes con infección por el VIH con infecciones neumocócicas recurrentes, se recomienda la inmunización pasiva con administración parenteral de inmunoglobulina G.

Vacunas antineumocócicas (Tabla 2, Figura 1)

Tabla 2. Características de las vacunas antineumocócicas usadas en la actualidad.

Característica	Vacunas conjugadas		Vacuna polisacárida
	PCV10 (Synflorix®)	PCV13 (Prevenar®)	PPSV23 (Pneumovax® 23; Pneumo® 23)
Distribuidor	GlaxoSmithKline	Pfizer	Merck; Sanofi Pasteur
Composición (serotipos)	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F		
		3, 19A	
		6A	2, 3, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 20, 22F, 33F
Transportador	Proteína D de HiNT Td, Tt	CRM197	No tiene
Adyuvante	Fosfato de aluminio	Fosfato de aluminio	No tiene
Indicaciones	Población sana y de alto riesgo		Población de alto riesgo
Efectividad para prevenir ENI	Alta	Alta	Alta
Efectividad en formas no invasoras	Variable	Variable	Baja
Reduce estado de portador	Sí	Sí	No
Inmunidad de rebaño	Sí	Sí	No
Memoria inmunológica	Sí	Sí	No
Efectos adversos graves	No	No	No
Número de dosis	3 o 4	3 o 4	1
Edad mínima recomendada	6 semanas	6 semanas	2 años
Intervalo mínimo entre dosis	4 semanas	4 semanas	Ninguna
Ruta	IM	IM	IM o SC
Dosis	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL
Conservación	2-8°C sin congelar	2-8°C sin congelar	2-8°C sin congelar

HiNT: *Haemophilus influenzae* no tipificable; Tt: toxoide tetánico; Td: toxoide diftérico; ENI: enfermedad neumocócica invasora; IM: intramuscular; SC: subcutánea

Figura 1. Serotipos incluidos en las diferentes vacunas antineumocócicas.

Vacuna	Serotipos incluidos																							
	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
PCV7																								
PCV10																								
PCV13																								
PCV15*																								
PCV20*																								
PPSV23																								

■ Incluido □ No incluido

*PCV15 y PCV20 se encuentran en fase de investigación y no están disponibles actualmente.

PCV: *pneumococcal conjugate vaccine*; PPSV: *pneumococcal polysaccharide vaccine*.

Vacuna neumocócica de polisacáridos

La vacuna neumocócica de polisacáridos (PPSV23, por la sigla en inglés de *pneumococcal polysaccharide vaccine*) está compuesta de polisacáridos capsulares purificados. La primera vacuna polisacárida fue aprobada en 1977 e incluía protección contra catorce serotipos. En 1983 se aprobó una vacuna con 23 serotipos (PPSV23) que reemplazó la anterior y que aún continúa vigente. Estos 23 serotipos son los responsables de alrededor del 90 % de los casos de ENI.

Inmunogenicidad

La respuesta inmune inducida por polisacáridos capsulares no conjugados es independiente de los linfocitos T, por lo que no induce una memoria inmunológica y la inmunogenicidad es inferior en comparación con la de las vacunas conjugadas con transportadores proteicos y no tiene capacidad para inducir inmunidad de las mucosas. Más del 80 % de las personas mayores de dos años que reciben una dosis de la vacuna desarrollan anticuerpos dos a tres semanas después de la vacunación. Estos permanecen elevados alrededor de cinco años en las personas inmunocompetentes. Las personas mayores de 65 años con enfermedades crónicas y con inmunodeficiencias muestran una respuesta inmune inferior, mientras que los niños menores de dos años tienen una respuesta inmune escasa o nula.

Eficacia y efectividad

Varios estudios poscomercialización y diferentes metanálisis han estimado la efectividad clínica de la vacuna PPSV23. En general, la vacuna es entre 60 % y 70 % efectiva para la prevención de la ENI causada por los serotipos vacunales. Cuando se han analizado poblaciones específicas, se ha encontrado que la eficacia para prevenir la ENI oscila entre el 56 % y el 81 % en las personas inmunocompetentes, del 65 % al 84 % en la población de alto riesgo y del 75 % en las personas mayores de 65. La eficacia para prevenir la neumonía neumocócica causada por los serotipos vacunales se sitúa alrededor del 50 % al 60 %. Por el contrario, no existen datos contundentes que demuestren eficacia en la prevención de la neumonía por cualquier causa u otras formas no invasivas, en las cuales es inferior al 30 %. Tampoco se ha visto efecto en la mortalidad relacionada con neumococo o por cualquier causa. Los estudios que han comparado los patrones de colonización antes y después de la vacunación con PPSV23 no han mostrado cambios significativos en las tasas de portación.

Indicaciones y esquema

La vacunación rutinaria en las personas inmunocompetentes sin factores de riesgo no está recomendada. La PPSV23 está indicada en los niños mayores de dos años y adultos de cualquier edad con alguno de los factores de riesgo para ENI mencionados en la Tabla 3 y, de rutina, en los adultos sanos mayores de 65 años. En los pacientes que van a recibir algún tipo de fármaco inmunosupresor, se recomienda administrar la dosis al menos quince días antes del inicio del tratamiento siempre y cuando sea posible, con el fin de garantizar una mejor respuesta inmune. La revacunación con la PPSV23 es recomendada al menos cinco años después de la primera dosis solamente en los pacientes con mayor riesgo de sufrir ENI (Tabla 3, sección sistema inmune alterado). La PPSV23 afecta negativamente la respuesta inmune de las vacunas conjugadas, por lo que no deben administrarse simultáneamente. Si el paciente tiene indicación de ambas vacunas, el esquema de vacunas conjugadas debe ser completado primero y esperar al menos ocho semanas para recibir la PPSV23. Si ocurre la situación opuesta, es decir, la persona ha sido vacunada con la PPSV23, la vacunación conjugada debe diferirse al menos ocho semanas en los menores de dieciocho años y al menos un año en aquellos que sean mayores.

Vacunas neumocócicas conjugadas

Las vacunas conjugadas son vacunas inactivadas que contienen polisacáridos neumocócicos específicos conjugados con proteínas transportadoras. Estas proteínas inducen una respuesta inmune dependiente de linfocitos T, lo que las hace inmunogénicas desde temprana edad y les confiere la capacidad de inducir memoria inmunológica mediada por los linfocitos B. También inducen inmunidad en las mucosas, lo que impacta el estado de portación nasofaríngea.

Tabla 3. Condiciones asociadas a riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasora.

Sistema inmune normal	Lactantes menores de un año Asistencia a guardería Niños descendientes de población afroamericana
Sistema inmune alterado	Asplenia anatómica o funcional Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías Deficiencias congénitas del sistema inmune - Deficiencia de complemento (especialmente C1, C2, C3, C4) - Deficiencia de linfocitos B o T - Defectos de la fagocitosis (excepto enfermedad granulomatosa crónica) VIH Neoplasias hematológicas, trasplante hematopoyético o de órgano sólido Terapias inmunosupresoras Esteroides, inhibidores del factor de necrosis tumoral, quimioterapia, radiación
Enfermedades crónicas	Enfermedad cardíaca congénita Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad hepática Insuficiencia renal crónica Diabetes mellitus Desnutrición
Defectos anatómicos	Fuga o fístula de líquido cefalorraquídeo Implantes cocleares o candidatos para recibirlo

La primera vacuna neumocócica conjugada incluía polisacáridos capsulares purificados de siete serotipos de *S. pneumoniae*, conjugados con una variante no tóxica de la toxina diftérica, conocida como CRM197, y con fosfato de aluminio como adyuvante. Esta vacuna, conocida como PCV7 (PCV, por la sigla en inglés de *pneumococcal conjugate vaccine*), fue aprobada en el año 2000 y fue ampliamente efectiva como se describió previamente. En 2010, se aprobó la vacuna PCV13 — que, además de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F incluidos en la PCV7, también contiene los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A—, una versión mejorada de la misma vacuna, pero con la adición de siete serotipos, polisorbato 80 (P80) y solución amortiguadora (buffer) succinato. Por su parte, la PCV10 utiliza tres proteínas diferentes como portadoras de serotipos: la proteína D derivada de *H. influenzae* no tipificable (ocho serotipos), el toxoide tetánico (serotipo 18C) y el toxoide diftérico (serotipo 19F). La PCV10 incluye los mismos serotipos de la PCV13, excepto los serotipos 3, 6A y 19A, aunque existe cierta evidencia que sugiere la existencia de protección cruzada mediada por el 6B y el 19F.

La PCV10 y la PCV13 son las únicas vacunas neumocócicas conjugadas disponibles. Actualmente, se están investigando vacunas conjugadas contra quince y 20 serotipos y los resultados preliminares de seguridad e inmunogenicidad son satisfactorios.

Inmunogenicidad

La OMS recomienda que la concentración mínima de inmunoglobulina G contra el antígeno capsular que se correlaciona con la protección contra la enfermedad neumocócica sea $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ un mes después de la vacunación. Los estudios de inmunogenicidad con la PCV7 demostraron que la vacuna inducía niveles de anticuerpos que se consideraban protectores en más del 90 % de los lactantes que recibían tres dosis de la vacuna. Posteriormente, varios ensayos clínicos corroboraron que la respuesta serológica de los niños que recibían la PCV13 era similar a los que recibieron la PCV7. Asimismo, en los niños que no habían sido vacunados con la PCV7, la administración de al menos una dosis de la PCV13 dió como resultado una respuesta inmune comparable. La respuesta inmune en niños prematuros y de bajo peso al nacer es similar a la de los niños nacidos a término.

Aunque la coadministración de la PCV13 y otras vacunas pueda disminuir los títulos de anticuerpos frente a los antígenos de difteria, tétanos, tosferina y *H. influenzae* tipo B, los títulos se consideran protectores para cada enfermedad, por lo que este efecto no tiene significancia clínica. En general, la PCV13 puede ser administrada con cualquiera de las vacunas rutinarias del niño. En los pacientes que requieren vacunación contra el meningococo, no se recomienda la administración simultánea de la PCV13 con la vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (MCV4-d, comercialmente conocida como Menactra®). Esta recomendación deriva de estudios en los que se observó que la MCV4-d interfería con la respuesta inmune de la PCV7 cuando se administraban simultáneamente o en intervalos menores de cuatro semanas. Específicamente, en los niños menores de dos años

con asplenia anatómica o funcional y con infección por VIH, la recomendación es diferir la vacunación con la MCV4-d o Menactra hasta la compleción del esquema de la vacunación con la PCV13 o utilizar alguna de las demás vacunas meningocócicas conjugadas disponibles.

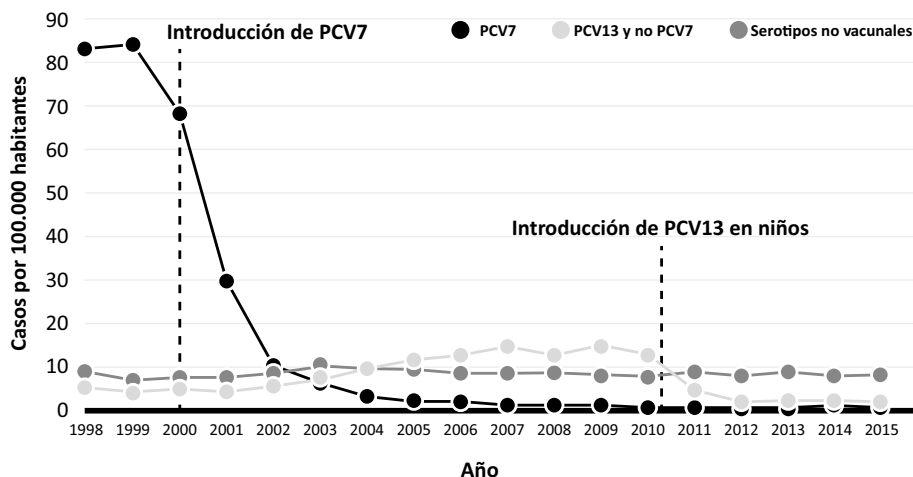
Por su parte, la PCV10 también es altamente inmunogénica de una forma comparable para todos los serotipos que también están incluidos en la PCV13, incluso cuando se administra simultáneamente con otras vacunas. Con respecto a los serotipos 3, 6A y 19A, la PCV10 induce anticuerpos funcionales contra los serotipos 6A y 19A luego de la serie primaria en más del 50 % de los vacunados, pero la correlación de eficacia es menor que la observada con la PCV13. Después del refuerzo, más del 70 % de los niños vacunados tiene anticuerpos por encima del correlato de eficacia para ambos serotipos, pero la concentración absoluta sigue siendo menor si se compara con los anticuerpos inducidos por la PCV13. No existe evidencia que demuestre inmunogenicidad de la PCV10 contra el serotipo 3.

Se han realizado estudios en múltiples regiones del mundo para ambas vacunas para evaluar los diferentes esquemas, incluyendo dos dosis primarias más refuerzo (2 + 1) y tres dosis primarias con (3 + 1) y sin refuerzo (3 + 0), cuya evidencia permitió concluir que la respuesta inmune es satisfactoria después de ambos esquemas primarios. El desempeño es adecuado independientemente de la región. Cuando se administra refuerzo, el nivel de anticuerpos es mucho mayor y, por lo tanto, esta dosis podría ser importante para prolongar la duración de la protección. Esto no necesariamente se traduce en mayores niveles de anticuerpos superiores de la correlación de eficacia y por ende no tendría implicaciones en términos de mayor prevención de enfermedad.

Eficacia y efectividad

Enfermedad neumocócica invasora: la PCV7 mostró una reducción de la ENI por serotipos vacunales en un 97 %. En un metanálisis realizado en 2009, la eficacia contra la ENI fue del 90 % para los serotipos vacunales y del 58 % para todos los serotipos. En 2008, previo al reemplazo de la PCV7 por la PCV13 en EE. UU., aproximadamente el 61 % de los casos de ENI en los menores de cinco años era ocasionado por serotipos incluidos en la PCV13, 43 % de estos por el serotipo 19A, mientras que los serotipos de la PCV7 causaban solo el 2 % de los casos. Los datos del cambio en la epidemiología y la respuesta inmune similar fundamentaron el reemplazo de la PCV7 por la PCV13 en el año 2010. Este cambio contribuyó a un descenso del 93 % en la enfermedad invasiva por los serotipos vacunales adicionados, expandiendo el efecto logrado por la PCV7 en reducir la carga de la enfermedad y en la disminución en la prevalencia de infección y colonización por serotipos resistentes a la penicilina. Aunque ambos períodos (post-PCV7 y post-PCV13) mostraron un cambio en la epidemiología con un incremento de los casos causados por serotipos no vacunales, la incidencia global de la ENI ha permanecido baja en comparación con la época prevacunación (Figura 2). Solo en EE. UU., desde 1998 hasta 2016, la incidencia global de la ENI declinó de 95 a nueve casos por

Figura 2. Incidencia de enfermedad neumocócica invasora en niños menores de cinco años. 1998 – 2015, Estados Unidos.



Adaptada de: Centers for Disease Control and Prevention, Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/>

PCV: *pneumococcal conjugate vaccine*

100.000 niños y la incidencia por serotipos incluidos en la PCV13 disminuyó de 88 a dos casos por 100.000 niños. Desde la era prevacunal hasta la era post-PCV13, ha habido una reducción del 95 % en la bacteriemia neumocócica en lactantes menores de 36 meses y una reducción en las tasas de hospitalización por meningitis neumocócica de 7,7 a 2,6/100.000. El impacto en la meningitis neumocócica no ha sido tan marcado después de la introducción de la PCV13. Un estudio en ocho hospitales pediátricos de EE. UU. demostró que la proporción de casos de meningitis causados por los serotipos vacunales disminuyó de un 54 % a un 27 %, pero que el número global de casos no se modificó, en parte por el incremento de los casos por serotipos no incluidos en la PCV13, que actualmente representan el 85 % de los casos. El serotipo 19A merece especial mención, puesto que después de la introducción de la PCV7, este serotipo era aislado frecuentemente en los niños con ENI y asociado con multirresistencia. A pesar de que este serotipo fue incluido en la PCV13 y que el cambio de la vacuna contribuyó a una disminución sustancial de este serotipo, sigue siendo una causa común de ENI.

No existen estudios comparativos de la PCV10 y la PCV13. En los países que cambiaron de la PCV7 a la PCV10, se demostró un impacto significativo en la reducción de la incidencia de la ENI similar al logrado con la PCV13 en EE. UU. Los estudios de eficacia de la PCV10 en diferentes regiones han mostrado una eficacia de más del 70 % después de recibir al menos una dosis y superior al 90 % con los esquemas 2 + 1 y 3 + 1.

La introducción de la PCV10 contribuyó a un descenso adicional del 47 % al 87 % en los casos de ENI por los serotipos vacunales añadidos a la PCV10. La provincia de Quebec en Canadá incluyó la PCV7 en el programa de vacunación en 2004 con un esquema 2 + 1. Posteriormente, la PCV7 fue reemplazada por la PCV10 en 2009 y esta por la PCV13 en 2011. Al evaluar la eficacia de este esquema secuencial, Deceuninck y colaboradores encontraron que las tres vacunas proporcionaron un alto nivel de protección contra la ENI causada por los serotipos incluidos en cada formulación, incluso después de una sola dosis, sin encontrar diferencias sustanciales al comparar los esquemas con la PCV10, la PCV13 o mixtos. Berman-Rosa y colaboradores, en una revisión de diecinueve estudios realizados en diferentes países de varios continentes, evaluaron la efectividad de la PCV10 y la PCV13 para prevenir la ENI en los niños menores de cinco años. Ambas fueron efectivas con los esquemas 3 + 1 (PCV10: 73–100 % y PCV13: 86–96 %) y 2 + 1 (PCV10: 92–97 % y PCV13: 67–86 %). La revisión sistemática realizada por de Oliveira y colaboradores resumió la evidencia del impacto y la efectividad de las vacunas conjugadas en los niños menores de cinco años de países latinoamericanos. Se encontró una efectividad global que osciló alrededor del 56 % al 83 % para la hospitalización por ENI, del 13 % al 87 % por meningitis y del 57 % al 77 % en la reducción de mortalidad asociada, sin encontrar evidencia de la superioridad de una vacuna sobre la otra.

Los datos en cuanto al impacto de la PCV10 en los serotipos 3, 6A y 19A son más limitados. La evidencia con relación a la protección cruzada es controversial. De acuerdo con los datos de vigilancia de la red SIREVA en varios países, después de la introducción de la PCV10 se ha reportado un incremento en los casos de ENI causados por estos tres serotipos. Algunos estudios de Finlandia, Holanda y Brasil mostraron resultados mixtos en cuanto a la eficacia para reducir la ENI por 19A y ningún efecto en los serotipos 3 o 6A. Por su parte, el estudio de Quebec demostró alta protección cruzada contra el serotipo 19A en los pacientes que recibieron la PCV10, con una eficacia del 71 % después de recibir al menos una dosis (comparado con la eficacia del 74 % con la PCV13). La revisión realizada por Berman-Rosa y colaboradores mostró que la protección contra el serotipo 19A fue significativa con la PCV13, especialmente con el esquema de 3 + 1 y, aunque en los estudios que evaluaron la PCV10 se evidenció cierto grado de protección cruzada contra el 19A, no pudo determinarse la efectividad en la prevención de la ENI. De forma llamativa, ninguna de las dos vacunas fue efectiva contra el serotipo 3.

Aunque la incidencia de la ENI y su mortalidad asociada han disminuido gracias a la vacunación, la carga de la enfermedad sigue siendo alta a nivel mundial, especialmente por el reemplazo de serotipos y el menor impacto en formas no invasivas. Serotipos no vacunales como 15A, 15C, 22F, 23B, 33F, 35B (Estados Unidos) y 12F y 24F (Europa) han aumentado en frecuencia, así como los países que introdujeron la PCV10 han visto un incremento progresivo de los casos causados por 19A. El aumento de los casos de ENI por serotipos no vacunales como consecuencia de la vacunación tanto en niños como en adultos resalta la habilidad de *S. pneumoniae* para adaptarse a la presión selectiva causada por las vacunas, lo que obliga a mantener una vigilancia estrecha de la ENI causada por los serotipos no vacunales.

Neumonía y empiema: la eficacia en neumonía complicada y empiema ha sido modesta, ya que esta entidad puede ser causada por otros gérmenes. Los estudios prelicenciamiento de la PCV7 mostraron una reducción de la neumonía confirmada radiográficamente en un 73 %. En un metanálisis de 2009, la eficacia para prevenir la neumonía confirmada radiográficamente en menores de dos años fue del 27 % y del 6 % para prevenir la neumonía clínica. Hubo un incremento en los casos de neumonía complicada con empiema, causados por los serotipos 3 y 19A. Después del cambio a la PCV13, un estudio prospectivo de vigilancia en ocho hospitales pediátricos reportó que las hospitalizaciones por neumonía confirmada por cultivo causada por cualquier serotipo disminuyeron, sin embargo, entre 2014 y 2017, todavía 42 % de los casos fueron causados por serotipos incluidos en la PCV13. En general, la vacunación contribuyó a una disminución de al menos 47.000 hospitalizaciones por neumonía en los menores de dos años en las últimas décadas. Existen menos datos evaluando exclusivamente la PCV10. En dos estudios finlandeses se encontró una eficacia del 28 % contra la neumonía clínica y del 43 % contra la neumonía confirmada radiográficamente y una reducción del 70 % en la neumonía neumocócica específica. A su vez, en el estudio de de Oliveira, la efectividad de PCV10 o PCV13 varió del 9 % al 38 % para neumonía confirmada y del 7 % al 20 % para neumonía clínica.

Otitis media aguda: la reducción en la incidencia de la otitis media aguda ha sido modesta, con una eficacia del 7 % en todos los episodios y apenas superior al 50 % para los episodios por serotipos vacunales. Sin embargo, algunos beneficios descritos en estudios aleatorizados y observacionales incluyen la disminución de infecciones por serotipos multirresistentes y la reducción en el 20 % en las consultas ambulatorias por otitis media, en la prescripción innecesaria de antibióticos, en el desarrollo de otitis recurrente y en la necesidad de timpanostomías. El beneficio teórico de protección cruzada contra la otitis media causada por *H. influenzae* no tipificable en pacientes receptores de la PCV10 es un tema de salud pública importante, sin embargo, esto no ha sido demostrado en los estudios de eficacia y continúa siendo una pregunta sin resolver.

Portación nasofaríngea: la mayoría de los estudios que han evaluado el efecto de la vacunación universal contra el neumococo en la portación nasofaríngea han encontrado que la vacunación conjugada no cambia la tasa general de portación, pero, de todas formas reduce en alrededor del 50 % la tasa de colonización nasofaríngea por serotipos vacunales de los niños vacunados. La vacunación masiva tiene un efecto indirecto al reducir la colonización nasofaríngea en otros contactos familiares, tanto niños y adultos no vacunados, y en miembros de la comunidad, gracias a la inmunidad de rebaño y esto podría suponer una reducción en la carga de enfermedad, especialmente en la población adulta mayor. Sin embargo, las implicaciones clínicas de los cambios en la colonización nasofaríngea aún no han sido determinados.

Resistencia bacteriana: los datos de vigilancia prospectiva luego de la introducción de las vacunas han indicado disminución en la ENI causada por cepas invasoras no susceptibles a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación. Dos factores parecen ser los responsables: la disminución en la adquisición de serotipos vacunales antibiótico-resistentes y la menor necesidad de tratamiento antibiótico en individuos vacunados, reduciendo la presión selectiva para adquirir cepas resistentes.

Indicaciones y esquemas

Las vacunas conjugadas están indicadas en toda la población infantil menor de cinco años y mayor de esta edad que tenga alguna condición de riesgo (Tabla 3). Se pueden administrar desde las seis semanas de vida y cada dosis debe estar separada al menos cuatro a ocho semanas según el producto. La OPS recomienda que los esquemas de vacunación incluyan al menos tres dosis. Existen tres diferentes esquemas: 2 + 1: dos dosis primarias a los dos y cuatro meses y el refuerzo después de los doce meses; 3 + 1: tres dosis primarias a los dos, cuatro y seis meses y el refuerzo después de los doce meses; y 3 + 0: tres dosis primarias a los dos, cuatro y seis meses. No existe evidencia suficiente para demostrar superioridad de un esquema sobre el otro. En Latinoamérica se recomienda que se escoja el régimen según la epidemiología local. Se recomienda 3 + 0 o 2 + 1 si la incidencia es mayor en menores o mayores de siete meses, respectivamente. El esquema 3 + 1 puede usarse indistintamente, pero se recomienda específicamente en lactantes con alto riesgo como aquellos infectados por VIH y con anemia de células falciformes. Actualmente 24 países de la región utilizan 2 + 1, cinco utilizan 3 + 0 y tres utilizan 3 + 1 (Tabla 1). En los niños mayores de seis meses y menores de dos años con esquema de vacunación incompleto, se deben garantizar al menos dos dosis, mientras que los mayores de dos años solo requieren una dosis excepto si tienen alguna condición de riesgo, en cuyo caso se recomiendan dos dosis.

Eventos adversos asociados a las vacunas antineumocócicas

Las reacciones adversas más comunes asociadas a las vacunas conjugadas incluyen las reacciones locales —dolor, enrojecimiento y edema— hasta en la mitad de los pacientes en las siguientes 48 horas. Menos del 10 % de estas reacciones se considera grave. La fiebre dentro de los siguientes siete días a la vacunación se ha reportado en alrededor del 25 % al 35 % de los niños. La administración concomitante con vacunas inactivadas de influenza podría incrementar la frecuencia de convulsiones febriles de 1,2–13,7/100.000 dosis con vacunas conjugadas únicamente hasta 44,9/100.000 dosis con la administración simultánea. Otros síntomas inespecíficos comunes incluyen inapetencia e irritabilidad. Similarmente, la PPSV23 puede ocasionar efectos locales leves en alrededor del 50 % de los pacientes y, en menos del 10 % de los vacunados, el dolor y la induración pueden ser más marcados. Síntomas sistémicos como fatiga, mialgias y cefalea se reportan en aproximadamente el 20 % de los pacientes.

Las vacunas antineumocócicas se consideran altamente seguras. Los estudios de vigilancia poscomercialización han reportado algunos eventos adversos infrecuentes con las vacunas conjugadas (en menos del 1 % de los lactantes), tales como apneas (especialmente en los niños nacidos prematuramente), reacciones de hipersensibilidad, disnea, broncoespasmo, reacciones anafilácticas, edema angioneurótico, eritema multiforme y reacciones moderadas a graves en el sitio de aplicación (dermatitis, prurito, urticaria o linfadenopatía localizada). En más de quince años de vigilancia solo el 8 % de las reacciones adversas reportadas con la PPSV23 fue considerado serio y, en su mayoría, relacionado con fiebre transitoria.

Contraindicaciones y precauciones

Para cualquier vacuna antineumocócica, las reacciones alérgicas graves (anafilaxia) a algún componente de la vacuna o luego de una dosis previa contraindica las dosis siguientes. Estas reacciones son extremadamente raras, ocurre menos de una reacción por cada millón de dosis aplicadas. Los pacientes con enfermedad aguda moderada o seria no deben vacunarse hasta que la condición mejore. Las enfermedades leves no son contraindicaciones y no deben retrasar la administración de las vacunas.

Conclusión

La carga de la enfermedad neumocócica sigue siendo importante en los países latinoamericanos. La vacunación rutinaria con cualquiera de las vacunas neumocócicas conjugadas disponibles ha demostrado ser efectiva para prevenir la ENI. No existe evidencia contundente que demuestre superioridad de una vacuna sobre la otra en la prevención de la ENI causada por los serotipos incluidos en cada formulación, sin embargo, con ambas vacunas se ha demostrado un cambio ecológico hacia un predominio de serotipos no vacunales. Los programas nacionales de vacunación deben procurar mantener tasas elevadas de vacunación en la población para lograr los beneficios directos en la prevención de la enfermedad a nivel individual, así como los beneficios indirectos derivados de la inmunidad de rebaño. La vigilancia activa es una herramienta fundamental en la evaluación de la epidemiología de la enfermedad, no solamente para demostrar el verdadero impacto y la seguridad de la vacunación masiva, sino también para identificar los cambios derivados del reemplazo de serotipos asociados a la vacunación y, con esta información, garantizar que cada país pueda tomar decisiones informadas sobre cuál vacuna y cuál esquema es el más recomendable para su población. Esto será igualmente importante en el futuro, cuando las nuevas vacunas conjugadas con mayor número de serotipos incluidos estén disponibles para que los diferentes países de la región puedan implementarlas en sus esquemas de vacunación de una forma costoefectiva.

Bibliografía

- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Pneumococcal infections. pp. 639-651.
- Avila-Aguero M, Ulloa-Gutierrez R, Falleiros-Arlant L, et al. Pneumococcal conjugate vaccines in latin america: Are PCV10 and PCV13 similar in terms of protection against serotype 19A? Expert Rev Vaccines. 2017;16(7):1-4.
- Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, et al. Efficacy and effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 vaccines against invasive pneumococcal disease. Pediatrics. 2020;145(4):e20190377.
- de Oliveira L, Camacho L, Coutinho E, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-Valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: A systematic review. PLoS One. 2016;11(12):e0166736.
- de Oliveira L, Trumbo S, Ruiz Matus C, et al. Pneumococcal conjugate vaccine introduction in Latin America and the Caribbean: Progress and lessons learned. Expert Rev Vaccines. 2016;15(10):1295-1304.
- Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, et al. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. Vaccine. 2015;33(23):2684-2689.
- Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, et al. [Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000-2005]. Rev Panam Salud Publica. 2008;24(1):1-15.
- Harboe Z, Dalby T, Weinberger D, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis. 2014;59(8):1066-1073.
- Infectious Disease Society of America. Guidelines [Internet]. Arlington (VA): Infectious Disease Society of America. Practice guidelines; [Consultado el 11 de marzo del 2021]. Disponible en: https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date_na_dt/DESC/0/+; Kaplan S, Barson W, Lin P, et al. Invasive pneumococcal disease in children's hospitals: 2014-2017. Pediatrics. 2019;144(3):e20190567.
- Lucero M, Dulalia V, Nillos L, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2009(4):CD004977.
- Marshall GS. The vaccine handbook: A practical guide for clinicians. 9th Ed. San Juan (PR): Professional Communications, Inc.; 2020. 630p.
- O'Brien K, Wolfson L, Watt J, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus Pneumoniae* in children younger than 5 years: Global estimates. Lancet. 2009;374(9693):893-902.
- Olarte L, Barson W, Barson R, et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. Clin Infect Dis. 2017;64(12):1699-1704.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2016 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2019; [Consultado el 11 de marzo del 2021]. 263p. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51781/9789275321850_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. Vaccine. 2012;30(32):4717-4718.

CAPÍTULO 14

VACUNAS COMBINADAS

JESÚS FERIS IGLESIAS

La inmunización es una de las medidas sanitarias preventivas más eficaces. El número de casos de la mayoría de las enfermedades prevenibles por vacunas en los Estados Unidos disminuyó en más del 90 % después de que se introdujeron las vacunas infantiles de rutina. Asimismo ha sucedido en la mayoría de los países de América Latina, donde las coberturas de las diferentes vacunas están por encima del 80 %.

Con el término de vacunas combinadas nos referimos a las preparaciones en las que dos o más antígenos pertenecientes a cepas diferentes de microorganismos patógenos que causan la misma enfermedad o enfermedades diferentes se combinan físicamente en una sola formulación. Esto significa que los antígenos se administran de forma simultánea en el mismo vial. Las vacunas combinadas representan una innovación tecnológica invaluable en el campo de la prevención de las enfermedades infecciosas y de la salud pública, debido al gran valor en términos de salud y economía para el individuo, la sociedad y la perspectiva del sistema de cuidado de la salud. Desde 1948, cuando fue aprobada la primera vacuna combinada contra difteria, tétanos y *pertussis* o tosferina, también conocida por sus letras DTP, cada vez es más frecuente la elaboración de vacunas combinadas.

Ventajas de las vacunas combinadas

Las razones de estas combinaciones son diversas: la protección en una misma inyección frente a dos o más enfermedades en una visita permite evitar las oportunidades perdidas, reducir el número de visitas y evitar múltiples pinchazos para la protección de enfermedades, teniendo como consecuencia una mejor aceptación por parte de quien los recibe; permite armonizar los esquemas vacunales, favoreciendo el cumplimiento del calendario de inmunizaciones y garantizando mejores coberturas vacunales; igualmente, abarata los costes al simplificar el transporte y el almacenamiento en los centros de vacunación, lo que favorece la reducción en la formulación y venta de los productos. Además, también ayuda a introducir nuevas vacunas.

Retos de las vacunas combinadas

Los retos de las vacunas combinadas son diversos: 1. Requieren un procedimiento más complejo que el de una vacuna simple al preparar diversos antígenos que tienen competitividad física y diversas estabilidades; 2. Necesitan dosis extra de antígenos para ser administradas en combinación con los demás incluidos en la vacuna; 3. La producción es un proceso más elaborado y prolongado en tiempo que requiere un costoso procedimiento de control de calidad; 4. En caso de reacciones alérgicas graves, es más difícil determinar cuál o cuáles antígenos fueron los responsables de las mismas; 5. La evidencia clínica es más retardadora por la potencial interferencia de antígenos; y 6. Son más costosas que una vacuna simple, aunque son más baratas en conjunto que cada una por separado.

Debido a que nuestros países no mantienen programas uniformes de inmunización, pues unos aplican más inmunógenos que otros y a diferentes edades, tomaremos como referencia el programa de inmunización de los CDC de los Estados Unidos de Norteamérica, que es actualizado anualmente en conjunto con el Consejo Asesor de Prácticas de Inmunización, conocido por su sigla —ACIP—, el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría, la Academia de Médicos Familiares, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y el Colegio Americano de Enfermeras-Parteras.

Contraindicaciones y precauciones

Al igual que con la aplicación de vacunas únicas, existen varias contraindicaciones y precauciones con las vacunas combinadas, estas son: malestar moderado a grave, con o sin fiebre, mareos, vómitos o agitación el día de la vacunación, reacción anafiláctica grave a algunos componentes de la vacuna, encefalopatía dentro de los primeros siete días después de haber sido vacunado por vez primera contra la *pertussis*, síndrome de Guillain-Barré en menos de seis semanas después de haber sido vacunado contra el toxoide tetánico y reacción tipo Arthus después de haberse aplicado el toxoide contra la difteria o el tétanos. Esta reacción de hipersensibilidad se caracteriza por dolor grave, inflamación, induración edema, hemorragia y, ocasionalmente, necrosis en el lugar de la inyección.

Vacuna contra difteria-tétanos-*pertussis* o tosferina —DTP—

La combinación contra la difteria, tétanos y *pertussis* —DTP— tiene diferentes combinaciones, dependiendo de quién y cómo se quiere vacunar. A continuación presentamos la lista de las combinaciones con los esquemas recomendados.

- DtaP: difteria, tétanos y *pertussis* acelular
- DTPw: difteria, tétanos y *pertussis* de células enteras
- DT: difteria y toxoide tetánico; también llamada DT pediátrico

- Tdap: toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y *pertussis* acelular
- Td: toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido; también llamada Td de adulto o dT de adulto

Esquemas

DtaP: inmunización primaria a los dos, cuatro y seis meses de edad; la cuarta dosis entre los quince a dieciocho meses y la quinta dosis entre los cuatro a seis años de edad

Tdap: una dosis entre los once y doce años de edad

Td o Tdap: después de la dosis entre once y doce años de edad, cada diez años como refuerzo. Td en las embarazadas para la protección pasiva del producto

Efectividad

La efectividad mide cómo la vacuna previene la infección cuando se utiliza en la comunidad en circunstancias rutinarias. La de la inmunización contra la difteria, el tétanos y la tosferina se demuestra por la disminución de estas enfermedades en EE. UU. y los países de América Latina, con buenas coberturas después de que las inmunizaciones se agregaron al calendario de vacunación de rutina en la década de los 40.

Se espera que la combinación de DTaP, IPV, Hib y HBV (Vaxelis) esté disponible en EE. UU. a partir del 2021. Será aprobada para las tres primeras dosis en niños desde seis semanas de edad hasta los cuatro años. No sería utilizada para la cuarta y la quinta dosis, las cuales completarán el esquema con DTaP u otra combinación de vacuna.

Vacuna contra sarampión-paperas-rubéola —SPR—

Esta combinación de tres antígenos para prevenir tres diferentes enfermedades fue la segunda vacuna combinada que salió al mercado. Su administración se recomienda inicialmente en dos dosis: una primera entre los doce a quince meses de vida y una segunda entre los cuatro y seis años. En áreas de alto riesgo, epidemias o brotes, se indica una dosis entre los seis a once meses de edad. Los niños que viajan a zonas de alto riesgo con edad de doce meses y más deben recibir dos dosis con intervalo de cuatro semanas entre una y otra. Los adolescentes y adultos deben estar al día en relación a la protección contra estas tres enfermedades. Además de los profesionales de la salud, viajeros internacionales y grupos específicos.

La efectividad de una dosis de SPR es 93 % contra el sarampión con un rango entre 39 % a 100 %; 78 % para paperas, con un rango entre el 49 % y el 92 %; y 97 % para rubéola, con un rango entre el 94 % al 100 %. Sin embargo, con dos dosis de la vacuna

SPR, la protección efectiva para sarampión es del 97 %, con un promedio del 67 % al 100 %, y del 88 % para paperas, con promedio del 31 % al 95 %.

Las personas que reciben la vacunación acorde al esquema recomendado están consideradas protegidas contra el sarampión y la rubéola. Asimismo, esta vacuna provee protección adecuada contra la paperas, sin embargo, algunas personas muestran disminución de su inmunidad con el tiempo y otras pueden no estar protegidas contra esta infección. En relación a las personas en proceso de envejecimiento que han estado expuestas a un brote de paperas pueden revacunarse con una tercera dosis, pero dos dosis son suficientes en la mayoría de las personas. En relación con la rubéola, se estima que una dosis es más que suficiente para la gran parte de los vacunados.

Esta combinación es de virus vivos atenuados, por lo que no se recomienda su uso rutinario en embarazadas, niños y adultos con inmunosupresión grave y con alergia (aquellos que han tenido una reacción alérgica en la primera dosis y aquellos que han tenido choque anafiláctico). Su administración es por la vía subcutánea.

Vacuna combinada contra sarampión-paperas-rubéola-varicela—SPRV—

Dos vacunas han sido licenciadas en EE. UU. a partir de mediados de los 2000 para inmunizar a niños sanos de cero a seis años de vida, independientemente del sexo o la etnia. Se espera que estas vacunas contribuyan a mejorar la vacunación universal al incluir cuatro enfermedades en una sola inyección. Su administración se recomienda a las mismas edades en las que se aplica la SPR. Estudios que comparaban la vacuna SPRV frente a la SPR reflejaron seroconversión en sarampión en más del 93,2 % con la SPRV (entre 87,5 a 100 %) en comparación con el 88,0 % y el 98,9 % de la vacuna SPR. En relación con las paperas, la vacuna SPRV demostró seroconversión en un promedio de entre un 71,3 % a un 97,2 % y la SPR, 72,8 % a 98,6 %. En rubéola, se ha reportado seroconversión del 97,2 % en SPRV y del 93,2 % en SPR. En varicela no hubo análisis estratificado, pero ambas vacunas fueron equivalentes en dos o tres ensayos clínicos según la escala de Jadad.

Vacunas combinadas contra meningococos

Actualmente existen cuatro vacunas contra los meningococos. De las cuatro vacunas disponibles en EE. UU., solamente dos vacunas conjugadas proveen protección contra cuatro serogrupos (A, C, W e Y), llamadas también vacunas cuadrivalentes. Dos compañías diferentes producen estas vacunas cuadrivalentes. Menactra es producida por Sanofi Pasteur y formulada en cada dosis con un vial de 0,5 mL en fosfato de sodio amortiguado en solución de cloruro de sodio. Cada dosis contiene 4 microgramos de cada polisacárido del meningococo A, C, W e Y conjugados con aproximadamente 48 microgramos de toxoide diftérico como proteína acarreadora. No contiene conservantes o adyuvantes. El fabricante provee este líquido en un vial único. Menveo es producida por GlaxoSmithKline y su formulación de cada dosis

de 0,5 mL está compuesta por dos porciones de 10 microgramos del polisacárido de meningococo del serogrupo A conjugado con CRM197. Cada vial contiene 5 microgramos del polisacárido capsular de los serogrupos C, W, e Y conjugados con CRM197 en 0,5 mL de solución salina amortiguada por fosfatos. Los clínicos reconstituyen el componente liofilizado MenA con el componente líquido MenCWY antes de la inyección. No contiene conservantes o adyuvantes.

Esquemas recomendados

- Vacunación rutinaria dos dosis: la primera a los once o doce años de vida, segunda dosis a los dieciséis.
- Vacunación de refuerzo: entre los trece y los quince años.
- Primera dosis de refuerzo a los dieciséis o dieciocho años. En las edades desde los dieciséis hasta los dieciocho, solamente una dosis.
- Vacunación en situaciones especiales: asplenia, enfermedad de células falciformes, infección por VIH, deficiencia persistente de complemento o inhibición del complemento por el uso de anticuerpos monoclonales como eculizumab o ravulizumab.

Administración de Menveo

- Cuatro dosis a los dos, cuatro, ocho y doce meses de vida.
- Si se inicia el esquema entre los siete y 23 meses: dos dosis son suficientes. La segunda dosis debe aplicarse al menos doce semanas después de la primera.
- Si se inicia el esquema a partir de los 24 meses de edad: dos dosis con ocho semanas entre la primera y segunda dosis.

Administración de Menactra

- Para persistencia o deficiencia del complemento a la edad entre nueve a 23 meses de vida: dos dosis con un intervalo entre dosis de doce semanas. Si inicia a partir de los 24 meses de edad: dos dosis con intervalo de ocho semanas entre la primera y segunda.
- Para la vacunación en caso de asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes o infección con VIH, no se recomienda en el rango entre nueve a 23 meses de edad. A la edad de 24 meses o mayor, dos dosis con intervalo entre la primera y segunda de ocho semanas.
- Debe ser administrada por lo menos cuatro semanas después de completar el esquema con PCV13.

Vacunación para viajar a países con riesgo de hiperendemia o epidemia de enfermedad por meningococo

Menveo

- Niños entre dos y 23 meses de edad: cuatro dosis a los dos, cuatro, seis y doce meses de vida.
- Niños entre siete y 23 meses de edad: dos dosis. La segunda dosis debe aplicarse con un intervalo de doce semanas.

Menactra

- La edad es entre nueve a 23 meses en dos dosis. La segunda dosis debe aplicarse con un intervalo de doce semanas después de la primera dosis.
- A partir de los dos años de edad, una dosis es suficiente tanto para Menveo como Menactra.

Vacuna contra la hepatitis A y B

La FDA aprobó el 11 de mayo de 2001 la combinación de la vacuna contra la hepatitis A y B, Twinrix, de la industria GlaxoSmithKline, con indicaciones para su uso en personas a partir de los dieciocho años de edad. Esta vacuna fue desarrollada con los mismos componentes antigénicos de las vacunas Havrix y Engerix-B, ambas manufacturadas por GlaxoSmithKline.

Seguridad e inmunogenicidad: las reacciones adversas son leves y similares a las de las vacunas A y B separadas. Datos de once ensayos clínicos antes de su aprobación, que incluyeron a personas desde los diecisiete hasta los 70 años señalaron, a un mes después de completar la serie de tres dosis, similitud en inmunogenicidad con la de las vacunas A y B separadas. Está contraindicada en personas con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Vacuna pentavalente

La vacuna pentavalente de nombre comercial Pentacel contiene DTaP-IPV/Hib en un mismo vial. Esta combinación ha sido comparada con la aplicación de las mismas vacunas separadas en dos grupos de niños, demostrando que no hubo diferencias en cuanto a la seguridad e inmunogenicidad. Las dosis y edades de esta combinación son iguales a las de la aplicación de los componentes por separado.

Vacuna hexavalente

La combinación de la vacuna hexavalente contiene los antígenos para prevenir seis enfermedades en una misma inyección: difteria, tétanos, *pertussis*, poliomielitis, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo B. Tal y como sucede con todas las vacunas conjugadas, esta vacuna fue sometida a varios ensayos clínicos antes de ser aprobada, con la finalidad de determinar si la combinación era similar a la de la vacunación individual para la prevención de estas enfermedades, además de establecer las reacciones adversas que podían ser causadas por la combinación de varios antígenos en una sola inyección. Por lo tanto, cuando fue aprobada por los organismos reguladores de salud de los diferentes países, se había precisado que esta vacuna era segura para su administración y que su aplicación era igual a la aplicación de los componentes por separado.

Vacuna contra el virus del papiloma humano

La vacuna contra el virus del papiloma humano —VPH— puede prevenir la infección de algunos tipos del virus del papiloma humano. Las infecciones persistentes por VPH pueden causar diversos tipos de cánceres como los del cuello uterino, vagina y vulva en la mujer y cáncer del pene en el hombre. Además, cáncer de cabeza y cuello (orofaringe), cáncer anal y verrugas genitales tanto en las mujeres como en los hombres. La vacuna contra el VPH previene la infección por los tipos de VPH que causan más del 90 % de estos cánceres. Existen tres vacunas licenciadas: bivalente, tetravalente y nonavalente y todas cuentan con un excelente perfil de inmunogenicidad, eficacia, efectividad y seguridad. Para su mayor eficacia, debe iniciarse la vacunación antes de la exposición al VPH, por lo que la serie de vacunación debe aplicarse antes del inicio de la actividad sexual en los jóvenes de ambos sexos.

Estas vacunas están compuestas de la proteína L1 del VPH de tipo específico, la principal proteína de la cápside del VPH. La expresión de la proteína L1 mediante tecnología de ADN recombinante produce partículas similares a virus (VLP) no infecciosas. La vacuna tetravalente (VPH4) contiene cuatro VLP específicas del tipo del VPH preparadas a partir de las proteínas L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18. La vacuna bivalente (VPH2) contiene dos VLP específicas del tipo del VPH preparadas a partir de las proteínas L1 del VPH 16 y 18.

Ambas vacunas se administran en una serie de dos a tres dosis dependiendo de la edad de inicio. La vacuna contra el VPH se recomienda en un esquema de dos dosis en aquellos de entre nueve a catorce años debido a que es costoefectivo y puede facilitar las altas coberturas. Un esquema de dos dosis con seis meses de intervalo está recomendado para los individuos que reciban la primera dosis antes de los quince años y no existe intervalo máximo recomendado entre las dosis. Sin embargo, un intervalo no mayor de doce a quince meses se sugiere con la finalidad de completar el esquema prontamente y antes del inicio de la actividad sexual. Si el intervalo entre dosis es más corto que cinco meses, una tercera dosis debe ser dada al menos seis meses después de la primera dosis. Un esquema de tres dosis

(cero, uno o dos y seis meses) debe ser empleado para todas las vacunaciones iniciadas a los quince años o más, incluyendo a aquellos menores de quince años con inmunocompromiso o infectados por VIH (independientemente de que estén recibiendo terapia antirretroviral). Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente pueden ser administradas hasta los 45 años en las mujeres y la tetravalente en los hombres sólo hasta los 26 años. La vacuna contra el VPH se puede administrar concomitantemente con otras vacunas.

Gardasil 9, vacuna nonavalente del virus del papiloma humano recombinante (VPH 9), fue aprobada por la FDA para su uso en 2014. Su seguridad se estudió antes de su autorización en ensayos clínicos con más de 15.000 participantes y la vigilancia aún continúa. Gardasil 9 protege contra nueve tipos de VPH que causan cáncer: VPH tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Los CDC recomiendan la vacuna VPH9 para todas las personas hasta los 26 años si aún no están vacunadas. Los adolescentes y adultos jóvenes que comienzan la serie entre los quince y los 26 años todavía necesitan tres dosis de la vacuna contra el VPH. También se recomiendan tres dosis para personas con ciertas condiciones de inmunodeficiencia de entre nueve a 26 años. Algunos adultos de 27 a 45 años que aún no están vacunados pueden hacerlo después de hablar con su médico sobre el riesgo de nuevas infecciones por el VPH y los posibles beneficios de la vacunación. En este rango de edad los beneficios son menores, ya que más personas han estado expuestas al VPH. En junio del 2020, la FDA aprobó la expansión de la indicación de la vacuna VPH 9 para la prevención de cánceres orofaríngeos y otros de cabeza y cuello causados por tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58.

Vacunas contra neumococos

Existen varias vacunas combinadas contra diferentes serotipos de neumococos. Dos vacunas conjugadas y una vacuna compuesta por polisacáridos.

Vacuna conjugada contra neumococos de trece serotipos

Esta vacuna, llamada Prevenar 13 y mejor conocida por su sigla en inglés, PCV13, incluye las cápsulas de trece polisacáridos conjugados por una variante no tóxica de la toxina diftérica conocida como CRM197. Los serotipos que contiene son: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 18C y 23F. Cada vial de 0,5 mL de PCV13 contiene aproximadamente 2,2 microgramos de cada uno de los polisacáridos de doce serotipos excepto el doble, el serotipo 6B, del cual contiene 4,4 microgramos para en una concentración total de 34 microgramos con el CRM197. Además, la vacuna contiene 0,02 % de polisorbato 80, 0,125 miligramos de adyuvante de fosfato de aluminio y 5 mL de solución amortiguadora (buffer) formada por succinato. La vacunación es a los dos, cuatro y seis meses de edad, con un refuerzo a los dieciocho meses. Una dosis es suficiente para los niños de una edad igual o superior a los dos años. Algunos países utilizan el esquema de dos dosis más un refuerzo a los dos y cuatro meses, con el refuerzo a los dieciocho meses.

Vacuna conjugada contra neumococos de diez serotipos

Esta vacuna de diez serotipos también es conocida por su sigla en inglés, PCV10. Incluye las cápsulas de diez polisacáridos conjugados con proteína D, proteína de membrana externa de *H. influenzae* no tipificable, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y los serotipos 1, 5, 7F con toxoide tetánico y diftérico. La vacunación en Brasil con la PCV10 es a los dos, cuatro y seis meses de vida, con un refuerzo a los quince meses.

Los niños cuya vacunación inicia desde los siete hasta los once meses deben recibir dos dosis con un intervalo de ocho semanas entre la primera y segunda dosis con un refuerzo a los quince meses. Los niños que inician su esquema entre los doce a los 23 meses de edad solo necesitan una dosis.

Vacunas contra la influenza

La vacunación rutinaria contra la influenza estacional es recomendada para todas las personas a partir de los seis meses de edad y no conlleva contraindicaciones. Las vacunas se elaboran cada año con los virus de influenza que circulan con más frecuencia durante los meses no estacionales, es decir, durante la primavera y el verano tanto para el hemisferio norte como para el sur. Varias vacunas se esperan para la temporada 2020-2021 y se recomiendan según la edad: la inactivada —IIV—, la recombinante —RIV— y la influenza viva atenuada —LAIV—. La influenza inactivada sin adyuvante IIV4 de dosis alta —HDIIV4— y la vacuna con adyuvante —aIIV4— estarán disponibles en la formulación cuadrivalente. Los niños entre los seis meses y ocho años deben recibir dos dosis. La primera debe aplicarse lo más pronto posible y la segunda al menos a las cuatro semanas. En la próxima tabla se resumen las características de las diferentes vacunas contra la influenza recomendadas por los CDC y el ACIP.

Tabla 1. Vacunas contra la influenza para los Estados Unidos, 2019–2020.

Nombre comercial (fabricante)	Presentación	Indicación por edad	HA (IIVs y RIV4) o conteo de virus (LAIV4) por cada virus de la vacuna (por dosis)	Vía	Mercurio (de timerosal) (µg/0,5mL)
IIV4—Dosis estándar—basada en huevo [†]					
Afluria Cuadrivalente (Seqirus)	0,25 mL, jeringa prellenada	6 a 35 meses	7,5 µg/0,25 mL [§] 15 µg/0,5 mL [§]	IM [†]	—
	0,5 mL, jeringa prellenada	≥3 años			—
	5,0 mL, viales multidosis	≥6 meses (aguja/ jeringa) 18 a 64 años (inyector de chorro)			24,5
Fluarix Cuadrivalente (GlaxoSmithKline)	0,5 mL, jeringa prellenada	≥6 meses	15 µg/0,5 mL	IM [†]	—
FluLaval Cuadrivalente (GlaxoSmithKline)	0,5 mL, jeringa prellenada	≥6 meses	15 µg/0,5 mL	IM [†]	—
	5,0 mL, viales multidosis	≥6 meses			<25
Fluzone Cuadrivalente (Sanofi Pasteur)	0,25 mL, jeringa prellenada	6 a 35 meses	7,5 µg/0,25 mL ^{**} 15 µg/0,5 mL ^{**}	IM [†]	—
	0,5 mL, jeringa prellenada	≥6 meses			—
	0,5 mL, vial de dosis única	≥6 meses			—
	5,0 mL viales multidosis ^{**}	≥6 meses			25
IIV4—dosis estándar—basada en cultivo base (ccIIV4)					
Flucelvax Cuadrivalente (Seqirus)	0,5 mL, jeringa prellenada	≥4 años	15 µg/0,5 mL	IM [†]	—
	5,0 mL, viales multidosis	≥4 años			25

Nombre comercial (fabricante)	Presentación	Indicación por edad	HA (IIVs y RIV4) o conteo de virus (LAIV4) por cada virus de la vacuna (por dosis)	Vía	Mercurio (de timerosal) (µg/0,5 mL)
IIV3—dosis alta—basada en huevo[†] (HD-IIV3)					
Fluzone dosis alta (Sanofi Pasteur)	0,5 mL, <i>spray</i> intranasal prellenado para única dosis, jeringa prellenada	≥65 años	60 µg/0,5 mL	IM [†]	—
IIV3—dosis estándar—basada en huevo[†] con adyuvante MF59 (aIIV3)					
Fluad (Seqirus)	0,5 mL, jeringa prellenada	≥65 años	15 µg/0,5 mL	IM [†]	—
RIV4—HA recombinante					
Flublok Cuadrivalente (Sanofi Pasteur)	0,5 mL, <i>spray</i> intranasal prellenado para única dosis, jeringa prellenada	≥18 años	45 µg/0,5 mL	IM [†]	—
LAIV4—basada en huevo[†]					
FluMist Cuadrivalente (AstraZeneca)	0,2 mL, <i>spray</i> intranasal prellenado para única dosis, jeringa prellenada	2 a 49 años	10 ^{6,5–7,5} unidades de foco fluorescente/0,2 mL	NAS	

** Fluzone cuadrivalente puede ser administrada en los niños con edades entre seis y 35 meses en dosis de 0,25 mL o 0,5 mL. No hay indicación específica de cuál volumen utilizar para estas edades. Los ≥3 años deben recibir la dosis de 0,5 mL.

† Las personas con antecedentes de alergia al huevo pueden recibir cualquier vacuna contra la influenza que sea recomendada para su edad y estado de salud. Aquellos que reporten haber tenido reacciones al huevo con síntomas diferentes a urticaria (angioedema, inflamación, dificultad respiratoria, mareo o emesis recurrente) o aquellos que requieran epinefrina o algún otro tipo de intervención médica de urgencia deberán ser vacunados en un establecimiento de atención médica como hospitales, clínicas, departamentos de salud o consultorios médicos. La administración de la vacuna debe ser supervisada por personal médico capacitado para reconocer y atender reacciones alérgicas severas.

§ El volumen para la dosis de Afluria cuadrivalente es de 0,25 mL para los niños entre los seis y los 35 meses y de 0,5 mL para aquellos ≥3 años.

¶ Las vacunas administradas por vía intramuscular únicamente pueden ser administradas con aguja y jeringa, con la excepción de la presentación multidosis de Afluria cuadrivalente, que puede ser aplicada usando el inyector sin aguja PharmaJet Stratis en las personas entre 18 y 64 años. El lugar recomendado para la vacunación IM de influenza es el músculo deltoides en los adultos y los niños mayores. El lugar sugerido para los bebés y niños pequeños es la cara anterolateral del muslo. En el siguiente enlace hay más información sobre el lugar de vacunación y la longitud de la aguja para la administración intramuscular de las vacunas: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>.

Actualización de las vacunas contra la influenza

Primero

La vacuna basada en huevo con componente H1N1 fue puesta al día de A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-parecido al virus a A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-parecido al virus.

La célula o la recombinación de la vacuna y su componente celular basado en el componente vacunal H1N1 fue puesta al día de A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-parecido al virus a A/Hawái/70/2019 (H1N1)pdm09-parecido al virus.

La vacuna a base de huevo del componente vacunal H3N2 fue puesta al día de A/Kansas/14/2017 (H3N2)-parecido virus a A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-parecido al virus.

La célula o la recombinación de la vacuna y su componente celular basado en H3N2 fue puesta al día de A/Kansas/14/2017 (H3N2)-parecido al virus a A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-parecido al virus.

El componente vacunal del linaje B/Victoria fue puesto al día proveniente de B/Colorado/06/2017 (B/Linaje Victoria)-parecido al virus a B/Washington/02/2019 (B/Linaje Victoria)-parecido al virus.

Segundo

Altas dosis de la vacuna y vacuna con adyuvante estarán disponibles en formulación cuadrivalente (HD-IIIV4 y aIIIV4) este año. Altas dosis de vacuna no estarán disponible en formulación trivalente.

Este reporte resume las recomendaciones para el uso de las vacunas para la prevención y el control de la influenza durante la temporada 2020-2021 en EE. UU.

Bibliografía

Drutz JE. Standard immunizations for children and adolescents. En: UpToDate. Duryea TK, Edwards MS (eds). Waltham (MA): UpToDate; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/standard-immunizations-for-children-and-adolescents-overview>

Maciosek MV, La France AB, Dehmer SP, et al. Updated priorities among effective clinical preventive services. *Ann Fam Med* 2017;15:14-22.

Whitney CG, Zhou F, Singleton J, et al. Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(16):352-355.

Orsi A, Azzari C, Bozzola E, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(2):E107-E119.

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Vaccines by disease. Rubella [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination: Information for healthcare providers; [Consultado el 28 de marzo del 2019] Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Vaccines by disease. Rubella. Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination: Information for healthcare providers [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. About the vaccine: MMR and MMRV vaccine composition and dosage; [Consultado el 28 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/about.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines information statements (VISs). Current VIS [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal ACWY vaccine: What you need to know; [Consultado el 8 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mening.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Current meningococcal vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):1-41.

Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: FDA Approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(37):806-807.

Murdoch DL, Goa K, Figgitt DP. Combined hepatitis A and B vaccines: A review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs.* 2003;63(23):2625-2649.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1999;48(RR-12):1-38.

Guerra F, Blatter MM, Greenberg DP, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose: A randomized, clinical trial. *Pediatrics.* 2009;123(1):301-312.

World Health Organization. WHO position paper on Human papillomavirus vaccines (HPV). *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(19):241-268.

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Vaccines by disease [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine recommendations; [Consultado el 5 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html>

Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HM. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *J Epidemiol Community Health.* 2010;66(3):210-217.

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Information for health professionals; [Consultado el 28 de agosto del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>

CAPÍTULO 15

FIEBRE AMARILLA

ANTONIO ARBO

La fiebre amarilla es una enfermedad viral hemorrágica endémica causada por un flavivirus que se transmite por mosquitos de la especie *Aedes aegypti* y que afecta a las regiones tropicales y subtropicales de África y las Américas. La infección por el virus de la fiebre amarilla puede desencadenar desde enfermedad subclínica hasta enfermedad grave caracterizada por fiebre, ictericia y hemorragia. Existen diferencias antigénicas entre las distintas cepas víricas que permiten diferenciar las de África de las de Sudamérica. Se distinguen tres patrones de transmisión de la enfermedad:

- **Urbana.** Ocurre cuando el virus se introduce en áreas poblacionales de alta densidad produciendo grandes epidemias. Solo los mosquitos domésticos están involucrados en la transmisión.
- **Selvática.** Se presenta en áreas selváticas de clima tropical. Afecta a hombres jóvenes que trabajan en la selva. La enfermedad ocurre en monos infectados por mosquitos que luego la transmiten al ser humano. Tiene como consecuencia casos esporádicos.
- **Intermedia.** Es el tipo de brote más frecuente en África, donde se presenta en epidemias menores.

Las tres formas se presentan en África, mientras que las únicas formas de presentación en Latinoamérica son la selvática y la urbana. Cuando afecta a personas que viven en áreas endémicas, la infección es asintomática o produce cuadros leves o moderados. En cambio, cuando afecta a viajeros no inmunizados, puede producir casos severos, con una mortalidad que oscila entre el 20 % y el 60 %. El riesgo estimado en este grupo es de un caso por cada 1.000 viajeros por mes de estadía y el riesgo de morir es de un caso por cada 5.000 viajeros por estadía.

Epidemiología

La enfermedad se encuentra en 47 países de todo el mundo, 34 ubicados en África y 13 en Centroamérica y América del Sur, con una incidencia anual estimada de 200.000 casos, una carga de 84.000 a 170.000 pacientes graves y entre 29.000 a 60.000 muertes en 2013.

El virus es endémico en algunas áreas tropicales de las Américas como Bolivia, Brasil, Venezuela, Ecuador, Perú, Paraguay, Guyana, Surinam, Guayana Francesa, Panamá y Trinidad y Tobago. La incidencia de esta enfermedad es diez veces menor en las Américas que en África, donde 33 países, con una población de 508 millones, son considerados de riesgo. De los 200.000 casos de fiebre amarilla que ocurren en el mundo, solo un pequeño porcentaje es identificado y una mínima porción puede surgir en los países libres de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Algunas infecciones son asintomáticas y otras son agudas, caracterizadas por fiebre, dolor muscular (prominente dolor de espalda), dolor de cabeza, pérdida del apetito, náuseas y vómitos. Estos síntomas aparecen tras un período de incubación de tres a seis días. Después de tres o cuatro días, la mayoría de los pacientes mejora y sus síntomas desaparecen. Sin embargo, tras un período de aparente mejoría, un 15 % puede entrar en fase tóxica dentro de las 24 horas: el paciente rápidamente desarrolla ictericia, dolor abdominal, petequias, epistaxis y melenas. Hay deterioro de la función renal y puede desarrollarse insuficiencia hepática y cardíaca. En estas formas graves, la muerte ocurre aproximadamente en el 50 % de los enfermos. La letalidad se incrementa en los niños y los ancianos.

Vacunas disponibles en Latinoamérica

Agente inmunizante

Actualmente, la vacunación frente a la fiebre amarilla está indicada en los residentes de áreas de riesgo como una dosis simple de la vacuna en todos aquellos que hayan cumplido nueve meses de vida o más. De acuerdo a las recomendaciones del año 2013 de la OMS, una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla puede ser suficiente para proporcionar inmunidad de larga duración en la población general, por lo que el Reglamento Sanitario Internacional removió el requerimiento de revacunación contra la fiebre amarilla cada diez años en el año 2014. Sin embargo, estudios conducidos en Brasil han demostrado una gradual caída de los anticuerpos neutralizantes cuatro años después de la primera dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, de tal forma que, aproximadamente diez años después de la primera vacunación, solo un 76 % de las personas tiene anticuerpos considerados protectores. Esto ha conducido a que autoridades de salud pública del Brasil recomienden la aplicación de la dosis de

refuerzo por lo menos a la edad de cuatro años en aquellos que recibieron la vacuna en los primeros dos años de vida.

La vacuna es una suspensión liofilizada de virus vivos atenuados de la cepa 17D, subcepas 17DD y 17D-204. La vacuna liofilizada solo permanece viable por el lapso de una hora tras la reconstitución. En múltiples estudios, se puso en evidencia que es altamente inmunogénica, con una seroconversión del 95,7 %, y que su efectividad es mayor al 98 %. Una única dosis de 0,5 mL aplicada por vía IM o SC brinda protección desde los diez días de administrada. Debe conservarse entre 2 °C y 8 °C. El diluyente debe estar almacenado a temperatura ambiente y, antes de usarlo para reconstituir la vacuna, debe estar a la misma temperatura de la vacuna.

Tabla 1. Vacunas contra la fiebre amarilla disponibles en Latinoamérica.

Vacuna	Composición	Dosis	Conservación
Stamaril (Sanofi Pasteur) Suspensión liofilizada en medio estabilizante de virus vivo atenuado cepa 17D, cultivada en embriones de pollo, 1000 DL50 (dosis letal ratón) como mínimo diluyente especial 1 dosis: 0,50 mL	1 ampolla liofilizada o 1 jeringa lista con 0,5 mL de diluyente	1 dosis: 0,5 mL	Termoestable 2 °C a 8 °C (1 año)
Vacuna contra la fiebre amarilla (Instituto FioCruz Brasil) Suspensión liofilizada de virus atenuado cepa 17D, subcepa 17DD en huevos embrionados de gallinas que contiene como mínimo 1000 DL (dosis letal ratón) 1 dosis: 0,5 mL	Frasco 5 dosis y una ampolla con 2,5 mL de diluyente	1 dosis: 0,5 mL	Termoestable a 2 °C a 8 °C (2 años)

Indicaciones de vacunación

La vacunación frente la fiebre amarilla tiene como objetivo: 1. Impedir la propagación internacional de la enfermedad para proteger a los países del riesgo de importación o diseminación del virus. Estos son requisitos obligatorios establecidos por cada país. Los países que exigen certificado de vacunación son aquellos donde subsisten los posibles primates no humanos hospedadores de la fiebre amarilla y el mosquito vector, por lo que la enfermedad puede desarrollarse. Cualquier importación del virus en estos países por parte de viajeros infectados podría dar lugar a su propagación y establecimiento, originando un riesgo permanente de infección para la población humana. Se exige con frecuencia certificado de vacunación a todos los viajeros procedentes de países con riesgo de transmisión de la fiebre amarilla y, a veces, a viajeros en tránsito por dichos países. Cuando el tránsito en el aeropuerto es inferior a doce horas, el riesgo de fiebre amarilla es casi inexistente y, por lo tanto, el certificado de vacunación podría no ser necesario. Los países que exigen vacunación contra la fiebre amarilla para permitir la entrada lo hacen de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional. 2. Proteger a cada viajero que pueda exponerse a la infección por fiebre amarilla. Dado que, con frecuencia, la fiebre amarilla es mortal para quienes no están vacunados, la vacunación se recomienda a todos los viajeros que vayan a visitar zonas donde exista el riesgo de transmisión de la fiebre amarilla, con pocas excepciones. El riesgo de transmisión de fiebre amarilla depende de la presencia del virus en personas, mosquitos o animales en el país.

La vacunación contra la fiebre amarilla es la única sujeta a reglamentación internacional. Un certificado oficial de vacunación puede ser exigido a todos los viajeros para ingresar a un determinado país. Es una vacuna que se indica a partir de los nueve meses de vida, tanto a los viajeros que ingresen o salgan de las zonas endémicas o epidémicas infestadas por el mosquito *Aedes aegypti* como a los residentes de estas zonas, además del personal de laboratorio que trabaje con el virus.

Dosis y vías de administración

Se debe aplicar una dosis de 0,5 mL tanto en niños como en adultos por vía intramuscular o subcutánea. La edad de vacunación es a partir de los nueve meses y hasta los 60 años. La administración fraccionada de la vacuna (habitualmente 0,1 mL) ha sido utilizada recientemente con éxito en varios países, incluyendo Brasil, durante períodos de disponibilidad limitada de la vacuna. Sin embargo, la OMS no avala esta recomendación.

Revacunación

Desde el año 2014, se considera que la revacunación contra la fiebre amarilla no es necesaria, puesto que aquellos que recibieron una dosis de la vacuna han presentado datos objetivos de su propiedad de defensa hasta muchos años después de la aplicación. Esta es una modificación de las recomendaciones que se tenían

antes con respecto a la vacuna, pues el Reglamento Sanitario Internacional exigía la revacunación cada diez años. No obstante, existen disposiciones discordantes en varios países, principalmente Brasil, donde estudios hechos en la población demostraron que se observó negatividad de la medición de anticuerpos contra la fiebre amarilla hasta en el 30 % de los vacunados luego de años desde la primera vacunación. A partir de estos datos, se sugiere una revacunación a los cuatro años de vida en aquellos que recibieron la vacuna antes de los dos años. El Comité de Inmunizaciones de la Academia Americana de Pediatría considera que una dosis de la vacuna es adecuada en la mayoría de las personas, salvo por los siguientes grupos, en los que recomienda dosis adicionales:

- Las mujeres que recibieron la dosis inicial de la vacuna en estado de embarazo deben recibir una dosis adicional antes de su siguiente viaje.
- Las personas que recibieron transplante de células madre hematopoyéticas deben ser revacunadas antes de cualquier viaje a zonas de riesgo.
- Las personas infectadas por el VIH deben recibir una dosis de refuerzo cada diez años si persiste el riesgo de viajar a áreas endémicas.
- Los trabajadores de laboratorio que manejen rutinariamente el virus salvaje de la fiebre amarilla deben recibir dosis de refuerzo cada diez años en caso de que no puedan determinarse los títulos de anticuerpos neutralizantes en este período y siempre que el riesgo continúe.

Contraindicaciones

La vacunación contra la fiebre amarilla está contraindicada en los menores de seis meses, en las personas que tengan efectos adversos graves tras dosis anteriores y en las personas con anafilaxia comprobada a los componentes o a dosis anteriores de la vacuna. Los pacientes con inmunosupresión grave de cualquier naturaleza no deben recibir la vacuna, por ejemplo, los pacientes con infección por VIH con recuento de glóbulos blancos menor de $200/\text{mm}^3$ o, en el caso de los pacientes menores de seis años, con un recuento de linfocitos inferior al 15 %. Tampoco deben recibir la vacuna los pacientes en tratamiento con inmunosupresores ni los pacientes sometidos a trasplante de órganos, así como aquellos con enfermedad del timo asociada a respuesta inmune anormal.

La vacunación contra la fiebre amarilla deberá ser pospuesta en los pacientes con enfermedades febriles moderadas o graves hasta superar el cuadro infeccioso. En cuanto al período de lactancia, la vacunación no se recomienda en las zonas sin circulación viral. En las áreas con confirmación de circulación viral (epizootias, casos humanos o vectores infectados con el virus de la fiebre amarilla), la vacuna puede ser administrada en las mujeres que dan lactancia materna, pero se recomienda la suspensión del amamantamiento por diez días después de la vacunación debido a la posibilidad de transmisión de la cepa de la vacuna a través de la leche materna. Esta recomendación puede ser reevaluada y modificada en el futuro.

Uso simultáneo con otras vacunas

En general, la vacuna contra la fiebre amarilla puede administrarse simultáneamente con cualquier vacuna, incluso con la vacuna triple viral y la vacuna antivaricelosa; de no administrarse simultáneamente deben darse separadas por un mes de intervalo. Autoridades de salud pública de Brasil recomiendan aguardar un mes en la vacunación antiamarílica debido a interferencia con la vacuna triple viral o cuádruple viral. No existe riesgo de interferencia con la OPV. Se puede administrar a personas que reciben profilaxis antimalárica sin que esto afecte la respuesta inmunitaria. Las gammaglobulinas no alteran la respuesta de la vacuna.

Reacciones adversas

La vacuna antiamarílica es bien tolerada. Puede que entre el 2 % y 5 % de los vacunados sufran algún evento adverso entre el quinto y décimo día posvacunación, como reacciones locales (eritema y dolor) habitualmente leves (0-8 %) y reacciones sistémicas como febrícula, que puede presentarse en el 4,5 %, mialgias (10,2 %) y cefalea (14,6 %). La vacunación puede acompañarse de eventos adversos graves como las reacciones de hipersensibilidad en un caso por 131.000 dosis administradas, la enfermedad viscerotrópica aguda asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD, por su sigla en inglés), la enfermedad neurológica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND, por su sigla en inglés) y cualquier muerte súbita inesperada dentro de los 30 días después de haber recibido la vacuna. Excepcionalmente, la vacunación contra la fiebre amarilla puede producir encefalitis, sobre todo en los menores de cuatro meses de vida. Desde 1952 hasta la fecha actual, se han registrado 21 casos de encefalitis posvacunal, de los cuales uno tuvo evolución fatal. Los síntomas se desarrollaron desde cuatro a 23 días luego de la vacunación y todos, excepto un caso, fueron descritos después de la primera dosis. La incidencia global es de cuatro a seis casos por millón de dosis distribuidas.

Bibliografía

Staples JE, Bochini JA, Rubin L, et al. Yellow fever vaccine booster doses: Recommendations of the Advisor Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(23):547-650.

Roukens AH, van Halem K, de Visser AW, et al. Long-term protection after fractional-dose yellow fever vaccination. Follow-up study of a randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2018;169(11):761-765.

Roukens AH, Visser LG. Fractional dose yellow fever vaccination: An expert review. *J Travel Med.* 2020;26(6);taz024.

Ministério da Saúde. Febre amarela. Guia para profissionais da saúde. Brasília: Ministerio da Saude, Secretaria de Atenção à Saúde; 2017. 72p.

de Noronha TG, de Sousa Maia ML, Leite Ribeiro JG, et al. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. *Vaccine.* 2019;37(48):7147-7154.

Vannice KV, Wider-Smith A, Hombach J. Fractional-dose yellow fever vaccination - Advancing the evidence base. *N Engl J Med.* 2018;379(7):603-605.

Casey RM, Harris JB, Ahuka-Mundeke S, et al. Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak - Final report. *N Engl J Med.* 2019;381(5):444-451.

Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhães V, Coelho-dos-Reis JG, et al. 17DD yellow fever revaccination and heightened long-term immunity in populations of disease-endemic areas, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(8):1511-1521.

Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica.* 2018;42:e75.

Campi-Azevedo AC, Rodrigues Reis L, Peruhype-Magalhães V, et al. Short-lived immunity after 17DD yellow fever single dose indicates that booster vaccination may be required to guarantee protective immunity in children. *Front Immunol.* 2019;10:2192.

VACUNAS CONTRA EL CÓLERA

JOSÉ ANTONIO SUÁREZ
ELIDIA DOMÍNGUEZ
LAURA NARANJO

Introducción

Desde tiempos ancestrales, el cólera ha afectado a la humanidad y continúa siendo una amenaza para la salud pública que pone en evidencia la inequidad de los pueblos. Su origen data del siglo XIX, cuando apareció en el delta del Ganges en la India, iniciando su diseminación en el mundo a partir del año 1817. No obstante, desde el siglo V a. C., ya se describían las primeras manifestaciones de una enfermedad que podría ser cólera. Entre los años 1817 y 1923, se originaron seis grandes pandemias que mataron a millones de personas y luego, en 1961, un brote en Indonesia se desplegó desde el continente asiático para llegar a afectar países de África y América Latina, donde continúa siendo una amenaza.

Etiología

Vibrio cholerae incluye diversas especies patogénicas y no patogénicas. Es una bacteria gramnegativa, facultativa y oxidasa positiva que se caracteriza por más de 200 serogrupos basados en polisacáridos del antígeno O. De estos, dos son toxigénicos, O1 y O139. Solo las cepas productoras de toxinas están asociadas con la enfermedad. 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.

Epidemiología

De acuerdo con la OMS, *Vibrio cholerae* prevalece en los países en vías de desarrollo. Es una enfermedad que se transmite mediante el contacto persona a persona como resultado de la falta de higiene, las precarias condiciones sanitarias y los inadecuados sistemas de abastecimiento de agua, lo que contribuye a la rápida progresión de un brote. La enfermedad se adquiere por vía fecal oral y se han descrito dos vías de transmisión, llamadas ciclos corto o largo. El primero se da directamente a través

de agua y alimentos contaminados localmente y el segundo ocurre a través de los sistemas de acueductos o los sistemas sanitarios contaminados que contribuyen con la propagación de la enfermedad.

El cólera puede ser tanto endémico como epidémico. Es endémico en áreas donde han sido detectados casos de cólera como resultado de la transmisión local en los últimos tres años. Esta es la situación de alrededor de 50 países, principalmente de Asia y África, aunque también se han visto epidemias en otras regiones, entre ellas Sur y Centroamérica, con especial atención en Haití. Los brotes suelen ocurrir durante situaciones de emergencias como terremotos o inundaciones. Durante el período de 2010 a 2017, el cólera causó problemas de salud pública con grandes epidemias en Haití y Yemen. Estudios de vigilancia en estos países endémicos muestran que la incidencia aumenta de 0,3 a 20 por cada 10.000 habitantes durante epidemia. Según datos de la OMS, se estima que cada año ocurren desde 1,3 hasta 4 millones de casos y entre 21.000 y 143.000 muertes a nivel global. La carga de la enfermedad se ve afectada por el incremento de nuevos casos y muertes en los niños menores de cinco años.

Características clínicas

El período de incubación es de uno a dos días, pero puede oscilar entre varias horas a cinco días. Las manifestaciones clínicas causadas por la infección por *V. cholerae* varían desde una presentación asintomática hasta enfermedad severa. Los casos de enfermedad leve pueden ser indistinguibles de otras causas de diarrea, pero la pérdida rápida y profusa de líquido y electrolitos, con la típica característica de agua de arroz y olor a pescado en las heces determinan la enfermedad severa. La excreción en un adulto puede ser tan alta como 1 litro por hora y en los niños entre 10-20 cc/kg/hora. La diarrea es más severa en los primeros dos días y usualmente termina después de cuatro a seis días. Algunos pacientes presentan vómitos asociados. En los pacientes no tratados, la mortalidad puede ser del 50 % al 70 %.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se puede confirmar por cultivo de muestras fecales, que sigue siendo el criterio de referencia (*gold standard*) para confirmar el diagnóstico del cólera. También existen pruebas rápidas de detección de antígenos y pruebas moleculares de diagnóstico de cólera. En cuanto al tratamiento, las recomendaciones de la OMS y la UNICEF son la terapia de rehidratación oral para los pacientes con deshidratación leve o moderada y la administración de fluidos intravenosos para reemplazar líquidos y electrolitos en los casos severos. Se recomienda el uso de doxiciclina como primera opción terapéutica. La ciprofloxacina o la azitromicina son alternativas en caso de resistencia.

Medidas de control

El acceso al agua potable y el saneamiento apropiado son las medidas esenciales para prevenir el cólera. La lactancia materna protege a los lactantes que viven en áreas

endémicas del cólera y de otras infecciones entéricas. La OMS propone una inversión en la vigilancia y el control a nivel de los países afectados que incluye diversas estrategias, como la implementación sostenible de sanidad, el aseguramiento de la calidad del agua y el establecimiento de vigilancias de rutina y colección de datos óptimas, así como el compromiso para mantener una robusta organización entre los diferentes sectores involucrados para implementar el plan de acción e invertir consistentemente en caso de brotes. Esta iniciativa destaca también el uso de la vacunación apropiada en las áreas endémicas impactadas y el uso práctico de las vacunas orales actualmente disponibles.

Vacunas disponibles

Diferentes vacunas para la prevención del cólera han sido desarrolladas (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.

VACUNA DE CÉLULAS MUERTAS MONOVALENTE (O1)

Vacuna de células muertas monovalente (O1) con toxina colérica WC-rBS, Valneva Sweden AB (Dukoral®)

Composición y características

La vacuna WC-rBS contiene la célula bacteriana completa inactivada del serogrupo de *V. cholerae* O1 mezclada con la subunidad B de la toxina colérica (rBS). La subunidad B de la toxina del cólera fue producida inicialmente en 1991 utilizando una cepa salvaje, pero ahora utiliza la subunidad rBS generada utilizando tecnología de ADN recombinante. La subunidad B es estructural y funcionalmente similar a la toxina termolábil de *Escherichia coli* enterotoxigénica, por lo que estas toxinas pueden presentar reacción inmunológica cruzada.

La vacuna es de uso oral. Antes de su ingesta, la suspensión debe ser mezclada con la solución tamponada de bicarbonato que se suministra en granulados efervescentes, que deben disolverse en aproximadamente en 150 mL (adultos) o 75 mL (niños) de agua clorada. La comida, la bebida y otros medicamentos deben evitarse una hora antes y una hora después de la vacunación.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La vacuna WC-rBS ha sido administrada a niños entre un año y dos años, pero la eficacia no ha sido demostrada en este grupo etario, por lo tanto, no se recomienda su uso en los niños menores de dos años. En los sujetos de 65 años hay pocos datos que den evidencia de protección. Esta vacuna estimula la producción de anticuerpos con actividad tanto antibactericida como antitoxina, incluyendo la producción de anticuerpos IgA, que se producen localmente en el intestino e impiden la adhesión bacteriana a las paredes intestinales, evitando así la colonización por *V. cholerae* O1. La producción de la antitoxina IgA inhibe la unión de la toxina colérica a la superficie de la mucosa intestinal, lo que a su vez previene los síntomas de diarrea asociados a la acción de la toxina colérica.

La vacuna ha demostrado inducir una respuesta de anticuerpos IgA antitoxina colérica en el 70 % al 100 % de los vacunados. También se han identificado niveles de anticuerpos en el suero de las personas vacunadas, tanto en respuesta a los componentes de la bacteria (35-55 %) como a los anticuerpos antitoxina (78-87 %). El refuerzo induce un estado anamnésico, lo que sugiere una respuesta inmunológica de memoria cuya duración ha sido demostrada hasta por dos años en los adultos y seis meses en los niños. Se han realizado estudios de eficacia y efectividad con esta vacuna, mostrando una eficacia variable que se desvanece con el tiempo y es dependiente de la edad y del biotipo. Parece conferir inmunidad de rebaño cuando hay altos niveles de cobertura. No es efectiva contra *V. cholerae* O139.

Seguridad

La seguridad de esta vacuna ha sido evaluada tanto en estudios prelicenciamiento como poscomercialización realizados en países endémicos y no endémicos, con la administración de alrededor de 94.000 dosis. Los síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas o vómitos fueron los reportados con más frecuencia. No se han realizado estudios para evaluar su uso durante el embarazo, sin embargo, mujeres embarazadas (196) han recibido al menos una dosis de la vacuna durante campañas masivas sin evidencias de efectos dañinos. En los pacientes con VIH, los datos de seguridad e inmunogenicidad son limitados.

Contraindicaciones y precauciones

Los sujetos pueden desarrollar hipersensibilidad a las sustancias activas, a los excipientes o al formaldehído. Se recomienda posponer la administración de la vacuna en las personas con enfermedades gastrointestinales o enfermedad febril aguda.

Vacunas de células muertas bivalentes (O1 Y O139) WC

Son vacunas inactivadas con formalina o calor que no contienen subunidad B. La vacuna celular (WC) fue utilizada en los años 80 como comparador de la vacuna celular con subunidad B (WC-rBS) y los resultados mostraron una protección menor en el corto plazo para la formulación WC, pero igual o mejor a los dos y tres años de seguimiento. Durante un brote del biotipo El Tor de 1992 a 1993, se realizó un estudio en Vietnam que demostró una eficacia del 66 % (IC 95 %: 46-79 %) con dos dosis de la formulación WC. Luego de este estudio, se decidió incluir el O139 dada la emergencia de este serogrupo. Se realizaron entonces estudios de no inferioridad comparando las dos formulaciones, en los que se demostró la seguridad e inmunogenicidad. En 1997 se licenció la primera vacuna de este tipo en Vietnam y fue administrada en situaciones endémicas. Luego, en el año 2004, se reformuló para cumplir criterios de la OMS y se hizo transferencia para tenerla disponible internacionalmente. Esto permitió el licenciamiento de la vacuna contra el cólera de Shantha Biotechnics en India en 2009 y de la vacuna contra el cólera de Eubiotics en Corea en 2015.

Vacunas de células muertas bivalentes (O1 y O139) WC de Shantha Biotechnics Limited (Shanchol™)

Su composición, indicaciones, posología se encuentran resumidos en la Tabla 1. En Kolkata, India se realizó un estudio aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de dos dosis de esta vacuna administradas con catorce días de diferencia. Se reclutaron, entre agosto a octubre de 2005, 100 adultos entre los dieciocho y 40 años y 100 niños entre uno y diecisiete años. Los resultados demostraron su seguridad e inmunogenicidad, aunque la respuesta en suero fue mayor para el componente *V. cholerae* O1. Posteriormente, en el año 2006, se efectuó un estudio de fase III aleatorizado por comunidades en el que 31.932 participantes en 1.721 comunidades recibieron la vacuna y 34.968 participantes en 1.757 comunidades recibieron placebo. En el grupo por protocolo, la eficacia ajustada fue del 45 % (IC 95 %: -19 a 74) en el primer año; del 76 % (IC 95 %: 47 a 89) en el segundo año; del 66 % (IC 95 %: 40 a 81) en el tercer año; del 58 % (IC 95 %: 29 a 75) al cuarto año; y del 80 % (IC 95 %: 40 a 93) durante el quinto año de seguimiento.

Estudios posteriores de eficacia han sido realizados. En India, un estudio caso-control encontró una eficacia del 69 % (IC 95 %: 14,5-88,8) en dos años de seguimiento después de dos dosis. En Bangladesh, la eficacia con el uso de la vacuna en mayores de un año fue del 37 % (IC 95 %: 13-55). En Haití, en el mismo grupo etario, fue del 63 % (IC 95 %: 8-85) luego de dos años de seguimiento.

Seguridad

Diversos estudios realizados en Bangladesh, India y Etiopía informaron que no hay diferencia en las tasas de eventos adversos entre los grupos que reciben la vacuna y los grupos de control. Tampoco han sido reportados eventos serios de seguridad

durante las campañas de vacunación. Dentro de los eventos esperados con esta vacuna están gastroenteritis aguda, diarrea, fiebre, vómitos y dolor abdominal, entre otros. Se observan menos eventos durante la segunda dosis que durante la primera. En cuanto al embarazo, no hay datos de estudios en este grupo, por lo que no está recomendada. Sin embargo, puede ser considerada evaluando riesgos y beneficios en situaciones de emergencia o epidemias. De manera semejante, no ha sido evaluada en pacientes con VIH.

Contraindicaciones y precauciones

Está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna. Se recomienda posponer la administración de la vacuna en aquellos con enfermedades agudas, incluyendo afecciones gastrointestinales o enfermedad febril aguda.

Vacuna de células muertas, bivalente (O1 y O139) WC de Eubiotics (Euvichol®)

Se realizaron estudios de no inferioridad inmunológica que compararon esta vacuna con la vacuna contra el cólera de Shantha Biotechnics, puesto que ambas vacunas tienen la misma formulación y esta última ya estaba precalificada por la OMS. En un estudio realizado en Filipinas en el que participaron 777 adultos y 486 niños, la respuesta de anticuerpos luego de un esquema de dos dosis para el serotipo O1 Inaba fue del 82 % en los adultos que recibieron Euvichol® y del 76% en los adultos que recibieron Shanchol™. En los niños, la respuesta fue del 87 % frente al 89 %, respectivamente. Para el serotipo O1 Ogawa, la respuesta fue del 80 % para los adultos en el grupo que recibieron Euvichol® y del 74 % con Shanchol™. En los niños, la respuesta respectiva fue de 91 % versus el 88 %, concluyéndose que ambas vacunas tienen una respuesta inmune comparable. En términos de seguridad no se reportaron eventos adversos serios en ninguno de los dos grupos.

Seguridad

Los eventos más frecuentemente reportados dentro de los primeros siete días de los estudios clínicos fueron cefalea, fiebre, diarrea, náuseas, vómitos y mialgia. Dentro de los 28 días posteriores a la vacunación, los más frecuentes fueron los desórdenes gastrointestinales.

Contraindicaciones y precauciones

Está contraindicada en los sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna. Se recomienda posponer la administración de la vacuna en aquellos con enfermedades agudas, incluyendo afecciones gastrointestinales o febriles agudas. La vacuna no ha sido evaluada en sujetos con VIH ni en mujeres embarazadas.

Vacuna oral contra cólera de Vabiotech (mORCVAX™)

Esta vacuna de células muertas monovalente (O1) fue desarrollada y producida en los años 90 en Vietnam y demostró una protección del 66 % tanto en adultos como en niños durante un brote de El Tor Ogawa. Sin embargo, debido a la emergencia del *Vibrio cholerae* O139, las autoridades vietnamitas reformularon la vacuna hacia una vacuna bivalente (O1 y O139). En 1998, se aplicó aleatoriamente una vacunación masiva con dos dosis de la formulación bivalente en la mitad de la población de Hue en Vietnam y, para el año 2000, se terminó de vacunar a toda la población. En el sistema de vigilancia no se reportaron casos desde la vacunación hasta un brote en 2003 por el biotipo El Tor. Se realizó entonces un estudio caso-control que reportó una eficacia del 50 % (IC 95 %: 9–63 %) a tres a cinco años.

Seguridad

Los eventos adversos más comúnmente reportados son náuseas y vómitos. Durante los estudios, no se reportaron eventos adversos serios que requirieran hospitalización.

Contraindicaciones y precauciones

La vacuna no debe ser administrada en caso de infecciones intestinales agudas, uso concomitante de inmunosupresores o terapia para cáncer. Tampoco debe ser administrada en caso de reacción alérgica o anafiláctica a dosis previas.

VACUNA VIVA ATENUADA, MONOVALENTE (O1)

Vacuna viva oral contra cólera de PaxVax Bermuda Ltd. (Vaxchora™)

Es una vacuna viva atenuada que se toma como una sola dosis líquida oral de aproximadamente tres onzas al menos diez días antes de viajar a un área afectada por el cólera. Es, por lo tanto, una vacuna de profilaxis para el viajero, aprobada por la FDA en 2016. Contiene *V. cholerae* serogrupo O1. La eficacia y seguridad de esta vacuna se demostró en cuatro estudios clínicos que incluyeron dentro de su diseño un reto a los sujetos con *V. cholerae* O1. Encontrándose una eficacia del 90,3 % a los diez días después de la vacunación y del 79,5 % a los 90 días. Las tasas de seroconversión previo al reto fueron en el grupo vacunado del 91 %. Un 9 % de los vacunados desarrolló enfermedad moderada a severa después del reto. En el grupo control, 2 % de los sujetos seroconvirtió previo al reto y 59 % desarrolló enfermedad moderada a severa después del mismo.

Seguridad

Los eventos adversos más frecuentes son cansancio, cefalea, dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas, diarrea y vómitos.

Contraindicaciones

No se debe administrar en personas con hipersensibilidad severa a alguno de los componentes de la vacuna o a cualquier otra vacuna contra el cólera. Debe tenerse precaución cuando se administre a personas que tengan contacto cercano con personas inmunosuprimidas, puesto que sus componentes se pueden excretar hasta por siete días en las heces de los vacunados. No se debe comer o tomar dentro de los 60 minutos antes o después de su administración.

Tabla 1. Características de las vacunas disponibles.

Vacuna	Componentes	Tipo	Edad	Dosis	Cadena de frío/vida media	Duración de la protección
Dukoral® Valneva Sweden AB	31.25 x10 ⁹ bacteria <i>V. cholerae</i> O1 Inaba, clásico <i>V. cholerae</i> O1 Inaba, El Tor, <i>V. cholerae</i> O1 Ogawa calor, <i>V. cholerae</i> O1 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
			≥ 6 años	2 (intervalo 1 semana*) 150 mL		2 años
Shanchol™** Shanta Biotechnics Limited	<i>V. cholerae</i> O1 Inaba, El Tor, <i>V. cholerae</i> O1 Ogawa clásico, Cairo 50 calor, <i>V. cholerae</i> O1	Células muertas, bivalente, oral	>1 año	2 Intervalo 2 semanas 1,5 mL	2-8 °C: 2 años ≤42 °C: 14 días	5 años
	Ogawa clásico, Cairo 50 formaldehído,					
Euvichol®** Eubiotics	<i>V. cholerae</i> O1 Ogawa clásico, Cairo 48 calor, cepa <i>V. cholerae</i> O139 4260 B formaldehído	Células muertas, bivalente, oral	>1 año	2 Intervalo 2 semanas 1,5 mL	2-8 °C: 2 años	
mORCVAX™ Vabiotech	<i>V. cholerae</i> O1, El Tor, Phil 6973, <i>V. cholerae</i> O139, 4260B, <i>V. cholerae</i> O1, Cairo 50, <i>V. cholerae</i> O1, Cairo 50, <i>V. cholerae</i> O1, Cairo 48	Oral	>2 años	2 dosis 14 días de intervalo 1,5 mL	2-8 °C: 2 años	3-5 años
Vaxchora™ PaxVax Bermuda Ltd	4 x 10 ⁸ to 2 x 10 ⁹ CFUa <i>V. cholerae</i> CVD 103-HgR	Oral Presentación liofilizada	18-64 años	10 días Preexposición 100 mL (reconstituida)		

* >6 semanas se debe reiniciar el esquema

* Shanchol y Euvichol tienen una composición activa similar

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.

Conclusiones

Esta enfermedad, que se remonta a tiempos muy antiguos y todavía hoy representa una carga importante de morbilidad, es un reflejo de la inequidad en la que coexistimos a pesar de los avances tecnológicos del siglo XXI. La OMS ha establecido la meta de reducir el 90 % de las muertes para el 2030, por lo que se debe priorizar la prevención en las zonas endémicas. Las vacunas disponibles en la actualidad tienen buenos perfiles de seguridad y han demostrado eficacia y efectividad, por lo que deben ser implementadas en zonas endémicas en casos de brotes y en situaciones de crisis humanitarias. Sin embargo, las vacunas solas no lograrán tener el impacto esperado si no son acompañadas por las medidas básicas de sanidad, higiene y educación.

Bibliografía

Azman AS, Parker LA, Rumunu J, et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: A case-cohort study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(11):856–863.

Baik YO, Choi SK, Olveda RM, et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalents killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine*. 2015;33(46):6360–6365.

Bhattacharya SK, Sur D, Ali M, et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: A cluster-randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1050–1056.

Dukoral®, suspension and effervescent granules for oral suspension (inactivated, oral). Stockholm: Valneva Sweden AB; 2009; [Consultado el 17 de marzo del 2021]. Summary of product characteristics. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf

Euvichol®, oral solution, 1,5 ml. Hyderabad, India: Shantha Biotechnics; 2011; [Consultado el 17 de marzo del 2021]. Prescribing information. Disponible en: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_250_cholera_1dose_shantha_insert.pdf?ua=1

MIMS. Find drugs. mORCVAXTM [Internet]. Manila: MIMS. Full prescribing info; [Consultado el 17 de marzo del 2021]. Disponible en: <http://www.mims.com/philippines/drug/info/morcvax?type=full>

Sanchol®, one dose vial, 1,5 ml. Chuncheon, South Korea: EuBiologics; February 2016; [Consultado el 17 de marzo del 2021]. Package insert. Disponible en: http://www.eubiologics.com/en/products/Euvichol_insert.pdf

Taylor D, Cardenas V, Sanchez J, et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis*. 2000;181(5):1667–1673.

Vaxchora®, suspension for oral administration. Redwood City (CA): Emergent Travel Health Inc; 2020; [Consultado el 17 de marzo del 2021]. Prescribing information. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/98688/download>

World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(34):477–500.

VACUNAS CONTRA LA FIEBRE TIFOIDEA

EDUARDO GOTUZZO
PAOLA DÍAZ NEYRA

La fiebre tifoidea, conocida también como fiebre entérica, es una infección bacteriana sistémica transmitida por aguas contaminadas de manera predominante por portadores crónicos de *Salmonella Typhi*. Una vez ingerida, se multiplica y pasa al torrente sanguíneo. Esta enfermedad es un problema de salud pública que genera un impacto en los países de medianos y bajos recursos. Las personas con fiebre tifoidea no tratada tienen tasas de letalidad de hasta el 20 %; sin embargo, con un tratamiento antibiótico temprano y apropiado, la tasa suele ser inferior al 1 %. Actualmente se está produciendo una creciente resistencia a los antibióticos que ha facilitado su propagación, por lo que la higiene y las vacunas son medidas eficaces para prevenir la enfermedad. Las vacunas disponibles actualmente son la vacuna oral Ty21a, la vacuna polisacárido Vi (Vi-PS) y la vacuna conjugada contra la fiebre tifoidea (Vi-TT), que aún está en estudio, aunque ya es considerada por la OMS y está siendo utilizada en países como la India. Es importante resaltar que hay otro tipo *Salmonella* que es clínicamente indistinguible de la fiebre tifoidea: la *S. paratyphi A*, responsable de una proporción creciente de casos de fiebre entérica en muchos países, representando hasta la mitad de los casos en viajeros, especialmente viajeros de sudoeste asiático y China.

Etiología

El principal agente causal de la fiebre tifoidea es *Salmonella typhi*, un bacilo gramnegativo intracelular, cuya temperatura óptima de crecimiento oscila entre los 35 y los 37 °C. Es miembro de la familia *Enterobacteriaceae*, bacterias aerobias, anaerobias facultativas y en su mayoría móviles por flagelos de disposición peritrica. Hasta el momento se ha demostrado que los seres humanos son la única fuente de estas bacterias tanto para la fiebre tifoidea como para la paratifoidea, debido a que no se han identificado reservorios animales o ambientales, a diferencia de otras miles de especies de *Salmonella* no *typhi* que son zoonóticas.

A través de los años, se han propuesto varios esquemas de clasificación que han generado confusión en la compleja nomenclatura y taxonomía de *Salmonella*, de tal forma que los científicos usan diferentes sistemas para referirse a este género en las publicaciones científicas. La clasificación actual se fundamenta en un análisis extensivo por reacción de cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa múltiple que permitió catalogar el género en dos especies: *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori*. Tanto *Salmonella typhi* como *Salmonella paratyphi* (A,B,C) son serotipos de *Salmonella enterica*. Los serogrupos o serovares se determinan a partir de diversos antígenos: polisacárido O (somático), antígenos Vi (capsular) y antígenos H (flagelo). La mayoría de los laboratorios realiza pocas reacciones sencillas de aglutinación, que definen los antígenos O específicos en serogrupos, clasificándolos en A, B, C1, C2, D y E y estableciendo así una agrupación de especial utilidad en los estudios epidemiológicos. Las cepas de estos seis serogrupos causan alrededor del 99 % de las infecciones por *Salmonella* en humanos y en animales. De esta manera, ambos *Salmonella enteritidis*, que normalmente causa gastroenteritis, y *Salmonella typhi*, que causa la fiebre tifoidea, pertenecen al grupo D.

Epidemiología

La fiebre tifoidea sigue siendo un problema de salud pública en muchos países de ingresos bajos y medios. 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*.

Características clínicas

La fiebre tifoidea es una enfermedad que continúa afectando a niños escolares, adolescentes y adultos jóvenes en las zonas endémicas. Se transmite por la ruta fecal-oral, ya sea de manera directa o indirecta, a través de los alimentos o agua contaminada con un inóculo suficiente de *S. typhi*. El período de incubación suele durar de siete a catorce días, pero puede variar de tres a 60 días.

El cuadro clínico inicia de manera insidiosa y los síntomas, que suelen ser inespecíficos, incluyen malestar general, anorexia, cefalea, artralgia, mialgia, náuseas y fiebre que comienza de manera clásica aproximadamente una semana después de la ingestión del organismo. La fiebre sigue un patrón de escalera de mano, es decir, la fiebre sube un día, cae a la mañana siguiente y continúa formando picos y depresiones, pudiendo alcanzar una meseta de 39-40 °C.

Respecto a las manifestaciones gastrointestinales, el malestar abdominal se observa con frecuencia debido a la hipertrofia de las placas de Payer y el estreñimiento puede predominar sobre la diarrea en algunos casos en adultos, pero también suele haber diarrea moderada en los niños pequeños. Del mismo modo, pueden ocurrir manifestaciones neuropsiquiátricas, llegando a un estado tóxico que incluye psicosis, confusión, irregularidades del sueño, psicosis aguda, meningitis, rigidez muscular y déficits neurológicos focales. En la exploración física puede ser inespecífico. En la primera semana, una fiebre documentada puede ir acompañada de bradicardia y también se puede observar congestión en la faringe que puede confundirse con una faringoamigdalitis estreptocócica. En la segunda semana, los hallazgos incluyen distensión abdominal y manchas rosadas visibles (máculas de color rosa en el abdomen), pero ocurren solo en raras ocasiones. El paciente se ve pálido, levemente angustiado y deshidratado con ojos hundidos, piel seca y letárgico. Algunos pacientes tienen ictericia en piel y escleras, heces pálidas y orina oscura cuando tienen cálculos biliares y otras patologías biliares. También puede manifestarse por hepato y esplenomegalia.

Respecto a las complicaciones, pueden desarrollarse perforación y hemorragias intestinales (a predominio del íleon terminal), hepatitis, psicosis, meningoencefalitis, que tiene un mal pronóstico y es más frecuente en los niños menores de un año, neumonitis y miocarditis. En los grupos poblacionales de riesgo como las gestantes, la fiebre tifoidea puede complicarse y provocar un aborto espontáneo, pero parece mitigarse con el tratamiento antimicrobiano. La transmisión de madre a hijo puede conducir a la fiebre tifoidea neonatal, una enfermedad poco común, pero grave y potencialmente mortal.

Dependiendo de la edad y el sexo, aproximadamente entre el 1 % y el 5 % de los pacientes con alguna de las fiebres tifoideas se tornan portadores crónicos del organismo en la vesícula, definido como excreción del agente patógeno durante más de doce meses desde la infección aguda y confirmando su diagnóstico por medio del aislamiento intensivo de las bacterias en heces y orina. De esta manera, los portadores vesiculares crónicos constituyen el reservorio a largo plazo de *S. Typhi* y *S. Paratyphi A* y *B*. La excreción puede ser intermitente y se requieren al menos tres cultivos de heces negativos para que los pacientes sean considerados libres de la infección. Al intentar medir la prevalencia de portadores de *Salmonella serovar Typhi* en una población en Santiago de Chile en 1980, se estimó que había 694 portadores crónicos por 100.000 habitantes. Del mismo modo, los datos epidemiológicos indican que los portadores de este patógeno tienen más probabilidades que la población general de desarrollar un cáncer hepatobiliar.

Los parámetros de laboratorio que apoyan el diagnóstico son la existencia de leucopenia con desviación izquierda y sin eosinófilos y eritrosedimentación discretamente elevada (de 20 a 40 mm/h). Al inicio de la enfermedad, se puede observar leucocitosis. Para confirmar el diagnóstico de fiebre tifoidea, se requiere el aislamiento de *S. Typhi*, ya sea por hemocultivos, siendo necesarios múltiples hemocultivos en los pacientes en quienes se sospeche clínicamente el diagnóstico, o por mielocultivo, que es positivo en un 85 % a un 95 % de los casos, incluso después de la administración de antibióticos. La detección de anticuerpos mediante la reacción de Widal no es de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedad aguda en zonas endémicas, ya que una proporción importante de la población general asintomática tiene anticuerpos como marcadores de una infección anterior.

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 —ciprofloxacino 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 multiresistente. 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).

Medidas de control

La contribución del agua no potable ha sido reconocida como fundamental para la propagación de la fiebre tifoidea durante más de 150 años. Las mejoras del saneamiento y de la higiene de los alimentos son importantes medidas de control si se tiene en cuenta la vía de transmisión y el hecho de que los seres humanos son la única fuente de infección. Lograr el control de la fiebre tifoidea mediante el tratamiento antimicrobiano solo requiere servicios médicos que funcionen bien y se ve obstaculizado por la creciente problemática de *S. Typhi* resistente a los antibióticos. Además de la mitigación de las deficiencias ambientales, como las mejoras del acceso a agua potable, en el saneamiento, en la higiene y en la seguridad alimentaria, la OMS recomienda la vacunación contra la fiebre tifoidea como estrategia de control de las enfermedades endémicas y epidémicas desde el año 2008. La Fundación Bill y Melinda Gates lanzó en 2017 una asociación denominada *Consortio para la aceleración de la vacuna contra la fiebre tifoidea (TyVAC)*, que se enfoca principalmente en los niños que viven en áreas altamente endémicas para aumentar la prescripción de la vacuna conjugada contra la fiebre tifoidea. Además, en el año 2018, el grupo asesor estratégico de expertos en inmunización (SAGE) de la OMS mantuvo su punto de vista sobre la implementación programática de las vacunas contra la fiebre tifoidea en los países endémicos.

Vacunas contra la fiebre tifoidea

Se acepta que la vacunación de poblaciones de alto riesgo es la estrategia más prometedora para controlar la fiebre tifoidea. Actualmente, la OMS precalifica tres vacunas contra la fiebre tifoidea que ya están autorizadas en muchos países: la vacuna oral Ty21a, la vacuna inyectable polisacárido Vi (Vi-PS) y, más recientemente, la primera vacuna conjugada Tybar (TCV o Vi-TT), ya en uso en India y Nepal en bebés de tan solo seis meses de edad. En octubre de 2017, el SAGE recomendó el uso programático de la TCV en los países donde la fiebre tifoidea es endémica. Las recomendaciones se centraron en el uso de la TCV a partir de los seis meses de edad, administrada en dosis única y combinada con la administración programática de otras vacunas infantiles. En el 2018, el SAGE recomendó una dosis única de TCV para los niños menores de dos años, ya sea junto con la dosis inicial de la vacuna contra el sarampión a los nueve o doce meses de edad o con la segunda dosis de la vacuna contra el sarampión entre los quince y dieciocho meses. Para los niños mayores de dos años, el SAGE mantuvo su recomendación previa de Ty21a de acuerdo con la política de inmunización del país, aunque la TCV probablemente ofrezca una mayor duración de protección en comparación con Ty21a y, por lo tanto, se puede considerar para utilizar también en niños mayores. Además, en 2018, la Academia India de Pediatría recomendó una dosis única de TCV para los niños a partir de seis meses sin ninguna dosis de refuerzo posterior (Tabla 1).

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

Características

Vacuna Ty21a

La Ty21a es una vacuna oral viva derivada de una cepa atenuada de *S. Typhi*, aprobada para su uso en niños de seis años o más y disponible como una cápsula con cubierta entérica. Está constituida por una cepa derivada de una cepa mutante de la cepa Ty2 de *S. typhi* obtenida en laboratorio mediante la inducción de mutagénesis química con nitrosoguanidina. Esta mutante, denominada Ty21a, carece de la enzima UDP-galactosa-epimerasa y no expresa el antígeno capsular polisacárido Vi. Además, acumula productos intermedios del metabolismo de la galactosa destinados a la síntesis del lipopolisacárido (LPS, por su sigla en inglés), por lo que la pared bacteriana no se sintetiza, lo que conduce a la lisis de la bacteria. De este modo, la viabilidad limitada de esta cepa garantiza la seguridad clínica. La administración es de tres dosis cada dos días en una semana.

Tabla 1. Comparación de Ty21A, Vi polisacárido (Vi-PS) y vacuna conjugada (Vi-TT).

Características	Ty21A	Vi polisacárido	Vacuna conjugada (ViTT)
Tipo de vacuna	Viva atenuada	Subunidad polisacárida	Polisacárido con proteína conjugada
Licenciatura: lugar y año	Europa, 1983	EE. UU., 1994	India, 2013
Formulación con licencia actual	Cápsula entérica	Líquido	Líquido
Vía y dosis de administración	Oral: 3 - 4 dosis cada 2 días	Intramuscular, única dosis	Intramuscular, única dosis
Efectos adversos comunes	Fiebre transitoria y síntomas gastrointestinales	Fiebre transitoria, eritema y dolor local	Fiebre, dolor e hinchazón
Grupo etario recomendado	A partir de los 6 años	A partir de los 2 años	A partir de los 6 meses hasta los 45 años
Eficacia acumulada a los 3 años	51 % (95 % IC: 36 % - 62 %)	55 % (95 % IC: 30-70 %)	-
Efecto manada	30%	44 % (95 % IC: 2-69 %)	-
Tiempo para demostrar inmunidad protectora	7 días después de la última dosis	7 días posvacunación	-
Correlación para protección	Seroconversión de suero IgG anti-O Aumento de los títulos de anticuerpos Ig A: 7 días después de la última dosis	Nivel sérico de anticuerpos IgG anti-Vi de al menos 1 ug/mL	Nivel de anticupero anti - Vi en suero de 1.000 unidades ELISA o más
Necesidad de revacunación	Países altamente endémicos: cada 3-7 años Viajeros (de zona no endémica a zona endémica): cada 1 - 7 años según las políticas nacionales existentes.	Cada 3 años	No hay suficiente evidencia
Precauciones	No se debe coadministrar en los individuos con tratamiento antibiótico o tratamiento antimalárico	Hipersensibilidad conocida a los componentes de la vacuna	-

Adaptado de: Srinivasan M, Sindhu KN, John J. Indian Pediatr. 2019;56:453-458.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La vacuna atenuada oral genera inmunidad protectora frente a la fiebre tifoidea en entre el 43 % y el 70 % de los vacunados entre los siete y los diez días desde su recepción a través de la inducción de anticuerpos IgG anti-H y anti-O, el incremento de las IgA secretoras y el estímulo de la inmunidad celular. Su eficacia se incrementa con la edad de su administración, oscilando entre un 59 % y un 85 % tras la recepción de tres dosis. Los anticuerpos séricos protectores perduran de tres a cuatro años como mínimo. Por otra parte, también se ha observado la presencia de respuesta de IgA secretora intestinal y de respuesta celular que involucra células mononucleares de la sangre periférica. Las características de la población que se recomienda vacunar son:

- Los viajeros con exposición continua o repetida deben ser vacunados cada tres a cinco años.
- Aquellos que viven en áreas endémicas de esta enfermedad deben ser vacunados cada tres años.
- Técnicos de laboratorio que manipulan *S. typhi*.
- Personas en contacto íntimo con portadores crónicos de *S. typhi*.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios de la vacuna oral Ty21a pueden incluir dolor abdominal (6,4 %), náuseas (5,8 %), dolor de cabeza (4,8 %), fiebre (3,3 %), diarrea (2,9 %), vómitos (1,5 %) y erupción cutánea (1,0 %).

Contraindicaciones

Por tratarse de una vacuna que contiene bacterias vivas de virulencia atenuada, no debe aplicarse a pacientes con enfermedad gastrointestinal aguda, con inmunodeficiencia celular (aunque no es contraindicada en sus familiares) o con intolerancia hereditaria a la fructosa. Tampoco debe suministrarse en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con antibióticos o ciertos antipalúdicos, en los pacientes VIH positivos asintomáticos de cinco o más años con un recuento de CD4 superior a 200/mm³ o de menor edad con un porcentaje superior al 25 %, en los menores de cinco años y en las mujeres embarazadas.

Calendario de vacunas y posología

Adultos y niños mayores de cinco años: una dosis inmunizante es una cápsula. La vacunación completa consiste en tres cápsulas administradas a lo largo de cinco días (los días uno, tres y cinco). Si no se completa el calendario de vacunación en su totalidad, no está garantizada la respuesta inmunitaria óptima y, en ese caso, se debe administrar una nueva vacunación completa de tres cápsulas (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de las vacunas contra la fiebre tifoidea para la protección de un individuo sano.

Vacunas	Edad	Dosis y vía	Primer esquema	Revacunación primaria ¹	Seguimiento de la revacunación ¹	Esquemas acelerados
Typhim Vi (polisacárido Vi)	A partir de los 2 años	0,5 mL IM	1 dosis al menos dos semanas previas a la posible exposición	Después de 2 años si persiste el riesgo ^{2,3}	Cada 2 años si persiste el riesgo ^{2,3}	Ninguno
Vivotif (Ty21a)	A partir de los 6 años ⁴	Cápsula oral	Días 0, 2, 4 y 6 ⁵	Repetir la serie de 4 dosis luego de 5 años si persiste el riesgo ^{2,6,7}	Repetir la serie de 4 dosis luego de 5 años si persiste el riesgo ^{2,6,7}	Ninguno

IM: intramuscular

1. Revacunar con cualquiera de las vacunas con el intervalo dependiendo de la última vacuna utilizada (2 años si se utilizó anteriormente Typhim Vi y 5 años si se utilizó anteriormente Vivotif).
2. El riesgo continuo incluye vivir o viajar a áreas endémicas, contacto con un portador crónico y algunos tipos de exposición ocupacional (por ejemplo, ciertos trabajadores de laboratorio).
3. Cada 3 años en Australia, Canadá, el Reino Unido y algunos otros países.
4. Edad $\geq$ 5 años en Canadá y el Reino Unido
5. Serie de cuatro dosis en Canadá y Estados Unidos; serie de 3 dosis en Australia (con una cuarta dosis opcional); serie de 3 dosis en Europa y el Reino Unido.
6. Cada 7 años en Canadá.
7. Una serie de 3 dosis cada 3 años en Australia (después de una serie de 3 dosis; cada 5 años después de una serie de 4 dosis), Europa y el Reino Unido.

Vacuna de polisacárido capsular Vi

El polisacárido Vi se basa en un polisacárido capsular purificado del antígeno Vi de *S. Typhi*. Esta vacuna debe ser administrada en una sola dosis parenteral. La protección comienza siete días después de la inyección y la protección máxima, cuando se alcanza la concentración más alta de anticuerpos, se logra a los 28 días. Esta vacuna está aprobada para personas a partir de los dos años.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Esta vacuna induce respuesta de anticuerpos séricos IgG anti-Vi en aproximadamente el 85 % al 95 % de los adultos y niños mayores de dos años, encontrándose respuestas débiles en los niños entre un año y dos años. El umbral de anticuerpos séricos anti-Vi propuesto para conferir protección se estableció en un mínimo de 1 $\mu\text{g/mL}$. La máxima concentración sérica de anticuerpos anti-Vi es generada al mes de su aplicación. Su efectividad protectora se ha evaluado entre el 56 % y el 80 % en los mayores de dos años, persistiendo alrededor de tres años. No es inmunogénica en niños más pequeños y se recomienda la revacunación cada tres años.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios de la vacuna inyectable Vi incluyen malestar (15 %), dolor de cabeza (14 %), náuseas (2 %) y diarrea (2 %). Los investigadores también han notado reacciones en el lugar de la inyección en sus ensayos clínicos, incluida la sensibilidad (13 %) y el dolor (7 %), pero no observaron reacciones adversas graves.

Contraindicaciones

La vacuna inyectable de polisacárido capsular Vi está contraindicada en cualquier persona que haya tenido una reacción alérgica a cualquier componente, pacientes con cuadros infecciosos de curso agudo y en los menores de dos años.

Calendario de vacunas y posología

Ver Tabla 2.

Vacuna conjugada Tifoide (Vi-TT)

Las vacunas conjugadas contra la fiebre tifoidea (TCV) son vacunas subunitarias 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). La unión de un resto de proteína da como resultado la diferenciación de células B dependiente de células T. Por lo tanto, las TCV pueden generar una sólida respuesta inmunitaria en los niños menores de dos años, lo que hace que su uso sea altamente inmunogénico y adecuado en este grupo etario. Han sido autorizadas en la India en dos preparaciones: Peda Typh (dos dosis, niños de seis meses o más) y Typbar-TCV (una dosis, niños de seis meses o más). La OMS ha aprobado Typbar-TCV para lactantes y niños mayores de seis meses en áreas endémicas. No hay evidencias que respalden la seguridad con respecto a los efectos de la Vi-TT en la fiebre tifoidea y se necesitan datos adicionales para evaluar la eficacia a través de la exposición natural de PedaTyph y Typbar-TCV en los adultos y niños.

Conclusión

La fiebre tifoidea es un problema de salud pública mundial. La educación sanitaria comunitaria sobre el modo de transmisión, la asociación con el nivel de vida, el saneamiento, la prevención, los signos y síntomas y la importancia del tratamiento temprano reducirá su prevalencia. Los estudios epidemiológicos deberían enfocarse en la eficacia de las vacunas disponibles actualmente en grupos poblacionales de riesgo.

Bibliografía

- Acosta C, Albert J, Bhan MK, et al. Background document: The diagnosis, treatment, and prevention of typhoid fever. Geneva: World Health Organization; 2003. 48p.
- Andrus et al. Vaccinology in Latin America: A resource for immunization managers. Washington, D.C: Sabin Vaccine Institute; 2018. 268p.
- Bhandari J, Thada P, DeVos E. Typhoid fever. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated October, 2020.
- 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.
- Guerra-Caceres JG, Gotuzzo-Herencia E, Crosby-Dagnino E, et al. Diagnostic value of bone marrow culture in typhoid fever. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1979;73(6):680-683.
- Milligan R, Paul M, Richardson M, et al. A vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(5):CD001261.
- Mukhopadhyay B, Sur D, Gupta SS, et al. Typhoid fever: Control & challenges in India. Indian J Med Res. 2019;150(5):437-447.
- Muresu N, Sotgiu G, Are BM, et al. Travel-related typhoid fever: Narrative review of the scientific literature. Int J Environ Res Public Health. 2019;17(2):615.
- Safaeian M, Gao Y, Sakoda LC, et al. Chronic typhoid infection and the risk of biliary tract cancer and stones in Shanghai, China. Infect Agent Cancer. 2011;6:6.
- Srinivasan M, Sindhu KN, John J. Opportunities for typhoid vaccination in India. Indian Pediatr. 2019;56(6):453-458.
- 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.

RABIA

ENRIQUE GUTIÉRREZ SARAVIA

«Ningún otro virus está tan diabólicamente adaptado a una población selectiva de neuronas que lleven a un hospedero con rabia a transmitir el virus a otros animales»

Richard Johnson, Johns Hopkins University, 1971.

La rabia es una enfermedad viral milenaria, zoonótica y de gran importancia para la salud pública, representando una de las enfermedades más reconocidas y temidas a lo largo de la historia de la humanidad. Está presente en todos los continentes, con excepción de la Antártida, y constituye un verdadero problema de salud pública, especialmente en las naciones con menos recursos. Es endémica en casi toda Latinoamérica.

El perro constituye el principal reservorio, pero han venido adquiriendo cada vez más importancia otros animales silvestres como transmisores de la enfermedad, como el murciélago o el gato. Los griegos denominaron a la enfermedad *lyssa* (locura) y los romanos usaban el término latino *rabere* (rabiarse), de donde deriva la palabra actual. Antiguamente, la rabia en los perros se asociaba a la aparición de la estrella *Sirius*, que forma parte de la constelación *Canis maior*, en el firmamento durante los meses de verano en el hemisferio norte y, en países como Colombia, figura con mayor claridad en los meses de febrero y marzo. De hecho, *Sirius* es la estrella más brillante del firmamento y corresponde a la trompa del perro. La creencia era que, mientras la constelación *Canis* era visible en el cielo, los perros estaban especialmente expuestos a la enfermedad.

Resumen histórico

La primera descripción de la rabia se atribuye al médico italiano del renacimiento Girolamo Fracastoro, quien, en 1546, realizó una detallada anamnesis de la rabia: «Su incubación, tras la mordedura del animal rabioso es insidiosa. La infección tarda en aparecer de 20 a 30 días, si bien, en algunos casos se posterga hasta varios meses y, muy raramente, hasta un año. Cuando la enfermedad se manifiesta, el paciente no puede permanecer de pie ni tumbado, cada vez está más agitado, se araña y tiene una sed insoportable. La sed es angustiosa porque el enfermo rehúye el contacto con

el agua (y cualquier otro líquido) y prefería morir de sed antes que beber o acercarse a cualquier líquido. Llegado a este estadio, la persona se vuelve rabiosa, mordiendo a otras personas, comienza a expulsar espuma por la boca, tuerce los ojos de modo dramático hasta que finalmente cae en un estado comatoso y expira».

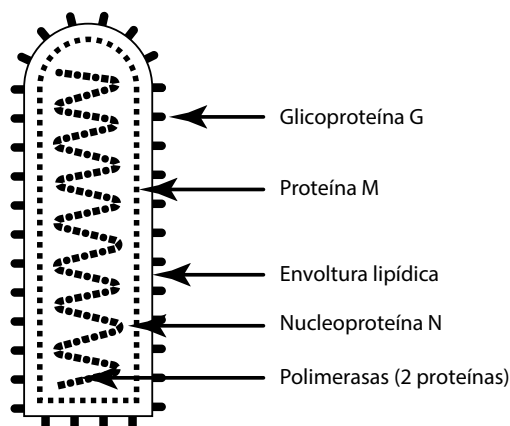
Louis Pasteur fue otro de los grandes científicos que contribuyó a la investigación de la rabia en el siglo XIX, sugiriendo que el agente etiológico no era una bacteria, sino un virus, e inició la investigación sobre la causa y la forma de transmisión de la enfermedad con dos perros rabiosos. Es bien conocida la historia del niño de nueve años, Joseph Meister. En 1885, su madre, angustiada, lo llevó al científico, pues el pequeño había sido mordido varias veces por un perro rabioso. Pasteur le aplicó una vacuna que salvó su vida. Posteriormente, presentó el caso ante la Academia Francesa de las Ciencias mostrando el éxito de sus resultados. En 1903, el italiano Negri descubrió cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en las células nerviosas de animales y humanos que no se encuentran en otras enfermedades y que se conocen como cuerpos de Negri.

Etiología

“LA BALA QUE NUNCA FALLA”

El virus de la rabia (Ver Figura 1) pertenece a la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus* serotipo 1. Se han identificado más de 80 serotipos de *Lyssavirus*, pero es el serotipo 1 el principal agente productor de rabia humana, por lo que es el utilizado en la fabricación de la vacuna. Este género comprende todas las cepas del virus de la rabia y de otros virus serológicamente relacionados, por lo tanto, todos los miembros de este género mantienen relación antigénica. Tiene forma cilíndrica y alargada, semejante a la de una bala, con un extremo ojival y otro plano.

Figura 1. Estructura del virus de la rabia.



Fuente. Hunt RC, 2017.

Mide de 130 a 240 por 65 a 80 nm. Consta de una sola cadena de ARN monocatenario no segmentado y de polaridad negativa. Su envoltura está constituida por una capa de lípidos en cuya superficie está una de las cinco proteínas estructurales: la proteína G (glicoproteína), que es el mayor componente antigénico y el único antígeno que induce la formación de anticuerpos neutralizantes que confieren inmunidad, además de formar las espículas características de la envoltura de los *Rhabdoviridae*. La proteína M es la base de la glicoproteína en la parte externa de la envoltura. En la nucleocápside helicoidal se encuentran adosadas las proteínas N, la nucleoproteína, que es la principal proteína estructural y cubre el genoma de ARN. Las proteínas P de polimerasa que están adosadas a la nucleocápside inducen células T de apoyo. El virus de la rabia se encuentra difundido en todo el planeta y ataca a mamíferos, domésticos y salvajes, incluyendo también al ser humano.

La multiplicación del virus se inicia en las células (Figura 2). Luego de la penetración a una célula, el virus se desnuda y por un proceso de transcripción (síntesis del ARN mensajero) y traslación (síntesis de las cinco proteínas estructurales) se da un procesamiento con síntesis de la proteína G, seguida de la replicación y producción del ARN, que a su vez son seguidas por el ensamblaje de los nuevos virus que rompen la célula y se liberan para invadir los tejidos vecinos. Finalmente, alcanzan un filamento nervioso por donde se desplazan a razón de 12 a 100 mm por día ascendiendo al SNC, la médula espinal, el sistema nervioso parasimpático, los ganglios nerviosos y las glándulas salivales.

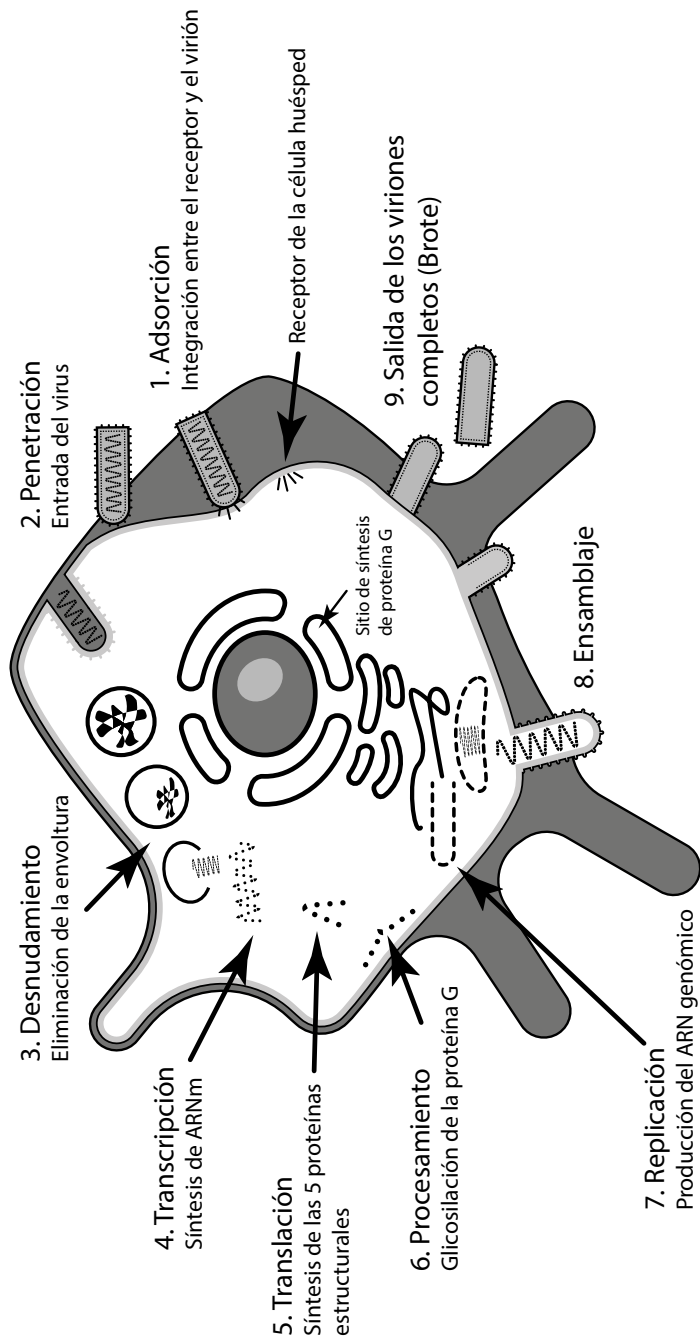
Después de una mordedura, el virus de la rabia puede permanecer por varios días en el sitio de inoculación. En el SNC y la médula espinal, produce una encefalomiелitis y, a través de los nervios, se desplaza desde el cerebro a cualquier parte del cuerpo, provocando una infección sistémica. Pasa de neurona en neurona a través de los contactos sinápticos, de tal manera que el sistema inmune no lo detecta. En las glándulas salivales, estimula el incremento de la producción de saliva, vehículo que permite su inoculación y diseminación a otros individuos. En la Tabla 1 se muestran los genotipos y las variantes que han sido identificadas.

Tabla 1. Variantes antigénicas del virus de la rabia identificadas en Colombia.

Variantes Reservorios Naturales
V1 Perros domésticos y salvajes, mangostas y coyotes
V3 Murciélagos hematófagos (<i>Desmodus rotundus</i>)
V4 Murciélago insectívoro (<i>Tadarida brasiliensis</i>)
V5 Murciélago hematófago
V8 Zorrillos (<i>Mephitis mephitis</i>), gato
VA (Variante atípica) Murciélagos

Tomado de: Grupo de vigilancia y control de enfermedades transmisibles, INS, 201

Figura 2. Esquema del ciclo de la infección y replicación dentro de las células.



Fuente: Benavides Ortiz E, 2016.

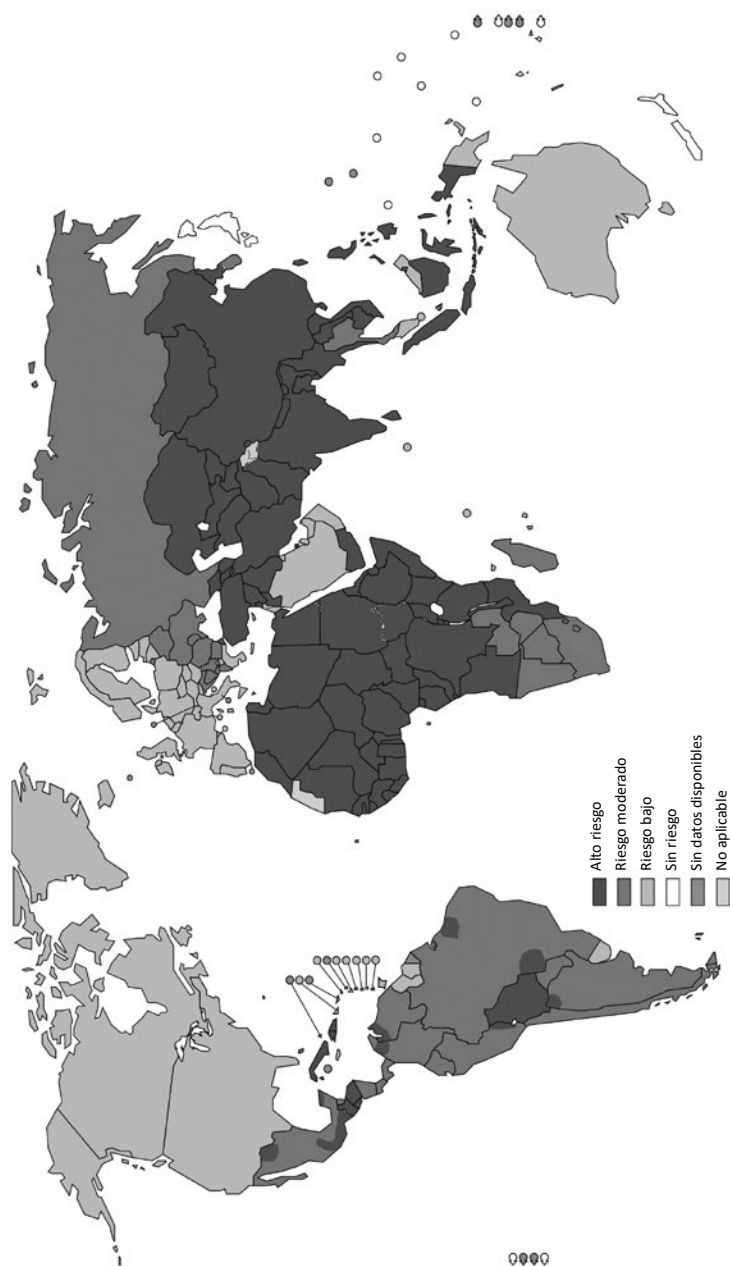
Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, existen dos formas de presentación, la rabia urbana, en la que se reporta al perro como principal transmisor y que tiene una gran importancia epidemiológica en los países del tercer mundo, y la rabia silvestre, cuya forma de transmisión es a través de especies salvajes depredadoras, como los felinos, los zorros, los murciélagos, el chacal y otros que actúan como reservorios y transmisores a especies herbívoras (bovinos, equinos, porcinos, etc.). Se estima que cada año unas 59.000 personas mueren de rabia, especialmente en Asia y África debido a la mordedura de un animal infectado que conlleva un desenlace fatal en quienes no han sido vacunados. En América Latina, se notificaron 1.131 casos de rabia canina en el año 2003 y en Ecuador, en 1996, se registró la mayor tasa de rabia per cápita de las Américas, con una tasa de incidencia de 0,56 casos por cada 100.000 personas por año. En comparación con el año 1990, hubo un descenso del 91 %. A pesar de la disminución de animales afectados y los avances notorios en el control de la rabia gracias a los esfuerzos realizados por los gobiernos, entidades y organismos que realizan estrategias para lograr su erradicación, la enfermedad sigue siendo un desafío. En el Mapa 1 se muestran los países donde existe mayor a menor riesgo de adquirir la enfermedad.

«Nadie debería morir por una enfermedad que es 100 % prevenible por vacunación. [...] Acabar con las muertes humanas por la rabia transmitida por perros para 2030 es un objetivo alcanzable en la región.», afirmó Ottorino Cosivi, el director del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa (Panaftosa) de la OPS/OMS, con sede en Brasil. Los casos de rabia humana y canina se redujeron en más del 95 % en los últimos 35 años en las Américas. En 2017, menos de 1.000 perros contrajeron rabia y diecinueve personas fallecieron por la enfermedad. El 90 % de los casos en perros y el 100 % de los casos en humanos se registraron en cuatro países: Bolivia, Guatemala, Haití y República Dominicana. En contraste, en Argentina, Brasil, Cuba, Perú, Colombia y Venezuela se presentan actualmente casos localizados que representan el 10 % del total. Cuando, en 1983, fueron iniciadas las acciones coordinadas por la OPS/OMS para eliminar la rabia humana, los casos de rabia canina y humana cayeron en un 95 %.

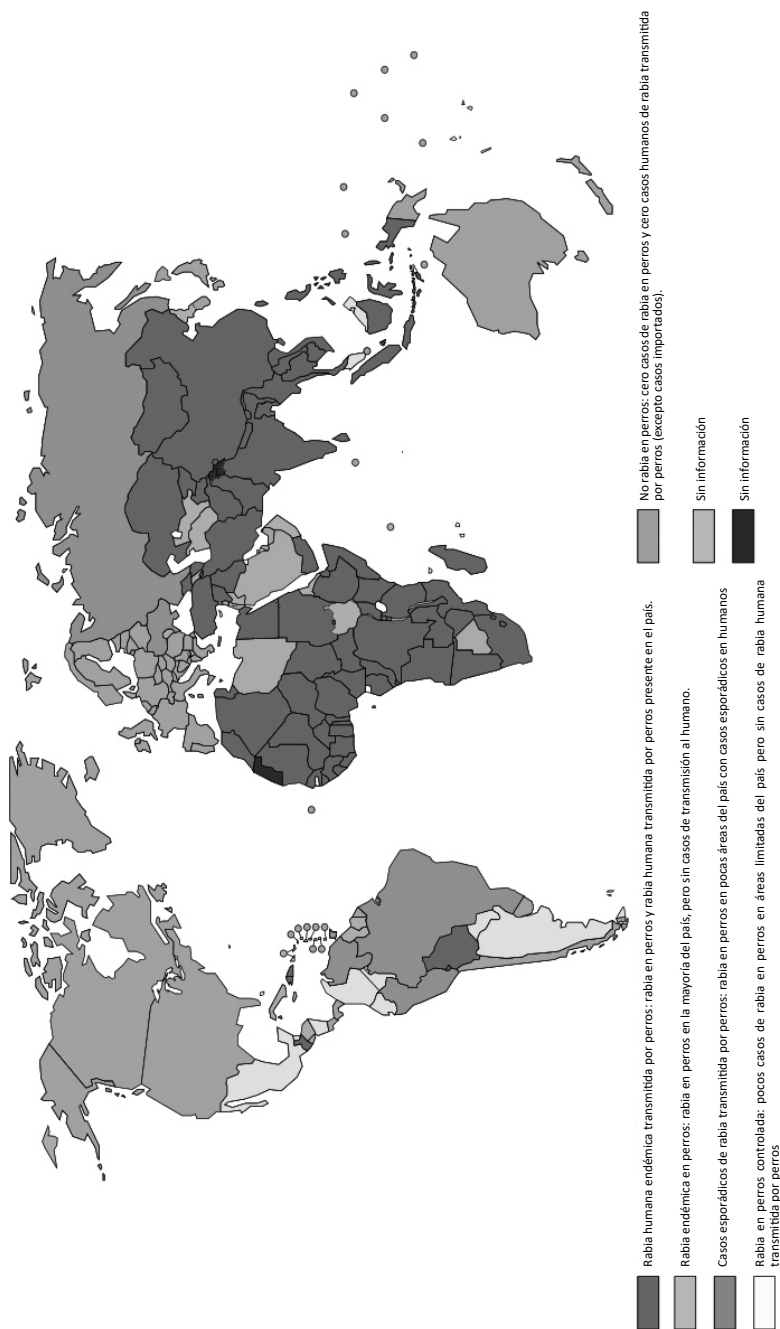
Hasta en el 99 % de los casos, los perros domésticos son los responsables de la transmisión del virus de la rabia a los seres humanos, principalmente a través de mordeduras. Los niños, por su contacto cercano con los animales, son el grupo más vulnerable. En la región, los casos se concentran en la periferia de las grandes ciudades y en las zonas de frontera, donde el acceso a la vacunación y a los servicios de salud es limitado. En el Mapa 2 se muestran los niveles de endemidad de rabia transmitida por perros.

Mapa 1. Distribución de los niveles de riesgo a los humanos para contraer la rabia.



Adaptado de: World Health Organization, 2014.

Mapa 2. Endemicidad de la rabia en perros y rabia humana transmitida por perros (2016).



Adaptado de: SAGE, 2017.

La única forma de interrumpir la transmisión de la rabia es vacunando al menos al 80 % de la población canina en las zonas endémicas. En la región de las Américas se vacunan aproximadamente 100 millones de perros cada año. Sin embargo, en algunas áreas, la cobertura es inferior a lo recomendado. Desde inicios de 2014, se han registrados casos de rabia humana de origen canino en Bolivia (6 casos), Haití (3 casos), Guatemala (2 casos), Brasil (1 caso) y República Dominicana (1 caso). Adicionalmente, se han registrado casos de rabia canina en áreas que anteriormente no registraban casos como ocurrió en Jujuy y Salta, al norte de Argentina, en Loma Plata en Paraguay, en el Estado de Mato Grosso do Sul en Brasil y en la región de Arequipa en Perú, que era una zona declarada libre de rabia canina hacía más de diez años. Este último evento instituye la primera reintroducción de rabia canina en una zona declarada oficialmente libre de la infección.

Cambios en los vectores de transmisión de rabia en América Latina

En América Latina, los perros son una fuente importante del virus de la rabia, pero los murciélagos han venido adquiriendo mayor protagonismo. En Colombia, al igual que en otros países del Caribe, Centroamérica y Sur América, la mayoría de los casos de rabia humana transmitida por murciélagos ha estado asociada al *Desmodus rotundus*, siendo el responsable del 74 % de los casos de rabia selvática y planteando un problema grave de contagio humano, principalmente en las comunidades más remotas y pobres de la región.

Imagen 1. Mordeduras de vampiro.



Cortesía del Dr. Elmer Escobar, Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS). Herida típica en la punta de la nariz y el pabellón de la oreja por la mordedura de vampiro. Es una mordedura indolora, pues la saliva tiene un efecto anestésico y anticoagulante.

Tabla 2. Epidemias de trascendencia causadas por mordeduras de murciélagos a comienzos de siglo.

Brotes más recientes		
2001	Costa Rica ¹	2 casos
2001	Ecuador	2 casos
2003	Panamá	3 casos
2004	Pará, Brasil	22 casos
2004	Chocó, Colombia ²	13 casos (niños indígenas)
2005	Chocó, Colombia	4 casos (indígenas)

¹ Luego de 31 años de silencio epidemiológico.

² Luego de 8 años de silencio epidemiológico.

Adaptado de: Badilla X, et al. Emerg Infect Dis.2003;9(6):721-723.

Imagen 2. Caballo mordido por *Desmodus rotundus* y aplicación de pasta vampiricida con anticoagulante.



La foto muestra la aplicación de una pomada vampiricida (difenadiona o warfarina). Los vampiros regresan noche tras noche a alimentarse de la misma herida y se contaminan, dispersando el producto en sus refugios, donde los miembros de su colonia toman la pomada debido a sus hábitos de acicalamiento y mueren. La situación difiere con la variedad salvaje o silvestre del virus, en la que los gatos han adquirido mayor importancia como transmisores de la enfermedad de los murciélagos a las personas en razón de sus hábitos nocturnos y de caza que los exponen al germen por el contacto con murciélagos enfermos. Como resultado de la invasión del hombre a los espacios de la naturaleza, los gatos entran en contacto con animales como murciélagos, zorros y otros en consecuencia de su instinto cazador. La evidencia demuestra que todos los casos de rabia humana en los últimos años han tenido a los gatos como responsables del contagio. Para evitar esto, la fauna silvestre debe mantenerse alejada en lo posible de las viviendas humanas.

Fuente: Ruiz Bautista A, 2012.

Clínica

Signos y síntomas

Cuando los síntomas de rabia aparecen, hay muy poca o ninguna esperanza para el individuo infectado, pues no existe ninguna opción de tratamiento actualmente disponible. Luego de un accidente potencialmente rábico, cualquiera que sea su causa, debemos considerar varias fases del proceso:

- Fase de contaminación: contacto con el animal transmisor, inhalación de aerosoles, trabajadores de laboratorios, espeleología, transplante de córnea.
- Fase de incubación: es muy variable, puede tomar desde cuatro días hasta siete años, aunque su duración usual oscila entre uno y tres meses. La carga viral, la cepa del virus y la gravedad y localización de la herida influyen en su duración.
- Pródromos: duran de dos a diez días. Se empiezan a manifestar los síntomas inespecíficos: malestar, fiebre, mareos y dolor o parestesias cerca del sitio de inoculación.
- Fase neurológica aguda.
- Coma y muerte: el coma se inicia en un período de dos a doce días. La muerte es inevitable y ocurre debido a complicaciones por falla cardiorespiratoria.

Los virus pueden causar una encefalitis aguda en todos los hospederos de sangre caliente y el desenlace es casi siempre fatal. Los primeros síntomas de la rabia pueden ser muy similares a los de la influenza o gripa, como debilidad, malestar general, fiebre o dolor de cabeza. Estos síntomas pueden durar varios días. La rabia también puede provocar sensación de punzadas o picazón en el sitio de la mordedura y evolucionar en pocos días a síntomas agudos de disfunción cerebral, ansiedad, confusión y agitación. Antes de que el virus pueda provocar síntomas, debe pasar por el cuerpo y llegar al cerebro. El período de incubación puede variar según la distancia desde el sitio de la exposición al cerebro, el tipo de virus de la rabia y la inmunidad existente. El período agudo de la enfermedad termina normalmente después de dos a diez días. Una vez que aparecen los signos clínicos de la rabia, la enfermedad es casi siempre mortal y, por lo general, el tratamiento es de apoyo. A medida que avanza la enfermedad, la persona puede presentar una gran variedad de signos y síntomas con predominio del compromiso del sistema nervioso, entre ellos: agitación, depresión, agresividad, hidrofobia, sialorrea, piloerección, alucinaciones, desorientación, ansiedad, mioedema (deltoides y muslo), convulsiones, rigidez de la nuca, parálisis y crisis de hiperactividad, parestesias, hipoestesia, hiporreflexia, mioclonías, anisocoria, disartria, hiperpnea, arritmias cardíacas, hipoxia, hipotensión y falla respiratoria y renal. Hasta la fecha, se han documentado menos de veinte casos de supervivencia de seres humanos a la rabia clínica, solo algunos de ellos no tenían ningún antecedente de profilaxis pre o posexposición y muchos son anecdóticos.

Un ejemplo de supervivencia luego del tratamiento con coma inducido en un caso de rabia (protocolo Milwaukee)

En 2004, una niña de quince años (Jeanna) fue mordida en un dedo por un murciélago hematófago. Un mes después, mostró síntomas de un proceso infeccioso con fiebre, vómito y alteraciones del lenguaje, desarrollando un proceso de rabia clínica. En unos días, se encontraron anticuerpos contra el virus en el LCR.

Tratamiento: inducción de coma en espera de una respuesta inmune. Recibió ketamina, midazolam, ribavirina y amantadina y no se administró una vacuna antirrábica.

Posibles efectos tóxicos relacionados con los medicamentos: hemólisis, pancreatitis, acidosis y hepatotoxicidad.

Punción lumbar: hubo evidencia de un nivel aumentado de anticuerpos antirrábicos después de ocho días y se suspendió la sedación. Se resolvieron las paresias y la denervación sensitiva. Después de 31 días se suspendieron las medidas de aislamiento y el día 76 se dió el alta hospitalaria. Cinco meses después de la hospitalización, estaba alerta y comunicativa, pero con coreoatetosis, disartria y una marcha inestable.

El protocolo se ha intentado varias veces con resultados controversiales, por lo que actualmente no se recomienda.

Diagnóstico

El diagnóstico antes de la muerte puede hacerse por:

- Inmunofluorescencia directa en las muestras de biopsia de la piel de la nuca.
- Aislamiento del virus en la saliva.
- Detección de anticuerpos en suero o LCR en las personas no vacunadas.
- Detección de secuencias de nucleótidos virales en saliva, piel u otros tejidos.

Ninguna prueba por sí sola es lo suficientemente sensible debido a la naturaleza única de la patología de la rabia.

En pacientes en terapia intensiva

Las muestras de suero, LCR, saliva o improntas bilaterales de córnea pueden ser útiles. Las pruebas que actualmente se realizan para el diagnóstico de rabia en el laboratorio del INS son la inmunofluorescencia directa (IFD) como prueba inicial, la prueba biológica por medio de inoculación en ratones lactantes, la histopatología y la titulación de anticuerpos neutralizantes mediante la prueba ELISA en suero y LCR.

Responsabilidades de los laboratorios con capacidad diagnóstica para rabia

En Colombia, enviar el total de muestras positivas al laboratorio de Virología–Rabia del INS es responsabilidad de todos los laboratorios para facilitar la tipificación con anticuerpos monoclonales, la caracterización viral por PCR y la secuenciación genómica, pruebas que se realizarán en todas las muestras positivas para rabia en humanos, así como en caninos, felinos y pequeñas mascotas que hayan sido mordidas por un animal silvestre o que procedan de un área nueva o libre de esta zoonosis. En las Tablas 3 y 4 se muestran las definiciones de caso tanto en humanos como en perros y gatos.

Tabla 3. Definición de caso de rabia en humanos.

Tipo de caso	Características de la clasificación del caso
Caso probable	Paciente con: antecedente por agresión o contacto con un animal potencialmente trasmisor de rabia, contacto con material biológico infectado de virus rábico; inhalación de aire cargado con virus rábico o trasplante reciente de órganos, que presente cuadro neurológico agudo caracterizado por uno o más de los siguientes síntomas: sensación de angustia, ansiedad, hiperactividad, fiebre, cefalea, irritabilidad, miedo, depresión, delirio o alucinaciones, sentimientos de violencia, ganas de atacar, periodos de hiperexcitabilidad alternados con períodos de tranquilidad y lucidez, hidrofobia (horror al agua), paresia o parálisis, parestesias, contracturas, espasmos de los músculos de la deglución, convulsiones, coma, parálisis de los músculos respiratorios y muerte.
Caso confirmado por laboratorio	Caso probable de rabia humana confirmado por inmunofluorescencia directa (IFD) positiva y/o aislamiento del virus rábico por inoculación a ratones (prueba biológica) positiva y/o por detección de antígenos virales rábicos por técnicas de inmunohistoquímica, en cerebro o médula espinal, fijados en formol al 10% y/o por titulación de anticuerpos neutralizantes del virus rábico iguales o superiores a 0,5 UI/mL en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente de sintomatología compatible con rabia y no vacunado.
	Nota: De todo paciente que fallezca con un cuadro neurológico, debe enviarse muestra al laboratorio para diagnóstico diferencial de rabia.

Adaptado de: Toro G, et al., 2009; Takayama N, 2008.

Clínica de la rabia en animales

Los signos, síntomas y resultados de la rabia en los animales pueden variar, pero por lo general son similares a los de los seres humanos y evolucionan de síntomas no específicos a síntomas neurológicos agudos y, por último, a la muerte. Duran entre dos y quince días. Los primeros síntomas inespecíficos incluyen fiebre, letargia, vómito y anorexia. Los signos progresan en el curso de los días hasta llegar a una disfunción cerebral y de los nervios craneanos, ataxia, debilidad, parálisis, convulsiones, dificultad respiratoria, dificultad para tragar, salivación excesiva, comportamiento anormal, agresividad, en ocasiones automutilaciones y, por último, la muerte.

Tabla 4. Definición de caso de rabia en perros y gatos.

Tipo de caso	Características de la clasificación del caso
Caso probable	Perro o gato que presenta cuadro neurológico agudo, con uno o más de los siguientes síntomas: inapetencia o voracidad, agresividad, aerofobia, pelo erizado, comportamiento variable en el que se alternan episodios de excitación con periodos de aparente calma, ataca sin ser provocado, presenta trastorno en la marcha, salivación excesiva, enronquecimiento del ladrido, dificultad para la deglución o atoramiento, mandíbula caída, huidizo, desatención inclusive al dueño, fotofobia, convulsiones, parálisis, paro respiratorio y muerte.
Caso confirmado por laboratorio	Caso probable de rabia en perros o gatos confirmado con inmunofluorescencia directa (IFD) positiva; por aislamiento del virus rábico a través de inoculación en ratones (prueba biológica) positiva y/o por detección de antígenos virales radicados por técnica de inmunohistoquímica, en cerebro o médula espinal fijados en formol al 10%.

Adaptado de: Toro G, et al., 2009; Takayama N, 2008.

Tratamiento

¿Por qué la rabia es tan difícil de manejar?

En general, las infecciones virales son tratadas con agentes antivirales que inhiben el desarrollo de los virus. Los virus de la rabia utilizan una variedad de estrategias para evadir el sistema inmune y esconderse de las drogas antivirales, así como también usan la barrera hematoencefálica para protegerse una vez que han entrado al cerebro. Desde el punto de vista de manejo, la medida más simple y la más importante es el lavado inmediato y a fondo de la o las heridas con agua y jabón después del contacto

con un animal sospechoso. Es fundamental y puede salvar una vida. Es importante recordar que el 40 % de las personas mordidas por un animal sospechoso de rabia es menor de quince años. Es importante evaluar el tipo de contacto con un animal para establecer la conducta a seguir (Tabla 5). La OMS, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Alianza Mundial para el Control de la Rabia se han propuesto que no haya ninguna muerte humana por rabia para el año 2030.

Vacunas

Las vacunas seguras y eficaces para los animales y las personas disponibles hasta la fecha son uno de los instrumentos más importantes para acabar con las muertes humanas por esta enfermedad. Muchos países de la región adquieren las vacunas de calidad a precios asequibles a través del Fondo Rotatorio de la OPS.

Profilaxis preexposición

La profilaxis preexposición se debe plantear para todas las personas pertenecientes a grupos de riesgo:

- Por exposición laboral: veterinarios, cuidadores de animales (zoológicos, guarderías) o trabajadores de laboratorios que manipulen el virus, entre otros.
- Viajes internacionales a áreas endémicas o viajes con itinerarios que incluyan ciclos urbanos con actividades al aire libre como espeleología o montañismo o actividades en las que se pueda estar expuesto a mordeduras de animales, fundamentalmente en países de escasos recursos donde puede que no estén disponibles los productos para la profilaxis posexposición oportuna.

¿Para qué la profilaxis?

- Para proteger en caso de una exposición inaparente o en caso de profilaxis posexposición demorada.
- Para simplificar la profilaxis posexposición.
- Para evitar la necesidad de administrar inmunoglobulinas.
- Esquema: tres dosis de la vacuna los días 0, 7, 21 o 28.
- Primer refuerzo: un año.
- Refuerzos posteriores cada cinco años. En las personas con riesgo sostenido, se recomienda un refuerzo al año y la medición de anticuerpos a los catorce días del refuerzo.

La inyección de dosis de refuerzo ha provocado respuestas anamnésticas incluso 21 años después de la primovacunación. En virtud de la protección duradera, no se recomienda aplicar regularmente dosis de refuerzo después de haberse aplicado la serie completa antes o después de la exposición, salvo en ciertos grupos con riesgo constante, frecuente o aumentado.

Tabla 5. Tipo de contacto y profilaxis posexposición recomendada.

Categoría	Tipo de contacto con animal salvaje o doméstico cuando se sospecha o se confirma rabia o no disponible para observación	Tratamiento recomendado
I	Contacto o alimentación de animales Lamidos sobre piel intacta	Ninguno si se obtiene anamnesis confiable
II	Mordeduras sobre piel descubierta, arañazos benignos o erosiones leves sin sangrado Lamidos sobre piel erosionada	Vacuna de inmediato. Suspender si el animal está sano luego de 10 días de observación o patología (-)
III	Mordeduras o arañazos que hayan atravesado la piel Contaminación de las mucosas con saliva	Vacuna y IGR de inmediato. Suspender si el animal está sano luego de 10 días de observación o patología (-)

Adaptado de: Organización Mundial de la Salud, 1992; Servicio de Epidemiología de Junta de Castilla y León, 2018.

El riesgo de adquirir la infección es mayor cuando a las exposiciones tipo II y III se les suman otros factores que deben interrogarse:

- El mamífero agresor es de una especie que puede ser reservorio o vector de la rabia.
- La exposición tuvo lugar en una zona donde hay rabia enzoótica.
- El animal tiene mal aspecto o su conducta es anormal y la mordedura no se produjo como respuesta a una provocación (signos de rabia).
- El animal no está vacunado, aunque los datos sobre la vacunación del animal no se deben tomar en cuenta para definir la profilaxis.
- La mordedura es extensa o se ubica en la cara, la cabeza o el cuello.

Cuando no se pueda atrapar al animal sospechoso o no sea posible realizar las pruebas, se debe administrar la profilaxis completa. Si se trata de mordedura por perros y gatos sanos, se debe poner al animal en observación por un período de diez días de ser posible. Si se trata de perros o gatos con elementos presuntivos de rabia o de animales salvajes o murciélagos, se debe someter a eutanasia al animal si es posible para examinarlo de inmediato en el laboratorio. La profilaxis se administrará durante diez días o hasta los resultados de las pruebas de laboratorio. Si, luego de la observación, el perro o gato está sano o las pruebas de laboratorio son negativas para rabia, el tratamiento puede interrumpirse.

En 1994, la OPS y la OMS recomendaron no vacunar a las personas mordidas por roedores, con la única eventual salvedad para aquellas áreas en las que se llegara a demostrar transmisión de la enfermedad por roedores, lo que hasta el momento no se ha probado en ningún país de América. Se aconseja dar tratamiento para infecciones bacterianas y prevenir el tétanos si las condiciones así lo ameritan.

Las heridas causadas por las mordeduras pueden causar lesiones graves como desgarros de nervios o tendones e infecciones. La limpieza de las heridas es particularmente importante para la prevención de la rabia, ya que los estudios en animales han demostrado que se reduce considerablemente la probabilidad de contraer rabia solo con la limpieza minuciosa de las heridas sin otra profilaxis posexposición. Si el paciente no se ha vacunado contra el tétanos en diez años, debería ponerse la vacuna antitetánica.

Profilaxis posexposición

Objetivos

Reducir la carga viral o neutralizar el virus en el sitio de entrada:

- Tratamiento local: lavado exhaustivo con agua y jabón por quince minutos. Desinfección con alcohol al 70 % o iodopovidona. Evitar suturar la herida: afrontar bordes y diferir sutura entre siete y catorce días. Profilaxis antitetánica y antibióticos si están indicados.
- Infiltración de la herida con inmunoglobulina antirrábica (IGAR) Equina: 40 IU/Kg; Humana: 20 UI/Kg.
- Inducir inmunidad específica (lograr anticuerpos sistémicos) con una vacuna potente de cultivo celular (Tabla 6). Las personas que hayan sido vacunadas previamente o que estén recibiendo la vacuna de preexposición contra la rabia solo deben recibir la vacuna. No es común que se produzcan reacciones adversas por la vacuna contra la rabia ni por las inmunoglobulinas. Las vacunas que se utilizan actualmente causan menos reacciones adversas que las de antes. Las reacciones locales y leves que se han notificado a la vacuna contra la rabia incluyen dolor, enrojecimiento, inflamación o picazón en el sitio de la inyección. Rara vez se han notificado síntomas como dolor de cabeza,

náuseas, dolor abdominal, dolor muscular o mareos. Después de la inyección de inmunoglobulinas antirrábicas puede producirse dolor local y fiebre baja. Se ha descrito ocasionalmente la enfermedad del suero cuando se utilizan las de origen equino. En Colombia, la vacuna utilizada es VERORAB® (inactivada, producida en células VERO) para el tratamiento posexposición. Se administra de forma gratuita y con indicación médica.

- La inmunoglobulina se administra simultáneamente con la vacuna en las exposiciones de mayor riesgo en pacientes no vacunados previamente para lograr inmunidad mientras que se produce la respuesta de la vacunación entre el décimo y el decimocuarto día. El suero antirrábico humano se obtiene de donantes inmunizados con la vacuna antirrábica. El suero de origen equino está disponible en Colombia. Es seguro y de bajo costo y la dosis es de 40 UI/kg, infiltrando cuanto sea posible alrededor de la herida. El remanente debe ser aplicado de forma IM en una extremidad diferente a la del sitio de administración de la vacuna. Se aconseja tener precaución con el síndrome compartimental. La inmunoglobulina antirrábica se puede diluir hasta un volumen que sea suficiente para infiltrar todas las heridas de manera eficaz e inocua. En Colombia también está disponible la inmunoglobulina de origen humano, que se administra en dosis de 20 UI/kg infiltrando la mayor cantidad posible en el área de la o las heridas.

El uso de dos anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes, identificados como RVC20 y RVC58 y seleccionados por su potencia y reactividad de amplio espectro, se está investigando como alternativa a las inmunoglobulinas en la PEP de la rabia. In vitro, RVC20 y RVC58 fueron capaces de neutralizar los 35 virus de la rabia y 25 Lyssavirus no rábicos. In vivo, el cóctel RVC20-RVC58 protegió a hámsters sirios de un desafío letal con virus de la rabia y no afectó su respuesta de anticuerpos endógena después de la vacunación.

Administración intradérmica

Los principios que apoyan la administración ID se basan en la mejor respuesta al antígeno cuando se pone en contacto con las células de Langerhans de la epidermis y el uso de múltiples sitios de vacunación para obtener la máxima liberación de las células presentadoras de antígenos a los ganglios linfáticos. Por comparación con la inyección intramuscular corriente, la administración por vía intradérmica es igualmente inocua e inmunogénica. Las pautas intradérmicas requieren tan solo uno o dos frasquitos para la profilaxis posterior a la exposición, lo que reduce los costos directos aproximadamente un 60 % a un 80 %. Para ambas vías de administración se usa la misma potencia vacunal. Las vacunas intradérmicas tienen que estar explícitamente autorizadas para su uso por esta vía. La administración por vía intradérmica exige una capacitación suficiente del personal para lograr el almacenamiento, la reconstitución y la inyección correcta. En países como Filipinas,

Tabla 6. Profilaxis posexposición (PEP, por la sigla en inglés de *post-exposure prophylaxis*).

Esquema de profilaxis posexposición (PEP) antirrábica		
Estado de vacunación	Intervención	Reglas*
Sin vacunación previa	Limpieza de la herida	Toda PEP debe empezar con el exhaustivo lavado de la(s) herida(s) con agua y jabón. Enjuague con solución de yodopovidona para irrigar las heridas.
	Inmunoglobulina antirrábica humana (HRIG)	20 UI/kg. Si es posible, toda la dosis debe infiltrarse en la(s) herida(s) y a su alrededor. Cualquier volumen que sobre debe darse por vía IM, lejos del sitio de administración de la vacuna. No superar la dosis recomendada. 40 UI/kg si se usa la inmunoglobulina de origen equino. No están indicadas si ya han transcurrido 7 días desde la aplicación de la primera dosis de vacuna.
	Vacuna	HDCV o PCECV: 1,0 mL. PVCRV; 0,5 mL. 4 dosis en la región deltoidea: días 0, 3, 7 y 14. Agregar una dosis en inmunosuprimidos.*
Vacunación previa **	Limpieza de la herida	Igual que arriba.
	HRIG	La inmunoglobulina antirrábica no se debe administrar.
	Vacuna	HDCV o PCECV o PVCRV (0.5 o 1.0 mL, según fabricante). Dos dosis los días 0 y 3 en el deltoides

* Aplicables en todos los grupos de edad incluidos niños.

** Cualquier persona con historia de vacunación preexposición con HDCV o PCECV o vacuna de rabia adsorbida (RVA), PEP anterior con HDCV o PCECV o RVA o PVCRV o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna de rabia una historia documentada de respuesta de anticuerpos a la vacunación anterior. **En heridas muy graves o muy cerca del SNC o en inmunodeficientes se pueden aplicar 2 dosis el día 0.**

Si la vacunación no está documentada o es incompleta, o si el último refuerzo tiene más de 5 años, se requiere una PEP completa.

° Para personas inmunodeprimidas deben aplicarse 5 dosis los días 0, 3, 7, 14 y 28.

HRIG: inmunoglobulina antirrábica humana; HDCV: vacuna en células diploides humanas; PCECV: vacuna purificada en células de embrión de gallina; PVCRV: vacuna en células VERO.

Adaptado de: Organización Mundial de la Salud, 2020.

India, Sri Lanka y Tailandia, se han introducido pautas de administración por vía intradérmica para la PEP con buenos resultados. El régimen más utilizado es el TRC-ID de dosis de 0,1 o 0,2 mL en sitios diferentes (muslo, deltoides, región escapular, región periumbilical), adoptado en Tailandia, Sri Lanka y Filipinas.

Días y número de dosis correspondiente:

Día 0: dos; día 3: dos; día 7: dos; día 28: una; y día 90: una.

NOTA: Recomendaciones de la reunión de febrero de 2021

ACIP aprobó las siguientes recomendaciones por mayoría de votos en su reunión del 24 al 25 de febrero de 2021.

- El ACIP recomienda una serie de vacunas antirrábicas intramusculares de 2 dosis [0, 7 días] en personas inmunocompetentes ≥ 18 años de edad para las que está indicada la profilaxis previa a la exposición a la vacuna antirrábica (PrEP, por su sigla en inglés).
- El ACIP recomienda una dosis de refuerzo intramuscular de la vacuna contra la rabia, como alternativa a la verificación de títulos, para las personas inmunocompetentes ≥ 18 años de edad que tienen un riesgo elevado y sostenido de solo exposiciones reconocidas a la rabia (es decir, aquellas en la categoría de riesgo n.º 3 de las recomendaciones de PrEP contra la rabia mesa). La dosis de refuerzo debe administrarse no antes del día 21 pero no más tarde de 3 años después de la serie de PrEP de 2 dosis.

Estas recomendaciones han sido adoptadas por el Director de los CDC y serán oficiales una vez que se publiquen en MMWR.

Medidas de control

La rabia, que afecta a más de 150 países y que causa decenas de miles de muertes cada año, con predominancia en Asia y África, es una enfermedad prevenible mediante vacunación. El lavado inmediato y a fondo de la herida con agua y jabón después del contacto con un animal sospechoso es fundamental y puede salvar vidas. La OMS, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Alianza Mundial para el Control de la Rabia se han propuesto erradicar las muertes humanas por rabia para 2030. Para eliminar la rabia humana de origen canino, la OPS y la OMS recomiendan asegurar el acceso oportuno a la profilaxis pre y posexposición al 100 % de la población expuesta al virus por mordeduras de animales con sospecha de rabia, de la que se estima que el 40 % es menor de quince años, así como

mantener una alta vigilancia epidemiológica, sensibilizar a la comunidad, controlar la población canina e impulsar acciones para prevenir la reintroducción en países donde ha sido controlada.

En la gran mayoría de las muertes por rabia y alrededor del 99 % de los casos de transmisión a los humanos, las mordeduras de perros son la fuente de infección, por lo que se considera que es posible eliminar esta enfermedad vacunando a los perros y evitando sus mordeduras. La única forma de interrumpir la transmisión de la rabia es vacunando al menos al 80 % de la población canina en las zonas endémicas. En la región de las Américas, se vacuna a aproximadamente 100 millones de perros cada año. Sin embargo, en algunas áreas, la cobertura es inferior a lo recomendado. Adicionalmente, el cambio de vectores a murciélagos y gatos ha venido adquiriendo cada vez más importancia en los países de la región.

La transmisión de humano a humano se ha visto en algunos casos de trasplante de córnea en los que no se percataron de que la encefalitis fue producto de la rabia. Esto ha llevado a criterios más estrictos de rastreo de encefalitis en donantes potenciales, así que la sospecha de haber tenido rabia o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un criterio de rechazo de donantes. Recientemente, en 2004, un donante de órganos que murió de una hemorragia cerebral había tenido rabia, que fue transmitida de manera inadvertida a cuatro receptores. Aparte de los casos de trasplante, no ha sido documentado ningún caso de diseminación de humano a humano.

Conclusiones

La rabia es una zoonosis casi invariablemente mortal distribuida a nivel mundial. En la transmisión a humanos, los perros y otros animales silvestres tienen un importante rol. Si bien se trata de una enfermedad completamente prevenible, se necesita del esfuerzo conjunto de la medicina humana y veterinaria, de la población y del gobierno a través de políticas públicas para mantener la vigilancia epidemiológica, actuar sobre el control de la población canina y aplicar medidas de profilaxis en humanos luego de la mordedura de animales.

En Colombia y en otros países de América Latina sin rabia humana, se ha reintroducido la rabia animal vinculada a murciélagos y, recientemente, en Colombia, a gatos. Es esencial que los médicos conozcan la situación epidemiológica actual en nuestros países, el cuadro clínico de la enfermedad y el manejo correcto de las medidas de profilaxis tanto pre como posexposición frente a una mordedura de animales potencialmente transmisores de esta mortal enfermedad.

Bibliografía

Hunt RC. Virology - Chapter Twenty. Rabies. En: Microbiology and Immunology On-line. Hunt RC, ed. Columbia (SC): University of South Carolina School of Medicine; 2017; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. Disponible en: <http://www.microbiologybook.org/virol/rabies.htm>

Benavides Ortiz E. Diagnóstico y control de la rabia humana y silvestre [Internet]. Bogotá: Benavides Ortiz E; 2016. [Consultado el 31 de mayo del 2021]. [Diapositiva 9]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/EVBenavides/rabia-diagnostico-y-control>

World Health Organization. Distribution of risk levels for humans contracting rabies, worldwide 2013 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. Disponible en: https://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2013.png

SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, WHO Secretariat. Background paper: Proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. [Fig 1]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf

Ruiz Bautista A. Rabia paralítica bovina (derriengue). En: Diplomado de capacitación y transferencia de tecnología en la producción ganadera. Veracruz: Gobierno del Estado de Veracruz; 2012; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/view/14520536/rabia-paralitica-bovina-ugrnvcmmx>

Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS sobre rabia: octavo informe [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. 100p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40151>

Servicio de Epidemiología, Dirección general de salud pública. Protocolo de actuación frente a mordeduras o agresiones de animales. Valladolid: Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad; 2018; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. 21p. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/enfermedades-infecciosas/protocolo-actuacion-frente-mordeduras-agresiones-animales>

Toro G, Martínez M, Saad C, et al. Rabia - Guía práctica para la atención integral de personas agredidas por un animal potencialmente transmisor de rabia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2009; [Consultado el 31 de mayo del 2021]. 46p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SA/guia-practica-atencion-agresiones.pdf>

Takayama N. Rabies: A preventable but incurable disease. J Infect Chemother. 2008;14: 8-14. [Consultado el 31 de mayo]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18297443/>

Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Notas descriptivas [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Rabia; [Actualizado el 12 de octubre del 2020; Consultado el 17 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies>

SECCIÓN III

CONDICIONES ESPECIALES

CAPÍTULO 16

CALENDARIOS VACUNALES EN AMÉRICA LATINA

CATALINA PÍREZ

Introducción

Además de inmunizar a la persona vacunada, con la vacunación universal se puede proteger a la comunidad al reducir la transmisión de agentes infecciosos y al generar protección indirecta a los no vacunados a través de la llamada inmunidad colectiva o de rebaño.

Cuando una vacuna es introducida en la población, el primer objetivo es disminuir la incidencia de la enfermedad alcanzando niveles aceptables de control. Luego se puede llegar a conseguir la eliminación de la enfermedad si se interrumpe la transmisión y se alcanza la desaparición del agente causal de un área geográfica. Si se logra la erradicación —la detención de la transmisión del agente en todo el mundo, que solo es factible según el agente y la vacuna—, las intervenciones con vacunación pueden ser suspendidas.

Estas acciones son coordinadas con metas definidas a través de Programas Nacionales de Inmunización (PNI). La forma de implementar estos programas varía de país a país, es decir que cada país tiene dentro de su rutina su propio calendario de vacunación, aunque puede incorporar estrategias de emergencia adicionales.

Definición

Se entiende por calendario vacunal la secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente en un país o área geográfica y cuyo fin es obtener una inmunización adecuada en la población frente a las enfermedades contra las que se dispone de vacunas eficaces.

Características

El calendario vacunal debe reunir las siguientes características:

1. Eficaz: logra proteger de las enfermedades infecciosas que incluye.
2. Sencillo: debe simplificar al máximo las dosis y las visitas al vacunatorio, y debe incluir recomendaciones claras y concisas.
3. Aceptado ampliamente por los médicos, los vacunadores y la sociedad.
4. Adaptado a las necesidades de la población y a las características epidemiológicas, demográficas y socioeconómicas.
5. Unificado para el área geográfica donde se aplica.
6. Actualizado permanentemente con base en el desarrollo de nuevas vacunas, la aparición de nuevas patologías y las recrudescencias o la desaparición de otras que existían.

De esta manera, el calendario vacunal debe ser dinámico. Los factores anteriormente descritos pueden contribuir a la alteración del calendario en relación con la edad, el número de dosis y la inclusión de nuevas vacunas o la exclusión de otras. Todos estos cambios son importantes y necesarios para que el calendario cumpla con su objetivo.

Calendarios vacunales en América Latina

Para esta edición del Manual de Vacunas de América Latina se analizaron los esquemas oficiales de Argentina, Brasil, Bolivia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, México, Nicaragua, Paraguay, Perú, Panamá, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

Los países de América Latina, en asociación con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), han conseguido muchos éxitos reduciendo la morbilidad y mortalidad en la región a través de la vacunación. Las vacunas básicas de los calendarios de estos países son las recomendadas por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de cada país y a este esquema de base se le han agregado nuevas vacunas que han contribuido al control de la morbilidad y mortalidad por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), hepatitis B, hepatitis A, sarampión, rubéola y paperas. En la segunda década del siglo XXI, todos los países de América Latina han incluido la vacuna contra Hib en sus calendarios vacunales en esquemas con tres dosis o con tres dosis y una dosis de refuerzo adicional. Adicionalmente, casi todos los países han incluido la vacuna contra la hepatitis B en sus programas nacionales de inmunización, en muchos de ellos en combinación con difteria, tétanos, *pertussis* a células enteras, Hib y hepatitis B (DTPw-Hib-HB).

La poliomielitis fue erradicada de la región de las Américas en el año 1994 con el uso de la vacuna oral. En los últimos años, algunos países han pasado de la vacuna oral contra la poliomielitis a un esquema completo con la vacuna inactivada inyectable; otros siguen con la vacuna oral o esquema mixto. Países como Costa Rica o México han cambiado la vacunación de *Bordetella pertussis* de células a la vacuna acelular y otros países han incorporado la vacunación universal en adolescentes y mujeres embarazadas con la vacuna acelular. En 2019, Chile incorporó esta vacuna en la vacuna hexavalente (DTPa-Hib-HB-IPV).

Algunos países han incorporado a sus calendarios vacunales la vacuna contra el virus de la hepatitis A (VHA) y la vacuna contra la varicela. En los últimos años, muchos países de la región incluyeron en los esquemas nacionales de vacunación las vacunas conjugadas antineumocócicas en esquemas con dos o tres dosis y una dosis de refuerzo, o con tres dosis en el primer año de vida. Las vacunas para prevenir infecciones por rotavirus y por el virus del papiloma humano (VPH) han sido incluidas en los PNI de varios países. Las vacunas para prevenir infecciones por *N. meningitidis* son utilizadas en Argentina, Brasil y Cuba. Todos los países de la región, incluyendo a Haití, han incorporado a sus calendarios vacunales la vacuna triple vírica (MMR), la gran mayoría con un esquema de dos dosis. La meta es eliminar el sarampión, la rubéola y el tétanos neonatal de la región de las Américas. En mayo de 2021, se aprobó la vacunación para prevenir la infección por SARS-CoV-2 en adolescentes entre doce a diecisiete años. Chile (junio 22), República Dominicana (junio 12) y Uruguay (junio 9) iniciaron la vacunación en este grupo etario y, próximamente, se iniciará en Colombia.

En la publicación de la SLIPE, *Documento latinoamericano sobre vacunación y servicios de inmunización durante la pandemia COVID-19*, se brindan las recomendaciones para Vacunación Segura (VS) que garantizan la seguridad para la población, los trabajadores y el medio ambiente. Hoy más que nunca, es decisivo seguir las pautas de VS por la pandemia causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Las recomendaciones comprenden la vacunación de rutina, la vacunación específica para cada enfermedad prevenible por vacunas (EPV), las acciones ante posibles brotes, la vacunación en poblaciones vulnerables y de alto riesgo, la vacunación en el personal de salud y la vacunación en el paciente infectado por SARS-CoV-2 o en contacto con el infectado. También se abordan temas como la vigilancia de las EPV y los escenarios de puesta al día de los esquemas de vacunación según la evolución de la pandemia: <https://slipe.org/web/wpcontent/uploads/2020/06/COVID-19.pdf>

En las Américas, antes de la pandemia por SARS-CoV-2, ya existían problemas vinculados a EPV, como brotes de sarampión y difteria, y la actual pandemia es una amenaza más para el éxito del control de las EPV. Hoy más que nunca, es necesario administrar las vacunas de los calendarios vacunales de los países de América Latina.

Calendario de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, año 2019

Recomendación del esquema de vacunación de población de 0 a 18 años de edad.

Vacuna	Meses										Años			
	RN	2	3	4	5	6	12	15	18	21	4 a 6	9 a 10	11 a 12	13 a 17
BCG ⁽¹⁾	X													
HB ⁽²⁾	X	X				X								
Hib ⁽³⁾		X		X		X		X						
DTPa* o ⁽⁴⁾		X		X		X		X			X			
dTap ⁽⁵⁾ dT ⁽⁶⁾													X	X
IPV* ⁽⁷⁾		X		X			X				X			
Neumocócica PCV ⁽⁸⁾		X		X			X							
MMR* ⁽⁹⁾							X		X		X			
Varicela VAR* ⁽¹⁰⁾							X				X			
Influenza ⁽¹¹⁾														
Rotavirus ⁽¹²⁾		X		X		X*								
Hepatitis A HepA ⁽¹³⁾								X						
Virus del papiloma humano ⁽¹⁴⁾												X		

1. BCG. Se debe administrar una dosis a todo niño al nacer, independientemente del peso. En el caso de los niños hijos de madres VIH positivas, la vacuna debe diferirse hasta que se descarte la infección perinatal con resultados negativos de dos pruebas de PCR para VIH. Considerar diferir la vacuna en los siguientes casos: a) En el caso de los hijos de madres con uso de drogas inmunosupresoras. b) Antecedente de hermanos con muerte precoz por sospecha de inmunodeficiencia primaria. c) Antecedente de hermanos con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia primaria. d) Prematuros extremos.

2. Hepatitis B (HepB). La primera dosis se debe administrar a todo recién nacido durante las primeras 24 horas de vida, seguida de una segunda dosis en el primer o segundo mes y una tercera a los seis meses (180 días). La dosis al nacer se administra mediante la presentación monocomponente y las dosis subsiguientes pueden ser mediante vacunas combinadas. La última dosis del esquema no debe administrarse antes de los seis meses de vida. La aplicación de más de tres dosis no está contraindicada. Si el niño es vacunado con un peso menor de 2.000 gramos, se le deben aplicar cuatro dosis en el primer año (cero, uno, dos y seis meses de edad), siempre teniendo certeza de que el HBsAg materno sea negativo. En los hijos de madres con HBsAg positivo, además de la primera dosis de HepB, se debe administrar 0,5 mL de la inmunoglobulina contra la hepatitis B, preferiblemente en las primeras doce horas de vida y hasta siete días después del nacimiento, en lugares anatómicos diferentes. En el caso de que se desconozca el estado HBsAg materno, el niño debe ser vacunado y se debe efectuar la serología a la madre. Los hijos de madres con HBsAg positivo deben ser seguidos durante los dos siguientes años de vida para asegurar la seroconversión.

3. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Puede administrarse mediante vacunas combinadas: pentavalente (DTPa-VPI-Hib o DTP-HepB-Hib), tetravalente (DTP-Hib) o hexavalente (DTPa-VPI-Hib-HB). Se considera necesaria la administración de una dosis de refuerzo entre quince a dieciocho meses, independientemente de que en el esquema de inmunización primaria se hubieran utilizado vacunas combinadas con *pertussis* de células enteras o acelulares.

4. Difteria, tétanos y *pertussis* acelular (DTPa) o difteria, tétanos y *pertussis* de células enteras (DTP). Las tres primeras dosis (esquema básico) y el primer refuerzo se pueden aplicar mediante vacunas combinadas (tetra, penta o hexavalente). Todo niño debe haber recibido cuatro dosis al cumplir dos años de vida. El segundo refuerzo, entre los cuatro a seis años, debe ser administrado mediante DTPa, DTP u otras vacunas combinadas.

5. Difteria, tétanos y *pertussis* acelular (dTpa). Una dosis de dTpa es administrada en los adolescentes a partir de los diez años. Para proteger al recién nacido y lactante en sus primeros meses de vida, se recomienda administrar a las mujeres embarazadas entre la semana 20 y 36 de gestación o en el posparto inmediato a aquellas que no se captaron durante la gestación en la estrategia capullo. La vacuna en mujeres embarazadas debe ser administrada en cada gestación.
6. Difteria y tétanos (dT). Se debe administrar un refuerzo cada diez años.
7. Vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV). El esquema óptimo son cuatro dosis de IPV (tres dosis en el esquema primario más un refuerzo). La IPV puede ser administrada en presentación monovalente o en forma de vacunas combinadas en cualquiera de las dosis. Que el niño vacunado con vacunas combinadas reciba más dosis de IPV que las recomendadas en el esquema primario es aceptable y no representa un perjuicio para la respuesta inmunológica.
8. Vacuna neumocócica conjugada (PCV). Se debe administrar entre los dos y los 59 meses de vida. Las dos vacunas disponibles al momento (PCV10 y PCV13) se pueden administrar en un esquema de dos o tres dosis primarias a los dos y cuatro meses o a los dos, cuatro y seis meses, con un refuerzo entre los doce a quince meses. Los niños con factores de riesgo deben recibir el esquema de tres dosis primarias más un refuerzo. Según la información disponible hasta el momento, las vacunas no son intercambiables. En los países con alta prevalencia de 19A y con esquemas primarios de PCV10, se recomienda una dosis de PCV13 adicional.
9. Sarampión, rubéola y parotiditis (MMR). Administrar la primera dosis a los doce meses y la segunda dosis a los dieciocho meses de vida. En caso de ser necesario, la segunda dosis puede ser administrada a partir de las cuatro semanas de la primera dosis. La MMR puede ser administrada como vacuna triple o combinada con varicela. En los casos de exposición, brote o epidemia, la vacuna triple viral se puede aplicar a partir de los seis meses de vida. Esta no se toma en cuenta como parte del esquema primario.
10. Varicela (VAR). La primera dosis se administra entre los doce a quince meses y, la segunda, entre los dos a seis años. La segunda dosis podrá aplicarse a partir de tres meses después de la primera dosis. La vacuna se puede administrar sola o combinada con MMR. En los individuos de entre siete y dieciocho años que no estén inmunizados y no tengan historia de enfermedad, se recomienda administrar dos dosis con un intervalo mínimo de un mes. Los susceptibles que hayan tenido un contacto podrán recibir la vacuna en un período posterior a la exposición no mayor de cinco días, preferiblemente en las primeras 48 horas.
11. Influenza. Se administra a todas las personas a partir de los seis meses de edad. Existen dos vacunas: trivalente (dos virus A y un virus B) y tetravalente (dos virus A y dos virus B). Se recomienda dar preferencia a la administración de la vacuna tetravalente cuando esté disponible. El esquema es el siguiente: a) Primovacunación: • Entre los seis meses y los dos años con once meses, se debe aplicar la dosis pediátrica (0,25 mL), seguida de una segunda dosis al mes de la primera dosis. • Entre los tres años y los ocho años con once meses, se debe aplicar una primera dosis de vacuna (0,5 mL), seguida de una segunda dosis al mes de la primera dosis. b) Posterior a la primovacunación, se debe aplicar una dosis anual según la edad del niño. • De seis meses a dos años con once meses: 0,25 mL. • A partir de los tres años: 0,5 mL. c) Priorizar la vacunación contra influenza en las mujeres durante cada uno de sus embarazos en cualquier momento de la gestación, las personas con factores de riesgo, el personal sanitario y los cuidadores que atienden guarderías.
12. Rotavirus (VR). La vacuna de rotavirus está disponible en dos presentaciones: monovalente (VR1) y pentavalente (VR5). El esquema de la vacuna monovalente es de dos dosis y, el de la pentavalente, de tres dosis. La primera dosis de rotavirus se debe administrar entre las seis y quince semanas de edad, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre las dosis. La vacuna no se debe administrar después de los ocho meses de vida. Se recomienda administrar el esquema, en lo posible, con la misma vacuna. En caso de no disponibilidad, se pueden intercambiar las diferentes vacunas. Los niños hospitalizados no deben recibir la vacuna contra el rotavirus. La vacuna debe retrasarse hasta el alta hospitalaria, respetando la edad máxima para vacunación.
13. Hepatitis A (HepA). Administrar dos dosis a partir de los doce meses de vida, separadas por un intervalo mínimo de seis meses. En algunos países de la región de las Américas, la administración de una dosis ha demostrado ser efectiva como vacunación universal.
14. Virus del papiloma humano (VPH). Existen dos presentaciones disponibles: vacunas bivalentes (VPH2) y tetravalentes (VPH4). Se recomienda aplicar la VPH2 en niñas a partir de los nueve años con un esquema de dos dosis a los cero y seis a doce meses. A partir de los quince años, se recomiendan tres dosis mediante un esquema de cero, uno a dos y seis a doce meses. La VPH4 está recomendada para su administración en niñas y niños a partir de los nueve años, con un esquema de dos dosis a los cero y seis a doce meses. A partir de los quince años, se recomiendan tres dosis mediante un esquema de cero, uno a dos y seis a doce meses.
15. Meningocócica. Las recomendaciones de vacunación universal frente al meningococo se fundamentan en cada país de acuerdo con la epidemiología de la enfermedad meningocócica, la distribución de serogrupos y serotipos circulantes, la existencia de brotes y la morbimortalidad de la enfermedad. Se aconseja utilizar la misma vacuna para todas las dosis de la serie siempre que sea posible. Sin embargo, si el producto previo es desconocido o no está disponible, se puede administrar el producto que esté disponible en ese momento para continuar o completar la serie.
16. Fiebre amarilla (FA). Se administra a residentes o viajeros de zonas de riesgo. Está contraindicada en el embarazo y la lactancia. Si es necesario administrar la vacuna en mujeres en período de lactancia, se debe suspender la lactancia en los siguientes catorce días posvacunación. Una sola dosis es suficiente y no se recomienda la revacunación cada diez años.

Calendario de vacunación para pacientes con inmunodeficiencias primarias.

Vacunas inactivadas	Inmunodeficiencia de células B	Inmunodeficiencia de células T/combinada	Fagocito/ neutrófilo	Complemento	Comentarios
DTP/DTPa Hib	Uso de rutina Uso de rutina	Uso de rutina Uso de rutina	Uso de rutina Uso de rutina	Uso de rutina Uso de rutina	> 5 años de edad (independientemente de la vacunación previa): una dosis adicional*
IPV Hepatitis B	Uso de rutina Uso de rutina	Uso de rutina Uso de rutina	Uso de rutina Uso de rutina	Uso de rutina Uso de rutina	Dosis doble controversia; monitorear títulos Ac; revacunar si Ac < 10 UI/mL
Neumococo conjugada (10 o 13 valente)	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Recomendada cuando no forma parte de la rutina; neumopolisacárida 23 V luego de los 2 años de edad (2 dosis con intervalo de 3-5 años)
Meningococo conjugada (C o ACWY)	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Recomendada si no forma parte de la rutina
Hepatitis A	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Recomendada si no forma parte de la rutina
Influenza inactivada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Dosis anual
VPH	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	
BCG	Contraindicada	Contraindicada	Puede recibirla	Puede recibirla	Def de subclases de Ig, def de IGA
OPV	Contraindicada	Contraindicada	Uso de rutina	Uso de rutina	Def de subclases de Ig, def de IGA
Rotavirus	Contraindicada	Contraindicada	Uso de rutina	Uso de rutina	Def de subclases de Ig, def de IGA
Varicela	Contraindicada	Contraindicada	Puede recibirla	Puede recibirla	Discutir individualmente
FA	Contraindicada	Contraindicada	Usar si está indicada	Usar si está indicada	

*Administrar dos dosis con dos meses de intervalo para individuos que nunca fueron vacunados.

*En los pacientes asplénicos, en tratamiento con eculizumab o ravulizumab y con deficiencias de factores tardíos del complemento, de properdina y del factor D, por el riesgo muy elevado de infecciones fulminantes por *N. meningitidis*, se recomienda la inmunización con las vacunas conjugadas C o tetravalentes (ACWY) y la vacuna contra el meningococo B, ajustando el esquema a la edad del paciente.

Calendario de vacunación para pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas.*

Vacuna	Comentario
DTP/ DTPa/ dTap/ dT	Recomendada: 3 dosis
Hib	Recomendada: 3 dosis
Hepatitis B	Recomendada: 3 dosis
MMR	Recomendada: 2 dosis
PCV10/PCV13	Recomendada: 3 dosis
Neumocócica polisacárida 23 V	Recomendada: 2 dosis
Varicela	Recomendada: 2 dosis
Men. conjugada C/Men. conjugada tetravalente	Recomendada: 1 dosis
Influenza	Recomendada: anual

*La vacunación de los trasplantados de células madre hematopoyéticas debe comenzarse por lo menos tres meses después del trasplante.

Calendario de vacunación para candidatos a trasplante de células hematopoyéticas, donantes de células hematopoyéticas y contactos.				
Vacunas	Candidatos a trasplante*	Donantes de células tronco	Contactos domiciliarios	Comentarios
DTP/DTPa	Recomendada	Recomendada	Recomendada	
Hib	< 5 años: uso de rutina > 5 años: 1 dosis adicional	Recomendada si es < 19 años	No hay recomendación especial	
OPV	Contraindicada	Contraindicada	Contraindicada	
IPV	Recomendada	Recomendada	Recomendada	
Hepatitis B	Recomendada	Recomendada	No hay recomendación especial	
Neumococo conjugada	Recomendada	Recomendada	No hay recomendación especial	Indicación según la edad
Hepatitis A	Recomendada	Recomendada	No hay recomendación especial	
MMR	Recomendada, si no hay contraindicación	Recomendada	Recomendada si es susceptible	Evaluar la enfermedad de base
Varicela	Recomendada, si no hay contraindicación	Recomendada	Recomendada si es susceptible	Evaluar la enfermedad de base
Influenza inactivada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Uso anual

*Lo ideal es vacunar tres meses antes del trasplante.

Calendario de vacunación para niños expuestos perinatalmente o infectados por VIH.		
Vacunas	Comentarios	
BCG	Uso de rutina	Ver comentarios sobre vacuna BCG en exposición perinatal a VIH
DTP/DTPa	Uso de rutina	
IPV	Uso de rutina	
Hib	Uso de rutina	
Hepatitis B	Uso de rutina	Ver comentarios sobre vacuna BCG en exposición perinatal a VIH El refuerzo después del primer año es importante. Para adolescentes que no recibieron esquema completo, recomendar dos dosis
Vacuna oral contra rotavirus	Uso de rutina	
Men conjugada C/ meningococo conjugada tetravalente; considerar meningococo B (Bexsero o Trumenba)	Uso de rutina	
PCV10/PCV13; neumopolisacárida 23V	Recomendada	
MMR	Uso de rutina: dos dosis	Recomendada en esquema de 4 dosis de la vacuna conjugada, 3 en el primer año y el refuerzo en el segundo año. Una dosis de PPSV23 después de los 24 meses de edad, con refuerzo después de 3 años Contraindicada si la categoría clínica C o CD4 < 15%
Varicela	Uso de rutina: dos dosis	
Hepatitis A	Uso de rutina	
Fiebre amarilla	Uso de rutina en zonas endémicas	
Influenza	Dosis anual	Contraindicada si la categoría clínica C o CD4 < 15%
VPH	Uso de rutina	
		3 dosis-esquema 0, 2 y 6 meses

Las tablas con las recomendaciones para pacientes con inmunodeficiencias, trasplantados con células madre hematopoyéticas, candidatos a trasplante de células hematopoyéticas, donantes de células hematopoyéticas y contactos, niños expuestos perinatalmente o infectados por VIH fueron tomadas de la publicación *Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad* de la SLIPE, 2019, que figura en la bibliografía.

Bibliografía

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021; [Consultado en febrero del 2021]. Sección III, capítulo 14. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#3.3.6>

European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2021; [Consultado el 12 de julio del 2021]. 19p. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-adolescents-eueea>

Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre enfermedades prevenibles por vacunación. Reunión XX: Marcando el rumbo en inmunización. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2012. 32p.

Pan American Health Organization/World Health Organization. Immunization in the Americas – 2020 summary. Comprehensive family immunization family, health promotion, and life course [Internet]. Washington D. C.: Pan American Health Organization; 2020; [Consultado el 16 de julio del 2021]. 12p. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/immunization-summary-2020-summary>

Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de cada país al año 2020.

Torres Martínez C, Aguilar Velasco M, Álvarez Moreno C, et al. Documento Latinoamericano sobre vacunación y servicios de inmunización durante la pandemia COVID-19. Sociedad Latinoamericana de Pediatría; 2020. 29p.

Tregnaghi M, Debagg R, Falleiros Arlant ML, et al. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad. Rev Latin Infect Pediatr. 2019;32(4):133-144.

Wallace M, Woodworth KR, Gargano JW, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in adolescents aged 12–15 years — United States, May 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(20):749–752.

World Health Organization. Geneva: World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary [Internet]; [Consultado el 17 de febrero del 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria

CAPÍTULO 17

VACUNAS EN DESARROLLO E INMUNIZACIONES PARA EL FUTURO

MIGUEL O'RYAN

Uno de los mayores éxitos de la sociedad moderna ha sido el incremento extraordinario de la expectativa de vida. En el año 1750 era de apenas 35 años, aumentando a 45 para 1840. A partir de entonces, se ha incrementado aproximadamente en 2,5 años por década, alcanzando los 45 años en 1900 y los 65 años en 1950, hasta superar los 80 años en la era actual. Una de las mayores razones para este incremento constante es el control de numerosas enfermedades infecciosas que condujo a un descenso vertiginoso de la mortalidad infantil y que ha contribuido a una mayor expectativa de vida en otras edades al proteger a los mayores de la exposición a los procesos infecciosos.

La vacunación ha sido sumamente eficaz para las necesidades de la sociedad del siglo pasado, ya que logró eliminar o disminuir muchas enfermedades infecciosas que solían causar millones de muertes. Ejemplos clave de los beneficios generados por la vacunación incluyen la erradicación de la viruela, la erradicación casi completa de la poliomielitis y un descenso superior al 95 % en la incidencia de enfermedades como la difteria, el tétanos, la tosferina, las paperas, la rubéola y el sarampión. Más recientemente, las vacunas contra la hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y meningococo han producido una marcada reducción de la mortalidad causada por estas enfermedades.

Pasado el siglo XX, debemos preguntarnos si las estrategias de vacunaciones futuras serán las mismas y si podrán contribuir significativamente a las nuevas necesidades de salud de la sociedad del siglo XXI, cuya expectativa de vida actual supera los 80 años y la prevista para el futuro próximo alcanza los 100 años. Los países con mayores niveles de desarrollo tienen una menor proporción de niños y jóvenes y una más alta de adultos mayores. Esta composición demográfica es bastante diferente a la que predominaba cuando fueron concebidas las primeras vacunas, por lo que la

sociedad de este nuevo siglo claramente tiene necesidades médicas diferentes. Este capítulo describirá cada una de las principales etapas de la vida y sus necesidades de salud según grupo etario, intentando resolver la pregunta: ¿Cómo enfrentar estas necesidades médicas diferentes?

Vacunación prenatal

En la era prevacunal, las mujeres embarazadas tenían niveles altos de anticuerpos contra un rango importante de patógenos a los que se exponían de forma natural y transferían esta alta inmunidad protectora a su feto por vía placentaria y luego al recién nacido a través de la leche materna. Hoy, las mujeres jóvenes están menos expuestas a las infecciones y el amamantamiento es menos común y de menor duración. Por ello, las madres transfieren menos cantidad de anticuerpos a los recién nacidos que, en consecuencia, no están debidamente protegidos al nacer contra varios patógenos y enfermedades, incluyendo el citomegalovirus, el virus de la gripe, el estreptococo B, el virus de la hepatitis B, el meningococo de serogrupos A, B, C, Y y W135, la tosferina, el virus respiratorio sincicial y el tétanos. Con la excepción de las vacunas contra el virus de la hepatitis B y BCG, que se administran en el nacimiento, la inmunización en la actualidad comienza a los dos meses de vida y, como consecuencia, el calendario de inmunización establecido induce protección contra la mayoría de las enfermedades después de los cinco primeros meses de vida. Esto deja un período de alta vulnerabilidad entre los cuatro y los seis meses que se asocia a una significativa mortalidad y morbilidad. El notorio incremento en la frecuencia de los casos de tosferina y el subsiguiente aumento de la mortalidad en niños menores de cinco meses observado en los años recientes es solo un ejemplo de esta tendencia.

La vacunación reciente en mujeres embarazadas contra difteria, tétanos, tosferina y gripe ha probado ser efectiva, promoviendo la inmunidad en los recién nacidos y en las madres y demostrando que la vacunación es segura y efectiva antes del nacimiento, por lo que actualmente se recomienda en todas las embarazadas. Estos estudios prueban que la vacunación puede promover protección inmune natural en los recién nacidos, inmunidad que se ha debilitado debido a la menor exposición de las madres a estos agentes infecciosos. Como la mayoría de las vacunas discutidas a continuación están ya disponibles y las vacunas contra el virus respiratorio sincicial y el estreptococo del grupo B están en desarrollo, se podrá proteger a los niños de este siglo desde los primeros meses de vida mediante la vacunación de sus madres (Tabla 1). Otras vacunas, como la antivaricelosa y la triple viral (sarampión, rubéola, parotiditis), están contraindicadas durante el embarazo por ser basadas en virus vivos atenuados, por lo que se recomiendan a la madre en el posparto si no está inmunizada. Otras vacunas recomendadas durante el embarazo ante factores de riesgo o circunstancias especiales son las vacunas antineumocócica, antimeningocócica y antitifoidea, así como las vacunas contra la hepatitis A, la hepatitis B, la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa.

Tabla 1. Vacunas desarrolladas y en desarrollo dirigidas a diferentes grupos etarios.

Prenatal	Lactantes y niños	Adolescentes	Adultos	Adultos mayores
Citomegalovirus	Difteria	Citomegalovirus	Difteria	Infecciones recurrentes
Estreptococo grupo B	Estreptococo grupo A	Difteria, tétanos	Hepatitis B	Estreptococo grupo B
Hepatitis B	Hib	Tosferina acelular	Gripe	Gripe
Gripe	<i>H. pylori</i>	Virus Epstein-Barr	Meningococo A, B, C, Y y W135	Meningococo
Meningococo A, B, C, Y y W135	Hepatitis A	Virus herpes simple	Tosferina	A, B, C, Y y W135
Tosferina	Hepatitis B	Virus del papiloma humano	Virus respiratorio sincial	Neumococo
Virus respiratorio sincial	IPV	Meningococo A, B, C, Y y W135	Tétanos	Virus varicela-zóster
Tétanos	Gripe	Parvovirus B19		Resistencia antibiótica
	Sarampión	<i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>A. baumannii</i>
	Meningococo A, B, C, Y y W135	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>C. difficile</i>
	Paperas			<i>Cándida</i> spp.
	Tosferina			<i>E. coli</i> enterotoxigénica
	Neumococo			<i>K. pneumoniae</i>
	Virus respiratorio sincial			<i>P. aeruginosa</i>
	Otros virus respiratorios (metapneumovirus, parainfluenza)			<i>S. aureus</i>
	Rotavirus			Cáncer
	Norovirus			
	Rubéola			
	Tétanos			
	Virus varicela-zóster			

Lactantes y niños

Este grupo etario es el más beneficiado con el calendario de vacunación existente. Actualmente se recomienda que los niños estén vacunados contra la difteria, el tétanos, la tosferina, la hepatitis A, la hepatitis B, Hib, la polio, el neumococo, el meningococo, el rotavirus, la gripe, las paperas, el sarampión, la rubéola y la varicela (Tabla 1). Este calendario de inmunización debe permanecer así y luego se incorporarán nuevas vacunas dependiendo de los resultados de los ensayos clínicos de los productos contra el virus respiratorio sincicial (con varios estudios en fase II y III) y otros virus respiratorios (como metapneumovirus y parainfluenza), estreptococo del grupo A, norovirus y *Helicobacter pylori* cuando estén disponibles.

Una vez que un programa propicio de inmunización maternal sea implementado será posible replantear los calendarios de inmunización actuales en los que los niños reciben inmunización a los dos, tres, cuatro y doce meses o a los dos, cuatro y doce meses. Si bien los calendarios vigentes están diseñados para inducir la protección temprana, no son óptimos para un sistema inmunológico inmaduro. Una mejor preparación y regímenes diferentes, tales como la inmunización a los tres y cinco meses con un refuerzo a los doce meses en aquellos niños de madres que recibieron inmunizaciones deberán ser considerados. Sin embargo, debemos asegurarnos de que la inmunización maternal no interfiera con la inmunización posterior de los niños y afecte la inmunización óptima como se ha esbozado para *Bordetella pertussis* (Tabla 1).

Adolescentes

En numerosos países ya se ha recomendado la vacunación contra el VPH, el meningococo de los serogrupos A, C, Y y W135 y, recientemente, contra el meningococo B, además de la revacunación contra la tosferina, conjuntamente con refuerzos de difteria y tétanos. El desarrollo de vacunas contra otros agentes de enfermedades de transmisión sexual que deberían considerarse desde la adolescencia está en proceso, estando más avanzados los estudios de los productos contra el herpes simple y más incipientes los de las vacunas contra *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. La vacunación contra el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus y el parvovirus B19 sería también propicia cuando sus vacunas estén desarrolladas (Tabla 1).

Adultos

Actualmente los adultos reciben vacunas contra la gripe y el tétanos. Sin embargo, las vacunas para adultos que deben ser incluidas en su calendario de inmunización son los refuerzos periódicos para mantener la inmunidad a difteria, tétanos, tosferina y hepatitis B y las vacunas contra la gripe estacional, antimeningocócicas para los serogrupos A, B, C, Y y W135 y contra el virus respiratorio sincicial cuando esté disponible. Asimismo, existen circunstancias especiales que ameritan vacunación, por ejemplo, cuando por razones laborales están expuestos a diversas enfermedades inmunoprevenibles (profesionales de la salud) o en preparación de viajes a zonas endémicas para un microorganismo determinado (Tabla 1).

Adultos mayores

Desarrollar vacunas para este grupo etario cobra relevancia en la medida que todavía no han sido completamente exploradas todas las opciones posibles. Este nicho de población tiene un conjunto de nuevas necesidades de inmunización propios de un incremento de susceptibilidad a infecciones tales como el virus de la gripe, el virus respiratorio sincicial, el virus de la varicela-zóster, el meningococo B y el neumococo. Por ello, para este rango de población son de notable utilidad las vacunas potenciadas con adyuvantes específicamente diseñados para estimular el sistema inmune de las personas mayores con el fin de inducir una mejor respuesta a la vacunación (Tabla 2).

La segunda necesidad médica para la población de adultos mayores es la inmunidad frente a infecciones hospitalarias, comunes en este grupo. Por ello, sería muy útil vacunar a los adultos mayores contra *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. Otra necesidad médica importante para esta población es implementar una estrategia para la prevención del cáncer. El riesgo de la mayoría de los cánceres aumenta con la edad y la cuestión es si se puede prevenir o retrasar la edad en la que el cáncer aparece. Los tumores asociados a agentes infecciosos, tales como el de hígado, cérvix y estómago, podrían ser eliminados previniendo la infección mediante la vacunación contra el VHB, el VPH y *H. pylori*, respectivamente (Tabla 1). En estos casos, sin embargo, la vacunación debe ocurrir a edades tempranas, justamente para prevenir la ocurrencia de cáncer décadas después.

Vacunas para otros grupos

Sumados a las vacunas requeridas para diferentes grupos etarios, existen diversos grupos con necesidades diferentes que requieren consideraciones especiales que se resumen a continuación.

Viajeros

Las personas de todas las edades que viajen deben ser vacunadas contra las enfermedades presentes en las áreas de destino (ver capítulo correspondiente). Antes de viajar, deberían considerarse las vacunas contra los siguientes patógenos y enfermedades: cólera, dengue, gripe, hepatitis A, hepatitis B, *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), malaria, meningococo (serogrupos A, B, C, Y, W y X), fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea, fiebre amarilla, rabia, *Shigella spp.*, encefalitis japonesa, encefalitis causada por garrapatas y tuberculosis. Aunque ya hay vacunas, persiste una imperiosa necesidad de producir vacunas eficaces contra el dengue, el cólera, ETEC, la malaria, *Shigella spp.*, la fiebre paratifoidea y el virus del ébola y de Zika. Asimismo, los viajeros se beneficiarían con vacunas más eficaces contra la fiebre amarilla y tifoidea.

Tabla 2. Tipos de adyuvantes utilizados en las vacunas.

Nombre del adyuvante	Clase de adyuvante	Componentes	Vacunas (enfermedad)
Adyuvantes aprobados para uso en vacunas humanas licenciadas			
Alum (1924)	Sales minerales	Fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio	Varias
MF59 (Novartis; 1997)	Emulsión aceite en agua	Escualeno, polisorbato 80 (Tween 80; ICI Américas), triolato de sorbitan (Span 85; Croda International)	Fluad® (gripe estacional) Focetria® (gripe pandémica) Aflunov® (gripe prepandémica)
AS03 (GlaxoSmithKline; 2009)	Emulsión aceite en agua	Escualeno, polisorbato 80, α-tocoferol	Pandremix® (gripe pandémica) Prepandrix® (gripe prepandémica)
Virosomas (Berna Biotech; 2000)	Liposomas	Lípidos, hemaglutinina	Inflexal® (gripe estacional) Epaxal® (hepatitis A)
AS04 (GlaxoSmithKline; 2005)	Aluminio y agonista TLR4	Hidróxido de aluminio, MPL	Fendrix® (hepatitis B) Cervarix® (VPH)
AS01B (GlaxoSmithKline; 2017)	Agonista TLR4 y saponina	Monophosphoryl lipid A (MPL) y saponina (QS-21)	Shingrix® (varicela zóster)
CpG 1018 (Dynavax Technologies Corporation; 2017)	Agonista TLR9	Oligonucleótidos CpG	Hepelisav-B® (hepatitis B)

Nombre del adyuvante	Clase de adyuvante	Componentes	Vacunas (enfermedad)
Adyuvantes de vacunas probados en seres humanos pero sin aprobación de uso			
CpG 7909	Agonista TLR9	Oligonucleótidos CpG solos o combinados con alum./emulsiones	-
Imidazoquinolinas	Agonistas TLR7 y TLR 8	Moléculas pequeñas	-
Poly I:C	Agonista TLR3	Análogos ARN doble hélice	-
Pam3Cys	Agonista TLR2	Lipopéptido	-
Flagellin	Agonista TLR5	Proteína bacteriana ligada a antígeno	-
Iscomatrix	Combinación	Liposoma, MPL, saponina (QS21)	-
AS02	Combinación	Emulsión aceite en agua, MPL, saponina (QS21)	-
AF03	Emulsión aceite en agua	Escualeno, Montane® 80, Eumulgin® B1 PH	-
CAF01	Combinación	Liposoma, DDA, TDB	-
IC31	Combinación	Oligonucleótido, péptidos catiónicos	-
KRN7000	Glicoesfingolípidos	a-GalCer	-

AF03: formulación adyuvante 03; CAF01: formulación adyuvante catiónica 01; DDA: dimetil dioctadecil amonio; MPL: monofosforil lípido A; Pam3Cys: tripalmitoil-S-gliceril-cisteína; Poly I:C: ácido poliinosínico-policitidílico; TDB: dibehenato de trehalosa; TLR: receptor tipo toll.

Personas con enfermedades crónicas

Las personas con enfermedades crónicas, tales como trastornos autoinmunes o inmunosupresores, y los pacientes con enfermedades crónicas respiratorias o cardíacas tienen necesidades específicas en cuanto a la vacunación de acuerdo con su condición. Algunas vacunas que deberían ser consideradas incluyen aquellas contra citomegalovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincicial, parainfluenza, tuberculosis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e infecciones fúngicas, tales como las causadas por *Aspergillus spp.* y *Candida spp.* Las personas con hemoglobinopatías como la anemia falciforme deberían estar protegidas contra la infección del parvovirus B19.

Pacientes con infección por VIH/SIDA

Las personas con infección por el VIH no controlada están inmunocomprometidas, por lo que muchas vacunas de virus vivos o atenuados podrían llegar a ser peligrosas o mal toleradas. Por esta razón, las vacunas de subunidades (*subunit*) reforzadas con adyuvantes potentes podrían ser necesarias para inducir su acción protectora. Para estos pacientes, se recomiendan actualmente las vacunas inactivadas contra el virus de la gripe, neumococo, meningococo, hepatitis B, hepatitis A, dTap y VPH. Además, las vacunas contra la varicela zóster y la triple viral se deben considerar según la situación inmunológica (recuento de CD4 a un nivel aceptable). En el futuro, el desarrollo de vacunas contra agentes oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* será de especial importancia en este grupo.

Infecciones emergentes

Más de 30 infecciones emergentes o reemergentes han sido identificadas durante los últimos 30 años. Entre ellas, figuran enfermedades no reconocidas previamente, tales como el sida, la gripe aviar y porcina y el enterovirus 71 (EV71), además de las enfermedades que resurgen como el ántrax, el cólera, el dengue, la difteria, el virus del Ébola, la malaria, la tuberculosis, la fiebre del Nilo Occidental, el meningococo X, la peste, el síndrome agudo severo respiratorio (SARS) y, recientemente, el virus Chikungunya, el virus de Zika y el coronavirus SARS-CoV-2. Hasta ahora persiste la dificultad para desarrollar vacunas eficientes contra algunas enfermedades infecciosas que causan alta mortalidad y morbilidad como la malaria o el VIH. El crecimiento poblacional, los viajes a nivel global y el cambio de los ecosistemas del planeta sugieren que las enfermedades infecciosas continuarán apareciendo. La aparición de brotes epidémicos por estos agentes y la pandemia por SARS-CoV-2 han mostrado la necesidad de acelerar los procesos de producción de vacunas con nuevas tecnologías sin descuidar su seguridad.

Pobreza

La pobreza es un factor importante en la incidencia de enfermedades infecciosas, por lo que es crucial disponer de vacunas para los países donde las condiciones socioeconómicas y sociales son precarias. Algunas ya están disponibles, o pronto lo estarán, como las vacunas contra el virus de la hepatitis A, la hepatitis B, la gripe, la rabia, el rotavirus, la fiebre amarilla y los serotipos A, B, C, Y y W135 del meningococo. También existen vacunas que no son estrictamente necesarias en las sociedades de altos ingresos, pero que sí son urgentes en países pobres, incluyendo las vacunas contra cólera, dengue, ETEC, encefalitis japonesa, hepatitis E, tuberculosis, malaria, infecciones parasitarias, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Shigella spp.* y *Vibrio cholerae*.

En la actualidad, dos son los obstáculos que existen para el desarrollo de vacunas en los países de bajos ingresos. Primero, los países de altos ingresos y sus sistemas de investigación tienen escaso interés en desarrollar esas vacunas que son percibidas como necesarias en los países pobres. Segundo, en estos países de altos ingresos prima el interés de optimizar las vacunas para las que existe una necesidad médica local. Por ejemplo, las vacunas contra la polio y el rotavirus son menos eficaces en los países en vías de desarrollo y, además, han estado disponibles en los programas nacionales de estas regiones entre diez a veinte años después de haber sido introducidas en los países desarrollados.

Nuevas tecnologías en vacunas

Desde los tiempos de Pasteur, las vacunas han sido desarrolladas con aproximaciones empíricas consistentes en microorganismos muertos o atenuados, patógenos parcialmente purificados (vacunas de subunidades), toxinas detoxificadas y polisacáridas. Estas vacunas han tenido éxito para eliminar muchas enfermedades, pero durante los pasados 30 años se han desarrollado nuevas tecnologías que han permitido la creación de algunas vacunas que parecían imposibles mediante la aproximación empírica. Estas nuevas tecnologías utilizan procedimientos de vacunología inversa, vectores virales (adenovirus, sarampión, virus de la estomatitis vesicular), ADN recombinante, ARN (ARN mensajero no replicante y autoreplicante) y nuevos adyuvantes que prometen un futuro exitoso para las nuevas vacunas: BCG, MMRV, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y virus emergentes (SARS-CoV-2, Zika, Ébola, VIH).

Desafíos futuros

Las nuevas y desafiantes necesidades de nuestra sociedad requieren de estrategias que aseguren la constante innovación. Entre ellas, se destacan las vacunas para prevenir el cáncer, que todavía están en una fase muy temprana de desarrollo, así como las vacunas contra las infecciones complejas de gran impacto epidemiológico

como el VIH, la tuberculosis y la malaria. Las revolucionarias tecnologías creadas en los pasados veinte años permiten materializar el ideal de producir ciertas vacunas contra agentes infecciosos o enfermedades que no podían ser efectivamente tratadas con los métodos más tradicionales de vacunación. Por ejemplo, la tecnología del ADN recombinante ha hecho posible el desarrollo y la fabricación a gran escala de la vacuna contra la hepatitis B; la tecnología de conjugación hizo posible el desarrollo de vacunas contra Hib, neumococo y meningococo; las partículas similares a virus (VLPs, por la sigla en inglés de *virus like particles*) permitieron la elaboración de la vacuna contra el VPH, las vacunas nucleicas y las vacunas sintéticas; y la genómica propició el descubrimiento de nuevos antígenos a través de la vacunología inversa y ha hecho posible una vacuna contra el meningococo B. El estudio de la genómica ofrece antígenos diana muy prometedores para las vacunas contra el estreptococo grupo B y grupo A y vacunas futuras contra el neumococo, así como también para algunas bacterias resistentes a antibióticos como *Staphylococcus aureus*.

Se avizora un prometedor futuro revolucionario en el campo de las vacunas, puesto que los científicos han hecho un gran progreso en favor del entendimiento del sistema inmunológico y del desarrollo de novedosos adyuvantes. Durante más de 70 años, las sales de aluminio fueron los únicos adyuvantes aprobados para el uso humano, y el desarrollo de nuevos adyuvantes introduce la posibilidad de ampliar el espectro de las respuestas de los anticuerpos vacunales contra nuevos agentes infecciosos, potenciar la respuesta inmune vacunal en los ancianos, aumentar la eficiencia en la producción de las vacunas al minimizar las dosis necesarias para lograr inmunogenicidad suficiente, reducir el número de inmunizaciones y potenciar la respuesta de células T necesaria para agentes intracelulares como tuberculosis, malaria y *Leishmania*.

En las décadas pasadas fueron aprobados en Europa los adyuvantes basados en liposomas y las emulsiones de aceite en agua. El adyuvante AS04, compuesto de sal de aluminio y MPL (un agonista del TLR), ha sido aprobado para uso en la vacuna contra el VPH y el virus de la hepatitis B. A la fecha, los adyuvantes en las vacunas licenciadas incluyen emulsiones —MF59, AS03— que actúan estimulando el reclutamiento de células de la respuesta inmune y la captación de antígenos; agonistas TLR4 —AS01, AS04—, virosomas que actúan mediante el transporte de antígenos potenciando la respuesta de anticuerpos TH1 y TH2; oligodeoxinucleótidos CpG, que actúan como agonistas del TLR9 y que, además de ser utilizados en la vacuna licenciada contra la hepatitis B, también se han probado en las vacunas contra ántrax, *Leishmania*, influenza, sarampión y tétanos; y saponinas (QS21), que actúan como moléculas de daño celular, potenciando la respuesta inmune a través de varios mecanismos, incluyendo la presentación de antígenos por medio del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por la sigla en inglés de *major histocompatibility complex*), la estimulación directa de células T y la activación del inflamósoma, con estudios en vacunas contra la varicela-zóster (licenciada) y otras como VIH, TB y vacunas antitumorales.

Nuevos adyuvantes han mostrado buenos resultados en estudios preclínicos y clínicos: liposomas catiónicos (formulaciones adyuvantes catiónicas CAF, por su sigla en inglés), que actúan sobre los receptores de la respuesta inmune innata y potencian la respuesta de IFN gamma; a-GalCer (KN7000), un glicosfingolípido que actúa estimulando las células presentadoras de antígenos a través de las células NKT (por la sigla en inglés de *natural killer T cell*) inducibles y que cuenta con estudios en las vacunas contra TB, VIH, influenza, malaria, dengue y antitumoral; y varios adyuvantes novedosos dirigidos a otros TLRs, como los TLR7 y TLR2, están en un avanzado estado de desarrollo, ya sea solos o en combinación con otras clases diferentes de adyuvantes, tales como sales de aluminio, emulsiones, saponinas y liposomas.

El desarrollo rápido de nuevas tecnologías sugiere que pronto podremos elaborar vacunas efectivas contra muchos patógenos nuevos, mejorar la seguridad y eficacia de las vacunas existentes y dedicar mayores esfuerzos en la investigación del tratamiento de las enfermedades infecciosas crónicas y el cáncer.

Bibliografía

- Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(2):157-166.
- Bernstein HH, Bocchini JA Jr. The need to optimize adolescent immunization. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20164186.
- Bonam SR, Partidos CD, Halmuthur SK, et al. An overview of novel adjuvants designed for improving vaccine efficacy. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(9):771-793.
- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, et al. Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27(Suppl2):B20-B29.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years-United States. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(5):1-4.
- Crimmins EM, Finch CE. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(2):498-503.
- Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: A review of the current recommendations, Part I. *Infect Dis Ther*. 2017;6(3):303-331.
- Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: A review of the current recommendations, Part II. *Infect Dis Ther*. 2017;6(3):333-361.
- Das S, Mohakud NK, Suar M, et al. Vaccine development for enteric bacterial pathogens: Where do we stand?. *Pathog Dis*. 2018;76(5)
- Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018;39:14-21.
- Eisenstein M. Vaccines: Know your enemy. *Nature*. 2011;471(7339):S8-S9.
- Fragapane E, Gasparini R, Schioppa F, et al. A heterologous MF59-adjuvanted H5N1 prepandemic influenza booster vaccine induces a robust, cross-reactive immune response in adults and the elderly. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(11):1817-1819.
- Galli G, Hancock K, Hoschler K, et al. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(19):7962-7967.
- Gottlieb SL, Johnston C. Future prospects for new vaccines against sexually transmitted infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:77-86.
- Han S. Clinical vaccine development. *Clin Exp Vaccine Res*. 2015;4:46-53.
- Kaufmann SH. Is the development of a new tuberculosis vaccine possible? *Nat Med*. 2000;6(9):955-960.
- Kirkwood TB. A systematic look at an old problem. *Nature*. 2008;451(7179):644-647.
- Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, et al. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:36-46.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004;430(6996):242-249.
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. Emerging infections: A perpetual challenge. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(11):710-719.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2018 NIAID strategic plan for research on vaccine adjuvants [Internet]. North Bethesda (MD): National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2018; [Consultado el 18 de marzo del 2021]. 35p. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/NIAIDStrategicPlanVaccineAdjuvants2018.pdf>

- O'Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, et al. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):447-462.
- Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002;296(5570):1029-1031.
- Rappuoli R, Miller HI, Falkow S. Medicine. The intangible value of vaccination. *Science*. 2002;297(5583):937-939.
- Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, et al. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963.
- Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*. 2013;19(12):1597-608.
- Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2007;370(9603):1947-1959.
- Roberts L. Infectious disease. An ill wind, bringing meningitis. *Science*. 2008;320(5884):1710-1715.
- Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*. 2011;7(2):161-169.
- Siegrist CA. The challenges of vaccine responses in early life: Selected examples. *J Comp Pathol*. 2007;137(Suppl1):S4-S9.
- Schmidt AC. Progress in respiratory virus vaccine development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(4):527-540.
- Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2293-2304.
- Steinhagen F, Kinjo T, Bode C, et al. TLR-based immune adjuvants. *Vaccine*. 2011;29(17):3341-3355.
- Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2015;125:212-226.
- Swanson KA, Schmitt HJ, Jansen KU, et al. Adult vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:150-155.
- Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immun Ageing*. 2018;15:3.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1555-1564.

CAPÍTULO 18

INMUNIZACIONES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

**MARÍA ELENA SANTOLAYA DE PABLO
RODOLFO VILLENA MARTÍNEZ
EDUARDO LÓPEZ MEDINA
CECILIA PIÑERA MOREL**

Introducción

Los pacientes con alteraciones del sistema inmune tienen una mayor susceptibilidad a adquirir infecciones. Por esta razón, diversas guías enfatizan la importancia de tener al día el esquema establecido en el programa nacional de inmunizaciones (PNI) respectivo y de complementarlo con una evaluación personalizada de cada caso y de sus contactos cercanos. Para ello, es fundamental que, durante los controles del paciente, se revise su calendario de vacunas con tres objetivos: evitar retrasos, administrar las vacunas antes de iniciar la inmunosupresión si es posible y no suspender las vacunas por temor al rechazo de órganos o la exacerbación de las enfermedades de base. La evidencia actual ha demostrado que la protección parcial es preferible a la ausencia de protección, por lo que se debe aclarar la percepción errada de aquellos que subestiman los beneficios de las vacunas cuando son administradas durante estados de inmunosupresión.

Existe poca evidencia respaldada por estudios clínicos de eficacia y seguridad para los distintos grupos de niños inmunocomprometidos, de manera que las recomendaciones de vacunación en estas poblaciones suelen ser extrapoladas de algunos grupos de pacientes inmunocomprometidos a otros, decisión que debe ser examinada según el criterio del médico tratante. Es importante y necesario que el equipo de salud que atiende a estos niños sea cauto y flexible para establecer estrategias de vacunación efectivas. El objetivo de este capítulo es informar y orientar respecto a las recomendaciones actuales para estos grupos de riesgo acorde a su nivel de inmunosupresión.

Nivel de inmunosupresión

El nivel de inmunosupresión de los pacientes puede ser categorizado como alto o bajo según condiciones específicas. Se considera como alto el nivel de inmunosupresión de los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa, aquellos con infección por VIH con valores de LT CD4 en etapa 3 según la edad de acuerdo a la clasificación CDC y OMS, aquellos que reciben terapia corticoidal diaria equivalente a ≥ 20 mg de prednisona por más de catorce días y aquellos que reciben terapia biológica inmunomoduladora (anti-TNF α , anti-CD20). Asimismo, se consideran altos los niveles de inmunosupresión que se mantienen durante la quimioterapia contra el cáncer o en el período de dos meses postrasplante de órganos sólidos. Por otro lado, se considera un bajo nivel de inmunosupresión el que afecta a los pacientes con VIH asintomáticos con valores de LT CD4 en etapa 1 o 2 según la edad, el uso de bajas dosis de corticoides por más de catorce días o en días alternados y la terapia con dosis menores de 0,4 mg/kg/semana de metotrexato, inferiores a 3 mg/kg/día de azatioprina o inferiores a 1,5 mg/kg/día de 6-mercaptopurina.

¿Cuándo vacunar y cuál esquema usar en inmunocomprometidos?

Las vacunas idealmente se deben administrar antes del inicio de la terapia inmunosupresora, al menos dos semanas para las vacunas inactivadas y cuatro semanas para las vivas atenuadas (Tablas 1 y 2). Para ajustarse a estos plazos, se deben considerar diversos factores, como la enfermedad de base, el tipo de inmunosupresión y su duración, el tipo de vacunas a utilizar y sus intervalos recomendados, entre otros, por lo que el esquema deberá diseñarse a la medida del paciente. Las interrupciones del programa de vacunación no requieren reiniciar esquemas completos, sino solo completar las dosis faltantes acorde a lo establecido inicialmente. Si un paciente necesita actualizar su calendario de vacunación, se precisa conocer su edad, qué vacunas ha recibido, cuáles le faltan, cuál es su condición de salud, cuánto tiempo hay para vacunar antes del inicio de la inmunosupresión, cuáles son las aprobaciones vigentes al momento de la actualización del calendario y, finalmente, si existen contraindicaciones. La administración de vacunas a intervalos de tiempo menores del mínimo recomendado puede afectar la inmunogenicidad, sin embargo, existen esquemas acelerados e intervalos mínimos aceptados que pueden ser aplicados en los pacientes cuyas condiciones exijan mayor premura. Las vacunas vivas atenuadas, en general, no se deben administrar simultáneamente con inmunoglobulinas (IG), puesto que su aplicación dos semanas antes o hasta once meses después de haber recibido algún preparado de IG —ya sea estándar o hiperinmune, por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea— podría disminuir la inmunogenicidad (Tabla 2). Es recomendable que el especialista se contacte con el equipo vacunador y sugiera el esquema acorde a las necesidades del paciente y de su tratamiento.

Tabla 1. Recomendaciones de vacunas inactivadas para pacientes pediátricos inmunocomprometidos.

Vacunas	Comentarios
Poliomielitis	Usar formulación inactivada en niños sin vacunación previa. La formulación oral viva atenuada no puede ser utilizada en inmunocomprometidos.
<i>Pertussis</i> , toxoide diftérico y tetánico	Formulación combinada hexavalente: puede usarse hasta los 6 años con 11 meses (DTPa). Formulación dTpa: uso aprobado en los niños desde los 4 años.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Indicada en todos los niños desde los 2 meses y con indicación especial en pacientes asplénicos anatómicos o funcionales.
Virus hepatitis B	Administrar en pacientes seronegativos. Se sugiere medir título de anticuerpos anti-HBs 1 a 2 meses posvacunación si esta se concreta durante la inmunosupresión.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Se recomienda esquema secuencial de vacuna neumocócica conjugada y, 8 semanas después, vacuna neumocócica polisacárida. Considerar medir inmunogenicidad si la vacunación se concreta durante la inmunosupresión. Considerar refuerzo a los 5 años con 1 dosis de vacuna neumocócica polisacárida en casos de asplenia funcional o anatómica.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Considerar el uso de vacuna conjugada tetravalente ACWY y recombinante contra serogrupo B. Considerar refuerzos en casos de asplenia funcional o anatómica cada 3-5 años.
Hepatitis A	Puede usarse desde los 12 meses de vida. En esquema de 2 dosis, separadas por 6 meses.
Virus del papiloma humano	Formulaciones tetra y nonavalente. Pueden usarse desde los 9 años. Esquemas de 3 dosis: 0, 2 y 6 meses.
Influenza	Utilizar vacunas inactivadas. Considerar uso de formulaciones tetravalentes, reforzadas o con adyuvantes.
Rabia	Sin contraindicaciones para su uso. Indicada para viajeros a zonas endémicas.

Vacunas	Comentarios
Fiebre tifoidea	La vacuna parenteral de polisacárido Vi está indicada a partir de los 2 años en viajeros a regiones endémicas y en convivientes de portadores de <i>S. typhi</i> . La vacuna conjugada puede ser utilizada desde los 6 meses y se prefiere por su mayor inmunogenicidad y mayor duración de la protección. Ambas formulaciones parenterales inactivadas se prefieren para inmunocomprometidos versus la vacuna oral viva atenuada.
Cólera	Vacuna oral de células enteras inactivadas monovalentes (O1) con una subunidad B recombinante de toxina del cólera. Indicada a partir de los 2 años en niños que vayan a visitar áreas endémicas o epidémicas en 2 dosis separadas por 1 a 6 semanas en mayores de 6 años y tres dosis para niños entre 2 a 5 años. Vacuna oral de células enteras inactivadas bivalentes (O1 y O139) sin subunidad B de toxina del cólera. Indicada a partir de 1 año en niños que vayan a visitar áreas endémicas o epidémicas en 2 dosis separadas por 14 días.

Tabla 2. Vacunas vivas atenuadas no recomendadas para pacientes pediátricos inmunocomprometidos y excepciones que justifican su uso.

Vacunas atenuadas	Pacientes con inmunosupresión planificada	Pacientes con bajo nivel de inmunosupresión	Pacientes con alto nivel de inmunosupresión	Comentarios
BCG	No recomendada	No recomendada	No recomendada	Sin indicación en inmunocomprometidos. Para pacientes VIH (+) ajustar según estado inmunitario y contexto epidemiológico.
Polio oral	No recomendada	No recomendada	No recomendada	Sin indicación en inmunocomprometidos.
Sarampión, rubéola, parotiditis	Sí	No recomendada	No recomendada	Considerar su uso en casos de vacunación incompleta o contexto de brote, en sujetos con bajo nivel de inmunosupresión.
Varicela	Sí	No recomendada	No recomendada	Considerar su uso en niños con bajo nivel de inmunosupresión en esquema de 2 dosis separadas por 3 meses en <13 años y por 1 mes en ≥ 13 años.

Inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos

Vacunas atenuadas	Pacientes con inmunosupresión planificada	Pacientes con bajo nivel de inmunosupresión	Pacientes con alto nivel de inmunosupresión	Comentarios
Rotavirus	Sí	No recomendada	No recomendada	Considerar en niños con bajo nivel de inmunosupresión, según situación epidemiológica, en esquema de dos o tres dosis, para vacuna monovalente o pentavalente, respectivamente.
Fiebre amarilla	Sí	No recomendada	No recomendada	Considerar si la exposición es inminente e impostergable. Indicar dosis de refuerzo después de 10 años en caso de viaje a área de riesgo.
Dengue tetravalente, recombinante	Sí	No recomendada	No recomendada	Aprobada desde los 9 años en sujetos seropositivos para dengue residentes en zonas endémicas. Contraindicada para sujetos seronegativos o en quienes no se pueda determinar estatus serológico. Se recomienda esquema de 3 dosis: última dosis al menos 4 semanas antes de iniciar la inmunosupresión.
Influenza intranasal	Sí	No recomendada	No recomendada	Aprobada desde los 2 años, en esquema de 1 o 2 dosis separadas por 4 semanas en esquema primario.
Fiebre tifoidea oral	Sí	No recomendada	No recomendada	Recomendada desde los 5 años en tres dosis: días 1, 3 y 5. No administrar a niños que tomen antimicrobianos, incluyendo antimaláricos, excepto cloroquina. Se recomienda revacunar cada 3 a 7 años en entornos endémicos o cada 1 a 7 años para viajeros a áreas endémicas.

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

Seguridad

Existen pocas contraindicaciones para vacunar a un paciente inmunocomprometido, siendo muy específicas y de baja frecuencia, por lo que no vacunar debería ser siempre una excepción. La única contraindicación absoluta aplicable a todas las vacunas es la historia de anafilaxia a algún componente de ellas. Las vacunas inactivadas son seguras y no están contraindicadas, independientemente del nivel de inmunosupresión. No obstante, su inmunogenicidad podría verse afectada, por lo que se amerita una evaluación caso a caso para determinar la necesidad de controles de respuesta inmune específica o de dosis de refuerzo. Por su parte, las vacunas vivas atenuadas (BCG, polio oral, rotavirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, dengue o vacuna intranasal contra la influenza) están formalmente contraindicadas. En situaciones epidemiológicas particulares, se evaluará el riesgo/beneficio para su eventual uso en casos excepcionales (Tabla 2). Otras contraindicaciones, como la enfermedad aguda febril severa, una transfusión reciente de sangre o plasma y el uso de IG podrían solucionarse al diferir la vacunación para disminuir el impacto en la inmunogenicidad.

Vacunas en situaciones especiales

a) Vacunas en pacientes con cáncer

El número de niños con cáncer aumenta cada año en América Latina. Estos pacientes tienen mayor susceptibilidad de adquirir infecciones prevenibles por vacunas que los hospederos inmunocompetentes, infecciones que además pueden ser más graves, por lo que es de particular relevancia implementar estrategias vacunales adecuadas.

En los pacientes con cáncer, tanto la enfermedad de base como el tratamiento afectan la respuesta inmune frente a las infecciones y la efectividad de las vacunas administradas durante este período. Como concepto general, la respuesta a las vacunas está severamente afectada durante la quimioterapia de inducción y de consolidación para leucemia o durante las terapias que incluyan el uso de anti-CD20, de manera que las vacunas recibidas en estos períodos no se consideran dosis válidas, salvo por la demostración de niveles protectores de anticuerpos. Si es posible, los niños con cáncer se deben vacunar antes de iniciar su tratamiento de quimioterapia. La ventana de tiempo entre la vacunación y el inicio de la inmunosupresión debe ser mayor para las vacunas vivas atenuadas —cuatro semanas— que para las inactivadas —dos semanas—. La excepción a la regla es la aplicación de la vacuna inactivada contra la influenza en los niños desde los seis meses de vida, que se recomienda transversalmente durante todo el tratamiento de quimioterapia.

Si es necesario aplicar vacunas del PNI a los niños durante el tratamiento del cáncer, se recomienda el uso de vacunas inactivadas durante las fases de mantenimiento de la quimioterapia en niños con un estado general de salud estable, siguiendo el esquema anual de vacunación. Esto es particularmente importante en los lactantes que no han completado las series primarias. Por otro lado, las vacunas vivas atenuadas (BCG, polio oral, rotavirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, dengue o

vacuna intranasal contra la influenza) están contraindicadas durante el tratamiento con quimioterapia por el riesgo de reactivación de la infección al que se expone el paciente.

Una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, se recomienda reanudar el calendario de vacunación tres meses después o seis meses después en caso de haber recibido anti-CD20, acorde a las recomendaciones indicadas en los esquemas nacionales de forma rutinaria para los hospederos inmunocompetentes, que dan como resultado una buena respuesta inmune, reflejada en la presencia de niveles protectores de anticuerpos. Además, se sugiere revacunar a todos los pacientes en caso de haber administrado alguna dosis extra por situaciones de riesgo epidemiológico durante el tratamiento (Tabla 3).

En los niños con cáncer de dos a cinco años que hayan recibido tres dosis de la vacuna conjugada anti neumocócica antes de los 24 meses, se recomienda una dosis adicional. Si han recibido dos o menos dosis de vacuna conjugada antes de los 24 meses, deberán recibir dos dosis entre los dos y los cinco años. Los pacientes entre los seis y dieciocho años que no hayan recibido vacuna conjugada deben recibir una dosis única de esta vacuna. Los pacientes mayores de dos años deben recibir además la vacuna polisacárida anti neumocócica (PPSV23, por su sigla en inglés) ocho semanas después de la administración de la vacuna conjugada, con una segunda dosis luego de cinco años (Tabla 3).

b) Vacunas en niños receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos

Los niños que han recibido un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) están en un profundo estado de inmunosupresión y tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones por patógenos inmunoprevenibles. Debido a la terapia de condicionamiento a la que estos pacientes son sometidos, su médula ósea se asemeja a la de un recién nacido, es decir que la inmunidad inducida por infecciones previas o por las vacunas administradas antes del trasplante desaparece.

Antes de que un niño sea sometido a un TPH, es necesario que su donante tenga un esquema completo de vacunación. Las vacunas vivas atenuadas, particularmente rubéola, sarampión, parotiditis y varicela, deben evitarse en el donante desde cuatro semanas antes de la recolección de su médula. Los candidatos a recibir un TPH que aún no estén inmunocomprometidos deben recibir todas las vacunas indicadas según su PNI. Las vacunas vivas atenuadas y las inactivadas deben ser administradas ≥ 4 y ≥ 2 semanas antes de iniciar el régimen de condicionamiento, respectivamente.

Considerando que los niños sometidos a TPH borran su inmunidad, la recomendación general es revacunar con esquemas completos cuando el paciente alcance su reconstitución inmune, habitualmente no antes de los seis a doce meses postrasplante (Tabla 4). Los requisitos inmunológicos que debe cumplir el receptor de TPH para recibir vacunas son tener un recuento absoluto de linfocitos T CD4 mayor de $400/\text{mm}^3$, un recuento absoluto de linfocitos T CD19 mayor de $200/\text{mm}^3$, un recuento absoluto de linfocitos mayor de $1.000/\text{mm}^3$ y una concentración plasmática de IgG normal para la edad.

Tabla 3. Vacunación en pacientes pediátricos con cáncer.

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Comentarios
Influenza	1 o 2	0 y 1 mes en primovacuna en pacientes < 9 años 1 dosis	Utilizar formulación inactivada anualmente. La primovacuna requiere 2 dosis separadas por 4 semanas. Posteriormente, se utiliza dosis única, con uso de dosis plena (0,5 mL) desde los 6 meses. Esquemas equivalentes entre formulaciones de vacunas tri y tetravalentes.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Vacuna conjugada PPSV23	2	0 y 2 meses	En niños >2 años, se recomienda esquema secuencial con 2 dosis de vacuna conjugada y, 12 meses después, 1 dosis de PPSV23, independientemente de que tenga esquema vacunal completo en la etapa de lactante.
<i>Neisseria meningitidis</i> Conjugada 4 valente (ACWY) recombinante (B)	4 (<1 año) 2 (≥1 año)	2, 4, 6 y 12 meses 0 y 2 meses	Revacunar 3 a 5 años posterior a última dosis. Vacuna conjugada 4 valente (ACWY) y vacuna recombinante de 4 componentes (B) aprobadas desde los 2 meses de vida.
Hepatitis B	5	Recién nacido, 2, 4, 6 y 18 meses	En lactantes, utilizar formulación hexavalente. Si el niño no ha iniciado vacunación y es >1 año, usar esquema 0, 1 y 6 meses. Si requiere dosis de refuerzo, administrar formulación de 20 mg. Medir títulos de anticuerpos 1 o 2 meses después de la última dosis. Si es <10 mUI, revacunar (3 dosis).
Hepatitis A	2	0 y 6 meses	Se recomienda en fase de remisión (> 3 meses post QT). Se utiliza desde los 12 meses de vida.
Sarampión, rubéola, paperas	1	Dosis única	Evitar su uso durante la inmunosupresión de alto grado. Se recomienda dosis de refuerzo 3 a 6 meses posquimioterapia.
Varicela	2	0 y 3 meses	Se utiliza desde los 12 meses de vida hasta los 15 años. Se recomienda desde los 6 meses posquimioterapia.

PPSV23: vacuna polisacárida 23 valente.

Tabla 4. Vacunas para pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).

Vacuna	Tiempo post-TPH	Número de dosis	Comentarios
BCG	No recomendada	No recomendada	Contraindicada
Rotavirus	No recomendada	No recomendada	Contraindicada
Polio inactivada, difteria, pertussis, tétanos, <i>H influenzae</i> tipo b, hepatitis B	6 - 12 meses	4 dosis	Esquema de 4 dosis: 0, 2, 4 y 18 meses. La formulación hexavalente puede utilizarse hasta los 6 años, 11 meses. La formulación triple, dTpa, está aprobada desde los 4 años.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Vacuna conjugada	6 - 12 meses	4 dosis	Esquema de 4 dosis: 0, 2, 4 y 12 meses. En niños >2 años, se recomienda esquema secuencial con vacuna PPSV23 12 meses después del refuerzo de la vacuna conjugada.
<i>Neisseria meningitidis</i> Conjugada 4 valente (ACWY) recombinante (B)	6 - 12 meses 12 meses	2 dosis 2 dosis	Esquema de 2 dosis: 0 y 2 meses para vacunas tetravalentes conjugadas. Esquema de 2 dosis: 0 y 2 meses para vacuna recombinante de 4 componentes.
Sarampión, rubéola, paperas	12 - 24 meses	2 dosis	Esquema de 2 dosis separadas por 1 mes. Administrar en ausencia de EICH e inmunosupresores y luego de al menos 8 meses desde la última dosis de IGIV.
Hepatitis A	6 – 12 meses	2 dosis	Esquema de 2 dosis separadas por 6 meses.
Varicela	24 meses	2 dosis	Esquema de 2 dosis separadas por 3 meses. Administrar en ausencia de EICH e inmunosupresores y luego de al menos 8 meses desde la última dosis de IGIV.
Virus del papiloma humano	6 – 12 meses	3 dosis	Esquema de 3 dosis: 0, 2 y 6 meses para hombres y mujeres. Formulaciones tetra y nonavalente aprobadas desde los 9 años.
Influenza	6 meses	1	Formulación inactivada. Si se utiliza desde el 4.º mes post-TPH: 2 dosis. Los esquemas son equivalentes entre formulaciones de vacunas tri y tetravalentes.
Fiebre amarilla	24 meses	1	Vacuna viva atenuada. Indicar solo si la exposición es inminente. Administrar en ausencia de EICH e inmunosupresores. Considerar dosis de refuerzo a los 10 años en caso de riesgo de exposición.

EICH: enfermedad de injerto contra hospedero; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; PPSV23: vacuna polisacárida 23 valente.

En situaciones epidemiológicas de riesgo, como influenza estacional (vacuna inactivada contra influenza en dos dosis en niños entre seis meses y nueve años, una dosis desde los nueve años), brotes de enfermedad meningocócica o exposición a un caso índice de hepatitis A, difteria o heridas accidentales contaminadas, como tétanos, podría indicarse la vacunación antes, a partir de los tres meses postrasplante, aunque no se pueda asegurar su beneficio protector.

Los pacientes post-TPH tienen un riesgo 45-55 veces mayor de desarrollar enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* (incidencia anual 217-266/100.000 personas) que la población general, principalmente por hipogammaglobulinemia adquirida. El esquema de vacunación contra *S. pneumoniae* debe incluir la aplicación de tres dosis de vacuna conjugada, iniciando entre los tres y seis meses postrasplante. En los pacientes sin enfermedad de injerto contra hospederio (EICH) crónica, se debe administrar una dosis de PPSV23 doce meses después del trasplante. Si el paciente cursa con EICH crónica, la PPSV23 se puede reemplazar por una cuarta dosis de vacuna conjugada.

Las vacunas contra difteria-tétanos-acelular de *pertussis* (DTaP), *Haemophilus influenzae* tipo b, polio inactivada y hepatitis B deben ser administradas a todos los niños receptores de TPH seis meses después del trasplante, en el mismo esquema del PNI de los hospederos inmunocompetentes. La vacuna conjugada contra meningococo MCV4 (serotipos A, C, W e Y) y la vacuna contra meningococo B se recomiendan en dos dosis a partir de los seis a doce meses postrasplante, con un refuerzo a los dieciséis o dieciocho años.

Las vacunas vivas atenuadas contra sarampión, rubéola, parotiditis y varicela deben ser administradas en una serie de dos dosis, mínimo 24 meses después del TPH y en ausencia de EICH y de inmunosupresores. Debido a la interferencia con anticuerpos neutralizantes, deben haber transcurrido al menos ocho meses desde la última dosis de IGIV. Existe escasa información sobre el uso de la vacuna contra la fiebre amarilla en los pacientes receptores de TPH, sin embargo, existen reportes de inmunogenicidad y seguridad que permiten su uso en caso de exposición inminente en pacientes sometidos a TPH alogénico en ausencia de EICH e inmunosupresores (Tabla 4).

c) Vacunas en niños receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS)

Los pacientes trasplantados o candidatos a TOS habitualmente poseen calendarios incompletos de vacunaciones como consecuencia de las hospitalizaciones y descompensaciones de su enfermedad de base. Por este motivo, se recomienda actualizar sus calendarios previo al trasplante en esquemas habituales o utilizando esquemas acelerados si es necesario (Tabla 5). Se recomienda no administrar vacunas vivas atenuadas (BCG, polio oral, rotavirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, dengue o vacuna intranasal contra la influenza) a partir de las cuatro semanas previas al TOS. La administración de vacunas en el período postrasplante debe esperar, como norma general, de seis a doce meses después del procedimiento, una vez que la inmunosupresión asociada haya disminuido significativamente.

Actualmente existen recomendaciones sobre reiniciar la administración de las vacunas inactivadas incluso desde los dos meses posteriores al trasplante sin suspenderla por temor al rechazo de órganos.

d) Vacunas en niños con asplenia o hipoesplenia

El bazo actúa como filtro mecánico de los microorganismos y produce sustancias opsonizantes que favorecen la fagocitosis. Por ello, los pacientes con asplenia anatómica (congénita o quirúrgica) o funcional (por irradiación, infiltración por enfermedades de depósito o malignas, anemia de células falciformes, talasemia mayor, síndrome de asplenia o poliesplenia) tienen un mayor riesgo de infecciones fulminantes por bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* y por otros organismos gramnegativos como *Salmonella spp.*, entre otros. Si bien la frecuencia de sepsis fatal posesplenectomía en los niños es baja (3/1.000 personas-año), su riesgo se estima entre 12 a 50 veces mayor respecto de la población general. Este riesgo se presenta principalmente durante los primeros cinco años de vida o siguientes a la esplenectomía, pero es posible que se mantenga durante toda la vida. La vacunación antimeningocócica considera la vacuna conjugada tetravalente (ACWY) y la vacuna recombinante monovalente (B) según la situación epidemiológica local.

La vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* disminuye en forma significativa el riesgo de sepsis fulminante por estas tres especies bacterianas. Además, se recomienda la administración de la vacuna inactivada contra la influenza anual (Tabla 6). La vacunación por sí sola no confiere suficiente protección para estos pacientes, por lo que además se sugiere profilaxis antimicrobiana diaria en todos los niños asplénicos o hipoesplénicos desde los tres meses hasta los cinco años de vida, de manera independiente a su estado de inmunización.

e) Vacunas en pacientes con tratamiento corticoidal

Los niños en tratamiento con corticoides tienen afectada su respuesta a las vacunas inactivadas y tienen mayor riesgo con el uso de vacunas vivas atenuadas, de manera variable, según la dosis de corticoides y su tiempo de uso. Se define como alto nivel de inmunosupresión el uso de terapia corticoidal diaria equivalente a ≥ 20 mg de prednisona por más de catorce días y se considera un bajo nivel de inmunosupresión el uso de dosis de corticoides equivalentes a menos de 20 mg de prednisona diarios por más de catorce días o en terapia en días alternados. Las dosis altas contraindican la administración de vacunas vivas atenuadas. En cambio, las dosis de sustitución fisiológica no son un impedimento para la vacunación. Al suspender el tratamiento, se recomienda esperar al menos un mes para administrar las vacunas inactivadas y de uno a tres meses para las vacunas vivas atenuadas. En caso de que no se pueda suspender el tratamiento corticoidal, se recomienda considerar la vacunación con la menor dosis tolerable de corticoides para cada paciente en particular.

Tabla 5. Vacunas en pacientes candidatos o receptores de trasplante de órganos sólidos.

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Esquema acelerado	Comentarios
Polio inactivada	4	2, 4, 6 y 18 meses	0, 1 y 2 meses, con refuerzo a los 12 meses. Se puede iniciar desde recién nacido.	En pacientes no vacunados, utilizar formulación monovalente en esquema de 3 dosis: 0, 1 y 6 meses. No utilizar formulación hexavalente en >7 años.
Difteria, <i>pertussis</i> , tétanos,	4	2, 4, 6 y 18 meses	6, 10, 14 semanas, con refuerzo a los 4 años	En pacientes no vacunados, utilizar formulación triple en esquema de 3 dosis: 0, 1 y 6 meses. No utilizar formulación hexavalente en >7 años.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	4	2, 4, 6 y 18 meses	6, 10, 14 semanas o 0, 1 y 2 meses, con refuerzo a los 6 o 12 meses	En pacientes no vacunados, utilizar formulación monovalente en esquema de 1 dosis. No utilizar formulación hexavalente en >7 años.
Hepatitis B	3	0, 1 y 6 meses	0, 7 o 14, 21 o 60 días y refuerzo a los 12 meses. Se puede iniciar desde recién nacido.	Administrar en pacientes seronegativos. Considerar medición de títulos de anticuerpos 1 o 2 meses después de la última dosis. En lactantes, utilizar formulación hexavalente.
Rotavirus	2 o 3	2, 4 (y 6) meses de vida	4 semanas entre cada dosis. Se puede iniciar desde las 6 semanas de vida.	La segunda dosis de la vacuna monovalente puede ser administrada hasta los 6 meses de vida. La tercera dosis de la vacuna pentavalente puede ser administrada hasta los 8 meses de vida. Evitar su uso en la etapa postrasplante.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Vacuna conjugada PPSV23	3 + 1	2, 4, 6 y 12 meses	6, 10, 14 semanas o 0, 1 y 2 meses, con refuerzo a los 12 meses. Se puede iniciar desde las 6 semanas de vida.	Esquema vacunal con base en vacuna conjugada. En sujetos >2 años, se recomienda esquema secuencial de 2 dosis de vacuna conjugada seguido de una dosis de PPSV23 luego de 8 semanas.

Inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Esquema acelerado	Comentarios
<i>Neisseria meningitidis</i> Conjugada 4 valente (ACWY) Recombinante (B)	3 + 1	2, 4, 6 y 12 meses	6, 10, 14 semanas o 0, 1 y 2 meses, con refuerzo a los 12 meses. Se puede iniciar desde las 6 semanas de vida.	Considerar en caso de uso de eculizumab y en niños con asplenia funcional o anatómica. El esquema acelerado para vacuna recombinante contra meningococo B no está establecido.
Hepatitis A	2	A partir de los 12 meses de vida	0 y 4 meses	Esquema de 2 dosis con intervalo de 6 meses.
Sarampión, rubéola, paperas	2	12 meses y refuerzo a los 6 años	0 y 1 mes. Se puede iniciar desde los 6 meses de vida.	Esquema de 2 dosis separadas por 1 mes en primovacunación. Evitar su uso en la etapa postrasplante e inmunosupresión de alto grado.
Varicela	2	0 y 3 meses	0 y 1 mes	Administración desde los 12 meses, mínimo 1 mes antes del trasplante en pacientes seronegativos. Evitar su uso en la etapa postrasplante.
Virus del papiloma humano Vacuna tetra o nonavalente	3	0, 2 y 6 meses	Intervalos mínimos entre dosis: Dosis 1 y 2: 4 semanas; dosis 2 y 3: 12 semanas; dosis 1 y 3: 5 meses.	Aprobada desde los 9 años para hombres y mujeres
Influenza	1 o 2	0 y 1 mes	En caso de 2 dosis, intervalo mínimo de 4 semanas	La vacunación anual se recomienda en niños mayores de 6 meses. Si no existen antecedente de vacunación en niños entre 6 meses a 9 años, se requieren 2 dosis. Esquemas equivalentes entre formulaciones de vacunas tri y tetravalentes.

PPSV23: vacuna polisacárida 23 valente.

Tabla 6. Vacunas para pacientes con asplenia o hipoesplenia funcional o anatómica.

Vacuna	Serie Primaria	Refuerzo	Comentarios
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Lactantes: 3 dosis: 2, 4 y 6 meses	1 dosis: 18 meses	Utilizar formulación hexavalente
	>5 años: 1 dosis	No recomendado	La formulación hexavalente puede utilizarse hasta los 6 años con 11 meses
	Previo a esplenectomía: 1 dosis, 2 semanas antes de la cirugía	No recomendado	Usar formulaciones conjugadas monovalentes para niños $\geq$ de 7 años
<i>Neisseria meningitidis</i> Conjugada 4 valente (ACWY)	Lactantes: 3 dosis: 2, 4 y 6 meses	1 dosis: 12 meses y luego cada 3-5 años	Si se inicia vacunación en el primer año de vida, el segundo refuerzo se indica a los 3 años del primero y, posteriormente, cada 5 años
	>1 año: 2 dosis	1 dosis cada 5 años	No existen estudios respecto a la intercambiabilidad entre vacunas conjugadas tetravalentes
	Previo a esplenectomía, sin dosis previas: 2 dosis, 2 semanas antes de la cirugía	1 dosis cada 5 años	Esquema de 2 dosis: 0 y 2 meses. En caso de esplenectomía con antecedente de vacunas previas solo se requieren refuerzos cada 5 años
<i>Neisseria meningitidis</i> recombinante (B)	Lactantes: 3 dosis: 2, 4 y 6 meses	1 dosis: 12 meses	Vacuna recombinante de 4 componentes aprobada desde los 2 meses de vida.
	>2 años: 2 dosis	Necesidad no establecida	Esquema de 2 dosis: 0 y 2 meses para vacuna recombinante de 4 componentes Vacuna recombinante rLP2086: aprobada desde los 10 años
	Previo a esplenectomía, sin dosis previas: 2 dosis, 2 semanas antes de la cirugía	Necesidad no establecida	No está establecida su utilidad en refuerzos cada 5 años, sin embargo, podría considerarse según el contexto epidemiológico

Vacuna	Serie Primaria	Refuerzo	Comentarios
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Vacuna conjugada	2 a 6 meses: 2, 4 y 6 meses 7 a 11 meses: 2 dosis separadas por 2 meses	1 dosis: 12 meses o al menos 2 meses después de haber finalizado el esquema primario	Esquema de 4 dosis: 0, 2, 4 y 12 meses. En >2 años, se recomienda esquema secuencial con PPSV23 12 meses después del refuerzo de la conjugada.
	1 a 2 años: 1 dosis	1 dosis 2 meses después de la primera vacunación	Esquema de 2 dosis: 0 y 2 meses
	>2 años, sin vacunas previas: 1 dosis	1 dosis de PPSV23 5 años después de serie primaria	En niños con vacunación previa, no se requiere repetir vacunas conjugadas, solo refuerzo con PPSV23
	Previo a esplenectomía: 1 dosis, 2 semanas antes de la cirugía	Esquema secuencial con polisacárida 23 valente	En esquema secuencial, debe ir siempre primero la vacuna conjugada, seguida por la polisacárida al menos 8 semanas después y un refuerzo único de esta última 5 años después.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PPSV23	1 dosis: desde los 2 años de vida	1 dosis única 5 años después	Algunos autores recomiendan el primer refuerzo a los 3 años después de la primera dosis en caso de anemia de células falciformes
Influenza	1 o 2 dosis	1 dosis anual	Formulación inactivada. Si se utiliza por primera vez antes de los 9 años, requiere 2 dosis separadas por 4 semanas.

PPSV23: vacuna polisacárida 23 valente.

f) Vacunas en pacientes en tratamiento con terapias biológicas

Las terapias biológicas tanto para las enfermedades autoinmunes o inmunomediadas como para aquellas oncohematológicas han tenido un rápido y continuo desarrollo en las últimas décadas. Estas terapias han mejorado el pronóstico de las enfermedades para las que se aplican, sin embargo no están exentas de riesgos asociados, entre los que se destaca el riesgo aumentado de infecciones. La mejor respuesta inmune se obtendrá si se vacuna previo al inicio de la terapia, al menos un mes antes en caso de vacunas vivas atenuadas. Una vez iniciada la terapia biológica, se recomienda aplicar las recomendaciones generales para pacientes inmunocomprometidos con respecto a las vacunas inactivadas y vivas atenuadas. En los pacientes en tratamiento con anticuerpos anti-CD20, se recomienda diferir la vacunación al menos por seis meses.

De manera general, la recomendación internacional es administrar la vacuna inactivada anual contra la influenza y complementar la administración de vacuna conjugada con una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después de la vacuna conjugada en pacientes de dos o más años, con un refuerzo de la PPSV23 a los cinco años. Se recomienda, además, la vacunación frente a la hepatitis A y B, considerando la posibilidad del uso de doble dosis y el control de los anticuerpos anti-HB al mes de la completación del esquema. También se recomienda la vacunación contra el virus del papiloma humano y contemplar la vacuna difteria- tétanos-*pertussis* en caso de ausencia de refuerzo en los últimos diez años. La vacunación antimeningocócica incluye la vacuna conjugada tetravalente (ACWY) y la vacuna recombinante monovalente (B), según la situación epidemiológica local. La inmunización es particularmente importante si el paciente ha recibido eculizumab, situación frecuente en los casos de síndrome hemolítico urémico en pediatría, pues se ha reportado un importante aumento de las infecciones por bacterias capsuladas, especialmente meningococo, tras la terapia con eculizumab.

g) Vacunas en inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) corresponden a un grupo heterogéneo de defectos congénitos del sistema inmune que comprometen su respuesta, ya sea innata o adaptativa. Estos defectos se manifiestan por una susceptibilidad aumentada a infecciones recurrentes, neoplasias de predominio linfoproliferativo, atopia, autoinmunidad, autoinflamación y procesos granulomatosos. En el 2017, la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología las clasificó en nueve grupos: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral; inmunodeficiencias combinadas con características específicas o relacionadas a un síndrome; inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos; enfermedades de desregulación inmune; defectos congénitos en el número y la función de los fagocitos; defectos de la inmunidad innata e intrínseca; trastornos autoinflamatorios; deficiencias del complemento; y fenocopias de IDP.

En el contexto de las IDP, las vacunaciones, además de ser una indicación terapéutica, son una herramienta diagnóstica, considerando que una respuesta de anticuerpos

disminuida es uno de los criterios diagnósticos en IDP con compromiso de la inmunidad humoral. Las guías de vacunación en IDP recomiendan esquemas similares a los de la población general. Las vacunas inactivadas no presentan problemas de seguridad y pueden ser usadas rutinariamente, aunque su inmunogenicidad puede verse afectada, por lo que se hace énfasis en evaluar la respuesta de anticuerpos, incluyendo los de las dosis de refuerzo si es necesario. Además, es recomendable administrar las vacunas en los días previos a la administración de dosis de IG. Los pacientes en suplementación con IG endovenosa o subcutánea de manera permanente y en dosis apropiadas tienen niveles protectores de anticuerpos de la mayoría de las vacunas utilizadas, excepto los de la cepa de la influenza para cada temporada específica, de manera que tienen indicación perentoria de recibir la vacuna inactivada contra la influenza cada año, independientemente de que estén recibiendo IG.

Se han hecho recomendaciones particulares o exclusión de vacunación por el riesgo de seguridad en algunos defectos específicos de inmunidad. Debido a la heterogeneidad de las IDP, las vacunas vivas atenuadas deben ser consideradas según cada condición (Tabla 7). Los defectos con predominancia de anticuerpos se dividen en defectos mayores (agammaglobulinemia ligada al X o inmunodeficiencia común variable) y defectos menores (déficit selectivo de IgA, déficit de subclases de IgG o deficiencias de anticuerpos específicos). En el subgrupo de defectos mayores, están contraindicadas las vacunas vivas atenuadas (BCG, polio oral, rotavirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, dengue y vacuna intranasal contra la influenza), lo que no ocurre en los casos de las deficiencias menores. En los defectos congénitos de los fagocitos solo se contraindican las vacunas bacterianas vivas atenuadas (BCG). En las deficiencias combinadas o relacionadas a un síndrome específico, las recomendaciones varían según el defecto en particular. En los niños con antecedentes familiares de primer grado de IDP diagnosticada o con sospecha de inmunodeficiencia combinada severa, se debe postergar la vacunación con BCG y otras vacunas vivas atenuadas hasta afirmar o descartar el diagnóstico de manera apropiada. Las vacunas contra el sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela pueden administrarse a los niños con síndrome de DiGeorge si cumplen con los siguientes requisitos: recuento de linfocitos T CD3 $\geq 500/\text{mL}$, linfocitos CD4 $\geq 200/\text{mL}$ y respuesta linfocitaria normal a mitógenos (fitohemaglutinina o PHA, por su sigla en inglés).

h) Vacunas en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Las principales alteraciones inmunológicas en los pacientes infectados por VIH son la depleción de linfocitos T ayudadores (CD4) sistémicos y en el sistema linfoide y la activación crónica del sistema inmune que se traducen en una disregulación inmunológica y un estado de inmunodeficiencia por mecanismos aún desconocidos en su totalidad. En el caso de los niños, inicialmente se manifiesta una hipergammaglobulinemia policlonal inespecífica, caracterizada por la disminución de anticuerpos específicos contra las infecciones y originada por un traspaso materno menor de IgG, por lo que son incapaces de producir inmunoglobulinas distintas de

la IgM debido a la falta de CD4 y se comportan como hipogammaglobulinémicos o agammaglobulinémicos funcionales. Además, en los países desarrollados, los hijos de madre VIH positiva no reciben lactancia materna, disminuyendo también la inmunidad pasiva dada por ella.

De no mediar una terapia antirretroviral (ART, por su sigla en inglés) oportuna y eficiente y una adecuada adherencia a la misma, al cabo de tiempos variables, la infección por VIH se traducirá en un deterioro inmunológico progresivo que afectará tanto a la inmunidad celular como a la humoral, centrándose en la disminución de los CD4, que se relaciona inversamente con un mayor riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias. La ART produce mejoría de la inmunosupresión, primariamente a través de la generación de linfocitos T naïve, más que por la expansión de linfocitos T de memoria como sucede en los adultos, pero no logra corregir el daño en la respuesta de las células B de memoria.

Estos factores explican el marcado aumento del riesgo en los pacientes con VIH a infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, influenza, varicela y hepatitis A, de progresión acelerada en las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C y virus del papiloma humano (VPH) y de reactivación del virus varicela-zóster (VVZ), incluso a pesar de la ART. Es necesario implementar el acceso universal a la ART en niños y administrar vacunas para el control de enfermedades inmunoprevenibles como estrategias preventivas. Por este motivo, debemos procurar mantener el calendario de vacunas actualizado y complementado, evitando el retraso en los esquemas y poniéndolos al día lo antes posible, abarcando también la inmunización completa de sus familiares y contactos cercanos (Tabla 8).

Como conceptos generales, los niños con VIH pueden recibir las vacunas rutinarias en esquemas y dosis habituales, con consideraciones especiales con las vacunas vivas atenuadas, refuerzos en vacunas inactivadas, y vacuna influenza anual. La única vacuna contraindicada es la polio oral (OPV). La vacuna BCG se debe indicar a hijos de madre VIH si no hay evidencias de inmunosupresión (recuento de CD4 sobre 35%) o clínica de infección por VIH. En los niños con infección confirmada por VIH, la vacuna BCG está contraindicada, pero según la última recomendación de la OMS, se podría indicar en regiones con alta endemia de TBC, en niños que ya hayan iniciado ART y estén clínica e inmunológicamente estables (CD4 > 35% en menores de 1 año y > 30% en niños de 1 a 5 años). Cada país debe evaluar según su epidemiología el riesgo/beneficio de la vacuna BCG. Los niños infectados con VIH que recibieron el esquema primario de vacunas antes de iniciar la ART pueden haber perdido la memoria inmunológica para algunas vacunas, por lo que las dosis de refuerzo deben ser administradas cuando haya recuperación clínica o inmune sostenida durante al menos seis meses según la opinión de los expertos, aunque el momento óptimo de revacunación no se ha establecido.

Tabla 7. Vacunas recomendadas en los niños con inmunodeficiencias primarias.

Vacuna	Tipo de inmunodeficiencia primaria				Comentarios
	Déficit de células B*	Déficit de células T y mixtas	Trastorno de neutrófilos y fagocitosis	Alteración del complemento	
Polio inactivada, difteria, <i>pertussis</i> , tétanos, <i>H influenzae</i> tipo b, hepatitis B	Según esquema del PNI local	Según esquema del PNI local	Según esquema del PNI local	Según esquema del PNI local	Considerar dosis de refuerzo de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugada si hay asplenia funcional. Los pacientes agammaglobulinémicos podrían presentar respuesta inmune inadecuada.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Vacuna conjugada	Esquema 3 + 1	Esquema 3 + 1	Esquema 3 + 1	Esquema 3 + 1	Considerar 1 dosis de vacuna neumocócica polisacárida a los 2 años de vida, con 1 dosis única de refuerzo 5 años después
<i>Neisseria meningitidis</i> Conjugada 4 valente (ACWY) y recombinante (B)	Esquema 3 + 1	Esquema 3 + 1	Esquema 3 + 1	Esquema 3 + 1	Considerar su uso en pacientes con déficit de complemento, con refuerzos cada 3-5 años. Vacuna recombinante contra meningococo B de cuatro componentes (4CMenB) aprobada desde los 2 meses.
Rotavirus	No recomendada	No recomendada	Esquema 2 o 3 dosis	Esquema 2 o 3 dosis	Contraindicada en pacientes con agammaglobulinemia e inmunodeficiencia común variable. Esquema de 2 dosis para vacuna monovalente y 3 dosis para vacuna pentavalente.
Sarampión, rubéola, paperas	No recomendada	No recomendada	Según esquema del PNI local	Según esquema del PNI local	Considerar uso en inmunodeficiencia común variable
Hepatitis A	Esquema 2 dosis	Esquema 2 dosis	Esquema 2 dosis	Esquema 2 dosis	Esquema de 2 dosis: 0 y 6 meses
Varicela	No recomendada	No recomendada	2 dosis	2 dosis	Esquema de 2 dosis: 0 y 3 meses a partir de los 12 meses de vida
Virus del papiloma humano	Esquema 2 + 1	Esquema 2 + 1	Esquema 2 + 1	Esquema 2 + 1	Esquema 0, 2 y 6 meses. Formulaciones tetra y nonavalente aprobadas desde los 9 años.
Fiebre amarilla	No recomendada	No recomendada	1 dosis	1 dosis	Considerar dosis de refuerzo en caso de reexposición

PPSV23: vacuna polisacárida 23 valente.

Tabla 8. Vacunas recomendadas en niños con VIH/SIDA.

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Comentarios
BCG	No recomendada	No recomendada	Contraindicada. Considerar según epidemiología regional de tuberculosis.
Hepatitis B	3	Recién nacido, 2 y 6 meses	Independientemente del peso al nacimiento. En caso de madre HBsAg (+), administrar antes de 12 horas de vida junto con IgVHB. Dosis posteriores a la del recién nacido en vacuna pentavalente o hexavalente.
Polio inactivada, difteria, pertussis, tétanos, <i>H influenzae</i> tipo b	4	2, 4, 6 y 18 meses	La formulación hexavalente puede utilizarse hasta los 6 años con 11 meses. La formulación dTpa está aprobada desde los 4 años. Vacuna de polio oral contraindicada. Dos dosis de refuerzo de formulación dTpa a los 4-7 años y a los 10-17 años.
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Vacuna conjugada	4	2, 4, 6 y >12 meses	Se indica dosis a los 6 meses para lograr mayor inmunogenicidad. Adicionar 1 dosis de vacuna polisacárida al cumplir 2 años con refuerzo único 5 años después. En sujetos >2 años, sin vacunas, se recomienda esquema secuencial con una dosis de vacuna conjugada, seguida de PPSV23 2 meses después, y refuerzo único 5 años después.
<i>Neisseria meningitidis</i> Conjugada 4 valente (ACWY) Recombinante serogrupo B	4	2, 4, 6 y 12 meses	De acuerdo a epidemiología regional. La vacuna conjugada tetravalente (ACWY) se indica desde los 2 meses de vida. A los vacunados durante el primer año de vida se les recomienda un refuerzo 3 años después de la última dosis con refuerzos posteriores cada 5 años. La vacuna recombinante contra el serogrupo B (4CmenB) puede ser utilizada desde los 2 meses de vida en esquema similar a la conjugada tetravalente. No está establecida la utilidad de refuerzos cada 5 años.

Inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Comentarios
Sarampión, rubéola, paperas	2	12-15 meses de vida y refuerzo a los 2-7 años	Solo en categoría inmunológica 1 o 2 (LT CD4+ >15% en mayores 6 años) y clínica A o B, idealmente con carga viral de VIH indetectable. En caso de viaje, se puede adelantar la dosis a los 6 meses de vida, aunque debe volver a recibir dosis a los 12-15 meses y el refuerzo posterior.
Hepatitis A	2	0 y 6 meses	Indicada desde los 12 meses de vida con intervalo de 6 meses.
Varicela	2	0 y 3 meses, a partir de los 12 meses de vida	Solo etapa inmunológica 1 o 2 mantenida > 6 meses, categoría clínica A o B y carga viral de VIH indetectable.
Rotavirus	2 o 3	2, 4 (y 6) meses de vida	2 o 3 dosis según la vacuna utilizada en niños sin inmunosupresión severa (etapas 1 y 2). Las 2 formulaciones orales se pueden utilizar desde las 6 semanas de vida, completando el esquema a los 6 meses (monovalente) u 8 meses (pentavalente).
Virus del papiloma humano	3	Esquema 0, 1-2 y 6 meses	A partir de los 9 años. Tres dosis para lograr mayor inmunogenicidad. Recomendada para hombres y mujeres.
Fiebre amarilla	1	A partir de los 9 meses de vida	De acuerdo a epidemiología regional. Residentes de zonas endémicas o viajeros hacia zonas de riesgo. Solo en etapa inmunológica 1 o 2 mantenida > 6 meses, asintomáticos y con carga viral de VIH indetectable.

IgVHB: inmunoglobulina específica anti hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de virus hepatitis B; dTpa: vacuna de toxoides diftérico y tetánico; PPSV23: vacuna polisacárida 23 valente.

i) Vacunas en contactos cercanos y familiares de niños inmunocomprometidos

Todas las personas convivientes de niños inmunocomprometidos deben estar al día con sus inmunizaciones rutinarias y recomendadas, incluyendo tanto las vacunas inactivadas como las vivas atenuadas, con excepción de la vacuna oral antipoliomielítica de virus vivo y la vacuna intranasal contra la influenza. Es particularmente importante que los contactos cercanos de los niños inmunocomprometidos reciban anualmente la vacuna contra la influenza desde los seis meses de vida y la vacuna contra la varicela desde los doce meses de vida. Si el vacunado contra la varicela presenta lesiones cutáneas, se recomienda cubrir las lesiones hasta que se encuentren en etapa de costra y evitar el contacto con los niños inmunocomprometidos hasta que las lesiones desaparezcan.

Conclusiones

Los pacientes inmunocomprometidos tienen un mayor riesgo de contraer infecciones inmunoprevenibles, por lo que debemos mantener sus calendarios de vacunas actualizados y complementados, de manera dinámica y proactiva, cuidando además de vacunar a su entorno con el fin de buscar la protección directa e indirecta de esta población creciente. Es de suma relevancia evitar retrasos en los esquemas de vacunación y ponerlos al día lo antes posible, idealmente cuatro semanas antes de iniciar las terapias inmunosupresoras, así como implementar estrategias centradas en las necesidades de cada individuo con inmunocompromiso, considerando la medición de títulos de anticuerpos inducidos por vacunas o dosis adicionales si corresponde.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse de manera segura, aunque su respuesta inmune pueda ser inadecuada. La recomendación es vacunar y no postergar las dosis a la espera de intervalos sin terapia inmunosupresora. En el caso de las vacunas vivas atenuadas, que habitualmente se contraindican en este grupo de pacientes, cada vez existe más evidencia que favorece su uso, lo que permitirá evaluar su riesgo/beneficio de manera individual, manteniendo como regla general evitarlas en las fases severas de inmunosupresión. Para programar los esquemas de vacunación, se deben considerar los intervalos de dosis, los esquemas acelerados autorizados, la coordinación con los centros de vacunación, las aprobaciones vigentes según cada país y las contraindicaciones. Es relevante educar a los equipos de salud para notificar los reportes de los efectos adversos de manera activa y así proveer una vacunación segura al optimizar los resultados de inmunogenicidad.

Bibliografía

- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 report of the committee on infectious diseases. 31st Ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Immunization and other considerations in immunocompromised children. pp.72-91.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 report of the committee on infectious diseases. 31st Ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Active and passive immunization. pp.547-557.
- Bate J, Borrow R, Chisholm J, et al. Thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with acute lymphoblastic leukaemia: Protective immunity can be achieved on completion of treatment. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1271-1280.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-481.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 UISC phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38:129-143.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1.
- Ceron I, Vizcaya C, Gamba P, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte II: Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB). *Rev Chilena Infectol*. 2019;36(5):616-628.
- Cofré F, Cofré J. Asplenia e hiposplenia en pediatría: Prevención de sepsis bacteriana fulminante. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:66-72.
- Croce E, Hatz C, Jonker EF, et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case. *Vaccine*. 2017;35(9):1216-1226.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(2):593-609.
- Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018;36(24):3541-3554.
- Mellado MJ, Ruiz J, Moreno D, et al. Documento de consenso de la sociedad Española de infectología pediátrica y el comité asesor de vacunas de la asociación Española de pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2012;75(6):413.e1-413.e22.
- Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl2):S71-S82.
- Miller K, Leake K, Sharma T. Advances in vaccinating immunocompromised children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32:145-150.
- Olarte L, Lin PL, Barson WJ, et al. Invasive pneumococcal infections in children following transplantation in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(1):doi: 10.1111/tid.12630.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children [Internet]. Rockville (MD): Office of AIDS Research, National Institutes of Health; 2016; [Consultado el 24 de marzo del 2021]. 409p. Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/oi_guidelines_pediatrics.pdf

Pittet L, Posfay-Barbe K. Immunization in transplantation: Review of the recent literature. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(5):543–548.

Programa Nacional de Inmunizaciones. Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2018 [Consultado el 24 de marzo del 2021]. 106p. Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/MANUAL-VACUNAS-ESPECIALES.pdf>

Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017;14;3(2):e000484.

Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318.

Santolaya ME, Villena R. Vacunas en el inmunocomprometido. En: Manual de vacunas de América Latina. Arístegui J, Ávila ML, Brea J, et al., eds. Edición 2014. Madrid: Havas Life; 2014. pp.523–527.

Shigayeva A, Rudnick W, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: Implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):139-147.

Sicre de Fontbrune F, Arnaud C, Cheminant M, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after withdrawal of immunosuppressive therapy. *J Infect Dis*. 2018;217(3):494-497.

Sousa S, Duarte AC, Cordeiro I, et al. Efficacy and safety of vaccination in pediatric patients with systemic inflammatory rheumatic diseases: A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port*. 2017;42:8–16.

Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):630-642.

Vardanjani HM, Borna H, Ahmadi A. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against invasive pneumococcal disease among children with and those without HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19:685.

Vergara R. Niños y adolescentes asplénicos. En: Manual de vacunas de América Latina. Arístegui J, Ávila ML, Brea J, et al., eds. Edición 2014. Madrid: Havas Life; 2014. pp.536–537.

Villena R, Zubieta M, Hurtado C, et al. Seroconversión frente a primovacuna reforzada contra hepatitis B en niños con cáncer. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(4):236–243.

Villena R. Inmunizaciones en pacientes con artritis idiopática juvenil. *Rev Chil Reumatol*. 2018;34(2):53-65.

World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(24):3408-3410.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033–1048.

VACUNAS EN PACIENTES CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

ALEXANDRA SIERRA GARCÍA
PÍO LÓPEZ

Introducción

Después de 30 años del surgimiento de la epidemia del VIH y más de 37 millones de personas infectadas en el mundo, se destacan varias lecciones aprendidas, como la importancia del diagnóstico oportuno, especialmente en la población infantil, del inicio precoz del tratamiento antirretroviral, de la garantía del acceso a los tratamientos antirretrovíricos y del mantenimiento de la adherencia a largo plazo. Estos factores favorecieron un cambio de paradigma del VIH, pues en 30 años se logró alterar su estado de enfermedad infecciosa fatal a enfermedad infecciosa crónica que, como ocurre con todas las enfermedades crónicas, no solo exige el cuidado continuo del individuo en la progresión o estabilización de la afección, sino también la consideración de todo su entorno biopsicosocial para garantizar su integración adecuada a la sociedad.

Con respecto al VIH infantil, importantes retos permanecen, como la adherencia a un tratamiento antirretroviral, el desarrollo psicosocial del menor bajo el impacto de una enfermedad infecciosa, la prevención de enfermedades infecciosas y no infecciosas relacionadas estrechamente con la infección del VIH y el desarrollo de un sistema inmunológico en el ámbito de inmunodeficiencia adquirida a temprana edad. Este escenario ubica a pediatras e infectólogos pediatras en una labor maratónica de tratamiento versus prevención primaria que deben ir a la par. Aunque estos pacientes mantengan un esquema antirretroviral altamente efectivo y un control inmunológico y clínico, están en mayor riesgo que la población seronegativa para VIH de padecer enfermedades infecciosas, por lo que urge garantizar un esquema vacunal adecuado y adaptado específicamente para su condición. En este capítulo se revisarán las vacunas y las pautas recomendadas para estos pacientes.

Conceptos generales de la vacunación en los niños infectados por el VIH

En general, casi todos los conceptos en los que se fundamenta la inmunización de los pacientes inmunodeprimidos son aplicables a los niños con infección por el VIH, excepto algunos escenarios específicos a los que haremos mención.

Debido a que demostrar la capacidad de una vacuna para prevenir una enfermedad requiere de grupos muy numerosos de personas y períodos de seguimiento muy largos, no es extraño que no se disponga de estudios de eficacia en el caso de la infección por el VIH y que la capacidad protectora de una vacuna en esta población se mida únicamente por parámetros indirectos de protección, que, a su vez, se basan en su capacidad para producir respuestas humorales o celulares adecuadas. En general, el estudio de estos parámetros sucedáneos ha demostrado que la protección proporcionada por las vacunas en los niños y en los adultos infectados por el VIH es menor que la de las personas inmunocompetentes. Ni siquiera se puede asumir que un determinado título de anticuerpos asociado a protección en una persona sana signifique lo mismo para los pacientes con infección por el VIH.

Tenemos que partir del conocimiento de que la mayoría de los niños infectados por el VIH secundario a la transmisión materno infantil (TMI) tiene una capacidad de respuesta inmune humoral y celular relativamente conservada durante los dos primeros años de vida, por lo que se han observado unas tasas de seroconversión aceptables, aunque los niveles de anticuerpos inducidos por casi todas las vacunas sean menores y declinan más rápidamente que en la población general. Por esta razón, la vacunación debe realizarse lo más cercano a los esquemas vacunales establecidos, antes de que la enfermedad comprometa el sistema inmune y afecte la respuesta inmunológica a las vacunas.

En un escenario ideal, se debería verificar la inmunidad posvacunal con la medición periódica de títulos de anticuerpos, como es recomendado por varios grupos de expertos. En el consenso sobre vacunación de niños con VIH del grupo europeo de expertos, se recomienda hacer la medición alrededor de los cuatro a seis años de vida, cuando ya han sido aplicadas las dosis de refuerzo —contempladas a los cinco años en el PAI de Colombia— y, posteriormente, entre los nueve y once años y a los catorce y dieciséis para verificar la persistencia o ausencia de inmunidad específica a través de los años y poder tomar decisiones sobre revacunación en aquellos casos en los que los marcadores serológicos se encuentren por debajo de los niveles protectores.

El advenimiento del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (HAART, por la sigla en inglés de *highly active antiretroviral therapy*) en pediatría, optimizó el control sobre la enfermedad desde el punto de vista clínico e inmunológico al disminuir la replicación viral, efecto que se vió reflejado en la mejor respuesta inmunológica a las vacunas. No obstante, debemos considerar que su inmunogenicidad es menor y menos duradera que la efectuada en los niños sanos. En general, porcentajes altos de linfocitos CD4 y de linfocitos CD4 *naïve* (CD4+CD45RA+), sumados a una carga viral baja, se asocian con mejores respuestas a las vacunas, aunque estos datos fluctúan

Tabla 1. Puntos de corte serológicos sugeridos como protectores inmunitariamente tras la vacunación.

Antígenos	Puntos de corte
Tétanos	>0,1 UI/mL
Difteria	>0,1 UI/mL
Sarampión	>120 mUI/mL
Rubéola	>10–15 UI/mL
Ac antiHBs	>10 UI/l o mUI/mL títulos protectores
Meningococo C (actividad bactericida del suero)	>1:8
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	>0,15–1 µg/mL
Neumococo (serotipo específico)	≥0,35 µg/mL

entre estudios debido a variables como la edad del paciente al inicio de la terapia HAART, que, además, está marcando la pauta de supervivencia en los últimos años.

Las respuestas inmunológicas varían de acuerdo al tipo de vacunas. En términos generales, la literatura muestra una variabilidad de conversión de anticuerpos protectores posvacunación desde el 50 % hasta el 100 % con referencia a las vacunas inactivadas. Sin embargo, se ha observado que los títulos de anticuerpos vacunales disminuyen más rápidamente en el tiempo, explicándose posiblemente por la disminución de la vida media de las células plasmáticas. En cuanto a la respuesta a las vacunas de virus vivos atenuados en los niños que reciben HAART —que se ha estudiado principalmente en la vacuna triple viral y la vacuna antivariolosa—, no es muy diferente a la de las vacunas inactivadas, con tasas que oscilan entre un 30 % y un 100 %. Todo lo anterior sugiere que la revacunación después de iniciar la HAART puede ser útil para aumentar la protección en algunos niños, especialmente en aquellos que han atravesado por períodos notables de depleción de CD4 o demoras en el inicio de la terapia antirretroviral.

Se desconoce cuál es el momento óptimo para iniciar la revacunación, pero las recomendaciones coinciden en que se debe aguardar la normalización de CD4 después de iniciado el tratamiento HAART (entre cuatro y seis meses después de su inicio) y la consecución de la supresión de la carga viral.

Pautas de vacunación en pacientes VIH positivos

Las vacunas inactivadas de cualquier tipo son seguras y su administración está indicada en los niños infectados por el VIH siguiendo las recomendaciones de los planes ampliados de inmunización (PAI). Las vacunas vivas, como la triple viral, la antivaricelosa y la vacuna contra la fiebre amarilla, pueden administrarse si el porcentaje de linfocitos CD4 se mantiene $\geq 15\%$ durante al menos seis meses. Si no se dispone del porcentaje, la vacunación puede basarse en el número absoluto de linfocitos CD4 según grupos etarios. Los parámetros sugeridos son: superior a $750/\text{mm}^3$ en los niños menores de doce meses; superior a $500/\text{mm}^3$ en aquellos entre uno y cinco años; y superior a $200/\text{mm}^3$ en los mayores de cinco años. A continuación se describen las recomendaciones específicas para las diferentes vacunas:

BCG

Los niños con infección por el VIH que reciben la vacuna BCG al nacimiento, cuando están asintomáticos y sin diagnóstico, tienen riesgo de desarrollar enfermedad local o diseminada. Este riesgo se ha estimado entre 400 y 1.300 casos por 100.000 dosis de BCG. Por esta razón, la vacuna antituberculosa está contraindicada en los pacientes con infección por VIH en los países de baja prevalencia de tuberculosis. El escenario es diferente en los países económicamente desfavorecidos o incluso en aquellos en vía de desarrollo, donde coexisten tasas altas de infección por VIH y tuberculosis y la BCG debe ser administrada de forma rutinaria al nacimiento. La OMS ha establecido las siguientes recomendaciones para estos países:

1. Los niños nacidos de madres en quienes se desconoce el estado serológico con respecto a la infección por el VIH deberían recibir la BCG al nacimiento, pues los beneficios exceden los potenciales riesgos.
2. Los recién nacidos de madres con infección por el VIH, en quienes se desconoce si están infectados y que están totalmente asintomáticos, deberían recibir la BCG al nacimiento, analizando cuidadosamente los factores epidemiológicos locales, pues los beneficios habitualmente exceden el riesgo.
3. Los recién nacidos infectados por el VIH no deberían recibir la BCG.
4. Los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH, en quienes se desconoce si están infectados, pero que tienen síntomas compatibles con la infección por el VIH, no deberían ser inmunizados, pues los riesgos de la vacunación exceden sus beneficios.

Recomendación

La premisa para la vacunación con BCG es su contraindicación en nuestro medio en los pacientes con infección por el VIH, independientemente de su grado de inmunosupresión.

Hepatitis B

Los pacientes con VIH y coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad rápidamente progresiva que la población general. En los lactantes, el riesgo de cronicidad puede alcanzar hasta el 90 %, lo que convierte a la inmunización contra la hepatitis B en una acción prioritaria de prevención aunque las tasas de seroconversión tras la vacuna de la hepatitis B tiendan a ser más bajas que las de la población general, y solo entre un 25 % y un 50 % de los niños alcancen títulos protectores de anticuerpos.

En la Clínica Pediátrica de VIH/sida de Cali, Colombia, se realizó un estudio de prevalencia para el VHB en niños con diagnóstico de infección por el VIH menores de dieciocho años en el año 2010. El objetivo era determinar la presencia de seroprotección contra el VHB, definida como títulos cuantitativos de anticuerpos para antígeno de superficie (anti-HBsAg) mayores de 10 UI/L, luego de tres dosis de vacunación. Se observó que la seroprotección para el VHB en los niños con VIH incluidos en el estudio fue baja, de solo el 35,3 %. Por consiguiente, hacer seguimiento de los estados de seroprotección con métodos cuantitativos de anticuerpos en los pacientes con VIH es esencial para poder establecer si se requiere revacunación en los pacientes con seroconversión baja.

Recomendación

Seguir el esquema de los PAI mientras se hace seguimiento de la medición de los títulos de anticuerpos posvacunales de uno a dos meses después de la última dosis de la vacuna. Si los niveles protectores no se alcanzan (≥ 10 mUI/mL), la recomendación es administrar una segunda serie de tres dosis con una nueva medición de anticuerpos para verificar si se ha alcanzado la protección esperada. Se ha descrito una seroconversión de hasta el 70 % con este esquema de revacunación.

A continuación se resumen las recomendaciones con respecto a la profilaxis del recién nacido frente a la hepatitis B:

- Si el recién nacido pesa menos de 2.000 gramos y la madre es Ag-HBs positiva o se desconoce su estado, el recién nacido deberá recibir una dosis de la vacuna frente a la hepatitis B más una dosis de 0,5 mL de gammaglobulina hiperinmune frente a la hepatitis B (IGHB) en las primeras seis horas después de su nacimiento. Posteriormente, se debe aplicar el esquema de inmunización del calendario de vacunación sin contar la dosis de vacuna administrada al nacimiento.
- Si el peso del recién nacido es ≥ 2.000 gramos, solo se administra la vacuna con la IGHB en las primeras doce horas después del nacimiento si la madre es Ag-HBs positiva y después se continúa con el calendario de vacunación, considerando válida esta dosis inicial y teniendo en cuenta que la dosis final no debe ser administrada antes de las 24 semanas de vida.
- En los recién nacidos de madres con Ag-HBs+, se recomienda determinar Ag-HBs y anti-HBs una vez completada la vacunación, entre los nueve y los dieciocho meses.

Difteria, tétanos y tosferina

La vacunación con las vacunas DTPa y Tdap está indicada en los niños con infección por el VIH siguiendo las pautas de los PAI. Esto incluye una dosis de Tdap entre los once y doce años y la revacunación con Td cada diez años. Las respuestas a los toxoides diftérico y tetánico están disminuidas en los niños con infección por el VIH, llegando en algunos estudios a observarse ausencia de anticuerpos protectores en hasta un 75 % de los vacunados a pesar de la vacunación correcta. Los datos sobre inmunogenicidad de la vacuna contra la tosferina en los niños con infección por el VIH también sugieren una respuesta menor que en la población general a pesar de la administración de dosis de refuerzo.

***Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)**

El Hib es un patógeno común en la infancia. Con el advenimiento de la vacuna contra Hib, se logró disminuir marcadamente la meningitis por este germen tanto en los niños con factores de riesgo como en aquellos sin ellos. Los pacientes con VIH tienen un riesgo mayor de infecciones invasoras, por lo que la cobertura vacunal de Hib es muy importante, aunque el riesgo de padecer meningitis por Hib en los niños infectados por el VIH es solo ligeramente superior al de los no infectados. La incidencia de bacteriemia por Hib en la era de la HAART ha disminuido de forma considerable en comparación con la era anterior. Como sucede con la mayoría de las vacunas, la inmunogenicidad de las vacunas conjugadas frente a Hib es menor en los niños infectados por el VIH.

Recomendación

Lo recomendado es seguir el esquema del PAI con respecto a la vacuna contra Hib con las vacunas conjugadas. Se recomienda una dosis de la vacuna conjugada en los mayores de cinco años no vacunados o con vacunación incompleta.

Poliomielitis

La recomendación respecto a la vacunación contra el virus de la polio es muy específica en la preferencia del uso de la vacuna inactivada (IM) frente al de la vacuna oral. Aunque se ha demostrado a través de diversos estudios que los pacientes con VIH vacunados con la vacuna oral obtienen títulos protectores frente a los tres serotipos, su uso se desaconseja debido a los riesgos asociados a las vacunas de virus vivos para los pacientes con VIH. Adicionalmente, su efecto rebaño podría exponer a los familiares convivientes al virus de la polio, representando otro riesgo, pues se asume que al menos uno de los padres convivientes con el menor tiene VIH puesto que más del 95 % de los casos de VIH pediátrico es originado por transmisión materno fetal.

Neumococo

Entre las bacterias capsuladas, el neumococo es la principal causa de bacteriemia en los niños con infección por el VIH. Además, produce otras infecciones invasivas, como neumonía bacteriémica, empiema pleural, artritis y osteomielitis, entre otras, o no invasivas, como neumonía, otitis media aguda (OMA) y sinusitis. Los pacientes con infección por el VIH tienen una disminución de la capacidad opsonica mediada por la IgG específica frente al neumococo. Esta disminución es más prominente con cargas virales altas o con un número bajo de linfocitos CD4+. Esta alteración es responsable de la mayor incidencia de infecciones invasoras y neumonías neumocócicas.

En un estudio de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) llevado a cabo recientemente en el Reino Unido, se observó que los niños infectados por el VIH tenían, respecto a los niños sanos, dieciséis veces más probabilidad de sufrir una hospitalización por una ENI, que aumentaba a más de 180 veces si se analizaban solo los niños sin HAART. Por otra parte, las tasas de resistencias de neumococo a los antibióticos son mayores en los pacientes infectados por el VIH que en la población general. Aunque las infecciones invasivas por neumococo han disminuido en más de un 80 % gracias al empleo generalizado de la HAART, esta bacteria sigue siendo uno de los patógenos más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH, así como sigue siéndolo para la población infantil general. Un estudio conducido en la era prevacunal para neumococo entre el 2003 y 2008 en Suráfrica, donde el impacto de infección por el VIH es muy alto, reveló que el 70 % de las enfermedades invasivas por neumococo en adultos y niños mayores fue causado por serotipos incluidos en la PCV13 y 85 % por serotipos incluidos en la PPSV23. La incidencia de ENI en personas infectadas por el VIH fue 43 veces mayor que la de las personas no infectadas por el VIH (52 por 100.000 vs. 1 por 100.000), lo que demuestra la importancia de esta vacuna en este grupo poblacional. Por otro lado, la inmunización con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) en niños de una población con alta prevalencia de infección por el VIH no solo produjo una reducción del 50 % en las tasas de colonización por los serotipos vacunales en los niños vacunados, sino también en adolescentes y adultos, lo que demostró que genera inmunidad de grupo en poblaciones con alta prevalencia de infección por el VIH.

La inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas conjugadas, aunque menor que en los pacientes sanos, es aceptable y entre el 76-96 % de los niños con infección por el VIH vacunados alcanzan concentraciones $\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, dependiendo de los diferentes serotipos. Los factores que predicen una buena respuesta inmune son un recuento alto de linfocitos T CD4+, una carga viral baja y un tiempo prolongado de HAART. En cuanto a las vacunas neumocócicas conjugadas de 10 y 13 serotipos, estudios recientes en niños infectados por el VIH reportan una buena respuesta para casi todos los serotipos incluidos en las vacunas, sobre todo en aquellos con la carga viral suprimida, que sugiere un control de la infección asociado a un tratamiento regular con HAART.

Recomendación

Los pacientes infectados por el VIH deben vacunarse frente al neumococo con pautas mixtas que incluyen las vacunas de 10 o 13 serotipos según disponibilidad, utilizando siempre esquemas 3+1 y la vacuna polisacárida (PPSV23), separadas por mínimo ocho semanas, especialmente para la de 13 serotipos. Estas recomendaciones también incluyen la vacunación de los niños de seis a diecisiete años sin antecedentes de vacunación, en quienes se debe administrar una dosis de vacuna conjugada, idealmente de 13 serotipos, seguida de una dosis de PPSV23 con ocho semanas de diferencia y nueva dosis de PPSV23 a los cinco años de la primera dosis.

Rotavirus

Las vacunas contra el rotavirus parecen ser inmunogénicas y seguras en los niños con infección por el VIH clínicamente estables, aunque los datos son limitados. La frecuencia de efectos secundarios tras la inmunización con esta vacuna es similar en los niños con infección por el VIH asintomáticos y en los niños no infectados.

Recomendación

La vacunación contra el rotavirus se aconseja en los niños con infección por el VIH sin inmunodepresión grave (≥ 15 % de linfocitos CD4 en menores de cinco años y ≥ 15 % de linfocitos CD4 y ≥ 200 linfocitos CD4/mm³ en los mayores de esta edad).

Influenza estacional

Es bien sabido que la gravedad de la infección por influenza en las personas con algún tipo de inmunodeficiencia, como el VIH, es mayor que en la población general. Los estudios realizados antes del uso rutinario de la HAART sugirieron que las personas con VIH tienen un mayor riesgo de hospitalizaciones relacionadas con afecciones cardíacas o pulmonares durante la temporada de influenza, sumado a un mayor riesgo de muertes vinculadas con la infección. Otros estudios han indicado que los síntomas de la influenza podrán durar más tiempo y el riesgo de desarrollar complicaciones por la enfermedad es mayor en el caso de algunas personas con VIH, además, se han descrito más complicaciones de tipo bacteriano (sobreinfección) después de un episodio de influenza.

La vacuna contra la influenza inactivada ha demostrado producir una respuesta inmunitaria contra el virus de la influenza en ciertas personas infectadas con VIH, no obstante, como es el caso de otras vacunas, la respuesta a la vacuna puede estar disminuida y se relaciona con el grado de inmunosupresión. La vacunación es más efectiva entre las personas con recuentos de CD4 superiores a 100 células/ μ L y carga viral para VIH inferior a 30.000 copias/mL. En los pacientes con enfermedad avanzada y bajo recuento de células CD4, la vacuna inactivada puede no producir anticuerpos protectores y una segunda dosis no ha demostrado mejorar la inmunogenicidad.

Recomendación

La vacunación antigripal con las vacunas inactivadas se recomienda para todos los niños infectados por el VIH mayores de seis meses, independientemente del grado de inmunosupresión. Si el paciente es menor de un año, se sigue la misma recomendación de aplicar dos dosis administradas con un intervalo mínimo de cuatro semanas. Todas las personas que conviven en el mismo domicilio del paciente con VIH también deben ser vacunadas cada año contra la influenza para así intentar disminuir los contactos estrechos. Las contraindicaciones para el uso de la vacuna inactivada contra la influenza en las personas con VIH/sida son las mismas que para las personas sin VIH/sida y se describen a continuación.

- La vacuna contra la influenza no está aprobada para el grupo etario de niños menores de seis meses de vida.
- A las personas con alguna alergia grave que ponga en riesgo sus vidas, se les debe aconsejar no recibir la vacuna si han tenido una reacción alérgica luego de recibir una dosis de la vacuna contra la influenza o a cualquiera de sus componentes, incluidos los antibióticos, la gelatina o el huevo. La mayoría de los tipos de vacunas contra la influenza contienen una pequeña cantidad de proteína del huevo.
- La administración de la vacuna en personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré debe ser analizada de forma individual.

Algunos estudios en países subdesarrollados han demostrado que la letalidad del sarampión en los niños con infección por el VIH es mayor que en los no infectados, reflejado especialmente con la neumonía. Los niños infectados con VIH producen niveles de anticuerpos más bajos que los niños sanos tras la vacunación frente al sarampión y un menor porcentaje de ellos alcanza títulos protectores (entre un 17 % y un 100 %, con una media del 60 %). La magnitud de la respuesta se relaciona inversamente con el grado de inmunosupresión. La experiencia en África ha demostrado que, a pesar de los fallos vacunales causados por la ausente o disminuida producción de anticuerpos, es posible reducir el número de casos de sarampión en regiones con alta prevalencia de VIH si se mantienen tasas altas de vacunación.

Recomendación

La vacunación contra sarampión, rubéola y parotiditis está recomendada en los niños infectados por el VIH a partir de los doce meses de edad, siempre y cuando el porcentaje de linfocitos T CD4 sea igual o mayor del 15 % en los menores de cinco años. En los mayores de esta edad, se requiere que el conteo absoluto de linfocitos T CD4+ sea mayor que 200/mm³ durante, al menos, seis meses seguidos cuando se decida administrar la vacuna triple viral. El uso de la vacuna triple viral según las pautas del estado inmunológico del paciente frente al VIH hace que la vacunación

sea más segura. La pauta consiste en dos dosis, la primera a los doce meses y la segunda a los dos o tres años, aunque la segunda dosis puede administrarse un mes después de la primera si la situación epidemiológica lo amerita.

Varicela

Aunque la varicela no parece tener un riesgo alto de diseminación visceral en los niños con infección por el VIH bien controlados, son frecuentes las recurrencias en forma de varicela y, sobre todo, de zóster. En un estudio realizado en el Reino Unido, se observó que estos niños tienen catorce veces más probabilidad de infectarse por varicela que los niños sanos y que este riesgo se cuadruplica si el paciente no está recibiendo HAART. La aparición de herpes zóster se relaciona de manera inversa con el número de linfocitos CD4 en el momento de la primoinfección por el virus varicela-zóster: alrededor de un 70 % a un 80 % de los niños que tienen menos del 15 % de linfocitos CD4 (inmunodepresión grave) en el momento de contraer varicela tendrán algún episodio temprano de zóster en los tres años siguientes. La vacuna frente a la varicela de virus vivos atenuados ha demostrado una buena inmunogenicidad, tanto humoral como celular, en los niños con infección por el VIH.

Recomendación

La vacunación contra la varicela se recomienda en todos los niños con infección por VIH que no tengan inmunodepresión grave (porcentaje de linfocitos CD4+ ≥ 15 % en los menores de cinco años y un porcentaje de linfocitos CD4 ≥ 15 % y de $\geq 200/\text{mm}^3$ en los mayores de esta edad) durante, al menos, seis meses seguidos cuando se decida vacunar contra la varicela. Se deben administrar dos dosis, la primera a los doce meses de edad y la segunda a los dos o tres años. La segunda dosis debe adelantarse o incluso puede administrarse con un intervalo mínimo de doce semanas desde la primera dosis en caso de brotes o posible exposición a la enfermedad. En los niños mayores de dos o tres años que no han sido vacunados, se administran dos dosis de la vacuna separadas por un intervalo mínimo de ocho semanas.

Hepatitis A

No hay muchos estudios sobre la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis A en los pacientes con infección por el VIH, pero la información disponible demuestra que el título de anticuerpos obtenido tras la vacunación es menor que el de la población general y que dichos títulos disminuyen de manera progresiva y rápida.

Recomendación

La vacunación frente a la hepatitis A se recomienda en todos los niños con infección por el VIH, sobre todo si presentan coinfección con el virus de la hepatitis B o C

o si tienen riesgo significativo de exposición al virus de la hepatitis A debido a condiciones de hacinamiento, privación de servicios sanitarios o asistencia regular a guarderías. Se administra a partir de los doce meses, con dos dosis separadas por, al menos, seis meses. Por ahora el PAI de Colombia contempla una dosis de hepatitis A, pero en estos pacientes con factores de riesgo trascendentales, se debe completar el esquema de dos dosis para asegurar al máximo la mayor inmunogenicidad posible.

Fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada en los pacientes con inmunodepresión grave por ser una vacuna de virus vivos atenuados. La seguridad de esta vacuna en pacientes con infección por el VIH ha sido estudiada en algunas series de pacientes y en casos aislados, con resultados que sugieren que podría ser segura. En las campañas de vacunación masiva contra la fiebre amarilla promovidas por la OMS entre 2007 y 2010 en algunos países de África Central y África Occidental con altas tasas de infección por el VIH, en las que se vacunó un total de 50 millones de personas, solo se registraron unos pocos casos de efectos adversos tras la inmunización. Por tanto, la vacunación en masa cuando está indicada no parece plantear ningún problema en estos países con mayores tasas de fiebre amarilla y VIH. La inmunogenicidad de la vacuna en niños con infección por el VIH es pobre, con evidencias de respuesta adecuada en solo un 17 %. Sin embargo, en los adultos sin inmunodepresión grave es buena.

Recomendación

La vacunación en los pacientes con infección por el VIH debe ser una decisión individualizada, teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos.

Virus del papiloma humano (VPH)

Los pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo de contraer la infección por VPH y de desarrollar lesiones preneoplásicas y cancerosas. Los estudios han demostrado una buena inmunogenicidad y seguridad de la vacuna tetravalente contra el VPH en los niños y niñas a partir de los nueve años. Un estudio realizado por el Grupo de Ensayos Clínicos sobre el sida (ACTG) para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna cuadrivalente contra el VPH entre mujeres de trece a 45 años seronegativas para los tipos de VPH incluidos en la vacuna arrojó tasas de seroconversión superiores al 75 % en los cuatro tipos de VPH. Este ensayo estratificó a las mujeres en tres grupos dependiendo del recuento de células CD4 de entrada: quienes tenían un recuento de CD4 ≤ 200 células/ μ l, aquellas con recuento inferior de 200 hasta ≤ 350 células/ μ l y aquellas con más de 350 células/ μ l. Las proporciones de seroconversión fueron más altas entre las mujeres con un recuento de células CD4 basales mayores que 200 células/ μ l en

comparación con quienes tenían ≤ 200 células/ μL , estadísticas que son consistentes con las observaciones de estudios de inmunogenicidad de otras vacunas. También se observó que las mujeres con recuentos de CD4 ≤ 200 células/ μL y las mujeres con carga de ARN del VIH inferior que 400 copias/mL al inicio del estudio tuvieron mejores proporciones de seroconversión para los tipos del VPH 11, 16 y 18 en comparación con las mujeres con cargas virales ≥ 400 copias.

La vacuna contra el VPH de nueve tipos aún no está disponible en nuestra región, pero ya está aprobada por la FDA y EMA, por lo que próximamente formará parte del arsenal preventivo frente a este virus. Las guías recientes de los CDC recomiendan esta vacuna para su administración en niños y niñas a partir de los nueve años.

Recomendación

La vacunación contra el VPH se recomienda en todas las niñas y adolescentes con infección por el VIH, con una posología de dos dosis (cero y seis meses) a partir de los nueve años.

Meningococo

Los estudios sobre la incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva en niños con infección por el VIH son muy escasos, pero el riesgo parece ser más alto que en la población general, aunque es pertinente precisar que es mucho más bajo que el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. Existen muy pocos datos sobre la inmunogenicidad de la vacuna conjugada frente al meningococo, pero la información disponible demuestra que es menor que en la población general, como ocurre con otras vacunas. La respuesta es más pobre en los pacientes con inmunodeficiencia severa (recuento de linfocitos T CD4 inferior al 15 %) o en aquellos que tienen una infección por el VIH no controlada (carga viral de más 10.000 copias/mL).

Recomendación

La inmunización contra el meningococo con las vacunas conjugadas se recomienda bajo los mismos parámetros indicados para los niños con otros factores de riesgo. Actualmente, en nuestra región no están incluidas las vacunas tetravalentes para meningococo en los PAI, pero en estos pacientes sigue siendo una recomendación, ya que se consideran pacientes con factor de riesgo adicional por la inmunodeficiencia. Es importante recordar que actualmente no está disponible la vacuna contra el meningococo del grupo B, pero que cuando se disponga de ella en la región, se añadiría a la recomendación de aplicación en este grupo de pacientes debido al aumento de casos producidos por el serogrupo B. No existe experiencia aún con ninguna de las dos vacunas frente al meningococo B (Bexsero® y Trumenba®) en pacientes con infección por el VIH, pero ante los factores de riesgo asociados a la inmunodeficiencia y la prevalencia de este serogrupo en los casos en la región según la epidemiología reciente, se aconseja su aplicación tan pronto como la vacuna esté disponible.

Recomendaciones para tener en cuenta

Si el paciente inició su esquema de vacunación durante fases de inmunodepresión grave, se desconoce cuál es el momento óptimo para iniciar la revacunación, aunque la mayoría de recomendaciones coinciden en que es recomendable llevarla a cabo cuando se haya conseguido la supresión de la carga viral y a los seis meses de la normalización de las cifras de linfocitos CD4 según la edad del niño para permitir que la función inmune de estas células se recupere. Tampoco se sabe cuál es el esquema de vacunación óptimo y si es suficiente con administrar dosis de refuerzo de las vacunas que el niño ha recibido antes de la HAART o revacunar al niño completamente de acuerdo con su edad. En cualquier caso, ni siquiera la revacunación asegura la protección a largo plazo, por lo que se recomienda monitorear los niveles de anticuerpos periódicamente y administrar dosis de refuerzo si son requeridas.

Bibliografía

Abzug MJ, Qin M, Levin MJ, et al; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2012;206(4):512-522.

Abzug MJ, Song LY, Fenton T, et al; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 Protocol Team. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2007;120(5):e1190-e1202.

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook. Vaccination for special risk groups. Vaccination for people who are immunocompromised [Internet]. Canberra: Australian Government Department of Health. People with HIV; [Consultado el 24 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised>

Canada.ca. Health. Healthy living. Vaccines and immunization [Internet]. Toronto: Government of Canada. Canadian immunization guidelines: Part 3 - Vaccination of specific populations; [Consultado el 24 de marzo del 2021]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php#a4>

Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(25):521-524.

Chamla D, Luo C, Adjorlolo-Johnson G, et al. Integration of HIV infant testing into immunization programmes: A systematic review. *Paediatr Int Child Health*. 2015;35(4):298-304.

Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, et al; grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(6):413.e1-413.e22.

World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(21):186-196.

CAPÍTULO 19

VACUNACIÓN DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO

ANA CRISTINA MARIÑO DREWS

Más del 10 % de los niños a nivel mundial nace prematuramente, con una tasa que está en alza. Los prematuros extremos (menores de 33 semanas de edad gestacional) representan el 20 % de todos los prematuros. Es habitual que un prematuro cumpla dos meses de vida ingresado en unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricas (UCIN o UCIP) y que los recién nacidos prematuros (RNP) menores de 37 semanas de gestación y los pequeños para edad gestacional (PEG) menores de 2.000 gramos tengan un riesgo aumentado de hospitalización y de muerte por enfermedades inmunoprevenibles. Los bebés prematuros deberían recibir todas las vacunas infantiles de rutina recomendadas en la misma edad cronológica que los recién nacidos a término (RNT), solo con algunas excepciones. La edad gestacional y el peso al nacer no son factores limitantes para decidir que un RNP clínicamente estable sea vacunado de acuerdo con el calendario.

Comparados con los RNT, los recién nacidos pretérmino (RNPT) y de bajo peso están en mayor riesgo de contraer infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. Un estudio realizado por Shinefield et al. mostró un cociente de riesgo (RR, por su sigla en inglés) de 2,6 y 9,1 de enfermedad neumocócica invasiva para los RN de bajo peso y RNPT de menos de 32 semanas, respectivamente. En el caso de *Bordetella pertussis*, los RNPT y los de muy bajo peso tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad con más complicaciones e ingresos a UCIP e intubación orotraqueal. Los prematuros y los PEG de menos de 2.500 gramos también tienen un mayor riesgo de infección y hospitalización por rotavirus comparados con los RN a término y el mayor impacto se estima en aquellos con un peso menor de 1.500 gramos (RR 4,1). En este grupo de neonatos, también existe mayor riesgo de infecciones y complicaciones por el virus de la influenza.

Respuesta inmune en los prematuros e inmunogenicidad de las vacunas

El desarrollo de la inmunidad innata y de la adquirida, así como de la integridad de las barreras cutáneo-mucosas, que va en paralelo a la edad gestacional y a la exposición a antígenos, es inmaduro en todo recién nacido, siendo mayor en los RNPT que en los RNT. La mayor susceptibilidad a infecciones se debe entonces a varios mecanismos que incluyen defectos en las barreras externas y en la inmunidad innata y adaptativa. La respuesta inmune en el prematuro es inmadura tanto para células B como para células T, incluyendo una interacción subóptima de las células T presentadoras de antígeno moderada por interleucina 2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Esto es más pronunciado a menor edad gestacional, dando como resultado una inmunodeficiencia fisiológica.

Además, diversos estudios demuestran que la actividad de las células dendríticas y los monocitos de los RNPT es menos eficaz a la hora de reconocer y procesar antígenos que la de los RNT, siendo esta menos eficaz que la de los lactantes de más edad. Este conjunto de elementos hace que el prematuro tenga un riesgo incrementado de contraer enfermedades prevenibles por vacunas (EPV) y de generar una respuesta inmunológica disminuida a algunas vacunas.

Los prematuros tienen concentraciones séricas de anticuerpos inferiores a los RNT debido a que el transporte desde la madre al feto por vía transplacentaria ocurre principalmente en los últimos dos meses de gestación. El traspaso de anticuerpos es un mecanismo activo que se relaciona a la configuración de las moléculas, limitándose a las inmunoglobulinas de tipo IgG; su paso se inicia hacia las diecisiete semanas de gestación y solo alcanza una concentración sérica similar a la materna después de las 34 semanas de edad gestacional. Así, la concentración sérica de IgG al nacimiento se correlaciona directamente con las semanas de gestación, alcanzando hasta el doble de los valores en los neonatos a término.

Aunque esto explica en parte una mayor susceptibilidad a las infecciones, podría conferir ventaja en respuesta a las vacunas porque no hay interferencia con los anticuerpos maternos. Si bien los estudios han mostrado menores respuestas inmunológicas a varias vacunas administradas a los neonatos con peso al nacer de menos de 1.500 gramos y de edad gestacional menor que 28 semanas, probablemente debido a una respuesta de linfocitos Th1 reducida y un desequilibrio Th1/Th2, la mayoría de los bebés prematuros, incluidos los bebés que reciben dexametasona por enfermedad pulmonar crónica, producen una inmunidad inducida por las vacunas que es similar en intensidad y perdurabilidad a la de los RNT de la misma edad cronológica y que se considera adecuada y suficiente para generar protección para prevenir enfermedad. La maduración postnatal del sistema inmune empieza con la exposición a antígenos ambientales sin diferencias entre los RNPT y los RNT. Datos recientes esclarecen que la exposición prematura a los antígenos puede acelerar el desarrollo de receptores antigénicos de las células B. Esto significa que los RNPT podrían alcanzar una gama de anticuerpos más amplia en el momento que alcancen la edad cronológica de dos meses en comparación con los RNT.

Adherencia a la vacunación del prematuro

En varios estudios se ha reportado una demora importante en el inicio de los esquemas de vacunación de los prematuros y RN de bajo peso. En la mayoría de los casos, el retraso en los esquemas persiste hasta los 24 meses. En ocasiones este retraso se explica por complicaciones inherentes a la edad gestacional, como patologías crónicas o infecciones, o al hecho de que un alto porcentaje de los prematuros de muy bajo peso aún está hospitalizado a los dos meses, lo que contribuye al desconocimiento sobre la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas en esta población.

Varios estudios han determinado que los retrasos en la indicación de las vacunas rutinarias causados por la persistencia de síntomas de enfermedades crónicas con frecuencia no son justificables y que cumplir los dos meses de vida en hospitalización facilita el inicio del programa de vacunación en la misma unidad neonatal donde el niño se encuentra hospitalizado, sin importar su edad gestacional o su peso al nacer. Es necesario promover los programas de vacunación desde las unidades neonatales y asegurar un seguimiento posterior riguroso para que todos los niños finalicen su calendario. Esta estrategia se asocia con importantes mejoras de las coberturas.

Aspectos prácticos en la vacunación del prematuro

Todas las vacunas requeridas a los dos meses pueden ser administradas simultáneamente a los prematuros o recién nacidos de bajo peso al nacer, excepto por las vacunas vivas atenuadas que tienen consideraciones especiales y cuya aplicación usualmente debe ser diferida hasta la salida del hospital. Los programas de vacunación del prematuro deben enfocarse en la importancia de la edad cronológica como el parámetro que guía el inicio del esquema de vacunación, junto con la condición clínica, pues el RNPT debe estar clínicamente estable (Tabla 1).

Tabla 1.

Recién nacido prematuro clínicamente estable
• Fase de crecimiento sostenido • No necesita ventilación mecánica • No necesita tratamiento para infección grave • No tiene alteraciones agudas significativas (metabólicas, renales, neurológicas, cardiovasculares o respiratorias)

Adaptado de: American Academy of Pediatrics. Red Book, 2018. pp109-112.

- **Dosis:** un factor relevante que a veces causa de confusión es la dosis unitaria (o carga antigénica) de cada vacuna, que debe ser siempre igual a la empleada en un RNT. No hay fundamento para usar una dosis reducida o fraccionada y esta práctica puede tener como consecuencia una respuesta inmune inadecuada.
- **Sitio de administración:** los prematuros tienen una cantidad reducida de tejido celular subcutáneo, por lo que, en sus primeros seis meses de vida, las vacunas intramusculares (DTP, DTP-Hib, VHB) deben ser inyectadas en la cara anterolateral del muslo, donde existe mayor cantidad de masa muscular. Asimismo, deben usarse agujas más cortas que las utilizadas en otros niños.
- **Intervalo:** entre una y otra dosis del mismo antígeno deben pasar, al igual que con el resto de los niños, entre seis y ocho semanas.
- **Coadministración:** una limitante en el uso de las vacunas inyectables en prematuros es el sitio anatómico para su administración. Cuando sea difícil administrar tres o cuatro vacunas simultáneamente debido al número limitado de sitios para aplicar la inyección, las vacunas recomendadas a los dos meses de edad pueden ser administradas a tiempos diferentes. Debido a que las vacunas parenterales recomendadas son inactivadas, cualquier intervalo entre dosis de vacunas individuales es aceptable. Sin embargo, para prevenir las reacciones locales superpuestas, es razonable ofrecer intervalos de dos semanas.
- Una de las ventajas de las vacunas combinadas de varios componentes, como las hexacombinadas o hexavalentes, es la minimización del **número de inyecciones**. Los recién nacidos ingresados en UCIN están expuestos a múltiples procedimientos que generan estímulos dolorosos y que desencadenan respuestas fisiológicas y comportamentales. Suficiente evidencia respalda que el recién nacido siente dolor y que la exposición repetida a estímulos dolorosos en el RNPT trae consecuencias con relación al procesamiento del dolor a nivel central y a la alteración del equilibrio entre muerte y supervivencia neuronal por la excitación neuronal, así como disminución de la mielinización y afección funcional del sistema límbico, generando consecuencias tanto cognitivas como somatosensoriales. La Academia Americana de Pediatría y la OMS, entre otras, recomiendan que se debe reducir el número de procedimientos invasivos y usar medidas no farmacológicas y farmacológicas para aminorar los efectos causados por la exposición constante al dolor.

Tabla 2. Otros beneficios del uso de las vacunas combinadas.

Beneficios del uso de vacunas combinadas
• Disminuye la reactogenicidad por la administración de los antígenos • Reduce el número de inyecciones y de exposiciones al dolor • Aminora la preocupación para los padres y el personal de salud • Minimiza los números de visitas • Mejora la logística en términos de tiempo • Simplifica el esquema • Aumenta la aceptación • Aumenta las coberturas

Seguridad de la vacunación

El riesgo de eventos adversos no puede predecirse por la edad gestacional o el peso al nacer, sino por las condiciones clínicas previas a la vacunación, por lo que la evaluación de las vacunas en el RNPT es un reto debido a la frecuencia de las manifestaciones intrínsecamente relacionadas con la prematurez. Sin embargo, los RNPT toleran todas las vacunas de manera similar que los RN a término y las reacciones adversas a las vacunas, tanto locales como sistémicas, son similares en ambos grupos.

En un estudio retrospectivo que evaluó la aplicación de vacunas pentavalentes o hexavalentes en 53 prematuros, se reportó apnea o bradicardia en el 13 % de los niños. Ningún niño requirió ventilación mecánica, CPAP u oxígeno suplementario, puesto que el estímulo táctil y la ventilación con bolsa o máscara de corta duración fueron intervenciones adecuadas para controlar los episodios. Otros estudios en RNPT vacunados que recibieron la vacuna con *pertussis* de célula entera describieron episodios severos de apnea relacionados con la vacuna en los prematuros con menos de 31 semanas de edad gestacional, aunque estos episodios fueron mucho menos frecuentes con el uso de las vacunas acelulares. Un estudio aleatorizado excluyó la asociación entre la administración de DTaP a los dos meses y los problemas respiratorios subsecuentes en prematuros extremos al comparar la incidencia de apnea y bradicardia en las 48 horas siguientes a la vacunación de un grupo de 93 prematuros vacunados con DTaP con un grupo control de prematuros no vacunados. Según los resultados, no hubo diferencia en apnea, bradicardia y eventos severos entre los dos grupos, pero se reportó apnea con o sin bradicardia en algunos prematuros con peso menor de 1.000 gramos después de la aplicación de DTP

con *pertussis* de célula entera. Otros estudios recientes han demostrado que los episodios de apnea no han sido ni más frecuentes ni más severos en los prematuros extremos que recibieron la vacuna DTaP (con *pertussis* acelular) que en los grupos control. Sin embargo, dado el riesgo de apneas producidas en respuesta a las vacunas combinadas, se recomienda monitorear al prematuro menor de 1.800 gramos por 24 a 48 horas si aún está hospitalizado. Es importante precisar que si los eventos cardiorrespiratorios se presentan, no se asocian con efectos deletéreos en el curso clínico.

Características de las vacunas incluidas en los programas nacionales de inmunización para los RNPT

BCG

Los datos sobre la aplicación de esta vacuna en los niños con peso menor de 2.000 gramos son contradictorios y hasta hace poco se pensaba que no existía una adecuada respuesta inmunológica. No obstante, el estudio realizado por Biering-Sørensen *et al.* evidenció que la BCG aplicada al nacimiento en RNPT y PEG se asoció con la reducción de la mortalidad al primer, segundo y sexto mes de vida en comparación con aquellos que no fueron vacunados. Un estudio de Okan y Tum mostró que hubo respuesta similar al derivado proteico purificado de tuberculina (PPD, por su sigla en inglés) después de la vacunación con BCG en recién nacidos pretérmino y a término. Los estudios sugieren que los prematuros menores de 32 semanas y los recién nacidos de peso menor de 1.500 gramos responden a la BCG de manera igualmente eficiente que aquellos a término y con peso apropiado. Los prematuros pueden ser vacunados de manera efectiva con BCG entre las semanas 32 a 34 de edad posconcepcional y después de la estabilización inicial. Es importante vacunar a estos niños de manera temprana, ya que son susceptibles de desarrollar enfermedad diseminada si se exponen a tuberculosis.

Hepatitis B

La identificación de una embarazada portadora permite implementar medidas de prevención para proteger al RN. Si el recién nacido adquiere la infección periparto, evolucionará a hepatopatías complicadas en un 90 % de los casos. Estudios realizados por varios autores indicaban que los RNP mostraban menor respuesta a esta vacuna que los RNT, pero que esta respuesta mejoraba cuando los prematuros eran inmunizados después de los 30 días de vida. Estudios más recientes sugieren que la vacuna contra la hepatitis B administrada a bebés prematuros o de bajo peso al nacer que pesen menos de 2.000 gramos produce una respuesta inmunológica comparable, aunque un poco menor, a la de los RNT. Sin embargo, a la edad cronológica de un mes, todos los pretérminos médicamente estables, sin importar el peso al nacimiento ni la edad gestacional, tienen la misma capacidad de responder a

la inmunización contra la hepatitis B que los niños a término y de mayor peso. En la vacunación contra la hepatitis B se consideran varios escenarios:

- RN hijos de madres con HBsAg positivo: deben recibir la vacuna en las primeras doce horas después del nacimiento e inmunoglobulina específica anti-hepatitis B (IGHB) de manera simultánea sin importar el peso ni la EG. Esta primera dosis no cuenta para completar el esquema y se requieren tres dosis adicionales.
- RN hijos de madres con HBsAg desconocido: deben recibir la vacuna en las primeras doce horas después del nacimiento sin importar el peso ni la EG. Se debe hacer estudio serológico a la madre de manera inmediata y, en caso de ser positivo, debe aplicarse la IGHB dentro de los primeros siete días. Esta primera dosis no cuenta para completar el esquema y se requieren tres dosis adicionales.
- Los bebés menores de seis semanas únicamente deben recibir la vacuna monovalente contra la hepatitis B.
- Administrar una dosis al nacer de la vacuna monovalente contra la hepatitis B seguida de la aplicación de una vacuna combinada que contenga hepatitis B exige un total de cuatro dosis. Las tres dosis restantes pueden seguir cualquiera de los esquemas siguientes: uno, dos y seis meses o dos, cuatro y seis meses.

Difteria, tétanos y *B. pertussis* (DTwP y DTaP)

DPWT: vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina de célula entera; DPAT: vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina acelular

Tétanos

Varios autores han comparado la respuesta inmunológica a esta vacuna en los RNPT frente a los RNT. Bernbaum *et al.* indicaron que tanto los RNPT como los RNT tuvieron concentraciones protectoras de anticuerpos utilizando vacunas combinadas a los dos, cuatro y seis meses de edad, medidos dos meses después de la tercera dosis. D'Angio *et al.* reportaron una protección adecuada en todos los prematuros vacunados con DTwP e IPV en esquema de tres dosis dentro de una cohorte de prematuros extremos (menos de 29 semanas de edad gestacional y menos de 1.000 gramos al nacimiento).

Difteria

Slack *et al.*, utilizando un esquema de tres dosis de vacunas combinadas, no encontraron diferencias significativas en los títulos medios geométricos (GMTs, por su sigla en inglés) del toxoide antidiftérico entre los prematuros menores de 32 semanas de gestación y los RNT. Vazquez *et al.* reportaron que, con un esquema de dos, cuatro y seis meses, por lo menos el 98 % de los prematuros alcanzó títulos protectores de anticuerpos contra la difteria.

B. pertussis

Los RNP tienen un elevado riesgo de infección por *Bordetella pertussis* con mayor morbilidad que los RNT. Las vacunas contra la tosferina pueden ser tanto de célula completa como acelulares (aP, por la sigla en inglés de *acellular pertussis*), que tienen un número variable de componentes de *Bordetella pertussis*. Diferentes estudios han analizado la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas DTaP con esquemas iniciados a los dos meses de vida. Como ya se describió, incluso los prematuros extremos tienen adecuada respuesta de anticuerpos contra la difteria y el tétanos. Las respuestas inducidas por las aP contra la toxina *pertussis* y la hemaglutinina filamentosa pueden ser significativamente menores en los RNPT comparadas con las de los RNT, pero el significado de este hallazgo es incierto, puesto que los niveles de anticuerpos no tienen buena correlación con la eficacia clínica debido a que estas vacunas estimulan tanto la inmunidad humoral como la celular. Omeñaca et al. notaron que, a pesar de una menor respuesta de anticuerpos, las series de inmunización primaria lograron inducir producción de anticuerpos con tasas de respuesta a las vacunas menores del 98,95 en una cohorte de 94 RNP inmunizados con aP, aunque la respuesta inmune a largo plazo es un poco menor en los RNPT. El resumen de varios estudios indica que dos dosis de la serie de inmunización primaria indujeron memoria inmunológica y, aunque hubo una menor respuesta de anticuerpos, los RNPT con EG menor de 31 semanas tuvieron una adecuada protección al ser vacunados de acuerdo con su edad cronológica. Las vacunas hexa y pentavalentes con aP mostraron GMTs similares entre los RNPT y los RNT contra todos los antígenos tosferínicos relevantes. En el caso particular de los prematuros, cuando se realizan estudios de monitoreo posvacunación con la vacuna contra la tosferina de células enteras, se encuentra un aumento en la incidencia de apneas, por lo que se prefiere el uso de las vacunas combinadas con el componente de *pertussis* acelular en su vacunación.

Polio: vacuna inyectada inactivada (IPV) y vacuna oral bivalente bOPV

La vacuna inyectada contra la poliomielitis es una vacuna de virus enteros inactivados que produce anticuerpos neutralizantes contra los poliovirus 1, 2 y 3. Varios estudios han demostrado que los RNPT desarrollan una adecuada respuesta humoral con una generación de títulos protectores de anticuerpos tras tres dosis de la vacuna. La respuesta celular de los niños prematuros se considera adecuada, con una generación de células T de memoria similar a la de los RNT, aunque con una linfoproliferación específica algo menor. La respuesta a la IPV en los RNPT y los RNT ha sido similar y la IPV como componente de las vacunas hexavalentes ha mostrado tasas de seroconversión del 100 % para los serotipos 1, 2 y 3. Sin embargo, los GMTs para todos los serotipos han sido más bajos en los RNPT, aunque se han considerado protectores.

La vacuna oral no debe administrarse a los niños ingresados en el hospital por el riesgo de transmisión a otros pacientes y, en general, el esquema con vacunas inactivadas inyectadas debe iniciarse siempre con vacunas IPV contra la polio.

Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

Los resultados de los estudios sobre la respuesta inmune de los RNPT a esta vacuna tienen resultados variables. Algunos estudios, como el de D'Angio *et al.*, no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de anticuerpos contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) entre los RNP y los RNT. Proporciones similares de prematuros (menos de 29 semanas de edad gestacional) y RNT alcanzaron niveles protectores de anticuerpos utilizando esquemas de dos, cuatro y seis meses. Otros grupos de autores como Muñoz *et al.*, Kristensen *et al.* y Slack *et al.* proponen que los niveles de anticuerpos después de administración de la vacuna contra Hib son inferiores en los RNPT que en los RNT. Los autores concluyen que estos datos deben ser interpretados con cautela porque, aunque el riesgo de falla vacunal sea mayor en los RNPT, no alcanza a ser estadísticamente significativo y estos niños deben vacunarse a la misma edad cronológica que los RNT. Al igual que con otras vacunas, es importante insistir en que se debe completar el esquema con todos los refuerzos.

Vacunas combinadas

El uso de vacunas combinadas en los RNP tiene una serie de ventajas, como la disminución del número de inyecciones que facilita la aplicación, puesto que el prematuro tiene menor masa muscular y su superficie corporal es reducida, y mejora el cumplimiento de los esquemas de vacunación. Disminuir el número de inyecciones también disminuye los estímulos dolorosos. La OMS indicó en 2015 que mitigar el dolor de la vacunación debe ser considerado como parte de las buenas prácticas de vacunación a nivel global. Varios estudios realizados con vacunas combinadas en RNPT confirman que las vacunas combinadas hexavalentes (DTaP-Hib-IPV-HB) son inmunogénicas y seguras en este grupo, con elevadas tasas de seroprotección para todos los antígenos, aunque sean un poco menores las de Hib y HB. También se ha demostrado que esta protección se mantiene a largo plazo tras dosis de refuerzo a los dieciocho a 24 meses y a los cuatro años.

Vacunas conjugadas contra el neumococo

El estudio Kaiser de EE. UU., realizado para introducir la primera la vacuna antineumocócica conjugada de siete serotipos (PCV7) y para registrar la vacuna en California, incluyó un grupo importante de niños de bajo peso al nacer (menos de 2.500 gramos) y prematuros (1.347 participantes con menos de 32 semanas de edad gestacional) que fueron vacunados a los dos meses de edad cronológica, demostrando seguridad y buena inmunogenicidad de la vacuna en este grupo etario. La vacuna antineumocócica conjugada de diez serotipos (PCV10) también ha probado ser bien tolerada e inmunogénica en los RNPT después del esquema primario con tres dosis y un refuerzo. Un estudio realizado con la vacuna neumocócica conjugada de trece serotipos (PCV13) evaluó la respuesta en los RNPT y los RNP y evidenció que la respuesta inmune fue inferior en los prematuros que en los nacidos a término.

Sin embargo, la mayoría de los sujetos en ambos grupos presentaron adecuada respuesta de anticuerpos específicos IgG después del esquema primario y del refuerzo. La vacuna fue bien tolerada sin importar la edad gestacional. En un estudio más reciente, Martínón-Torres et al. utilizaron un esquema de cuatro dosis a los dos, tres y cuatro meses y a los doce meses con PCV 13, encontrando niveles más bajos de IgG y de GMTs en los RNPT. Sin embargo, la mayoría de los niños alcanzó niveles protectores de anticuerpos con el esquema primario. Algunos países como Francia y Canadá recomiendan vacunar a los RNPT con cuatro dosis de vacunas conjugadas contra el neumococo incluyendo tres dosis en el esquema primario y un refuerzo, en vez del esquema 2+1.

Rotavirus

Las vacunas contra el rotavirus son vacunas inactivadas que se administran por vía oral. En un estudio realizado por Omeñaca et al. en RNPT entre 27 y 36 semanas de gestación, se encontró buena seguridad e inmunogenicidad de estas vacunas. Se considera que los beneficios de la administración superan los posibles riesgos. La Academia Americana de Pediatría confirma que los RNPT pueden recibir la vacuna contra el rotavirus en las siguientes circunstancias:

- Entre seis semanas y menos de quince semanas de edad cronológica.
- Clínicamente estables.
- La primera dosis se debe administrar al egreso hospitalario para evitar el riesgo de que el virus vacunal sea transmitido a los niños internados en la misma unidad.

Sin embargo, estudios recientes indican que si no es recibida durante la estancia en UCIN, el 23 % de los RNPT de muy bajo peso al nacer nunca recibirá la vacuna.

Este grupo de niños tiene una mayor riesgo de hospitalización por gastroenteritis por rotavirus después de su egreso de la UCIN. El estudio de Monk demostró que vacunar prematuros en la UCIN no conllevó a transmisión nosocomial a recién nacidos no vacunados. Las guías australianas apoyan la administración en UCIN.

Las vacunas incluidas en el esquema primario de vacunación para aplicación después de los seis meses no se discutirán en este capítulo. Todas son inmunogénicas y bien toleradas y deben ser aplicadas en los RNPT a la misma edad cronológica sugerida para los RNT.

Conclusiones

Los RNPT deben ser vacunados a los dos meses de edad cronológica (posnatal) independientemente de su edad gestacional, peso al nacer o peso en el momento de la vacunación sin modificar la dosis y con la misma frecuencia de vacunación de la población general con el fin de disminuir el riesgo exposicional a las infecciones inmunoprevenibles. Las vacunas son inmunogénicas, seguras y bien toleradas en los RNPT y PEG. Los pacientes que estén hospitalizados al momento de la vacunación y que hayan presentado algún evento cardiorrespiratorio deben recibir la vacuna durante su estancia hospitalaria para asegurar el monitoreo durante 48 horas. Está ampliamente demostrado que la respuesta serológica al completar los esquemas es apropiada, por lo tanto, es de vital importancia completar los esquemas a la edad cronológica indicada.

Bibliografía

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Immunization in Special Clinical Circumstances. Immunization in Preterm and Low Birth Weight Infants. pp.109-112.

Aronsson B, Chrapkowska C, Greve-Isdahl M, et al. Vaccination of preterm infants against pertussis and pneumococci, immunogenicity, effectiveness and safety. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2018. 62p.

Biering-Sørensen S, Aaby P, Napirna BM, et al. Small randomized trial among low-birthweight children receiving Bacillus Calmette-Guérin vaccination at first health center contact. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):306-308.

Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PA. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child*. 2006;91(11):929-935.

D'Angio CT, Heyne RJ, O'Shea TM, et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very-low-birth-weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):600-606.

Esposito S, Serra D, Gualtieri L, et al. Vaccines and preterm neonates: Why, when, and with what. *Early Hum Devel*. 2009;85(10Suppl):S43-S45.

Denizot S, Fleury J, Caillaux G, et al. Hospital initiation of a vaccinal schedule improves the long-term vaccinal coverage of ex-preterm children. *Vaccine*. 2011;29(3):382-386.

Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, et al. Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: A prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. The Greater Toronto Area/Peel Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(6):578-585.

Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccine Immunother*. 2015;11(11):2556-2563.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.

Korkmaz HA, Aydin A, Unal B. Comparison of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines and whole-cell pertussis-tetanus-diphtheria vaccines in infancy. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(3):198-202.

Marshall H, Clarke M, Rasiah K, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):339-345.

Marshall G, Happe LE, Lunacsek O, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):496-500.

Martinón-Torres F, Czajka H, Center KJ, et al. 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015;135(4):e876-e886.

Monk H, Motsney A, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1555-e1560.

Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guérin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol*. 20017;24(3):183-189.

Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: First experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005;116(6):1292-1298.

Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011;128(2):e290-e298.

- Patterson J, Kagina BM, Gold M, et al. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. *Vaccine*. 2018;36(40):6007-6016.
- Potin M, Valencia MA. Vacunación del niño prematuro: Un tema a veces olvidado. *Rev Chil Infect*. 2005;22(4):339-344.
- Riise ØR, Laake I, Vestrheim D, et al. Risk of pertussis in relation to degree of prematurity in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(5):e151-e156.
- Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):182-186.
- Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: Response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89:F57-60.
- Stumpf KA, Thompson T, Sánchez PJ. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics*. 2013;132(3):e662-e665.
- Tozzi AE, Piga S, Corchia C, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: Results of the ACTION follow-up project. *Vaccine*. 2014;32(7):793-799.
- Van der Maas NA, Sanders EA, Versteegh FG, et al. Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: Clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis*. 2019;19:919.
- World Health Organization. Reducing pain at the time of vaccination WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(39):509-510.
- Sioriki AA, Gkentzi D, Papadimitriou E. Vaccinations in infants born preterm: An update. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):148-155.
- Badurdeen S, Marshall A, Daish H, et al. Safety and immunogenicity of early Bacillus Calmette-Guérin vaccination in infants who are preterm and/or have low birth weights: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173:75-85.

VACUNACIÓN EN EL EMBARAZO

DERLY CAROLINA HERNÁNDEZ MORENO

Los temores con respecto a la vacunación en el embarazo permanecen latentes alrededor del mundo entero por la posibilidad de generar efectos teratogénicos o desenlaces negativos en la gestación. Los factores que más influyen en las bajas coberturas de vacunación en este grupo son el desconocimiento del impacto negativo de las enfermedades prevenibles con vacunas y la desconfianza sobre la seguridad de las vacunas durante el embarazo. Evidencia que contrarreste estas inquietudes debe ser ampliamente divulgada entre todos los integrantes de los equipos de salud para interceder en la decisión de aceptar la vacunación desde argumentos acerca de la seguridad para los fetos y del gran impacto que puede tener, tanto en la salud de la madre como en la del hijo. Igualmente, la influencia negativa de las redes sociales tiene un gran impacto sobre las coberturas vacunales al promover información falsa, cuya difusión depende más de la carga emocional de sus contenidos que de la evidencia.

Las enfermedades transmisibles siguen teniendo un porcentaje de morbilidad y mortalidad no despreciable en la población neonatal no protegida con la vacunación, así como en las madres embarazadas cuyas condiciones inmunológicas las hacen población vulnerable a la severidad y a las complicaciones asociadas a ciertas patologías como la influenza. A pesar de los esfuerzos de salud pública y aun con el aumento de cobertura en embarazadas contra la influenza después de la pandemia por AH1N1 del año 2009, las coberturas en mujeres embarazadas en los Estados Unidos no exceden el 55 %. Para el pico de influenza de 2017 a 2018, los CDC reportaron que solo el 49 % de las mujeres embarazadas declaró recibir la vacuna previamente o durante la gestación y, para esa misma época, se estimó que cerca del 80 % de los casos de muertes pediátricas por influenza no había sido vacunado contra esta infección.

Factores a tener en cuenta en vacunación en gestación

Inmunidad materna

La gestación modula la respuesta inmunológica para disminuir las posibilidades de reacción en contra del feto. Se produce un viraje a activación de células Th 2 que permite un estado de inmunotolerancia. Si bien la tolerancia al feto permite conservar la gestación, convierte a la gestante en un paciente más vulnerable a infecciones y a complicaciones asociadas como lo han mostrado las pandemias de influenza en la historia (1918, 1959, 2009). En el año 2009, durante la pandemia de influenza A H1N1, las mujeres embarazadas fueron hospitalizadas debido a complicaciones asociadas a la influenza en una tasa cuatro veces mayor y representaron el 5 % de mortalidad asociada a pesar de componer solo el 1 % de la población.

Transferencia de anticuerpos

Los anticuerpos tipo IgG trasplacentarios hacen parte de la inmunidad pasiva transmitida al neonato; elevar la concentración de anticuerpos específicos con la vacunación aumenta la cantidad de niveles de anticuerpos transferidos al feto. Este transporte ocurre a través de los receptores FcRn (receptores Fc neonatales) del sincitiotrofoblasto en las vellosidades coriónicas, donde la IgG es selectivamente transportada mientras que la IgM, IgE e IgA son descartadas. La leche materna tiene concentraciones secretorias altas de IgA y bajas de IgG, sin embargo, los anticuerpos de leche materna no se absorben en la circulación del infante. El transporte de IgG inicia a partir del segundo trimestre de gestación y las concentraciones de IgG fetal se igualan a las maternas entre la semana 32 a 36 para sobrepasar los niveles maternos después de la semana 37. Existe también transporte diferencial de subclases de IgG, IgG1 e IgG4. Llegando al término, las concentraciones de IgG1 e IgG4 son más altas en el feto que en la madre a comparación de los niveles de IgG2. Las vacunas conjugadas estimulan principalmente las respuestas mediadas por IgG1 a comparación de las polisacáridas, que estimulan las respuestas tipo IgG2. El momento de vacunación es igualmente importante considerándose ideal iniciar en el tercer trimestre, antes del pico de transferencia de paso de IgG y al menos dos semanas o más antes del parto. Patologías maternas como la malaria o el VIH pueden alterar el transporte de anticuerpos por daño en el receptor Fc.

Inmunidad neonatal

Los neonatos son altamente susceptibles a las infecciones porque tienen una respuesta inmune adaptativa inmadura y existe una disminución en la respuesta humoral y celular con baja respuesta citotóxica a los virus, por lo que dependen básicamente de la respuesta inmune innata. Los anticuerpos maternos podrían llegar a neutralizar antígenos vacunales en el infante, pero con su descenso progresivo y las

dosis repetidas de vacunación con refuerzos, los niveles de anticuerpos de infantes hijos de madres vacunadas y no vacunadas son similares.

En general, las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en la gestación por el potencial riesgo para los fetos en formación, sin embargo, en múltiples casos de vacunas de MMR o varicela aplicadas de forma inadvertida en mujeres gestantes, no se han demostrado efectos colaterales en los fetos, como síndrome de rubéola congénita o varicela congénita, de manera que no hay una indicación de aborto para las mujeres que hayan recibido vacunas vivas atenuadas.

Vacunas disponibles y aprobadas en gestantes

Tétanos

El tétanos neonatal es una enfermedad que todavía se presenta en áreas con condiciones sanitarias deficientes para la atención del parto. Su erradicación se dificulta porque *Clostridium tetani* es una bacteria que está ampliamente diseminada en el ambiente, es altamente resistente a algunos antimicrobianos y se transmite por contacto con heridas abiertas. Los neonatos nacidos de madres con bajos niveles de anticuerpos pueden estar pobremente protegidos en los primeros meses de vida, motivo por el que la OMS recomienda inmunizar a la gestante con al menos dos dosis de cualquier vacuna que contenga tétanos separadas por un intervalo un mes tan temprano como sea posible durante la primera gestación. En 1989, se lanzó la estrategia mundial para eliminar el tétanos neonatal permitiendo que aproximadamente 148 millones de mujeres en edad fértil recibieran dos dosis de vacuna contra el tétanos para 2015. Esta estrategia redujo el tétanos neonatal en hasta un 96 % en comparación con el año 1980. Sin embargo, aún se estimaba que, para el 2015, 34.000 neonatos morían de esta enfermedad. Para 2017, dieciséis países habían eliminado el tétanos neonatal y materno, con tasas de menos de un caso por 1.000 nacidos vivos.

Tosferina (*Bordetella pertussis*)

Es una enfermedad altamente contagiosa endémica en el mundo entero. Los casos más severos y de mayor mortalidad ocurren en los primeros meses de vida, cuando los niños aún no completan su esquema primario de vacunación. La introducción de la vacuna de célula entera en 1950 fue muy eficiente en reducir el número de casos, sin embargo, en las últimas décadas ha habido un resurgimiento de casos atribuible a causas multifactoriales a pesar de las buenas tasas de cobertura en vacunación. Se postuló que el uso de esquemas con la vacuna acelular podría tener un impacto, aunque múltiples estudios demuestran brotes en países que tienen esquemas tanto con la vacuna de célula entera como la acelular. Dentro de los factores del resurgimiento de *pertussis* se propone también el aumento de la vigilancia de

sospecha y diagnóstico de la enfermedad y la caída de niveles de anticuerpos protectores con el tiempo, pues se estima que la inmunidad natural a la infección puede conferir protección hasta por quince años y los anticuerpos secundarios a la vacunación pueden tener una duración más corta, de entre cinco a diez años. Algunos modelos demuestran que el tipo de antígeno al que se produce respuesta y el grupo etario son los mayores determinantes en la cinética y los niveles de subclases de IgG que confieren protección a largo plazo.

Muchos estudios indican que las principales fuentes de infección en neonatos y lactantes menores son sus contactos cercanos, principalmente sus convivientes domiciliarios. Dada la necesidad de reducir la morbilidad en los menores de seis meses, primordialmente de aquellos menores de dos meses, se han planteado estrategias globales como «La estrategia capullo», que pretendía vacunar a todos los contactos cercanos del recién nacido para protegerlo de la enfermedad. A pesar de ser una estrategia eficaz, los costos y la aceptación de la vacuna por parte de todo el entorno del recién nacido han dificultado su implementación global. A partir de estas carencias se ideó la vacunación materna con TDaP como una estrategia que muestra seguridad, inmunogenicidad y efectividad para el recién nacido y el lactante al reducir la mortalidad antes de que el esquema primario de inmunización sea recibido. La eficacia de esta iniciativa contra *pertussis* ha oscilado entre el 90 % y el 93 % en los niños y niñas menores de dos meses. La vacuna en la gestante reduce el riesgo de hospitalización, ingreso a unidad de cuidado intensivo y días de estancia hospitalaria. El Advisory Committee on Immunization Practices recomienda desde el año 2011 la vacunación en la embarazada entre la semana 27 a 36 de gestación o incluso durante el posparto (aunque la vacuna en gestación es 85% más efectiva en proteger al infante menor de 8 semanas), y, en octubre de 2012, extendió la recomendación a revacunar en cada embarazo a pesar del estado previo de vacunación, puesto que se había documentado la rápida declinación de los anticuerpos en los adultos y las mujeres después del parto.

Influenza

En contraste con la tosferina, que afecta de manera predominante a los recién nacidos y lactantes, la influenza es una enfermedad que tiene un gran impacto sobre la madre y el recién nacido. Existen brotes de influenza anuales debido a la estacionalidad del virus y a su variación antigénica. En 2009, durante la pandemia por la influenza AH1N1, múltiples estudios caracterizaron a las gestantes como de alto riesgo para sufrir complicaciones asociadas a la enfermedad. Asimismo, las gestantes muestran mayor predisposición en cuanto a la presentación severa de la enfermedad y se han descrito desenlaces graves como muerte fetal, parto pretérmino, bajo peso al nacer y bajos puntajes de Apgar en los recién nacidos hijos de madres con influenza severa. Los datos son variables con respecto a la mortalidad: un metanálisis reciente no muestra incremento en muerte para las gestantes con influenza.

La protección de la vacuna no solo se confiere a la gestante y al feto, también se ha demostrado que el impacto de la vacunación materna en los lactantes menores puede alcanzar hasta un 63 % de eficacia, con un paso trasplacentario de un 87 % a un 99 % y con persistencia de inmunidad pasiva entre dos a seis meses posparto. Esta protección es particularmente importante, puesto que el espectro de la enfermedad es muy variado y tiene severidad significativa en los menores de cinco años, especialmente en los menores de dos y en aquellos con comorbilidades crónicas como asma, afecciones pulmonares, cardiopatías, enfermedades neurológicas, inmunosupresión, VIH, hemoglobinopatías y enfermedades metabólicas. Debido a que la vacuna inactivada contra la influenza ha mostrado un buen perfil de seguridad y eficacia, el ACIP la recomienda desde 2017-2018 para todas las mujeres gestantes o que planean gestación para la estación de influenza, independientemente del trimestre de gestación. Se pueden utilizar tanto las vacunas trivalentes como las cuadrivalentes.

Vacunas recomendadas en circunstancias especiales de la gestación y el posparto

En ciertas circunstancias especiales podrían requerirse dosis adicionales de vacunación. Las vacunas contra la hepatitis A y las vacunas antimeningocócica tetraconjugada y antimeningocócica B son vacunas inactivadas con datos de seguridad insuficientes en gestantes, particularmente en el caso de la vacuna contra el meningococo del grupo B, que es una vacuna relativamente nueva y que podría ser administrada ante una exposición comprobada que implique alto riesgo y en la que el beneficio sobrepase el riesgo, dando prioridad a las estrategias profilácticas contra el meningococo. La vacuna contra la hepatitis B es una vacuna recombinante que podría ser aplicada en la gestante en el contexto de alto riesgo (promiscuidad, pareja con HBsAG positivo, trauma con aguja o uso de drogas endovenosas) con el fin de disminuir el riesgo de infección en la madre y minimizar la posibilidad de infección vertical. La vacuna contra la fiebre amarilla es una vacuna viva atenuada que no se recomienda de rutina en las gestantes; sin embargo, en las gestantes con muy alto riesgo de infección en el embarazo —como ante la presencia de brotes— el riesgo de la enfermedad sobrepasa los riesgos potenciales de la vacuna para el feto y la vacunación podría ser considerada por parte de un grupo experto. Existen datos insuficientes para sustentar el uso de otras vacunas durante la gestación, como la vacuna contra el VPH, la vacuna antineumocócica y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B, y no existen recomendaciones específicas para aplicarlas durante esta etapa.

Vacunas en investigación

Existen patologías en las que la vacunación en la gestante puede ofrecer una oportunidad para beneficiar la salud del infante, dado que las secuelas al mediano y largo plazo pueden ser comprometedoras e impactan la morbilidad y mortalidad.

- El Zika es una enfermedad por flavivirus con repercusiones variables sobre el desarrollo neurológico de los hijos de las gestantes infectadas. Hasta el momento, existen estudios de fase I-II para vacunas de ADN y una vacuna inactiva, además de un estudio fase III en Brasil para una vacuna viva atenuada combinada con dengue.
- *Streptococcus agalactiae* sigue siendo causa de morbilidad y mortalidad severa en la población neonatal y en los infantes hasta los 90 días de vida. A pesar de la reducción de infecciones con la profilaxis materna, la carga de enfermedad asociada haría de la inmunización materna una estrategia ideal de prevención. Existen estudios de fase I y fase II con la vacuna trivalente que, hasta el momento, han reportado adecuada tolerancia e inmunogenicidad.
- El virus sincitial respiratorio sigue siendo la principal causa de infección respiratoria baja en la población pediátrica, además de tener una posibilidad que oscila entre el 25 % al 40 % de evolucionar desde neumonía hasta primoinfección. Actualmente existen estrategias de prevención con anticuerpos monoclonales para pacientes seleccionados que tengan más factores de riesgo de complicaciones como aquellos prematuros extremos o aquellos con displasia broncopulmonar o cardiopatías congénitas. Sin embargo, extender la prevención a toda la población pediátrica tendría un papel preponderante en la reducción de una de las causas de mortalidad infantil más frecuente en el mundo. Existen estudios de fase II y III que pretenden evaluar la protección en los infantes con la vacuna en gestantes.
- El citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones congénitas con mayor repercusión sobre la calidad de vida de los infantes por sus posibles secuelas en el neurodesarrollo y la audición. Hasta el momento los tratamientos en los neonatos infectados tienen toxicidad trascendental y no se cuenta con una estrategia farmacológica eficaz para prevenir las secuelas en los recién nacidos desde la gestación. Adicionalmente, no se dispone de una vacuna eficiente y se están explorando muchas opciones dirigidas a la glicoproteína de envoltura del CMV.

Conclusión

Las vacunas en la gestación son una oportunidad única para proteger la salud infantil en etapas tempranas, cuando las condiciones inmunológicas no son idóneas para contrarrestar la exposición a ciertos agentes infecciosos. Reforzar la inmunidad pasiva puede ser una herramienta exitosa en los planes de erradicación de enfermedades prevalentes de la infancia, por lo que es necesario profundizar y sensibilizar al equipo médico en la importancia de la vacunación durante el embarazo como estrategia, puesto que somos la puerta de entrada para eliminar oportunidades perdidas en vacunación.

Bibliografía

- Müller-Schulte E, Gärtner BC. Vaccinations during pregnancy: A call to sing into action. *Future Microbiol.* 2019;14:995-1006.
- Wilson RJ, Paterson P, Jarrett C, et al. Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: A literature review. *Vaccine.* 2015;33(47):6420–6429.
- Bozzola E, Spina G, Russo R, et al. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: The position of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr.* 2018;44:67.
- Fortner K, Nieuwoudt C, Reeder CF, et al. Infections in pregnancy and the role of vaccines. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45(2):369-388.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451–458.
- Kachikis A, Eckert L, Englund J. Who's the target: Mother or baby? *Viral Immunol.* 2019;31(2):1-11.
- Jones C, Pollock L, Barnett SM, et al. The relationship between concentration of specific antibody at birth and subsequent response to primary immunization. *Vaccine.* 2014;32(8):996–1002.
- World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals [Internet]. Geneva: World Health Organization. Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination; [Consultado el 27 de octubre del 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/
- Burns DL, Meade BD, Messonnier NE. Pertussis resurgence: Perspectives from the Working Group Meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *J Infect Dis.* 2014;209(Suppl1):S32-S35.
- Vojtek I, Dieussaert I, Doherty IT, et al. Maternal immunization: Where are we now and how to move forward? *Ann Med.* 2018;50(3):193-208.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5Suppl):S58–S61.
- van Twillert I, Bonačić Marinović AA, Kuipers B, et al. Impact of age and vaccination history on long-term serological responses after symptomatic *B. pertussis* infection, a high dimensional data analysis. *Sci Rep.* 2017;7:40328.
- Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine.* 2013;31(4):618-625.
- Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis.* 2011;52(2):157-162.
- McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):560-573.
- Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis.* 2016;63(Suppl4):S236-S243.
- Sawyer M. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):131-135.
- Newsome K, Alverson CJ, Williams J, et al. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1) pdm09. *Birth Defects Res.* 2019;111(2):88–95.

Mertz D, Geraci J, Winkup J, et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2017;35(4):521–528.

Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297-302.

Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66(2):1–20.

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

ROBERTO DEBBAG

Mecanismo de la hemostasia normal

La hemostasia es el conjunto de mecanismos y reacciones que mantienen la sangre en el interior de los vasos sanguíneos impidiendo su salida a los tejidos circundantes. Este proceso está compuesto por la fase vascular, plaquetaria, plasmática y de fibrinólisis, que se describirán a continuación.

1. Fase vascular: consiste en un reflejo nervioso que libera unas sustancias que provocan la contracción del vaso lesionado, disminuyendo el flujo de sangre y, en consecuencia, la hemorragia.
2. La fase plaquetaria evoluciona en dos etapas: una, la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular y, otra que consiste en la agregación de las plaquetas entre sí. En esta fase es muy importante la participación del factor von Willebrand, que establece puntos de unión entre las plaquetas y los vasos lesionados. El factor von Willebrand es una proteína del plasma a la que está fijada el factor VIII. Su deficiencia o ausencia da lugar a otra enfermedad hemorrágica conocida como enfermedad de von Willebrand. Otras proteínas, como la fibronectina y el fibrinógeno, además del calcio, son también necesarias para el buen funcionamiento de este mecanismo.
3. Fase plasmática: es el conjunto de reacciones enzimáticas que convierten el fibrinógeno, una proteína soluble, en fibrina insoluble. La fibrina tiene una estructura fibrilar y es la base del coágulo. El conjunto de enzimas que intervienen en esta fase son los factores de coagulación, que circulan en la sangre de forma inactiva y se convierten en su forma activa por la acción de otro factor previamente activado.

Existen dos vías:

- **Intrínseca:** la sangre entra en contacto con el colágeno subendotelial y un conjunto de proteínas que forman lo que se denomina sistema de contacto. La determinación de cefalina es la prueba de laboratorio que analiza esta vía.
- **Extrínseca:** se inicia cuando la sangre entra en contacto con el factor tisular, una proteína presente en los tejidos que se libera cuando hay una lesión vascular. La prueba de coagulación que permite estudiar la vía extrínseca es el tiempo de Quick, también conocido como la tasa de protrombina.

4. **Fibrinólisis:** los mecanismos que disuelven el coágulo para que el vaso lesionado vuelva a ser permeable y la sangre circule nuevamente se ponen en funcionamiento de manera simultánea con el desencadenamiento de las reacciones descritas. Este mecanismo se denomina fibrinólisis y se basa fundamentalmente en la actividad de una enzima, la plasmina, que degrada la fibrina.

Del perfecto equilibrio entre estos mecanismos depende que la sangre se mantenga líquida en el interior de los vasos sanguíneos, que únicamente se forme un coágulo cuando se produce una lesión vascular y que, posteriormente, los vasos vuelvan a ser permeables.

Manifestaciones clínicas de la hemofilia

Las manifestaciones hemorrágicas del enfermo hemofílico se dan según la gravedad de la hemofilia, presentándose de forma espontánea en los hemofílicos severos y solo después de traumatismos o intervenciones quirúrgicas en los enfermos moderados. Las hemorragias pueden aparecer a cualquier edad o en cualquier parte del organismo. Su gravedad dependerá de su volumen, localización y capacidad de producir secuelas o lesiones irreversibles.

Hemorragias en el bebé

Hasta un 2 % de los casos de hemofilia puede desencadenar hemorragia intracraneal durante el parto. En alguna ocasión, esta puede ser la forma de presentación de la enfermedad cuando no existen antecedentes. Cuando se hace un diagnóstico prenatal, se debe evitar la vacuoextracción del feto, es decir, su extracción mediante ventosa, puesto que los hematomas cefálicos pueden producir anemia, tardan en reabsorberse y a veces pueden asociarse a hemorragia cerebral. Durante los primeros meses, las manifestaciones clínicas son poco importantes. Con la dentición pueden aparecer sangrados bucales, pero la complicación oral más frecuente es el sangrado por la rotura del frenillo de la lengua durante la fase de desarrollo oral. Si es necesario practicar análisis, las extracciones tienen que hacerse con el máximo cuidado para evitar la aparición de hematomas importantes. Al empezar a caminar, los hematomas de las piernas y de los glúteos son los más frecuentes y empieza a manifestarse las hemartrosis.

Localizaciones hemorrágicas más frecuentes

- Hemorragias mucosas: pese a que generalmente revisten poca gravedad, normalmente requieren tratamiento. Las más frecuentes son las epistaxis (hemorragia nasal), las gingivorragias (hemorragia por las encías) y las hemorragias secundarias a heridas por mordedura de la lengua o a la caída de la primera dentición. Las hemorragias secundarias a heridas por espinas de pescado en la faringe pueden tener especial gravedad, ya que pueden producir hematoma faríngeo con obstrucción de las vías aéreas y, en consecuencia, impedir la respiración normal.
- Hematomas musculares: se producen espontáneamente o por traumatismos directos o esguinces en ejercicios violentos. Se ponen de manifiesto por dolor, impotencia funcional y aumento del volumen y del calor local. Las lesiones musculares provocadas por la presencia de sangre crean una tendencia a causar nuevas hemorragias en el músculo dañado y, como hay músculos encapsulados, la tensión provocada por la sangre vertida puede producir la destrucción del músculo y la compresión del sistema vascular (arterias y venas) y de los nervios vecinos con consecuencias funcionales importantes. Esto se conoce con el nombre de síndrome compartimental, que se produce fundamentalmente en el antebrazo y en la pierna. Cabe destacar el hematoma del psoas, que se manifiesta por dolor en la ingle y flexión del muslo y que a menudo tiende a reaparecer.

Vacunación en niños con alteraciones de la hemostasia

Los niños que padecen trastornos de la coagulación pueden sufrir hemorragias locales cuando se les inyectan vacunas por vía intramuscular. Las indicaciones no difieren de las habituales e, incluso, en algunos de ellos, como en los hemofílicos, la inmunización activa contra la hepatitis B es electiva debido al mayor riesgo de contraer la enfermedad. En cualquier caso, deben considerarse las siguientes precauciones:

- El paciente puede recibir las vacunas durante la aplicación del tratamiento antihemofílico o de una transfusión de plaquetas.
- Si un hematólogo que conoce la patología del niño indica un riesgo bajo de hemorragia, las vacunas pueden ser administradas con un razonable margen de seguridad.
- Si las condiciones anteriores no se cumplen, la vía intramuscular puede ser reemplazada por la subcutánea o intradérmica, según las características de los preparados a emplear.

En todo caso se tendrán ciertas precauciones:

- Utilizar agujas finas, de calibre mayor o igual a 23 G para la inyección intramuscular.
- Aplicar presión local firme en el punto de inyección durante dos minutos o más sin practicar masaje.
- Advertir del riesgo de hematomas locales al paciente o a sus familiares (riesgo de un 4 % con la vacuna contra la hepatitis B).

Bibliografía

Advisory Committee on Immunization Practices. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1994;43(RR-1):1-38.

Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2003;9(5):541-546.

Ministerio de Salud de la Nación. Normas nacionales de vacunación 2003/2004. Buenos Aires, Argentina: Representación OPS/OMS; 2004. Vacunación de pacientes en situaciones especiales. Pacientes con trastornos de la hemostasia. pp. 218.

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS AUTOINMUNES Y MANEJO INMUNOSUPRESOR

IVÁN FELIPE GUTIÉRREZ TOBAR

Introducción

Durante el curso de su enfermedad, los pacientes con enfermedades reumatológicas de origen autoinmune (EAI) tienen mayor susceptibilidad a complicaciones infecciosas atribuidas a su patología subyacente y a la terapia inmunosupresora, que incluye glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. En las últimas décadas, la introducción de biológicos ha representado un importante avance en el control de las EAI y han revolucionado el manejo de varias patologías en otras especialidades tales como gastroenterología, alergia e inmunología, neumología, dermatología y neurología, sin embargo, han implicado un mayor riesgo de infección.

La morbilidad y la mortalidad vinculadas a enfermedades inmunoprevenibles como la influenza y la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* son mayores entre los pacientes con enfermedades autoinmunes en comparación con la población general. La incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en enfermedades autoinmunes es de 237/100.000 años-paciente, que es 26 veces mayor que la de la población general. En cuanto a la influenza, un estudio de cohorte retrospectivo de 46.030 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) en Estados Unidos reportó una incidencia mayor en los pacientes con AR que en aquellos controles sanos (409,33 frente a 306,12 casos por 100.000 pacientes-año), con un aumento de 2,75 veces en complicaciones. De manera semejante, el riesgo de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la incidencia de displasia cervical son mayores en las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), sumado a que la eliminación del virus es menor en comparación con la población general. La reactivación de la hepatitis B puede ser grave y, en ocasiones, puede tener una alta mortalidad en los pacientes bajo terapia inmunosupresora.

A la fecha existe evidencia que sustenta la seguridad de la vacunación en los pacientes con enfermedades autoinmunes y que respalda que su uso no se ha asociado a exacerbación de la enfermedad. Se considera que los beneficios en la prevención de infecciones superan significativamente el pequeño riesgo que pueda existir. Por ejemplo, la vacunación contra la influenza de pacientes adultos con LES ha logrado reducir la necesidad de hospitalización (HR ajustada 0,82 [IC del 95%: 0,73 a 0,92]), de ingreso a UCI (HR ajustada 0,55 [IC del 95 %: 0,39 a 0,79]) y de hospitalización por septicemia o bacteriemia (HR ajustada 0,48 [IC del 95 %: 0,32 a 0,73]), así como se ha asociado con un menor riesgo de muerte (HR ajustada 0,39 ([IC del 95 %: 0,26 a 0,59]) en comparación con aquellos pacientes no vacunados. A pesar del impacto de la vacunación en esta población, aún se describen muy bajas coberturas y adherencia insuficiente a las recomendaciones de vacunación entre los pacientes pediátricos y adultos con enfermedades reumatológicas, reportando coberturas menores al 40 % en los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ). Un estudio de adultos con EAI y uso de biológicos reportó coberturas de vacunación frente a la influenza y el neumococo en solo 28 % y 48 %, respectivamente.

Grupos de medicamentos y su impacto en la vacunación

En la actualidad, el uso de glucocorticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAME) y, en los últimos años, los FAME biológicos constituyen parte fundamental del tratamiento de las enfermedades reumatológicas autoinmunes en pediatría, particularmente AIJ y LES (Tabla 1).

La cloroquina e hidroxiclороquina no alteran la respuesta a las vacunas, por lo que no se consideran una contraindicación y su uso no debe retrasar ni modificar el esquema vacunal, permitiendo la administración de vacunas inactivadas y vivas. Sucede lo mismo con la terapia con sulfasalazina.

La respuesta vacunal será modificada en grado variable con base en el tipo de medicamento. Los FAME, con algunas excepciones como el metotrexato (MTX), en general no afectan la respuesta inmune de las vacunas, que tiende a ser adecuada en términos de protección, aunque con niveles de anticuerpos menores, por lo que el uso de vacunas inactivadas es admitido. Con relación a los tratamientos con FAME biológicos, los efectos sobre la respuesta vacunal son variables, y se encuentra particularmente afectada con el uso de anti-CD20 (Tabla 2).

En términos generales, los fármacos inmunosupresores interfieren con la activación y expansión clonal de las células T y B. Como resultado, la respuesta inmunitaria a una dosis del esquema primario de vacunación puede verse afectada, sin embargo, la respuesta inmune a una dosis de refuerzo de la vacuna tiende a ser mejor debido a la existencia de células de memoria (T y B) después del esquema primario de vacunación. Por lo tanto, aunque la respuesta de anticuerpos pueda ser más baja y de menor duración en aquellos pacientes en terapia inmunosupresora, las dosis de refuerzo suelen producir anticuerpos protectores con mayor frecuencia que los esquemas primarios.

Tabla 1. Grupos de medicamentos inmunosupresores en enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes.

Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos Metotrexato (MTX), leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, azatioprina
Preparaciones de ácido micofenólico
Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus
Agentes alquilantes: ciclofosfamida
FAME biológicos Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab, secukinumab, ixekizumab, belimumab, anakinra, canakinumab
FAME sintéticos dirigidos Tofacitinib, baricitinib

Adaptado de: Furer *et al.*, 2020.

Tabla 2. Efecto de los agentes inmunosupresores sobre la inmunogenicidad de diferentes vacunas.

Vacuna	MTX	Inhibidores TNF- α	Anti CD 20 (Rituximab)	Inhibidores CTLA-4 (Abatacept)	Anticuerpos anti IL-6 (Tocilizumab)
Vacuna neumococo	Respuesta disminuida	Mínimo efecto	Respuesta muy disminuida	Respuesta disminuida	Mínimo efecto
Vacuna influenza	Respuesta probablemente disminuida	Mínimo efecto	Respuesta muy disminuida	Respuesta disminuida	Mínimo efecto
Vacuna hepatitis B	Desconocido	Respuesta disminuida	Desconocido	Desconocido	Desconocido

MTX: metotrexato; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; CTLA: antígeno de linfocito T citotóxico; IL: interleucina.

Adaptado de: Friedman, Winthrop, 2016.

Algunos grupos particulares de medicamentos

Glucocorticoides (GC)

Los pacientes que necesitan GC pueden tener tasas de seroconversión o niveles de anticuerpos más bajos, pero generalmente alcanzan los títulos protectores. La recomendación actual es que no existe un efecto perjudicial general de los GC en dosis bajas (menos de 2 mg/kg/día o menos de 20 mg por más de catorce días) sobre la inmunogenicidad o los niveles de anticuerpos considerados como protectores con el uso de vacunas inactivadas. Evidencia reciente respalda el uso de las vacunas contra la influenza, el neumococo, el toxoide tetánico, la hepatitis B, la hepatitis A y el VPH en aquellos pacientes que reciben esteroides a dosis bajas. En cuanto a las vacunas vivas atenuadas, siempre están contraindicadas con tratamiento inmunosupresor, sin embargo, evidencia débil de estudios pediátricos sugiere que un refuerzo de MMR podría ser considerado en los casos de inmunosupresión baja y alto riesgo de exposición. Ante dudas sobre la inmunidad, se recomienda la evaluación serológica para determinar el estado de protección y definir la necesidad de la vacunación.

Biológicos

Los biológicos actúan en las vías de señalización intracelular a través de mecanismos de unión a los receptores de la inmunidad celular o por medio de la inhibición de la acción de las citocinas. Diferentes vías relacionadas con las respuestas inmunes humorales y celulares a las vacunas pueden ser afectadas dependiendo del tipo de biológico. A diferencia de los inmunosupresores tradicionales, la inmunosupresión asociada con estos agentes es específica de ciertas señales en el sistema inmunológico y algunos pueden causar una profunda supresión inmunológica que imita los trastornos de las inmunodeficiencias primarias.

Los primeros productos biológicos aprobados fueron las terapias anticitocinas dirigidas al factor necrosis tumoral (iTNF) e interleucina (IL) 1 (anakinra), seguidos de terapias dirigidas a alterar las células T (abatacept), los de reducción de células B (rituximab), los de bloqueo de IL-6 (tocilizumab o sarilumab) y otros enfocados a interferir en la señalización intracelular a través de la inhibición de la quinasa de Janus (JAKis). Se han utilizado agentes biológicos para tratar diferentes enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, entre otras. El rituximab, que afecta las células B, tiene el efecto más supresor sobre las respuestas vacunales en comparación a otros biológicos que promueven la depleción celular. Los productos biológicos que se dirigen a las citocinas y células T tienen un menor efecto sobre las respuestas vacunales.

En caso de usar terapia de depleción de células B (rituximab), las vacunas deben administrarse mínimo cuatro semanas antes si son vivas y dos semanas antes si son inactivadas o entre cuatro a seis meses después del tratamiento. Siempre se

debe determinar la inmunidad existente para el virus de la hepatitis B y el virus de la varicela-zóster (VZV) antes de iniciar el rituximab. Así mismo, como la respuesta a la vacunación contra el tétanos puede disminuir con rituximab, especialmente durante los primeros seis meses de tratamiento, se recomienda administrar inmunoglobulina antitetánica si existe un alto riesgo de infección, como en el caso de heridas contaminadas.

Los biológicos más estudiados al momento en relación con las vacunas son los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (iTNF- α). Se ha documentado que la mayoría de los pacientes alcanza concentraciones de anticuerpos protectores después de la vacunación, sin embargo, sus concentraciones suelen ser bajas y disminuyen de manera rápida, por lo que se propone monitorear la respuesta vacunal y emplear vacunas de refuerzo adicionales para asegurar la protección. Idealmente, se debería intentar administrar las vacunas previo al inicio del tratamiento con biológicos. Datos clínicos respaldan una respuesta adecuada a las vacunas cuando los pacientes reciben terapias contra el factor de necrosis tumoral (TNF) como tocilizumab y, probablemente, abatacept.

Uso de biológicos en el embarazo y recién nacidos

Teniendo en cuenta que la IgG atraviesa la placenta, los iTNF- α son detectables por un período de hasta seis meses después del nacimiento de los recién nacidos de madres que recibieron este tipo de biológico a partir de la semana 22 de embarazo, razón por la que las vacunas vivas atenuadas solo podrán aplicarse después del sexto mes de vida.

Recomendaciones generales de vacunación

Vacunas inactivadas

En términos generales, las vacunas inactivadas pueden ser administradas a pesar del tratamiento con glucocorticoides, FAME o terapia contra el factor de necrosis tumoral (TNF). La evidencia actual respalda la administración de las vacunas contra la influenza, el neumococo, el toxoide tetánico, el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con enfermedades autoinmunes en terapia inmunosupresora. En la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se ha descrito una inmunoprotección adecuada, incluso en aquellos pacientes en tratamiento con ciertos inmunomoduladores biológicos.

Adicionalmente, en caso de no contar con un esquema completo de vacunación contra patógenos encapsulados (*Haemophilus influenzae* tipo B, neumococo y meningococo), se recomienda que estas vacunas sean aplicadas antes de iniciar la terapia con agentes biológicos o cualquier tipo de inmunosupresión. Recientemente,

como consecuencia del resurgimiento de la tosferina y la disminución de la inmunidad en los adultos que forman parte del círculo de cuidadores de los pacientes pediátricos, se deben incluir las vacunas contra la tosferina con refuerzos periódicos frente al tétanos en todos los pacientes. Es esencial completar el esquema de neumococo con vacuna antineumocócica conjugada (PCV13), seguido de vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23), al igual que la vacuna contra el meningococo en pauta de dos dosis para aquellos con esquemas incompletos. Adicionalmente, se recomienda la vacunación contra la influenza estacional de forma anual para todos los pacientes.

Vacuna contra el virus del papiloma humano

La vacunación contra el VPH se recomienda en un esquema de tres dosis (a los cero, uno a dos y seis meses) para todos los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes hasta los 26 años, especialmente en aquellos con LES. Aunque la inmunogenocidad puede ser menor, de acuerdo con la evidencia actual, se alcanzan niveles que son protectores. Un estudio previo evaluó la inmunogenicidad de la vacuna bivalente en 63 pacientes con AIJ en comparación con 48 controles sanos, demostrando que todos los participantes eran seropositivos hasta doce meses después de la vacunación. De dos estudios que incluyeron un total de 33 pacientes con LES juvenil, uno incluyó un grupo de control de 49 niños sanos, y ambos mostraron que la mayoría de los pacientes presentó seroconversión, aunque se reportaron concentraciones de anticuerpos más bajas entre los pacientes con LES que en los controles. Un estudio multicéntrico reciente evaluó la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna contra el VPH en un esquema de tres dosis (a los cero, uno a dos y seis meses) en pacientes de nueve a 24 años con dermatomiositis que demostró ser igual de efectivo y seguro en los pacientes con o sin manejo inmunosupresor (corticoides más otro tipo de medicamento, usualmente ciclofosfamida) y que no aumentó las exacerbaciones de la enfermedad de base. En cuanto a la inmunogenicidad de la vacuna con el uso de biológicos, en un estudio de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal sometidas a tratamiento biológico con iTNF (infliximab o adalimumab), se obtuvo una alta tasa de seropositividad tras tres dosis de VPH4 (100 % de seropositividad).

Vacuna contra la influenza

Se ha demostrado que la vacunación contra la influenza es inmunogénica en los pacientes con AIJ, LES, vasculitis ANCA positivas, esclerosis sistémica y artritis psoriática tratados con todas las clases de FAME, excepto rituximab y abatacept. Por lo tanto, la aplicación anual de la vacuna contra la influenza intramuscular se aconseja para todos los niños con tratamiento inmunosupresor, incluso en aquellos que reciben terapia biológica. En el caso del uso de rituximab, la administración de la vacuna se recomienda antes de la aplicación del producto biológico o después de seis meses, idealmente cuatro semanas antes de la siguiente dosis del biológico.

Aunque las concentraciones de anticuerpos han sido más bajas en los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes dentro de los estudios, la seroprotección contra la influenza ha sido similar entre pacientes y controles sanos. Dos estudios que incluyeron 209 pacientes con LES reportaron que este grupo específico tiene tasas de seroconversión, seroprotección y niveles de anticuerpos significativamente más bajos que los controles sanos. Sin embargo, las respuestas más bajas no se relacionaron con los medicamentos utilizados y posiblemente se asociaron con un mayor índice de actividad de la enfermedad de base. Un estudio reciente incluyó a 25 niños vacunados con la vacuna contra la influenza. Entre ellos, quince pacientes recibían biológicos para el tratamiento de la AIJ con iTNF- α , cuatro recibían antireceptor de IL-1 y seis estaban en terapia con antireceptor de IL-6. Desde la cuarta hasta la octava semana después de la vacunación, se documentó seroprotección del 96 % para influenza A(H1N1)pdm e influenza A(H3N2) y del 88 % para influenza B. Adicionalmente, dicha protección se mantuvo a los doce meses de seguimiento, sin diferencias entre los pacientes que recibían biológicos y aquellos que recibían otro tipo de medicamento.

Vacuna contra el virus de la hepatitis A (VHA) y la hepatitis B (VHB)

La evaluación serológica se aconseja en todo paciente con diagnóstico de enfermedad autoinmune para determinar el estado de inmunidad frente al VHB antes de iniciar cualquier terapia inmunosupresora, incluso en casos de esquema de vacunación completo según la edad. Los pacientes con niveles de anticuerpos considerados no protectores deben iniciar un esquema de revacunación. El impacto de los FAME sobre esta vacuna no se ha estudiado en gran medida, aunque datos limitados sugieren que el tratamiento con iTNF puede alterar la respuesta humoral (Tabla 2). Dos estudios que incluyeron 57 pacientes mostraron una inmunogenicidad adecuada en los pacientes que no usaban tratamiento iTNF. Un estudio en doce niños con enfermedad inflamatoria intestinal en terapia con iTNF notificó una tasa de seroconversión adecuada, del 92 %.

La vacuna contra la hepatitis B (VHB) fue estudiada en 245 pacientes, de quienes la mayoría alcanzó anticuerpos protectores. La persistencia de la inmunidad protectora frente al VHB puede ser menor en los pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes, por lo que es necesario mantener un seguimiento de los anticuerpos protectores. Adicionalmente, se describen menores tasas de seroconversión con el uso de rituximab. En cuanto a la vacuna contra el virus de la hepatitis A (VHA), su aplicación se recomienda en caso de esquemas incompletos o ante evidencia de niveles no protectores. Para los pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores, se propone completar la serie de dos dosis, con una segunda dosis seis meses después de la primera, idealmente con cuantificación de los niveles de anticuerpos posvacunales.

Vacuna antimeningocócica

Pocos estudios han evaluado el impacto de la vacunación contra el meningococo en EAI en pediatría. Un estudio con la vacuna contra el serogrupo C de *Neisseria meningitidis* (NeisVac-C) reportó que la vacuna fue segura e inmunogénica en 234 pacientes con AIJ. Los niveles de MenC-IgG se evaluaron en 127 pacientes con AIJ y 1.527 controles sanos. Cuatro años después de la vacunación, los niveles de MenC-IgG en los sujetos con AIJ fueron similares a los de los controles sanos, con un descenso más rápido en aquellos pacientes en tratamiento inmunosupresor con biológicos, en quienes se observó una disminución acelerada de los niveles de anticuerpos.

Vacuna antineumocócica

Cuando sea posible, las vacunas antineumocócicas deben administrarse antes del inicio de la terapia inmunosupresora. En el caso de que su administración no sea posible antes, se debe administrar tan pronto como sea posible durante un período en el que la inmunosupresión sea baja y la enfermedad esté controlada. Aunque la respuesta inmune pueda estar disminuida, se espera que la vacuna proporcione un efecto protector para la mayoría de los pacientes. Idealmente, tanto la PCV13 como la PPSV23 deben administrarse ≥ 2 semanas antes del inicio de cualquier tratamiento inmunosupresor, particularmente con el uso de agentes anti-CD20, como rituximab, o de abatacept, tofacitinib y metotrexato (ver capítulo correspondiente para esquemas de vacunación). Otros medicamentos como tocilizumab, azatioprina y micofenolato parecen tener menor impacto sobre los niveles protectores frente al neumococo (ver capítulo correspondiente para los esquemas de vacunación contra el neumococo). Los iTNF y tocilizumab tienen poco o ningún efecto sobre la inmunogenicidad de la PPSV23, mientras que rituximab, tofacitinib y MTX afectan negativamente la respuesta humoral a esta vacuna.

En pediatría, un estudio evaluó la respuesta al esquema secuencial del uso de la PCV13 y, posteriormente, de la PPSV23 en pacientes con LES, encontrando que el 65 % alcanzó niveles adecuados (superiores a 1,3 mcg/dL) para más del 70 % de los serotipos incluidos con la dosis de PCV13 y que un 59 % alcanzó niveles protectores después del uso de la PPSV23, con una fuerte asociación entre el uso de rituximab y niveles inadecuados de anticuerpos. De forma semejante, otro estudio en pediatría reportó un aumento similar en el nivel de anticuerpos de los niños con LES vacunados con la PPSV23 y los grupos control, del 77,7 % frente al 86,2 % ($p \geq 0,05$), respectivamente.

Vacunas vivas atenuadas

En general, las vacunas vivas atenuadas deben evitarse durante la inmunosupresión. Las recomendaciones actuales en relación con su uso indican que deben ser evitadas en los pacientes que reciben agentes biológicos y altas dosis de FAME o de glucocorticoides. Si se aplica la vacuna, debe recomendarse mínimo cuatro semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, posiblemente con algunas excepciones para las dosis de refuerzo de la vacuna antivariolosa y MMR. La vacuna contra la fiebre amarilla no se debe aplicar en pacientes con sin importar el tipo de manejo inmunosupresor (Tabla 3).

Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR)

Un estudio retrospectivo en Holanda informó seroprotección persistente a largo plazo para sarampión en un gran grupo de pacientes con AIJ. Otro estudio en Alemania prospectivo de casos y controles anidado reportó una respuesta humoral protectora después de seis meses de la dosis de refuerzo contra el sarampión en pacientes con AIJ en tratamiento con MTX a dosis bajas, solo o en combinación con etanercept. En cuanto a la seguridad, no se observó un aumento en la actividad de la enfermedad ni se reportaron casos de enfermedad diseminada, aun en pacientes en tratamiento con etanercept. A diferencia de la primovacuna, el uso de la dosis de refuerzo de la vacuna MMR podría considerarse basándose en los datos de seguridad de aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes controladas con bajo grado de inmunosupresión, en quienes, además, se constaten niveles no protectores de anticuerpos y exista un alto riesgo de contraer la infección. No se indica el uso de ninguna vacuna viva atenuada con el uso de biológicos.

Vacuna contra la varicela-zóster

Se ha reportado adecuada respuesta en series de casos de la vacuna contra la varicela en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. Un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 54 pacientes con LES juvenil que ya tenían niveles de anticuerpos protectores, de los cuales 28 recibían ciclosporina, azatioprina, MTX o GC hasta 20 mg/día de forma basal, reportó un aumento similar en anticuerpos en comparación al grupo control sano. Todos los grupos demostraron un incremento significativo en los niveles de anticuerpos en comparación con el valor inicial. Durante los 35 meses de seguimiento después de la vacunación se notificaron cuatro casos de varicela-zóster en el grupo no vacunado, mientras que en el grupo vacunado no se reportó ningún caso. A pesar de algunos datos de seguridad de su uso en casos de inmunosupresión leve, la vacunación contra la varicela no se recomienda de forma rutinaria en los pacientes con EAI bajo tratamiento inmunosupresor y solo podrá ser considerada según el riesgo de cada paciente y con el requisito del menor esquema inmunosupresor posible.

Tabla 3. Vacunas vivas atenuadas durante tratamiento inmunosupresor.

Agente inmunosupresor	Vacuna antivariélosa	Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR)
Corticosteroides sistémicos o tópicos en dosis bajas - Terapia diaria o en días alternos a corto o largo plazo con <20 mg o <2 mg/kg de prednisona por < 2 semanas - Terapia de reemplazo de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal o esteroides tópicos (vías respiratorias, piel, oídos u ojos) - Inyección de esteroides intraarticular, bursal o tendinosa Sulfasalazina Hidroxiclórico	Sin restricción**	Sin restricción**
Metotrexato	Contraindicada	Contraindicada
Azatioprina	>3 mg/kg/día: contraindicada Dosis menores: individualizar**	Contraindicada

Agente inmunosupresor	Vacuna antivariolosa	Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR)
6-mercaptopurina	>1,5 mg/kg/día: contraindicada Dosis menores: individualizar**	Contraindicada
Abatacept Adalimumab Anakinra Certolizumab Ciclosporina A Ciclofosfamida Etanercept Golimumab Esteroides sistémicos en dosis altas (≥ 2 mg/kg/ día o ≥ 20 mg por día de prednisona o equivalente durante >2 semanas o uso de “pulsos” de esteroides) Infliximab Leflunomida Micofenolato de mofetilo Rituximab Tacrolimus Tocilizumab Ustekinumab	Contraindicado	Contraindicado

** Recomendación para pacientes que reciben un solo inmunosupresor, no para terapia combinada. El efecto inmunosupresor puede potenciarse en caso de terapia combinada, por lo que las vacunas vivas suelen estar contraindicadas.

Adaptado de: Akikusa & Crawford, 2014; Brenol, *et al.*, 2018; Ferreira & Isenberg, 2014; Furer, *et al.*, 2020)

Tiempo de administración posterior a la terapia con agentes inmunosupresores

Para el uso de vacunas después de la finalización del uso de medicamentos en el manejo de la EAI, se debe tener en cuenta la duración del efecto inmunosupresor de los mismos, que depende de la vida media del componente activo del fármaco y de la recuperación del efecto inmunológico (por ejemplo, la disminución de las células B o T). Este punto de tiempo no ha sido claramente definido para la mayoría de los medicamentos inmunosupresores, pero las siguientes recomendaciones resumen la evidencia actual (Tabla 4).

Verificación del estado serológico y seguimiento en el tiempo

Dado que las vacunas pueden no ser lo suficientemente inmunogénicas por causa del tratamiento inmunosupresor, se indica realizar pruebas serológicas si se dispone de la prueba correspondiente, especialmente después de un ciclo de vacunación primaria. El tiempo recomendado para realizarlas es de cuatro a seis semanas después de un ciclo primario completo de vacunación. Adicionalmente, se sabe que para asegurar una protección a largo plazo, los niveles de anticuerpos protectores deben ser persistentes y que la persistencia de los niveles de anticuerpos protectores para algunos patógenos suele ser menor en los pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas que en los controles sanos. El uso de biológicos parece contribuir a la disminución natural de los niveles de anticuerpos, además de reducir las concentraciones de anticuerpos inducidas por la vacuna, por lo tanto, la evaluación regular de los niveles de anticuerpos y la posterior administración de las vacunas de refuerzo en estos pacientes es importante para garantizar una protección a largo plazo.

Tabla 4. Período de tiempo desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

Medicamento	Vacunas inactivadas
Corticosteroides Corticosteroides sistémicos o tópicos en dosis bajas • Terapia diaria o en días alternos a corto o largo plazo con <20 mg o <2 mg/kg de prednisona por <2 semanas • Terapia de reemplazo de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal o esteroides tópicos (vías respiratorias, piel, oídos u ojos) • Inyección de esteroides intraarticular, bursal o tendinosa	No es necesario ningún intervalo de tiempo
Adalimumab Anakinra Azatioprina Certolizumab Ciclosporina Ciclofosfamida Etanercept Golimumab Hidroxicloroquina Infliximab Leflunomida 6-mercaptopurina Metotrexate Micofenolato de mofetilo Sulfasalazina Tacrolimus Tocilizumab Ustekinumab	
Abatacept	Si es posible, vacunar antes de su administración
Rituximab	Espere por lo menos 6 meses para aplicar refuerzos e incluso 12 para esquemas primarios

Medicamento	Vacuna contra paperas, sarampión, rubéola (MMR); vacuna contra la varicela; vacuna contra la fiebre amarilla
Corticosteroides Corticosteroides sistémicos o tópicos en dosis bajas • Terapia diaria o en días alternos a corto o largo plazo con <20 mg o <2 mg/kg de prednisona por < 2 semanas • Terapia de reemplazo de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal • Esteroides tópicos (vías respiratorias, piel, oídos u ojos) • Inyección de esteroides intraarticular, bursal o tendinosa	No es necesario ningún intervalo de tiempo
Sulfasalazina Hidroxicloroquina	
Esteroides sistémicos en dosis altas ≥ 2 mg/kg o ≥ 20 mg por día de prednisona o equivalente durante >2 semanas o uso de “pulsos” de esteroides	Espere por lo menos 1 mes
Etanercept	Espere por lo menos 1 mes
Metotrexato	Espere entre 1 a 3 meses
Abatacept Adalimumab Anakinra Azatioprina Certolizumab Ciclosporina Ciclofosfamida Golimumab Infliximab 6-mercaptopurina Micofenolato de mofetilo Tacrolimus Tocilizumab Ustekinumab	Espere por lo menos 3 meses
Rituximab	Espere por lo menos 12 meses **

** Las vacunas solo se pueden administrar si los niveles de inmunoglobulina están en un nivel normal
Adaptado de: Brenol *et al.*, 2018; Groot *et al.*, 2015.

Conclusiones

La vacunación en pacientes con EAI y tratamiento con inmunosupresores, incluyendo biológicos, es una estrategia necesaria y segura de acuerdo con el estado de la enfermedad y tipo de medicamento utilizado. Se recomienda tener en cuenta:

- Siempre se debe determinar el estado vacunal o de protección frente a enfermedades inmunoprevenibles del paciente antes de iniciar la terapia inmunosupresora o si se prevé inmunosupresión en las próximas semanas o meses. En caso de esquemas atrasados, se debe intentar actualizar el esquema previo al inicio del tratamiento inmunosupresor respetando los intervalos mínimos (ver capítulo correspondiente).
- Los pacientes en tratamientos con productos biológicos no deben recibir vacunas vivas atenuadas (sarampión, paperas y rubéola; influenza viva atenuada; varicela-zóster; fiebre amarilla; vacuna oral contra la fiebre tifoidea, Ty21a; BCG; o vacunas contra el rotavirus). Tampoco se recomiendan las vivas atenuadas en los pacientes con inmunosupresión en altas dosis. En casos de inmunosupresión leve, podría considerarse el uso de la vacuna antivaricelosa y la MMR (sobretudo la dosis de refuerzo), según el riesgo y ante la presencia de anticuerpos no protectores.
- Las vacunas deberían ser administradas antes de la inmunosupresión planificada. Idealmente, se recomienda aplicar las vacunas antes del inicio de la terapia con rituximab y, en caso de no ser posible, debe posponerse mínimo seis meses después de su uso y mínimo cuatro semanas antes de la siguiente dosis. En caso de considerar la aplicación de vacunas inactivadas antes de lo indicado, se debe tener en cuenta la posible respuesta subóptima y se debe considerar que se requerirá la aplicación de nueva dosis siguiendo las recomendaciones descritas.
- En caso de que una vacuna esté indicada durante el tratamiento inmunosupresor de una enfermedad reumatológica o autoinmune, se debe aplicar, idealmente, en los períodos cuando la enfermedad esté en remisión y exista el menor grado de inmunosupresión posible.
- Se debe vacunar frente al neumococo y la influenza. En general, la inmunogenicidad de estas vacunas es similar en pacientes con tratamiento con biológicos, con la excepción de aquellos que reciben rituximab.
- Aunque menos inmunogénicas, las vacunas inactivadas son seguras y generan protección en los pacientes con EAI si son requeridas. Se recomiendan las vacunas contra la hepatitis B, el meningococo, la tosferina, la inactivada contra la polio, el tétanos y el VPH (especialmente en pacientes con LES). En esquemas incompletos o niveles no protectores, las demás vacunas inactivadas también estarán recomendadas.

- En caso de administrar una vacuna viva atenuada antes del inicio del tratamiento con biológicos, se debe aguardar mínimo cuatro semanas antes de su inicio.
- Es necesario priorizar y garantizar el estado de inmunización familiar y de cuidadores cercanos frente al neumococo, el meningococo, la influenza, *pertussis*, el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela, entre otros. La única vacuna que se contraindica en el entorno cercano del paciente es la vacuna oral contra la poliomielitis.
- Se recomienda mantener un seguimiento de los niveles de anticuerpos después de la aplicación de vacunas en estado de inmunosupresión y su posterior seguimiento en el tiempo.

Bibliografía

- Akikusa JD, Crawford NW. Vaccination in paediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(8):432.
- Alfayadh NM, Gowdie PJ, Akikusa JD, et al. Vaccinations do not increase arthritis flares in juvenile idiopathic arthritis: A study of the relationship between routine childhood vaccinations on the Australian Immunisation Schedule and arthritis activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:1078914.
- Asklung HH, Rombo L, van Vollenhoven R, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(2):134-142.
- Brenol CV, Azevedo VF, Bonvehi PE, et al. Vaccination recommendations for adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Latin America. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(3):138-147.
- Buhler S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14159.
- Camacho-Lovillo MS, Bulnes-Ramos A, Goycochea-Valdivia W, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis on biological therapy using the microneutralization assay. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):62.
- Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;6:37817.
- Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1446-1454.
- Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):330-336.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39-52.
- Gorelik ME, Elizalde A, Wong Williams K, et al. Immunogenicity of sequential 13-valent conjugated and 23-valent unconjugated pneumococcal vaccines in a population of children with lupus. *Lupus.* 2018;27(14):2228-2235.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.
- Grein IH, Pinto NB, Groot N, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: A real-world multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18:87.
- Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: An update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):46.
- Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: A retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2011;71(6):948-954.
- Hsiao B, Khan A, Kang I. Vaccinations and biologics. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(2):425-450.
- Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I, et al. Prevention strategies to minimize the infection risk associated with biologic and targeted immunomodulators. *Infect Drug Resist.* 2020;13:513-532.
- Morin MP, Quach C, Fortin E, et al. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford).* 2020;51(11):2046-2050.
- Schurder J, Goulenok T, Jouenne R, et al. Pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* 2018;85(3):333-336.

Strasse KL, Jamur CM, Marques J, et al. Immunization status of patients with inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):124-130.

Wong PK, Hanrahan P. Management of vaccination in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;32(6):720-734.

McMahan ZH, Bingham III CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;23(6):506.

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

MARÍA MARTA CONTRINI

Introducción

Las recomendaciones de inmunización en los niños con enfermedades crónicas postulan consideraciones específicas según cada afección. Entre los aspectos generales para la población pediátrica con patologías crónicas se propone:

- Los niños con patología crónica deben cumplir con los programas optimizados de vacunación universal para la infancia, ya que están en mayor riesgo de desarrollar las formas graves de la mayoría de las enfermedades inmunoprevenibles.
- Las contraindicaciones permanentes de alguna vacuna son muy escasas y puntuales en estos pacientes.
- Es necesario realizar esfuerzos para evitar las oportunidades perdidas de vacunación en cada ocasión posible en esta población, puesto que cumplir con calendarios optimizados de vacunaciones disminuirá el riesgo de padecer formas graves de la mayoría de las enfermedades inmunoprevenibles.
- Puede ser necesario usar esquemas de vacunación acelerados o administrar dosis adicionales de una vacuna para conseguir protección en función de que el imperativo de asegurar el tratamiento de la enfermedad de base no impida aplicar los esquemas apropiados de mayor eficacia.
- Todos los niños con enfermedades crónicas deben estar apropiadamente vacunados desde los dos meses contra el neumococo. En muchos de estos pacientes, la estrategia de vacunación antineumocócica es mixta y secuencial, es decir que se compone de la vacuna conjugada y la vacuna polisacárida antineumocócica.
- Todos los niños con enfermedades crónicas, así como sus convivientes, deben recibir la vacuna antigripal anualmente a partir de los seis meses.
- Se debe aplicar la vacuna contra la hepatitis A a partir de los doce meses de vida en todos los casos de hepatopatía o de administración crónica de fármacos con potencial hepatotóxico.

- Se recomienda completar la vacunación programada acorde a la edad antes de que la enfermedad progrese o antes de iniciar terapia inmunosupresora.
- En aquellos pacientes que requieren tratamiento inmunosupresor es necesario tener en cuenta las precauciones establecidas para la administración de vacunas, particularmente, las vacunas que contienen organismos vivos como la triple viral, la vacuna contra la varicela y la vacuna contra el rotavirus, entre otras.
- Los convivientes de estos niños, de igual manera que el personal sanitario que los atiende, deben recibir la vacuna inactivada contra la influenza anualmente, además de actualizar sus calendarios de vacunación.
- La administración de vacunas a virus vivos y atenuados está contraindicada en los convivientes o cuidadores de niños en estados de inmunosupresión.

En los siguientes apartados se considerarán los aspectos particulares para los grupos de pacientes con patologías crónicas específicas: 1) Cardíacas y respiratorias; 2) Renales; 3) Hepáticas; 4) Reumatológicas; y 5) Neurológicas. Las recomendaciones de vacunación en pacientes en estados de inmunosupresión, ya sea por enfermedad de base o por la necesidad de terapia inmunosupresora, se desarrolla en el capítulo sobre inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos.

Vacunación en niños con enfermedades cardíacas y respiratorias crónicas

Las recomendaciones señaladas a continuación aplican para cardiopatías congénitas cianosantes, cardiopatías que cursan con insuficiencia cardíaca o alteración hemodinámica, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, fibrosis quística (FQ), bronquiectasias y asma. Las cardiopatías congénitas leves no tienen repercusión sobre el peso o el crecimiento de los niños. Sin embargo, las cardiopatías más severas que afectan a los niños desde las primeras semanas o meses de vida y que cursan con insuficiencia cardíaca congestiva precoz y con hipertensión pulmonar o cianosis pueden estar acompañadas de desnutrición y retraso del crecimiento, que a su vez condicionan una mayor susceptibilidad a infecciones virales y bacterianas respiratorias, muchas de ellas inmunoprevenibles.

Los niños con asma tienen un riesgo alto de desarrollar complicaciones graves por la influenza, incluso si su asma es leve o si los síntomas están bien controlados con medicamentos. Estos pacientes pueden sufrir inflamación o sensibilidad en las vías respiratorias que puede ser exacerbada por la influenza. Las infecciones por influenza pueden desencadenar ataques de asma y empeorar los síntomas de esta enfermedad, así como pueden causar neumonía y otras enfermedades respiratorias agudas. Los niños con asma son más propensos a desarrollar neumonía después de contraer la influenza que las personas sin esta afección.

- Todas las vacunas de rutina de la infancia están indicadas en este grupo de pacientes, conforme con los esquemas de vacunación para lactantes, incluyendo difteria, tétanos, *pertussis*, BCG, *H. influenzae* tipo b, poliomielitis, neumococo, meningococo, rotavirus, sarampión, paperas, rubéola, varicela, VPH, hepatitis A, hepatitis B e influenza.
- Se considera trascendental poner atención a la prevención de aquellas enfermedades que conllevan un mayor riesgo de complicaciones y morbimortalidad en estos niños.

Neumococo

- La vacuna antineumocócica previene infecciones graves causadas por el neumococo y sus complicaciones, tales como neumonía, meningitis y bacteriemia, es decir que evita la enfermedad neumocócica invasiva.
- En los lactantes, el esquema de vacunación contra el neumococo se inicia a los dos meses de vida.
- La estrategia secuencial antineumocócica es recomendada (la vacuna conjugada 13 valente —PCV13— seguida por la vacuna polisacárida —PPSV23—, según su sigla en inglés).
- El esquema de vacunación antineumocócica con PCV13 de rutina para lactantes puede incluir dos o tres dosis del esquema primario a los dos y cuatro meses o a los dos, cuatro y seis meses, más una dosis de refuerzo luego del año de vida.
- A partir de los dos años (24 a 59 meses), el esquema de vacunación debe ser completado con una dosis de PPSV23.

Conforme a las indicaciones de los CDC, el esquema de vacunación antineumocócica conjugada (PCV13) de los niños con pautas incompletas deberían ser completados según la edad (según el esquema en EE. UU. son tres dosis en el esquema primario luego del año de vida y una dosis de refuerzo):

- De dos a cinco años
 - » Serie incompleta con tres dosis de PCV13: se debe aplicar una dosis de PCV13 al menos ocho semanas después de cualquier dosis previa de PCV13.
 - » Serie incompleta con menos de tres dosis de PCV13: se debe aplicar dos dosis de PCV13 ocho semanas después de la dosis más reciente y administradas con ocho semanas de diferencia.
 - » Sin antecedentes de PPSV23: se debe aplicar una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después de cualquier dosis previa de PCV13.

- De seis a dieciocho años
 - » Sin antecedentes de PPSV23: se debe aplicar una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después de cualquier dosis previa de PCV13.

Influenza

- Los niños con enfermedad cardíaca o pulmonar crónica deben ser vacunados de manera anual desde los seis meses de edad cronológica con la vacuna contra la gripe, ya que la infección por el virus de la influenza puede descompensar la enfermedad de base y predisponer un cuadro de insuficiencia respiratoria grave.
- Se recomiendan las vacunas antigripales inactivadas, ya sean trivalentes o tetravalentes, según los calendarios nacionales de vacunación de cada país.
- La vacuna contra la influenza a virus vivos atenuados (LAIV) no debe ser utilizada en pacientes con antecedentes de asma o sibilancias.

Varicela

- La vacunación contra la varicela con dos dosis a partir del primer año de vida según cada Programa Nacional de Vacunación es recomendada.
- Los niños con cardiopatía que requieren administración de tratamiento antiagregante crónico con salicilatos deben esperar un intervalo de por lo menos seis semanas sin medicación antes de la administración de la vacuna contra la varicela. No obstante, deberían vacunarse si existe riesgo de exposición al virus de la varicela, ya que el síndrome de Reye no se ha evidenciado con el virus vacunal, pero sí con el salvaje.

Vacunas en el paciente con enfermedad renal crónica

El tratamiento de enfermedades crónicas y los avances de la tecnología moderna mejoran cada día la supervivencia de los niños con estas afecciones. Los niños con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados (estadios dos a cinco) o con trasplante renal, al igual que aquellos en tratamiento de diálisis, tienen un riesgo aumentado de contraer infecciones inmunoprevenibles, las cuales son causa importante de morbilidad y mortalidad. Estos pacientes son vulnerables a las infecciones debido a alteraciones de la respuesta inmune humoral y celular, además de afectación por desnutrición o medicamentos inmunosupresores.

Los niños con ERC generalmente producen anticuerpos protectores luego de recibir la inmunización primaria, sin embargo, algunos niños en diálisis o receptores de trasplante renal pueden no responder de manera óptima debido a una reducción del título de anticuerpos o de la duración de anticuerpos después de la inmunización, por lo que pueden requerir dosis repetidas de vacunación. Aunque la vacunación en

niños con ERC es segura, la cobertura de vacunación en este grupo de niños sigue siendo baja conforme algunos reportes sobre prácticas de inmunización realizados en diferentes países y esto obedece a que son pacientes sometidos a numerosas hospitalizaciones durante largos períodos, a preocupaciones sobre la seguridad y a dudas sobre la inmunogenicidad y eficacia de las vacunas en este grupo de niños.

Los niños con ERC tienen un grado de inmunosupresión que varía según el estadio de enfermedad y del tipo de tratamiento que requiere. En el síndrome nefrótico, por ejemplo, existe pérdida de anticuerpos por orina, por lo que las manifestaciones clínicas equivalen a las de un déficit primario de anticuerpos y los niños sometidos a diálisis pueden tener defectos leves en la función de células T, de manera que responden a la vacunación con títulos de anticuerpos protectores inferiores y de menor duración. Por lo tanto, es importante administrar las vacunas recomendadas para la edad lo más pronto posible tras el diagnóstico de nefropatía, antes de comenzar con la diálisis.

No hay evidencia que respalde que las vacunas, incluso las de virus vivos atenuados, conduzcan a una reactivación de una enfermedad renal subyacente relacionada al sistema inmune o agraven una enfermedad renal crónica en los pacientes con ERC o trasplante renal. Las vacunas inactivadas no han mostrado ningún efecto deletéreo sobre la función renal después del trasplante y, en particular, no hay evidencia de que su administración pueda incrementar el rechazo de órgano.

Los niños con ERC deberían recibir todas las vacunas de la infancia recomendadas. La inmunización contra difteria, tétanos, *pertussis*, *H. influenzae* tipo b, tuberculosis, poliomielitis, sarampión, paperas, rubéola, influenza, neumococo (vacuna conjugada), hepatitis A, hepatitis B, virus de la varicela-zóster, rotavirus, virus del papiloma humano y meningococo debería ser asegurada, por lo que es necesario revisar los programas nacionales de vacunación con el fin de establecer cuáles de estas vacunas están incluidas o cuáles deben ser administradas por fuera de los mismos.

Estudios serológicos pretrasplante renal han demostrado que, entre los niños que han recibido las vacunas apropiadas a su edad, el 84 % tenía títulos positivos de anticuerpos para hepatitis B, el 77 % títulos adecuados para hepatitis A y entre el 65 % al 73 % para sarampión, rubéola y varicela, de igual manera que para tétanos y difteria. Por lo tanto, la vigilancia regular del título de anticuerpos protectores específicos para enfermedades inmunoprevenibles es necesaria en los pacientes sometidos a diálisis y antes de un trasplante renal.

La mayoría de las guías no recomienda las vacunas de virus vivos después del trasplante, por lo que estas vacunas deberían ser administradas, en lo posible, antes del procedimiento. Si no hay inmunosupresión, se recomienda completar la vacunación frente al sarampión y la varicela con dos dosis de vacuna lo antes posible tras el diagnóstico.

Las recomendaciones específicas con respecto a algunas vacunas son:

Influenza

- La vacunación anual contra la influenza está indicada.
- Se recomienda utilizar las vacunas inyectables contra la influenza, dado su alto perfil de seguridad en los pacientes con ERC.
- No está recomendada la vacuna LAIV porque no se ha establecido su seguridad y eficacia en los pacientes con estas afecciones crónicas, ni se recomienda usar la vacuna nasal.

Neumococo

- La vacunación antineumocócica secuencial (conjugada y polisacárida) está indicada. Ambas vacunas contra el neumococo están indicadas según recomendación especial de los CDC con respecto a los pacientes con ERC, síndrome nefrótico y trasplante renal, en un esquema que debe ser iniciado con la vacuna conjugada 13 valente y que debe ser completado con la vacuna polisacárida. Estas vacunas nunca deben ser administradas en la misma visita.

Hepatitis B

- Se recomienda una pauta estándar de vacunación con la vacuna contra la hepatitis B al inicio de la enfermedad y realizar control serológico, preferentemente uno a dos meses tras la última dosis. Si resulta negativo (anti-HBs inferiores a 10 mUI/mL), es necesario administrar una nueva serie de tres dosis, con pauta de cero, uno y seis meses; si la determinación posterior de anti-HBs persiste negativa (inferior a 10 mUI/mL) uno a dos meses después, deberán ser considerados como no respondedores a la vacunación contra la hepatitis B y no debe aplicárseles más dosis. En caso de exponerse a un riesgo de infección, estos pacientes deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B.
- Si el paciente se considera respondedor, se recomienda realizar controles serológicos cada seis o doce meses y administrar una dosis de refuerzo si los anticuerpos disminuyen por debajo de 10 mUI/mL.

Hepatitis A

- La vacuna contra la hepatitis A se recomienda en los niños candidatos a trasplante, con dos dosis en una pauta de cero y seis meses o con tres dosis en una pauta de cero, uno y seis meses si se administra la vacuna combinada del virus de la hepatitis A y B.

La vacunación de niños con ERC y en tratamiento de diálisis es un área poco reconocida, con variaciones en la práctica de diferentes países y merecimiento de especial atención en los centros especializados en la atención de nefrología pediátrica. Los pacientes deberían recibir las vacunas apropiadas para su edad antes de un trasplante renal y, después del trasplante, su estado de vacunación y de niveles de anticuerpos protectores debe ser evaluado para administrar dosis de refuerzo de la vacuna cuando los títulos de anticuerpos disminuyan. Los registros de vacunación deben ser una parte rutinaria en la historia clínica de los niños con ERC y es necesario revisar rutinariamente las políticas de vacunación en esta población con el fin de generar un calendario de vacunación ideal.

Vacunas en el paciente pediátrico con enfermedad hepática crónica

Las infecciones por virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) son las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica. De acuerdo con las recomendaciones del ACIP, los pacientes con hepatitis B crónica (CHB, por su sigla en inglés) y hepatitis C crónica (CHC, por su sigla en inglés) son candidatos para la vacunación contra la hepatitis A porque la coinfección del virus de la hepatitis A (VHA) puede provocar un daño hepático severo y un aumento de las tasas de mortalidad. Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen una función fagocítica deteriorada y pueden tener disfunción esplénica si la enfermedad hepática es grave. La hepatitis A superpuesta a una enfermedad hepática crónica puede provocar hepatitis fulminante o insuficiencia hepática como resultado de procesos autoinmunes, estimulación de la producción del interferón α durante la infección aguda y aumento de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos infectados por VHB o VHC, lo que lleva a su lisis.

Hepatitis A

- Estos niños deben estar vacunados contra la hepatitis A y deben recibir esquema de dos dosis separadas por intervalo de seis meses debido al riesgo de desarrollar una hepatitis grave si se infectan.
- La primera dosis puede administrarse a partir de los doce meses de vida.
- La vacuna combinada hepatitis A+B puede ser empleada y también se puede administrar el refuerzo contra el VHB en caso de ser necesario.
- La vacuna contra la hepatitis A también está indicada en los niños que reciben tratamientos hepatotóxicos.
- En aquellos países donde la pauta de vacunación habitual es de una dosis a partir de los doce meses de vida —pauta reconocida como una decisión innovadora en la vacunación contra la hepatitis A y considerada factible a partir de los resultados del programa sostenido a diez años de implementación—, se debe completar un esquema de dos dosis según el esquema de cero y seis meses

en el caso de niños con enfermedad hepática crónica o en aquellos pacientes inmunocomprometidos.

Hepatitis B

- El esquema de vacunación contra la hepatitis B en estos niños es fundamental, debido a que una hepatitis viral aguda puede presentar un curso fulminante.
- Es importante monitorear la respuesta a la vacuna contra la hepatitis B y administrar una nueva serie con tres dosis a los cero, uno y seis meses si la tasa de anti-HBsAg posvacunales es menor que 10 mUI/mL. Si el nivel persiste menor que 10 mUI/mL, la determinación es negativa y el vacunado será considerado como no respondedor a la vacunación frente a la hepatitis B y no deberá recibir más dosis. Si los pacientes no respondedores se exponen a algún riesgo de infección deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B.

Influenza

- La vacunación antigripal anual se recomienda desde los seis meses de vida.

Varicela

- La vacunación contra la varicela es recomendada en los niños no vacunados susceptibles según los esquemas rutinarios.

Neumococo

- Se recomienda también la vacunación antineumocócica secuencial, siguiendo las pautas para pacientes inmunocomprometidos (ver pautas de vacunación antineumocócica secuencial en la sección de pacientes con enfermedad cardíaca y respiratoria crónica de este capítulo).
- En los pacientes de seis a dieciocho años con enfermedad crónica del hígado o alcoholismo y sin antecedentes de inmunización con la PPSV23, los CDC recomiendan una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después de cualquier dosis previa de PCV13.

Vacunas en el niño con enfermedades reumatológicas crónicas

Los niños con enfermedades reumatológicas, entre las que se incluye artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis crónicas y espondiloartropatías, entre otras, son un grupo de pacientes con una alta susceptibilidad a las infecciones, por lo que asegurar la

pauta de vacunación más completa para evitar las enfermedades inmunoprevenibles es imprescindible.

Evaluar la respuesta vacunal es complejo. Por ejemplo, la mayoría de los trabajos estudia la respuesta humoral o celular y muy pocos tienen en cuenta el impacto clínico de la vacuna. Adicionalmente, los resultados sobre seguridad deben ser interpretados con precaución porque la mayoría de los estudios incluyen a pacientes en remisión y se han diseñado para evaluar la inmunogenicidad, mas no la seguridad. Es necesario recordar que las vacunas no solo no están contraindicadas en este grupo de niños, sino que, por el contrario, están altamente recomendadas. Algunas consideraciones generales para tener en cuenta son:

- Al contrario de la antigua tendencia de no vacunar a estos pacientes por diversas razones, actualmente se hace énfasis en que se trata de un grupo en el que la vacunación es esencial y al que se debe vacunar de la forma más completa y oportuna posible.
- Las vacunas universales de la infancia en este grupo de pacientes tienen un papel fundamental en la prevención de infecciones.
- Elegir el momento óptimo de vacunación es un aspecto clave: idealmente, sería cuando no haya tratamiento con fármaco inmunosupresor o la dosis sea baja y la enfermedad esté inactiva o estable con baja actividad.
- Si es posible, anticipar la necesidad de inmunosupresión de un paciente reumatológico es una estrategia importante para garantizar la vacunación antes del inicio del tratamiento.
- Los pacientes vacunados menos de dos semanas antes del inicio del tratamiento de la enfermedad reumática o durante el mismo pueden requerir ser revacunados al menos tres a doce meses después de la suspensión de la inmunosupresión.
- Las vacunas de organismos vivos, en general, están contraindicadas en los pacientes con altas dosis de inmunosupresión o fármacos biológicos. Mientras no existan más datos disponibles, se debe respetar siempre el período entre dos semanas antes y tres meses después de su finalización para aplicar las vacunas.
- Los niños con enfermedades inflamatorias crónicas que reciban terapias inmunosupresoras (TIS) o fármacos biológicos tienen un riesgo elevado de infecciones y mayor morbilidad, por lo tanto, se recomiendan pautas específicas en relación con su vacunación, que son descritas en el capítulo de Vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes y manejo inmunosupresor de este Manual.
- Aunque los pacientes no reciban tratamientos de naturaleza inmunosupresora, se ha observado una mayor predisposición para contraer enfermedades infecciosas prevenibles mediante vacunación, como la gripe o la enfermedad neumocócica.

- Si los niños y adolescentes afectados por enfermedades inflamatorias crónicas no reciben terapia inmunosupresora, pueden ser vacunados con preparados atenuados como la vacuna triple vírica o la vacuna antivariólica.
- La vacuna contra la hepatitis A está indicada si el paciente recibe fármacos hepatotóxicos.

Vacunas en el paciente con enfermedad neurológica crónica

Los niños con trastornos neurológicos crónicos y del neurodesarrollo generalmente se incluyen entre los grupos de pacientes que requieren más atención y que son más vulnerables a las enfermedades infecciosas, particularmente, infecciones virales y bacterianas de las vías respiratorias, con un mayor riesgo de complicaciones y mayores tasas de mortalidad y morbilidad por influenza e infecciones neumocócicas en comparación con los niños sanos.

- La inmunización universal de rutina es una de las medidas preventivas más importantes contra las enfermedades infecciosas entre los niños con enfermedad neurológica crónica (ENC).
- En principio, ninguna vacuna está contraindicada en los niños epilépticos.
- La vacunación antigripal anual se recomienda desde los seis meses de vida, así como la vacunación antineumocócica secuencial.

Otras enfermedades prevenibles por vacunación no se clasifican como de alto riesgo en este grupo de pacientes; sin embargo, la mayoría de estas enfermedades (varicela, tosferina) puede complicarse en esta población o asociarse a complicaciones neurológicas y requerir hospitalización. Un aspecto importante de la inmunización entre los niños con ENC es el aplazamiento de la vacunación debido a contraindicaciones relativas o temporales. Según información de los CDC, las contraindicaciones absolutas o condiciones de los pacientes con ENC que incrementan el riesgo de una reacción adversa grave a las vacunas y por las que no se debe vacunar son:

- La anafilaxia grave a los componentes de la vacuna.
- La presencia de inmunodeficiencia si se deben administrar vacunas vivas.

De manera semejante, las vacunas con el componente *pertussis* (tosferina) no se deben administrar, según los CDC, en caso de antecedente de encefalopatía (coma, disminución del nivel de conciencia o convulsiones prolongadas) no atribuible a otra causa identificable dentro de los siete días posteriores a la administración de una dosis. En este caso, los pacientes no deben recibir dosis adicionales de una vacuna

que contenga componente de tosferina. Es importante señalar que el empleo de la vacuna con componente acelular de *pertussis* (DTaP) en reemplazo del de la vacuna de células enteras ha disminuido notablemente la incidencia de convulsiones febriles asociadas a la DTP.

¿Cuáles precauciones se deben tener respecto a la vacunación en niños con ENC?

Una precaución es una condición que podría aumentar el riesgo de una reacción adversa grave, causar confusión en el diagnóstico o comprometer la capacidad de la vacuna para producir inmunidad.

- Es necesario diferir la DTaP en los siguientes casos hasta que el estado neurológico se aclare y se estabilice:
 - » Trastorno neurológico progresivo, incluidos espasmos infantiles
 - » Epilepsia incontrolada
 - » Encefalopatía progresiva
- En presencia de una enfermedad neurológica evolutiva, inestable o no filiada, es recomendable retrasar las vacunas que puedan desestabilizar la enfermedad, como las vacunas con componente de tosferina, hasta que el paciente esté estable o con un diagnóstico definitivo.
- La vacunación con DTaP y, de manera más reducida, con la triple viral (MMR) o la antivaricelosa, puede incrementar el riesgo de convulsiones autolimitadas, que se relacionan a la fiebre y no dejan secuelas. En caso de crisis convulsivas secundarias a procesos febriles, se recomienda, de forma general, administrar antitérmicos profilácticos con cualquier inmunización. La existencia de antecedentes familiares de convulsiones no constituye una contraindicación para la vacunación frente a la tosferina, el sarampión o la varicela, ni es motivo para diferirlas.
- En los niños que hayan sufrido una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune como encefalomiелitis aguda diseminada o síndrome de Guillain-Barré, en la que exista una sospecha razonable para relacionarla con alguna vacuna, se debería prescindir de la administración de nuevas dosis.
- El tratamiento con fármacos antiepilépticos que, en muchas ocasiones presentan potencial hepatotóxico, como por ejemplo, el ácido valproico, conlleva la recomendación de la vacunación contra la hepatitis A.

Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (Tdap)

Edad mínima: once años para la vacunación de rutina, siete años para la vacunación de recuperación

Vacunación de rutina

- Adolescentes de once a doce años: una dosis de Tdap
- La vacuna Tdap puede administrarse independientemente del intervalo desde la última vacuna que contiene toxoide tetánico y diftérico.

Vacunación de puesta al día

- Adolescentes de trece a dieciocho años que no han recibido Tdap: una dosis de Tdap, luego Td o refuerzo de Tdap cada diez años.
- Personas de siete a dieciocho años que no están completamente vacunadas con DTaP: una dosis de Tdap como parte de la serie de recuperación (preferiblemente la primera dosis); si se necesitan dosis adicionales, uso de Td o Tdap.

Tdap administrada a los siete a diez años

- Los niños que reciben Tdap entre los siete a nueve años deben recibir la dosis de Tdap de rutina entre los once y doce años.
- Los niños de diez años que reciben Tdap no necesitan recibir la dosis de Tdap de rutina entre los once y los doce años.

DTaP administrada inadvertidamente a los siete años o después

- Niños de siete a nueve años: la DTaP puede contar como parte de una serie de actualización. Se debe administrar la dosis de rutina de Tdap entre los once y los doce años.
- Niños de diez a dieciocho años: la dosis de DTaP se debe contar como refuerzo de DTaP para adolescentes.
- El niño se considera totalmente vacunado con cinco dosis válidas de DTaP o cuatro dosis válidas de DTaP si la cuarta dosis se administró a la edad de cuatro años o más.
- Las contraindicaciones de la vacuna Tdap son las mismas que se citaron previamente para la DTP/DTaP.

Las precauciones a tener en cuenta para la administración de la vacuna Tdap son:

- Síndrome de Guillain-Barré por lo menos seis semanas después de una dosis previa de vacuna que contenga toxoide tetánico.
- Trastorno neurológico progresivo o inestable
- Convulsiones no controladas
- Encefalopatía progresiva hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento y la afección se haya estabilizado.
- Reacción alérgica grave (anafilaxia) después de una dosis anterior o a algún componente de la vacuna.

Bibliografía

Kimberlin DW, Long SS, Brady MT. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 30° Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2015. Immunization in special clinical circumstances. Immunization in immunocompromised children. pp.74-89.

Kimberlin DW, Long SS, Brady MT. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. Immunization in special clinical circumstances. pp.67-11.

Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(25):521-524.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia, 2019-2020 [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2019; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. 2p. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe_cav-aep_recomendaciones_2019-20_v.1_pag16-18_8_consideraciones-vacunacion-universal.pdf

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación de convivientes de pacientes con patologías de riesgo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2019; [Consultado el 30 de abril del 2020]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-18>

Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. For healthcare providers [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Recommended child and adolescent immunization schedule by medical indication. United States 2021; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-indications.html>

Bakkaloğlu SA, Özdemir Atikel Y, Paglialonga F, et al. Vaccination practices in pediatric dialysis patients across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. Nephrol. 2018;138(4):280-286.

Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR7):1-45.

Center for disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease. Recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practice. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2012; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. 12p. Disponible en: https://www.cdc.gov/dialysis/pdfs/vaccinating_dialysis_patients_and_patients_dec2012.pdf

Kamath N, Vasudevan A, Iyengar A. Seroconversion following hepatitis B vaccination in children with chronic kidney disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2019;30(2):334-338.

Krueger KM, Ison MG, Ghossein C, et al. Practical guide to vaccination in all stages of CKD, including patients treated by dialysis or kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2020;75(3):417-425.

Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis. Statistics and surveillance. Viral hepatitis surveillance—United States [Internet]. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis surveillance—United States, 2017; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017surveillance/index.htm>

Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology. 1998;27(3):881-886.

Lee SD, Chan CY, Yu MI, et al. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. J Med Virol. 1997;52(2):215-218.

Majda-Stanislawska E, Bednarek M, Kuydowicz J. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):571-574.

Fernández Silveira L, González-Tomé ME. Vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas. *An Pediatr Contin*. 2013;11(2):79-88.

Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704-1712.

Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(6):413.e1-413.e22.

Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1128-1130.

Kroger A, Atkinson W, Pickering L. Prácticas generales de inmunización. En: *Vacunas*. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 6a Ed. China: Elsevier Saunders; 2013. pp.88-111.

Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40(RR-10):1-28.

Marin M, Broder KR, Temte JL, et al. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recom Rep*. 2010;59(RR3):1-12.

Centers for Disease Control and Prevention. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-13):1-8

Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-3):1-34.

VACUNACIONES EN EL NIÑO CON CALENDARIO INCOMPLETO

PABLO TREGNAGHI

La práctica inadecuada de las inmunizaciones activas durante la infancia, adolescencia y edad adulta incluye retrasos o incorrectas indicaciones en los períodos cronológicos recomendados de administración. Se considera vacunación correcta aquella confirmada y fiable que completa totalmente las pautas actualizadas del calendario vigente, incluyendo las modificaciones consensuadas por expertos para casos específicos que obedezcan las indicaciones del pediatra bien informado. Cualquier otra forma de vacunación desconocida o no fiable se considera incorrecta. Entre ellas distinguimos:

- Vacunación incompleta: aquella que no asegura la protección frente a enfermedades de potencial prevalencia local.
- Ausencia de vacunación: la ausencia total de vacunación raramente se debe a desidia, desconocimiento u otros factores tipo social o sanitario. Generalmente, que un niño no complete adecuadamente el esquema de vacunación indicado o no reciba ninguna vacuna se debe a la decisión firme de sus padres o tutores en los países donde la vacunación no es obligación legal, bien sea por motivos culturales, religiosos o por rechazo individual o de grupo.
- También se deben considerar no vacunados a todos aquellos que desconozcan o no recuerden su situación vacunal, ya sea que no aporten un documento o que, de hacerlo, existan dudas justificadas sobre su fiabilidad. En tal caso será necesario iniciar el esquema de vacunación.

Si el esquema está atrasado o fue interrumpido o iniciado tardíamente para las vacunas que se aplican mediante esquemas de dosis sistemáticas (difteria, tétanos, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo conjugada, MMR, polio, varicela, hepatitis B y hepatitis A), no hay necesidad de reiniciar la serie de vacunación, pues solo se debe continuar con los intervalos indicados en el esquema a partir de la última dosis administrada de la vacuna con esquema incompleto. Sin embargo, si se llegara a demostrar una disminución en la protección de los sujetos inmunizados, la revacunación podría ser indicada.

El empleo de vacunas combinadas y de vacunación simultánea (dos o más preparados vacunales en la misma sesión) es una práctica eficaz —buena respuesta inmunológica a los diferentes antígenos— y eficiente —oportunidad de vacunar—, siempre que se tengan en cuenta las recomendaciones generales, como evitar la mezcla extemporánea de antígenos y procurar la aplicación de la inyección en diferentes áreas anatómicas, entre otras. En caso de decidir vacunar de manera no simultánea, se administrarán primero las vacunas que inmunicen frente a patologías de mayor riesgo en relación con la edad del sujeto y la epidemiología local.

Interrupción o ausencia de las pautas vacunales

1. Vacuna contra la tuberculosis (BCG)

Edad mínima para la administración de la dosis: al nacimiento, preferentemente dentro del mes de vida

En el caso de estar incluida en el calendario de vacunación, se administrará una dosis única a todo niño al nacer. La dosis recomendada en niños mayores de un año es de 0,1 mL y de 0,05 mL en los menores de un año. (Se sugiere remitirse al capítulo específico para ver en quiénes está indicado y en quiénes se promueve la vacunación diferida).

2. Vacuna antihepatitis B (HB)

Edad mínima para la primera dosis: el nacimiento

Son tres dosis indicadas en tres pautas equivalentes: cero, uno y seis meses; cero, dos y seis meses; o dos, cuatro y seis meses, siendo todas adecuadas para los hijos de madres seronegativas (HBsAg negativo). Las dos primeras pautas también se aceptan para los hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (HBsAg +). Los recién nacidos de madres con HBsAg positivo o con serología desconocida deberían recibir la primera dosis de la vacuna dentro de las primeras doce horas de vida. Si se confirma la serología positiva de la madre, deben recibir 0,5 mL de inmunoglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida, de manera preferente en las primeras 72 horas. Su segunda dosis de vacuna debe ser aplicada a la edad de uno a dos meses y la tercera dosis a los seis meses, es decir, cuatro meses después de la primera y nunca antes de los seis meses de vida.

La administración de cuatro dosis de la vacuna contra el VHB es aceptable si se emplea la vacuna combinada hexavalente a los dos, cuatro y seis meses en niños cuya primera dosis fue aplicada con preparado monocomponente al nacer.

Vacunación incompleta

- Los niños y adolescentes no vacunados recibirán tres dosis según la pauta de cero, uno y seis meses a cualquier edad. La tercera dosis se administrará, al menos, cuatro meses después de la primera dosis.
- Los adolescentes de entre once a quince años pueden recibir un programa alternativo de dos dosis con al menos cuatro meses entre dosis solamente en el caso de usar la formulación para adultos Recombivax HB®.
- Los adolescentes mayores de dieciocho años pueden recibir una serie de dos dosis con al menos cuatro semanas entre dosis en caso de usar la formulación Hepplisav-B®.

3. Vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

- La indicación de los fabricantes de ActHIB®, Hiberix®, Pentacel® es de cuatro dosis de la siguiente manera: una primovacuna a los dos, cuatro y seis meses y un refuerzo (cuarta dosis) entre los quince a dieciocho meses de vida.
- La indicación del fabricante de PedvaxHIB® es de tres dosis de la siguiente manera: una primovacuna a los dos y cuatro meses de vida y un refuerzo (tercera dosis) entre los quince y dieciocho meses.

Vacunación incompleta

- Si el niño recibe su primera dosis entre los siete y once meses de vida, le corresponden tres dosis. La segunda dosis se administra con un intervalo respecto a la primera dosis de al menos cuatro semanas y la tercera dosis (dosis final) entre los doce y quince meses de vida u ocho semanas después de la segunda dosis.
- Todas las dosis aplicadas antes de los doce meses se administrarán con un intervalo mínimo de cuatro semanas.

Si el niño recibe su primera dosis entre los doce y catorce meses de vida, le corresponden dos dosis. La segunda dosis (dosis final) debe ser administrada al menos ocho semanas después de la primera dosis.

- En caso de haber recibido dos dosis de la vacuna PedvaxHIB® antes de los doce meses, se deberá administrar la tercera dosis (dosis final) entre los doce y 59 meses de edad y en un intervalo mínimo entre dosis de al menos ocho semanas después de la segunda dosis.

- En los niños no vacunados entre las edades de quince y 59 meses, se recomienda una dosis única.
- Los niños que no sean considerados de alto riesgo y que no hayan sido vacunados antes de los 60 meses o más no requieren la vacunación para ponerse al día.

4. Vacuna contra difteria, tétanos y *pertussis* (tosferina)

Difteria, tétanos y *pertussis* acelular (DTPa) y a células enteras (DTPw)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

- La indicación del fabricante es de cinco dosis de la siguiente manera: una primovacuna con tres dosis de vacuna DTPa o DTPw a los dos, cuatro y seis meses de edad; refuerzos (cuarta dosis) entre los quince a dieciocho meses de edad con DTPa/DTPw y entre los cuatro y seis años de edad (quinta dosis).
- En niños con edades entre los dos meses y los seis años, la quinta dosis de DTPa/DTPw no es necesaria si la cuarta dosis se administró con cuatro o más años de edad.
- La DTPa se puede administrar hasta los seis años.

Vacunación incompleta

En los niños de dieciocho meses a seis años, la primovacuna consiste en una primera dosis de DTPa o DTPw en la primera visita. Su segunda y tercera dosis de DTPa o DTPw debe aplicarse con intervalos de cuatro a seis semanas entre dosis. La dosis de refuerzo con dTpa se debe administrar cada diez años a partir de la tercera dosis.

Difteria, tétanos y *pertussis* acelular de baja carga antigénica (dTpa)

- La vacuna dTpa con componentes de tétanos-difteria-tosferina acelular de baja carga antigénica está indicada en los adolescentes a partir de los once años con un refuerzo cada diez años.
- Está autorizada en los niños mayores de siete años que no hayan sido vacunados, en un esquema de primovacuna que contempla tres dosis de dTpa: la primera dosis en la primera visita, la segunda entre las cuatro y seis semanas a partir de la primera dosis y la tercera entre los seis y doce meses desde la segunda. A partir de la tercera dosis, debe aplicarse una dosis de refuerzo con dTpa cada diez años.
- Para proteger al recién nacido y lactante en sus primeros meses de vida, se recomienda la aplicación a las mujeres embarazadas entre la semana veinte y 36 de gestación o en el posparto inmediato en aquellas embarazadas que no hayan sido vacunadas durante la gestación (estrategia capullo). La vacuna en las mujeres embarazadas se administra en cada gestación.

Difteria y tétanos (dT) Edad mínima para la primera dosis: siete años

- Está autorizada desde la adolescencia a partir de los once años con un refuerzo cada diez años cuando no hay disponibilidad o existencias de la vacuna dTpa con componentes de difteria-tétanos-tosferina acelular de baja carga antigénica.
- Su uso también se recomienda en los niños a partir de siete años que no recibieron la vacuna triple bacteriana celular o acelular hasta los seis años y no hay disponibilidad o existencias de la vacuna dTap. Luego, debe asegurarse un refuerzo cada diez años.

Tétanos (T)

En la Tabla 1 se esquematiza su aplicación en combinación con las vacunas contra la tosferina o difteria en diversas situaciones posibles, según lo establecido para diferentes edades.

5. Vacuna antipoliomielítica inactivada (Salk/IPV)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

La indicación del fabricante es de cuatro dosis de la siguiente manera: una primovacuna con tres dosis a los dos, cuatro y seis meses (la tercera dosis puede ser administrada entre los seis y los dieciocho meses de vida) y un refuerzo (cuarta dosis) entre los cuatro y seis años de vida.

Vacunación incompleta

En caso de que la tercera dosis fuera administrada antes de los cuatro años de edad, se requerirá una cuarta dosis indicada con un intervalo mínimo de seis meses con respecto a la última dosis.

Los niños de siete a dieciocho años que no hayan recibido ninguna dosis de IPV deben recibir la vacunación completa con tres dosis de la vacuna siguiendo las pautas estándar o las aceleradas, respetando un intervalo mínimo de cuatro semanas entre las dosis de primovacuna.

6. Vacuna contra el rotavirus (RV)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

- Las indicaciones del fabricante de la vacuna RotaRix® son dos dosis de la siguiente manera: a los dos y cuatro meses de edad.

Tabla 1. Vacunación antitetánica en niños o adolescentes con esquema incompleto.

Dosis previa	Años última dosis	Dosis indicadas	Dosis adicionales
≥ 3	<10 >10	- 1	A los 10 años de la última dosis + 1 dosis cada 10 años
2	<5 >5	1 2 (Intervalo: 1 mes)	
1	<5 >5	2 2 (Intervalo: 1 mes) + 1 al año	
Desconocida Improbable	?	Pauta completa	

- Las indicaciones del fabricante para la vacuna RotaTeq® son tres dosis de la siguiente manera: a los dos, cuatro y seis meses de edad o a los dos, tres y cuatro meses de edad.

Vacunación incompleta

Los esquemas se deben respetar, por lo que se recomienda comenzar la serie de vacunación antes de las quince semanas de vida y finalizar la vacunación antes de cumplir las 32 semanas (ocho meses) de vida.

7. Vacuna conjugada frente al neumococo (PVC)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

Según la recomendación de los fabricantes, hay dos esquemas aprobados en los menores de seis meses:

- Vacuna de diez valencias (Synflorix®): cuatro dosis, indicadas a los dos, cuatro y seis meses, con un refuerzo (cuarta dosis) entre los doce y quince meses de edad.
- Vacuna de trece valencias (Prevenar13®): tres dosis, indicadas a los dos y cuatro meses, con un refuerzo (tercera dosis) entre los doce y quince meses de edad.

Las vacunas no son intercambiables conforme a la información disponible hasta el momento.

Vacunación incompleta

- Si el niño recibe su primera dosis entre los siete y once meses, le corresponden tres dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas.
- Si el niño recibe su primera dosis entre los doce y 23 meses, le corresponden dos dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas. Este esquema puede ser indicado hasta los 59 meses de vida.
- Si el niño recibe su primera dosis a partir de los 24 meses, le corresponde una dosis.

8. Vacuna conjugada antimeningocócica

La epidemiología de cada país y las condiciones de ser sujetos de riesgo o que viajan a zonas de alta endemidad deben ser evaluadas para aplicar las vacunas y dosis recomendadas.

Vacuna conjugada frente al meningococo A/C/Y/W135 (tetraivalente) (Menveo® [MCV4-CRM], Menactra® [MCV4-TD] y Nimenrix® [MCV4-TT])

Menveo® (MCV4-CRM)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

Si el esquema se inicia entre los dos y seis meses, las pautas indicadas son de cuatro y tres dosis de la siguiente manera:

- Con el esquema de cuatro dosis, la pauta es de 3 + 1 a los dos, cuatro y seis meses, con intervalo mínimo de dos meses entre dosis, y la cuarta dosis durante el segundo año de vida, preferiblemente entre los doce y dieciséis meses.
- Con el esquema de tres dosis, la pauta es de 2 + 1 a los dos y cuatro meses de edad, con intervalo mínimo de dos meses entre dosis, y la tercera dosis durante el segundo año de vida, preferiblemente entre los doce y dieciséis meses.
- En los niños con edades entre siete y 23 meses de edad que no han sido vacunados, el esquema indicado es dos dosis (1 + 1): la segunda dosis se debe indicar entre los doce a 23 meses de vida, con un intervalo mínimo de dos meses entre dosis.
- Una dosis única está indicada desde los niños mayores de dos años hasta los adultos de 65 años.
- Dos dosis son recomendadas en los pacientes con factores de riesgo.

Menactra® (MCV4-TD)

Edad mínima para la primera dosis: nueve meses

Los diferentes esquemas corresponden a la edad de inicio de la vacunación:

- El esquema recomendado en niños entre nueve y 23 meses es de dos dosis (1 + 1), con un intervalo mínimo de tres meses entre dosis.
- Una dosis única está indicada desde los dos años hasta los 55 años.

Nimenrix® (MCV4-TT)

Edad mínima para la primera dosis: seis semanas

Los diferentes esquemas corresponden a la edad de inicio de la vacunación:

- Entre las seis semanas y los cinco meses (2 + 1): dos dosis separadas por dos meses y un refuerzo luego del año.
- Entre los seis y once meses (1 + 1): una dosis y un refuerzo luego del año, con un intervalo de mínimo dos meses entre dosis.
- Una única dosis resulta inmunogénica sin necesidad de refuerzo a partir de los doce meses, incluyendo a adolescentes y adultos.

Vacuna conjugadas contra el meningococo B (BexSero®, Trumenba®)

Bexsero® (4CMenB)

Edad mínima para la primera dosis: 2 meses

Las diferentes pautas corresponden a la edad de inicio de la vacunación:

- Si se inicia a los dos meses, la indicación es 3 + 1: las tres primeras dosis deben aplicarse en un intervalo no menor a un mes y la dosis de refuerzo (cuarta dosis) entre los doce y 23 meses, con un intervalo no menor a seis meses desde la tercera dosis.
- Si se inicia entre los tres y los cinco meses, la indicación es 2 + 1: las dos primeras dosis deben aplicarse en un intervalo no menor a dos meses y la dosis de refuerzo (tercera dosis) entre los doce y 23 meses de edad, con un intervalo no menor a seis meses desde la segunda dosis.
- Si se inicia entre los seis y once meses, la indicación es 2 + 1: las dos primeras dosis deben aplicarse en un intervalo no menor a dos meses y la dosis de refuerzo (tercera dosis), entre los doce y 23 meses de edad, con un intervalo no menor a dos meses desde la segunda dosis.
- Si se inicia entre los 12 y los 23 meses, la indicación es 2 + 1: las dos primeras dosis deben aplicarse en un intervalo no menor a dos meses y la dosis de refuerzo con un intervalo de doce a 23 meses entre la segunda dosis y la dosis de refuerzo (tercera dosis).
- En los niños a partir de los dos años, los adolescentes y los adultos de hasta 50 años, la indicación es 1 + 1: dos dosis con un intervalo mínimo de un mes entre dosis.

Trumenba® (fHbp)

Está autorizada por la FDA y la EMA para su uso en personas de edades a partir de los diez años con una pauta de dos dosis a los cero y seis meses.

Vacuna conjugada contra el meningococo C (MenC)

Edad mínima para la primera dosis: 2 meses

El fabricante recomienda tres dosis indicadas en una pauta de 2 + 1: la primera a los dos meses, la segunda entre los cuatro y seis meses y la tercera entre los doce y quince meses de edad.

Vacunación incompleta

A los niños no vacunados mayores de doce meses les corresponde solo una dosis.

9. Vacuna contra la influenza (gripe)

Edad mínima para la primera dosis: 6 meses

Vacuna antigripal inactivada, vacuna antigripal de virus vivos atenuados y vacuna antigripal recombinada

- Estas vacunas están incluidas en la inmunización anual de los pacientes con factores de riesgo y sus convivientes a partir de los seis meses de vida.
- Se recomienda tener en cuenta los tipos de vacunas aprobadas para cada edad.
- Entre la vacuna trivalente (dos virus A y un virus B) y la tetravalente (dos virus A y dos virus B), se debe preferir la tetravalente cuando esté disponible.
- Se indican dos dosis en la primera inmunización entre los seis meses y los nueve años, con un intervalo de un mes entre dosis. En los años siguientes, se recomienda la vacunación anual con una dosis si persiste el factor de riesgo.

10. Vacuna triple vírica frente a sarampión, rubéola y parotiditis (MMR)

Edad mínima para la primera dosis: nueve meses

- La indicación del fabricante es de dos dosis de vacuna de la siguiente manera: la primera dosis entre los doce y quince meses de vida y la segunda dosis entre los dieciocho meses y los seis años de vida. La segunda dosis se puede administrar a partir de las cuatro semanas de la primera dosis si es necesario.
- En los mayores de siete años no vacunados están indicadas dos dosis.
- Si el niño fue vacunado con una dosis previa de sarampión monocomponente, se deben administrar dos dosis de MMR. Si el niño recibió una dosis previa de MMR, se deberá administrar una segunda dosis.
- La vacuna MMR puede ser administrada como vacuna triple o combinada con varicela.
- En casos de exposición, brote o epidemia, la vacuna triple viral se puede aplicar a partir de los seis meses de vida y esta dosis no deberá ser considerada parte del esquema primario.
- Las personas nacidas antes de 1957 suelen ser consideradas inmunes.

11. Vacuna contra la varicela (Var)

Edad mínima para la primera dosis: nueve meses

- Indicación de dos dosis: la primera dosis debe aplicarse entre la edad de doce a quince meses y la segunda entre los dos y seis años, aunque es ideal aplicarla a los dos años. La segunda dosis podrá aplicarse con un intervalo mínimo de tres meses después de la primera dosis.

- En los menores de trece años, se recomienda que el intervalo mínimo entre ambas dosis de la vacuna antivariola sea de al menos tres meses.
- En el caso de los mayores de trece años, el intervalo mínimo recomendado son cuatro semanas entre dosis.
- Esta vacuna se puede administrar el mismo día de la aplicación de la vacuna triple vírica (MMR) o separada por un mes, como mínimo.

Vacunación incompleta

- La dosis faltante se puede completar independientemente del tiempo transcurrido.

12. Vacuna antihepatitis A (HA)

Edad mínima para la primera dosis: doce meses

- La indicación del fabricante es de dos dosis a partir de la edad de doce meses, con un intervalo de seis a doce meses entre dosis.
- La vacunación en sujetos que viajen a países con endemicidad intermedia o alta o que pertenezcan a grupos de riesgo también está indicada.
- En algunos países de la región de las Américas se indica una sola dosis, que ha demostrado ser efectiva como vacunación universal.

13. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)

Edad mínima para la primera dosis: nueve años

Está disponible en tres presentaciones: Cervarix® bivalente (VPH2), Gardasil 4® tetravalente (VPH4) y Gardasil 9® nonavalente (VPH9)

VPH2

- Se recomienda aplicar VPH2 en las niñas desde los nueve años en un esquema de dos dosis: la aplicación de la primera dosis se considera el día cero y la segunda dosis debe ser administrada entre seis y doce meses después.
- A partir de los quince años, se recomiendan tres dosis con un esquema de aplicación de la primera dosis en el día cero, la segunda dosis debe ser administrada entre uno a dos meses después y la tercera dosis entre seis a doce meses después del día cero.

VP4 y VP9

- Están indicadas en niñas y niños a partir de los nueve años en un esquema de dos dosis: la aplicación de la primera dosis se considera el día cero y la segunda dosis debe ser administrada entre seis y doce meses después.
- A partir de los quince años, se recomiendan tres dosis con un esquema de aplicación de la primera dosis en el día cero, la segunda dosis debe ser administrada entre uno a dos meses después y la tercera dosis entre seis a doce meses después del día cero.

14. Vacuna contra el virus de la fiebre amarilla

Edad mínima para la primera dosis: nueve meses

- No se recomienda la revacunación cada diez años puesto que una sola dosis es suficiente.
- Excepcionalmente, en situaciones de mayor riesgo epidemiológico, podrá aplicarse en niños con edades entre seis y ocho meses.

Bibliografía:

Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. For healthcare providers [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger United States, Publicación 2020; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. Calendarios acelerados: inmunización de rescate en niños y adolescentes con vacunación inadecuada. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-11>

Tregnaghi M, Debagg R, Falleiros Arlant LH, et al. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2019;32(4):133-144.

Public Health England. Children's health and welfare. Children's health [Internet]. London: Public Health England. Vaccination of individuals with uncertain or incomplete immunisation status 2020; [Consultado el 31 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-of-individuals-with-uncertain-or-incomplete-immunisation-status#history>

Palabras claves:

Ausencia de vacunación - Vacunación incompleta - Mal vacunado - Inmunización de rescate - Vacunación acelerada

VACUNAS EN EL ADOLESCENTE

GERMÁN CAMACHO MORENO

Introducción

La OMS define la adolescencia como el período de crecimiento y desarrollo que viene después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los diez y los diecinueve años. Es un periodo de transición en el que se fortalecen hábitos saludables que luego perdurarán toda la vida. Uno de los pilares de la medicina preventiva en la adolescencia es la vacunación, y cada visita a un centro de salud debe ser vista como una oportunidad para actualizar y completar el esquema de vacunación. Las vacunas deben ser ofrecidas a los adolescentes para prevenir infecciones que tienen alta incidencia o letalidad durante esta etapa de la vida, así como para reforzar los esquemas administrados en la primera infancia y prevenir enfermedades de la edad adulta. Las vacunas contribuyen a disminuir el ausentismo escolar y a fortalecer la atención en salud de esta población. Además, mantener altas coberturas vacunales en los adolescentes favorece la inmunidad de rebaño.

Epidemiología: coberturas vacunales en adolescentes

Las coberturas vacunales en adolescentes han ido en aumento en los últimos años, pero aún no son óptimas. En Estados Unidos, las coberturas en el año 2018 para Tdap en personas adolescentes entre trece y diecisiete años fue del 88,9 %; para la primera dosis de MenACYW fue del 86,6 % y del 50,8 % para la segunda; del 17,2 % para MenB; del 51,1 % (53,7 % en mujeres y 48,7 % en hombres) para VPH; del 91,9 % para dos dosis de MMR; del 92,1 % para tres dosis de hepatitis B; y del 94,9 % y del 87,9 % para una y dos dosis de varicela, respectivamente. En Europa, la tasa de cobertura de VPH no sobrepasa el 70 %. Un estudio en Francia comparó las coberturas vacunales en adolescentes sanos y con comorbilidades, encontrando una tasa de cobertura para Tdap/IPV del 76,7 % frente al 77,2 %, respectivamente ($p=0,97$), para MMR del 95,9 % frente al 92,1 % ($p=0,14$), para hepatitis B del 48,5 % frente al 51,8 % ($p=0,51$), para meningococo C del 27,8 % frente al 18,4 % ($p=0,05$) y para VPH del 16,1 % frente al 28,6 % ($p=0,04$). Solo el 13,5 % de los pacientes sanos y el 9,6 % de los pacientes con comorbilidades ($p=0,28$) tenían todas las vacunas completas.

Vacunas propias de la adolescencia

Vacuna contra tétanos, difteria y tosferina acelular – Tdap

En las últimas dos décadas se ha observado un aumento en la incidencia de infección por *Bordetella pertussis* atribuible a diversos factores como:

- Un incremento en la conciencia sobre la enfermedad.
- La optimización de las herramientas diagnósticas, entre ellas, técnicas de diagnóstico molecular que son más sensibles y específicas que las técnicas tradicionales basadas en inmunofluorescencia y cultivos.
- Un incremento en el rechazo a las vacunas.
- Una evanescente protección con las vacunas actuales: se ha demostrado que la inmunidad decrece con el tiempo (entre cinco a diez años), tanto con las vacunas de células completas como con las vacunas acelulares.

La pérdida de inmunidad con el tiempo convierte a los adolescentes en una población vulnerable que puede padecer la enfermedad y transmitirla a los lactantes no protegidos. En 2017, se reportaron 18.975 casos de tosferina en EE. UU. y el 32 % de estos casos fue reportado en adolescentes, con una tasa de diecisiete por 100.000 personas entre once y diecinueve años. La mayoría de las muertes por tosferina sucede en lactantes, aunque las personas mayores, entre quienes se encuentran los adolescentes, mantienen una morbilidad importante atribuible a la infección por *Bordetella pertussis*. En los adolescentes, la infección puede producir tos prolongada y paroxística, neumonía, disnea, vómito, fracturas costales y hemorragia en escleras. Los brotes de tosferina pueden ocasionarse en aquellos sitios donde adolescentes expuestos estén en contacto estrecho.

Para optimizar la inmunidad contra *pertussis* se requieren múltiples refuerzos, lo que se ha llamado inmunización en el ciclo vital. Para facilitar estos refuerzos, se desarrolló la vacuna Tdap, que contiene una cantidad reducida de antígenos contra difteria y contra *pertussis* en relación con la DTP y DaPT. Esta cantidad reducida de antígenos disminuye la reactogenicidad en los mayores de siete años sin disminuir la inmunogenicidad. La vacuna confiere una protección del 88 % y tiene pocos efectos adversos, entre los que se ha descrito dolor en el sitio de inyección, cefalea y fatiga. En la actualidad se dispone de dos marcas de esta vacuna: Boostrix™ de GlaxoSmithKline y Adacel boost™ de Sanofi Pasteur.

La incidencia de la difteria ha disminuido considerablemente desde la implementación de la vacunación masiva, sin embargo, en el mundo, se reportaron en promedio 6.582 casos anuales en el quinquenio de 2013-2017, observándose un incremento del 37 % en relación al quinquenio de 2008-2012, cuando se reportaron en promedio 4.809 casos anuales; en 2017 se registró la cifra más alta desde el año 2004 con 8.819

casos. En total, el 34 % de los casos ocurre en pacientes mayores de quince años. Cuando se compara la proporción de enfermedad entre los países con alta incidencia y aquellos con casos esporádicos, se confirma que esta proporción es mayor en los países con casos esporádicos (66 % vs. 25 %), lo que se explica por el descenso de la inmunidad en el tiempo en contraste con las bajas coberturas vacunales observadas en los países de alta incidencia entre los menores cinco años. Con respecto al tétanos, se observa una protección cercana al 80 % en los menores de cinco años, con un considerable descenso con la edad, oscilando entre un 20 % a un 30 % de protección en la edad adulta. Los casos de tétanos no neonatal que se observan en la actualidad suceden en individuos que nunca han recibido vacunación contra esta infección o que no han recibido refuerzo en los últimos diez años.

Con una dosis de Tdap administrada cada diez años, se refuerza la inmunidad contra tétanos, difteria y *Bordetella pertussis*. La inmunización de adolescentes contra estas enfermedades tiene varias ventajas, como la disminución de la incidencia de tétanos, difteria y tosferina en los sujetos vacunados y la reducción de la circulación de *Bordetella pertussis* en la comunidad, lo que a su vez reduce la incidencia de tosferina y de tosferina maligna en los lactantes no vacunados. La vacunación con Tdap en adolescentes es costoefectiva y se ha calculado que la vacunación universal a los adolescentes con Tdap en EE. UU. implementada en 2005 pudo prevenir 400.000 a 1.800.000 casos de tosferina en diez años y generó ahorros al sistema de entre 0,3 a 1,6 billones de dólares. En los adolescentes, se recomienda administrar una dosis de Tdap a los once años. Asimismo, las adolescentes embarazadas deben recibir un refuerzo entre la semana 27 a 36 de gestación. Los adolescentes con comorbilidades generalmente deben recibir el mismo esquema que los adolescentes sanos, aunque en algunos casos se puede considerar adelantar los refuerzos en un intervalo menor de cinco años entre las dosis.

Vacunas contra el meningococo

Neisseria meningitidis es una de las principales causas de meningitis. El meningococo se ha clasificado en serogrupos con base en la estructura de su cápsula de polisacáridos y se ha identificado que casi todas las infecciones invasivas son causadas por alguno de estos cinco serogrupos: A, B, C, W e Y. Los serogrupos B, C e Y son los más frecuentes en EE. UU. y, en Latinoamérica, se han reportado brotes por el serogrupo W en Chile. El serogrupo A es endémico en África subsahariana.

La incidencia de enfermedad meningocócica en adolescentes en Europa es de 1,22 por 100.000. En EE. UU., donde se estiman 1.400 a 2.800 casos de enfermedad meningocócica anualmente, el 7 % de los casos se da en personas con edades entre los catorce y diecisiete años, con una tasa de letalidad que oscila entre el 12 % al 14 % en adolescentes. Los adolescentes que presentan meningitis meningocócica pueden tener secuelas trascendentales como parálisis, lesiones neurológicas y sordera, las cuales se reportan entre el 11 % y 19 % de los sobrevivientes. El factor más influyente en el contagio de la infección por *N. meningitidis* entre adolescentes es su estilo de

vida, pues mantienen contacto cercano entre ellos (besos, abrazos), están expuestos a situaciones de hacinamiento (fiestas, reuniones) y, además, comparten utensilios como vasos y cubiertos.

Un estudio reciente evaluó el conocimiento, las actitudes y las prácticas de los adolescentes en relación con la enfermedad meningocócica invasiva y la vacunación en Italia. Se incluyeron 771 adolescentes, de los cuales, el 85,2 % había oído hablar de la meningitis, el 57,2 % identificó a los adolescentes como población susceptible, pero solo el 30,3 % identificó las gotas respiratorias como un medio para la transmisión de la infección. El 80,7 % señaló la vacunación como una estrategia de prevención, el 77 % conocía de la disponibilidad de vacunas contra el meningococo en Italia y entre el 33 % al 64,2 % reconocieron correctamente alguna de las otras medidas para prevenir la enfermedad, como evitar lugares concurridos o cubrir la nariz y la boca al toser o estornudar.

En la actualidad se dispone de tres vacunas conjugadas que cubren los serogrupos ACYW: Menactra™ (MenACWY–D; Sanofi-Pasteur), en la que los polisacáridos están conjugados con proteína D derivada del toxoide diftérico; Menveo™ (MenACWY–CRM197; GlaxoSmithKline), en la que los polisacáridos están conjugados con CRM197, una proteína no tóxica de la difteria; y Nimenrix™ (MenACWY–TT), en la que los polisacáridos están conjugados con toxoide tetánico.

El polisacárido de la cápsula del serogrupo B (MenB) de *N. meningitidis* se comporta como un autoantígeno y es poco inmunogénico, por lo que las investigaciones para el desarrollo de las vacunas contra este serogrupo se han centrado en las proteínas de membrana externa. Actualmente existen tres vacunas contra el meningococo B. Trumenba™ (MenB-fHbp; Pfizer) contiene dos proteínas de unión del factor H de la membrana externa con fosfato de aluminio como adyuvante y se recomienda en un esquema de tres dosis a los cero, uno y seis meses. Bexsero™ (4CMenB; Novartis) contiene proteínas recombinantes de la membrana externa con hidróxido de aluminio como adyuvante y se administra vía intramuscular en un esquema de dos dosis entre cero y seis meses. Ambas vacunas están aprobadas para uso en individuos de diez a 25 años. Estas vacunas fueron aprobadas con el marcador subrogado de la capacidad del complemento de matar microorganismos cuando es activado por los anticuerpos inducidos por las vacunas. Este marcador subrogado no se identifica en el suero de pacientes con déficit de complemento, por lo que la protección en este grupo es desconocida. En los individuos sanos, la inmunidad decrece uno a dos años después de administrar la vacuna. En Latinoamérica, se dispone de una vacuna desde 1989, la vacuna antimeningocócica BC (VA-MENGOC-BC™; Finlay), compuesta de un complejo de vesículas purificadas de la membrana externa del meningococo serogrupo B y del polisacárido capsular purificado del serogrupo C del meningococo, que tiene una efectividad del 83 %. Esta vacuna está aprobada para su uso desde los tres meses de vida y se puede administrar en los adolescentes con alto riesgo de enfermedad meningocócica, como sucede cuando se presentan brotes epidémicos o cuando existen condiciones médicas predisponentes.

Los CDC recomiendan administrar una dosis de cualquiera de las vacunas contra ACYW entre los once a doce años, con un refuerzo a los dieciséis años. Los adolescentes que no recibieron la primera dosis a los once o doce años deben recibir una dosis a los trece a quince años con un refuerzo entre los dieciséis y los dieciocho años. Los adolescentes sanos que reciben la primera dosis desde los dieciséis años no requieren refuerzo. La vacunación de rutina está recomendada hasta los 21 años. Los CDC avalan la administración de una vacuna MenB aprobada en EE. UU. para personas de diez a 25 años en riesgo aumentado de enfermedad por meningococo B (pacientes con asplenia o alteraciones del complemento o pacientes que reciben eculizumab o que están expuestos durante un brote). También se recomienda al ingreso a la secundaria y puede ser considerada para todos los individuos de dieciséis a 23 años. Ambos tipos de vacuna contra el meningococo pueden aplicarse en la misma visita y las vacunas contra el meningococo pueden administrarse de manera concomitante con otras vacunas.

Vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más frecuente. La mayoría de las infecciones por VPH son eliminadas por el sistema inmune en los dos años siguientes a la infección, pero algunas pueden persistir y generar verrugas genitales y cáncer en mujeres y hombres. La infección por VPH es el mayor factor de riesgo para cáncer de cuello uterino en mujeres y es también un factor de riesgo para cáncer orofaríngeo y anal en hombres y mujeres. Se ha asociado con el 90,6 % de los cánceres de cérvix, el 68,8 % de los de vulva, el 75 % de los vaginales, el 91,1 % de los anales, el 63,3 % de los de pene y el 70,1 % de los orofaríngeos. Muchas infecciones se adquieren tempranamente durante la adolescencia y el objetivo de la vacuna es prevenir la primoinfección por VPH, por lo que es más útil cuando se administra antes de iniciar la vida sexual. La vacuna no protege contra la infección adquirida antes del inicio del esquema y es más inmunogénica cuando se administra entre los nueve y quince años.

En la actualidad se dispone de tres vacunas contra el VPH. Gardasil™ (4vHPV; Merck) fue aprobada en 2006 y confiere protección contra los tipos 6, 11, 16 y 18. Los tipos 6 y 11 se han asociado con el 90 % de las verrugas genitales, además de papilomatosis laríngea y los tipos 16 y 18 producen entre el 2 % y el 70% de los cánceres de cuello uterino. Está indicada en hombres y mujeres de nueve a 26 años. Cervarix™ (2vHPV; GlaxoSmithKline) provee protección contra los tipos 16 y 18 y está indicada en mujeres de nueve a 25 años. Gardasil 9™ (9vHPV; Merck) proporciona protección contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 y está indicada en hombres y mujeres de nueve a 46 años. Los cinco tipos adicionales incluidos en Gardasil 9™ están relacionados con cáncer cervical y anogenital. Las vacunas ofrecen una protección del 80 % al 90 % contra los tipos incluidos en cada una de ellas y producen protección de rebaño.

El ACIP recomienda la vacunación con dos dosis de vacuna contra el VPH en intervalo de seis meses, con inicio de forma universal a los once a doce años, pero con la

opción de comenzar el esquema desde los nueve años. Se recomiendan tres dosis en los pacientes inmunocomprometidos y en los pacientes que inician su esquema a una edad mayor de los quince años. Los efectos adversos reportados en los estudios preclínicos que incluyeron decenas de cientos de participantes fueron reacciones en el sitio de inyección (dolor, edema, enrojecimiento). Otras reacciones como cefalea y náuseas se notificaron en una proporción similar al placebo. No se observó incremento en las enfermedades autoinmunes. En los estudios posteriores a la comercialización, se encontró un riesgo aumentado de síncope luego de la administración de VPH, no obstante, otros estudios han demostrado una frecuencia mayor de síncope en los adolescentes luego de recibir cualquier vacuna en general. Por esta razón, se recomienda que el paciente permanezca sentado o acostado durante quince minutos tras la administración de la inyección.

A pesar de ser una vacuna segura y efectiva, las coberturas vacunales con VPH son muy bajas. En EE. UU., en 2016, el 60 % de los adolescentes de trece a dieciséis años había iniciado el esquema y el 43 % lo había completado, pero solo el 16 % había completado el esquema de manera oportuna antes de los trece años y solo el 35 % lo había completado antes de los quince. Las dudas respecto a la vacunación contra el VPH han sido identificadas como el factor determinante de estas bajas coberturas. En la Tabla 1 se resumen los cinco mitos que disminuyen la cobertura vacunal y se contraponen a algunos de los argumentos con los que cada uno es desmitificado.

En conclusión, la vacunación contra el VPH es segura y efectiva y se deben incrementar los esfuerzos para lograr coberturas adecuadas.

Vacunas contra influenza

El virus de la influenza causa brotes anuales con una severidad impredecible. Tanto los adolescentes con condiciones de base como aquellos sanos tienen riesgo de enfermar. En EE. UU., durante la estación de 2015 a 2016, se reportaron 89 muertes asociadas en pediatría, de estas, 32 (24,7 %) ocurrieron en adolescentes de doce a diecisiete años. El 60 % de las muertes en niños y adolescentes ocurrió en pacientes que no tenían comorbilidades. Las tasas de vacunación son más bajas en los pacientes adolescentes (46,8 %) que en los niños menores (75,3 %) y la cobertura vacunal contra la influenza en los pacientes con comorbilidades es variable. Un estudio en EE. UU. demostró una cobertura del 91 % en una cohorte de niños de cinco a diecisiete años con fibrosis quística; otro estudio demostró que solo el 30 % de los pacientes con enfermedades de base había recibido la vacuna contra la influenza.

La eficacia de la vacunación contra la influenza para la temporada 2018-2019 en niños de seis meses a diecisiete años fue del 61 % (44 % al 73 %). El ACIP recomienda la vacunación anual contra la influenza en todos los niños mayores de seis meses y la OMS recomienda vacunar contra la influenza a todos los adolescentes que presenten comorbilidades, entre ellos los pacientes inmunocomprometidos o con neumopatías, cardiopatías y enfermedades neurológicas, aunque algunas condiciones de los pacientes pueden disminuir la inmunogenicidad de la vacuna.

Tabla 1. Mitos acerca de la vacunación contra el VPH en adolescentes y algunos de los argumentos para desmitificarlos.

Mito	Evidencia
1. La vacuna de VPH no ha demostrado prevenir el cáncer.	Dada la larga evolución de la infección que conduce al desarrollo del cáncer, los estudios iniciales usaron como desenlaces la reducción de la infección por el VPH y de las lesiones precancerosas. Prevenir las lesiones precancerosas interrumpe la historia natural del cáncer relacionado con el VPH. Los estudios iniciales muestran una eficacia para prevenir la neoplasia intracervical grado 2 o más (NIC2+) del 95 % al 98 %. En 2018 se publicó un estudio que comparó la incidencia de cancer de cérvix entre el período 2003-2006 y el período 2011-2014 y que evidenció una disminución de la incidencia del 29 % en mujeres de quince a 24 años y del 13 % en mujeres de 25 a 34 años.
2. El Papanicolaou es suficiente para prevenir el cáncer de cérvix.	Realizar el Papanicolaou reduce la incidencia del cáncer de cérvix, no obstante, no identifica otras neoplasias anogenitales ni orofaríngeas relacionadas con el VPH. La citología cervicouterina es una medida complementaria a la vacunación, pero que no la reemplaza en función de prevención.
3. Las vacunas contra el VPH no son seguras y no están lo suficientemente estudiadas (esta es la mayor barrera para la vacunación contra el VPH).	Múltiples estudios clínicos antes y después de implementar la vacunación han demostrado la seguridad de la vacuna contra el VPH. No se evidencia un incremento en las enfermedades autoinmunes o neurológicas. No se evidencia incremento de insuficiencia ovárica. Tampoco se ha demostrado una asociación entre la administración de la vacuna y el riesgo de muerte en términos de dosis, tiempo y causa de muerte.

Mito	Evidencia
4. Las vacunas contra el VPH son innecesarias porque muchas personas eliminan el VPH naturalmente.	La adquisición del VPH por actividad sexual es rápida: en una cohorte de mujeres universitarias en ausencia de vacunas, el 39 % tenía un nuevo episodio de infección a los dos años y el 60 % a los cinco años. Las infecciones que no son eliminadas progresan rápidamente a lesiones premalignas. Se estima que en EE. UU. hay 79 millones de personas infectadas con VPH y que anualmente se infectan 14 millones de personas, entre quienes la mitad tiene entre quince a 24 años. Aunque el 90 % de las infecciones por el VPH es controlado por el sistema inmune, el elevado número de pacientes que adquieren la infección condiciona un elevado número de personas con infección persistente: 7,9 millones de personas tienen infección persistente y 700.000 infecciones persistentes nuevas se presentan en pacientes entre quince y 24 años.
5. La edad de once o doce años es una muy joven para recibir esta vacuna. Recibir la vacuna puede cambiar las conductas sexuales.	Varias razones justifican la recomendación de vacunar contra el VPH entre los once y doce años: la respuesta inmune a la vacuna es óptima a esa edad, existe facilidad logística al administrarse al tiempo con Tdap y meningococo y garantiza su administración antes del inicio de la actividad sexual. La vacuna del VPH no promueve la promiscuidad sexual.

La vacunación universal contra la influenza genera una protección directa sobre los pacientes vacunados y un efecto indirecto al disminuir la circulación del virus. También disminuye el ausentismo escolar y el ausentismo laboral de los padres que deben cuidar al niño enfermo. En América Latina se dispone de vacunas inactivadas trivalentes (dos virus A y uno B) y tetravalentes (2 virus A y 2 virus B). Entre los efectos adversos más frecuentes se reportan enrojecimiento y dolor en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, fatiga y prurito. La vacuna está contraindicada en los pacientes con antecedentes de anafilaxia a una dosis previa y en aquellos con síndrome de Guillain-Barré.

Vacunas que se deben administrar en adolescentes dependiendo del riesgo del paciente y de su estado vacunal previo

Neumococo

Streptococcus pneumoniae es la primera causa de neumonía y meningitis. Un estudio descriptivo de la enfermedad neumocócica invasiva encontró que el 24,5 % de los casos ocurrió en niños entre cinco y diecisiete años, el 31 % en niños mayores de diez años y el 35 % de los pacientes tenía factores de riesgo para ENI. Existen dos vacunas antineumocócicas aprobadas para su uso en adolescentes: la vacuna conjugada de trece valencias (Prevenar 13™ PCV13; Pfizer) que contiene trece polisacáridos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) conjugados con CRM197 y la vacuna polisacárida de 23 valencias (Pneumovax™, PPSV23; MSD) que contiene los polisacáridos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). En EE. UU., se ha demostrado que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es elevada en los pacientes de seis a dieciocho años con neoplasias hematológicas (822 veces más), VIH/sida (122 veces más) y anemia de células falciformes (27 veces más) comparada con la de los adolescentes sin patologías de base. Un estudio reciente demostró que la PCV13 es inmunogénica y segura en niños de seis a diecisiete años con anemia de células falciformes. Los pocos estudios de eficacia y efectividad de la PPSV23 que se han realizado en esta población sugieren beneficio. Un estudio observacional encontró una efectividad de la PPSV23 en niños con condiciones de riesgo del 63 %. Otro estudio reveló que entre el 76% al 96 % de los niños con VIH que reciben terapia antirretroviral tienen anticuerpos protectores luego de administrar una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23.

La inmunidad producida por las vacunas antineumocócicas decrece con el tiempo y la PPSV23 puede interferir con la respuesta a las siguientes dosis de PCV13 o de PPSV23. La cobertura de vacunación antineumocócica en adolescentes de riesgo es variable, pues se han observado coberturas que oscilan desde el 5 % al 65 %, dependiendo de la afección de base. Se recomienda administrar una dosis de PCV13 seguida por un refuerzo de PPSV23 a las ocho semanas a los pacientes adolescentes con alto riesgo de presentar enfermedad neumocócica invasiva, entre ellos, los pacientes con neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias primarias, VIH, asplenia y trasplantes.

Hepatitis A

La vacuna de hepatitis A es recomendada en los adolescentes que no hayan recibido la vacuna en la infancia y que tengan condiciones de riesgo, entre ellas enfermedad hepática crónica, desórdenes de la coagulación, infección por el VIH, uso de drogas ilícitas inyectables y conductas sexuales de riesgo asociadas a infecciones de transmisión sexual. Se recomienda administrar dos dosis con un intervalo de seis meses entre ellas.

Hepatitis B y triple viral

Además de las recomendaciones de rutina, se recomienda que se revise el esquema de vacunación en la consulta de los adolescentes para completar las tres dosis de hepatitis B y las dos dosis de triple viral. Esta última no se debe administrar a las adolescentes en embarazo o que puedan estarlo en los siguientes tres meses a la vacunación.

Varicela

La varicela puede tener un curso más severo en los adolescentes, por lo que se recomienda administrar dos dosis de la vacuna antivariélica con un intervalo de ocho semanas a aquellos adolescentes que no hayan padecido la enfermedad ni hayan recibido previamente la vacuna.

Estrategias para incrementar la vacunación en adolescentes

Los CDC convocaron una reunión de expertos en servicios preventivos comunitarios que revisó y analizó la literatura de diferentes aspectos relacionados con la prevención, incluyendo la vacunación. Esta reunión de expertos categorizó las intervenciones en vacunación en: 1. Intervenciones relacionadas con el proveedor de servicios de salud; 2. Intervenciones para optimizar el acceso a los servicios de salud y a las vacunas; y 3. Intervenciones para incrementar la demanda de los servicios de vacunación por parte de la comunidad.

1. Intervenciones relacionadas con el proveedor de servicios de salud

1.1. Capacitación en vacunación y retroalimentación de las coberturas vacunales: los profesionales de la salud, tanto en el sector público o privado, son fundamentales para incrementar la vacunación en los adolescentes. Los profesionales de la salud deben recibir capacitación constante en temas de vacunación, pero también deben recibir información acerca de las coberturas de vacunación de la población a cargo.

1.2. Sistemas de información en vacunas: en los últimos años, varios países han desarrollado sistemas regionales y nacionales destinados a consultar el estado de vacunación de cada uno de los pacientes. En cada consulta se debe revisar el carnet de vacunación y consultar el sistema de información disponible. Estos sistemas también permiten generar recordatorios y datos acerca de la cobertura vacunal de una determinada población.

1.3. Protocolos de recordación: el proveedor de servicios de salud debe ofrecer la vacunación en cada contacto que el paciente tenga con el sistema. Los padres refieren que la ausencia de recomendaciones del profesional de la salud es el principal motivo por el que no vacunan a sus hijos. También se deben implementar estrategias para recordar las citas de vacunación a los padres a través de mensajes de texto, llamadas telefónicas o correos electrónicos.

2. Intervenciones para optimizar el acceso a los servicios de salud y a las vacunas

2.1. Las vacunas se deben ofrecer cada vez que los adolescentes acudan a consulta. Adicionalmente, se deben fortalecer las consultas de prevención y promoción para adolescentes y aprovechar cada visita para administrar las vacunas faltantes. Se recomienda administrar las vacunas de forma concomitante para disminuir el número de visitas. Además, se deben implementar horarios adecuados para que el adolescente pueda asistir a las consultas, así como se deben disminuir al máximo los trámites administrativos, que pueden convertirse en barreras de acceso.

2.2. Otra estrategia que incrementa el acceso de los adolescentes a las vacunas es implementar programas de vacunación en las escuelas. Estos programas son bien recibidos tanto por los padres como por los adolescentes.

2.3. Se recomienda incrementar los puntos de vacunación, los cuales pueden ser ubicados en las instituciones de salud, los servicios de odontología, los parques o los centros comerciales.

2.4. Otro aspecto a considerar es el costo de las vacunas. Siempre que sea posible, las vacunas deben estar financiadas por los sistemas de salud. Si esto no es posible, se debe disponer de vacunas a un precio razonable para que sean financiadas por los pacientes.

3. Intervenciones para incrementar la demanda de las vacunas por parte la comunidad

3.1. Se recomienda implementar estrategias multimodales, en las cuales se contemple, además de la educación de los familiares y del paciente acerca de la importancia de la vacunación y de la aplicación de las vacunas en el tiempo adecuado, el acceso a servicios y programas de recompensas al paciente o a las familias, como, por ejemplo, prioridad en la asignación de subsidios o descuentos en impuestos.

3.2. Se recomienda implementar estrategias educativas dirigidas a los niños y adolescentes, el colegio es un escenario ideal para brindar esta educación. La educación en los niños puede influir en las ideas que los padres tengan acerca de la vacunación.

3.3. La implementación de leyes puede incrementar la demanda a las vacunas.

3.4. Es esencial analizar las causas por las que los adolescentes y sus familias rechazan la vacunación. Esta información permite diseñar estrategias encaminadas a resolver las dudas y a aclarar los mitos que impiden la vacunación.

3.5. Se recomienda generar documentos de desistimiento para los pacientes que rechacen la vacunación que deberán ser firmados por los pacientes y ambos padres como constancia de la educación recibida y de las posibles consecuencias de no recibir la vacuna.

Calendario de vacunación en adolescentes. La Tabla 2 resume el calendario recomendado de vacunación en adolescentes.

Tabla 2. Calendario recomendado de vacunación en adolescentes.

Vacuna	Edad de administración			
	11-12 años	13-14 años	15-16 años	17-18 años
Tdap	Dosis única	Dosis única		
Meningococo conjugada ACYW	Primera dosis		Segunda dosis	
Meningococo serogrupo B o Meningococo BC	Dos dosis 0m - 6m		Dos dosis 0m - 6m	
	Dos dosis, 0m - 2m			
Virus de papiloma humano (VPH)	Dos dosis 0m – 6m	Dos dosis 0m – 6m	Tres dosis 0m – 2m y 6m	Tres dosis 0m – 2m y 6m
Influenza	Anual			
Neumococo PCV 13	Una dosis en grupos de riesgo si no se ha administrado previamente			
Neumococo PPSV23	Una dosis en grupos de riesgo administrada 2 meses después de PCV13 si no se ha administrado en los últimos 5 años			
Hepatitis A	2 dosis en grupos de riesgo en esquema 0m – 6m si no se ha administrado previamente			
Hepatitis B	Completar esquema de 3 dosis			
Triple viral				
Varicela				
	Completar esquema de 2 dosis			

* Administrar únicamente una de las dos opciones de la vacuna contra el meningococo B.

	Administrar a todos los adolescentes a la edad sugerida.
	Administrar a todos los adolescentes el mismo esquema en cualquier momento si no se administró a la edad sugerida.
	Administrar a todos los adolescentes con un esquema diferente si no se administró a la edad sugerida.
	Administrar en pacientes con factores de riesgo.
	Administrar si no tiene los esquemas completos de la infancia.

Bibliografía

- Alderfer J, Srivastava A, Isturiz R, et al. Concomitant administration of meningococcal vaccines with other vaccines in adolescents and adults: A review of available evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2205–2216.
- Anderson EJ, Daugherty MA, Pickering LK, et al. Protecting the community through child vaccination. *Clin Infect Dis*. 2018;67(3):464–471.
- Bednarczyk R.A, Ellingson MK, Omer SB. Human papillomavirus vaccination before 13 and 15 years of age: Analysis of National Immunization survey teen data. *J Infect Dis*. 2019;220(5):730–734.
- Bednarczyk RA. Addressing HPV vaccine myths: practical information for healthcare providers. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7–8):1628–1638.
- Bennett GH, Leite K. Recommended vaccines for adolescent patients. *J Am Osteopath Assoc*. 2014;114(3Suppl1):S6–S12.
- Bernstein HH, Bocchini JR JA; AAP committee on infectious Diseases. The need to optimize adolescent immunization. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20164186.
- Clarke K, MacNeil A, Hadler S, et al. Global epidemiology of diphtheria, 2000–2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(10):1834–1842.
- Dempsey AF, Pyrzanowski J, Lockhart S, et al. Parents' perceptions of provider communication regarding adolescent vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1469–1475.
- Di Mattia G, Nicolai A, Frassanito A, et al. Pertussis: New preventive strategies for an old disease. *Paediatr Resp Rev*. 2019; 29:68–73.
- Doke K, Fitzgerald SA, Barral RA, et al. Concomitant HPV and MenACWY vaccination among sixth and seventh graders receiving Tdap. *Vaccine*. 2018;36(45):6819–6825.
- Viegas SM, Sampaio FC, Oliveira PP, et al. Vaccination and adolescent knowledge: Health education and disease prevention. *Cien Saude Colet*. 2019;24(2):351–360.
- Gilkey MB, Margolis MA. Human papillomavirus vaccination coverage gaps in young adolescents. *J Infect Dis*. 2019;220(5):727–729.
- Gras-Le Guen C, Legrand A, Caquard M, et al. Chronically ill adolescents are also incompletely vaccinated: A cross-sectional study in France. *Vaccine*. 2017;35(36):4707–4712.
- Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: A new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist*. 2014;7:85–99.
- Hofstetter AM, La Russa P, Rosenthal SL. Vaccination of adolescents with chronic medical conditions: Special considerations and strategies for enhancing uptake. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2571–2581.
- Leal AL, Camacho G, Imbach LF, et al. Characterization of invasive pneumococcal disease in children over 5 years old, 2008–2016, in 10 hospitals of Bogotá Colombia, Red neumocolombia. Presentado en el 11TH International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 15–19 abril, 2018; Melbourne, Australia.
- Lehmann CE, Benson PA. Vaccine adherence in adolescents. *Clin Pediatr*. 2009;48(8):801–810.
- Lehmann CE, Brady RC, Battley RO, et al. Adolescent vaccination strategies: Interventions to increase coverage. *Paediatr Drugs*. 2016;18(4):273–285.
- Lin X, Shrader L, Rodgers L, et al. Increasing human papillomavirus vaccination at the recommended age. *Vaccine*. 2019;37(5):686–689.
- Maisonneuve AR, Wilson K, Brehaut J, et al. Educating children and adolescents about vaccines: A review of current literature. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(4):311–321.

McGuire A, Drummond M, Keeping S. Childhood and adolescent influenza vaccination in Europe: A review of current policies and recommendations for the future. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(5):659-670.

Mealey K, Koenig LM. Adolescent vaccinations: Updates for the general practitioner. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):442-447.

Ochoa-Azpe R, García-Imía L, Vérez-Bencomo V. Effectiveness of a Serogroup B and C Meningococcal Vaccine Developed in Cuba. *MEDICC Rev* 2018;20(3):22-29.

Middleman A. School-located vaccination for adolescents: Past, present, and future and implications for HPV vaccine delivery. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1599-1605.

Chen MS Jr, Dang JH. What might we learn from the more successful uptake of Hepatitis B (HBV) vaccinations to increase Human Papillomavirus (HPV) vaccinations in adolescents? *Vaccine*. 2017;35(31):3801-3802.

Moss JL, Reiter PL, Truong YK, et al. School Entry requirements and coverage of nontargeted adolescent vaccines. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20161414.

O'Leary ST, Maldonado YA, Kimberlin DW. Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(6):495-500.

Pelullo CP, Napolitano F, Di Giuseppe G. Meningococcal disease and vaccination: Knowledge and acceptability among adolescents in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(5):1197-1202.

Pelullo CP, Di Giuseppe G. Vaccinations among Italian adolescents: Knowledge, attitude and behavior. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(7):1566-1572.

Principi N, Esposito S. Adolescents and vaccines in the western world. *Vaccine*. 2013;31(46):5366-5374.

Rose KC. Adolescent vaccines: Latest recommendations, addressing barriers, and improving vaccine rates. *NASN Sch Nurse*, 2017;32(4):217-222.

Sáfadi MA, O'Ryan M, Valenzuela Bravo MT, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine*. 2015;33(48):6529-6536.

Seok J, Heffernan C, Mounier-Jack S, et al. Perspectives of vaccinators on the factors affecting uptake of meningococcal ACWY vaccine amongst school leavers in London. *Public Health*. 2018;164:128-133.

Sierra-González VG. Cuban meningococcal vaccine VA-MENGOC-BC:30 years of use and future potential. *MEDICC Rev*. 2019;21(4):19-27.

Tiwari TS, Moro PL, Acosta AM. Chapter 21 Tetanus. En: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington D.C.; Public Health Foundation; 2015. pp.341-352.

Vashistha VM. Adolescent immunization schedule: Need for a relook. *Indian Pediatrics*. 2019;56(2):101-104.

Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(33):718-723.

Wilson TR. Update on adolescent immunization: Review of pertussis and the efficacy, safety, and clinical use of vaccines that contain tetanus-diphtheria-acellular pertussis. *J Pediatr Health Care*. 2006;20(4):229-237.

Zipursky S, Wiysonge CS, Hussey G. Knowledge and attitudes towards vaccines and immunization among adolescents in South Africa. *Hum Vaccin*. 2010;6(6):455-461.

CAPÍTULO 20

VACUNACIÓN EN EL PERSONAL DE SALUD

EDUARDO LUIS LÓPEZ

A los efectos de decidir un programa de vacunación, el personal de salud puede ser definido como el conjunto de las personas que, de forma remunerada o no, trabajan en un centro sanitario y que puedan estar en contacto con los pacientes o con materiales potencialmente infecciosos. Esta definición en sentido amplio debe abarcar no solo a aquellos que tengan contacto con los pacientes, como médicos, enfermeras, kinesiólogos y camilleros, sino también a todo el personal que cumpla funciones en los centros de atención de la salud en cualquiera de sus niveles de complejidad, como el personal de laboratorio, mantenimiento, vigilancia y lavandería.

Los fundamentos de un programa de vacunación para el personal de salud son:

- Autoprotección y protección familiar: proteger a los trabajadores del riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles y de transmitirlos a terceros. Es esencial proteger la salud del personal de salud y, en particular, la de aquellos en situaciones de inmunosupresión, tratamientos con drogas con potencialidad inmunosupresora y enfermedades crónicas, entre otros.
- Responsabilidad social: evitar que los trabajadores sean fuente de contagio para los pacientes a quienes atienden, para sus compañeros de trabajo sanitario y para la comunidad.
- Mostrar el acto de vacunación como un ejemplo. Difícilmente se puede proponer un tratamiento preventivo a la población que, al mismo tiempo, es rechazado por los profesionales de salud.
- Protección social: evitar el ausentismo laboral como consecuencia de enfermedades infecciosas adquiridas en el desempeño de su trabajo asegura su disponibilidad para atender a quienes lo necesiten, pues su función forma parte de un servicio público y de aquellas tareas que la OMS considera como servicios esenciales.

El personal sanitario está continuamente expuesto a adquirir enfermedades infecciosas, muchas de ellas prevenibles por la vacunación, por lo que cada institución sanitaria debe implementar un programa de inmunizaciones que incluya, como mínimo, las vacunas descritas en la Tabla 1.

Las indicaciones de vacunación de cada profesional deben ser individualizadas en función de su susceptibilidad a las diferentes enfermedades inmunoprevenibles según los riesgos a los que esté expuesto por causa de las tareas desempeñadas en su actividad profesional y según su propia situación de salud. Debemos recordar algunas situaciones especiales a tener en cuenta, por ejemplo, con respecto a la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados como la vacuna triple viral MMR (sarampión, rubéola, paperas) o la vacuna contra la varicela en el caso de algunas enfermedades que inducen inmunosupresión o algunos tratamientos prolongados con drogas inmunosupresoras. Algunos individuos del personal médico esplenectomizados o con déficit del complemento pueden requerir vacunación contra el neumococo, el meningococo o *H. influenzae* b. Estos trabajadores que son, al mismo tiempo, pacientes, deben ser reasignados a tareas que impliquen bajo riesgo de adquirir determinadas enfermedades infecciosas. También merece una consideración el personal sanitario femenino, que debe recibir la vacuna MMR antes de entrar a trabajar en instituciones de salud, además de las mujeres embarazadas, que deberían recibir las vacunas que corresponden durante el embarazo. Por lo tanto, es recomendable que cada institución tenga un programa de vacunación para el personal de salud que incluya al menos lo siguiente:

1. Un registro de las condiciones de salud y del estado de inmunización previo de cada trabajador, con su respectivo carnet de inmunizaciones.
2. Provisión y administración de las vacunas recomendadas en los esquemas oportunos. Recordemos que algunas vacunas son estacionales y requieren de cierto tiempo para inducir anticuerpos.

Tabla 1. Vacunas en el personal de salud.

Vacunas recomendadas para todo el personal sanitario	Vacunas recomendadas en situaciones laborales o geográficas especiales
MMR (sarampión, rubéola, paperas)	Enfermedad meningocócica
Hepatitis B	Hepatitis A
Gripe	Poliomielitis inactivada
Triple viral (difteria, tétanos, tosferina)	Fiebre amarilla
Varicela	Fiebre tifoidea
	Rabia

3. Un control de la respuesta inmune para las vacunas en las que esté indicado, por ejemplo, hepatitis B.
4. Mantener un monitoreo para detectar y manejar los efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación (ESAVI) y realizar la correspondiente notificación a la autoridad competente.

Guías para la indicación de las vacunas recomendadas para el personal de salud

Sarampión, rubéola, parotiditis (MMR)

Aunque estas tres enfermedades disminuyeron de forma significativa en América Latina, aún persisten casos en distintos países. En septiembre de 2016, la OPS declaró que el sarampión estaba controlado y que el continente había eliminado la enfermedad. Idéntica fue la declaración de 2015 con respecto a la rubéola y al síndrome de rubéola congénita, que es la complicación más grave de esta enfermedad. Sin embargo, entre los años 2017 a 2019 surgieron casos de sarampión a partir de un brote notorio originado en Venezuela que se diseminó a Brasil, Argentina, Colombia y Perú. Otros países como México, Canadá, o Estados Unidos también notificaron casos de sarampión en este período, con reportes de varios miles de casos. Con respecto a la rubéola, Chile y Argentina fueron los únicos países que informaron de casos en el año 2019, mientras que la parotiditis sigue siendo una enfermedad endémica en la mayoría de los países americanos.

Algunos autores consideran que el personal sanitario es la fuente del 5 % al 10 % de todos los casos de sarampión registrados y que su riesgo es trece veces mayor que el de la población general por un contacto más cercano y frecuente con las personas que padecen la enfermedad. Por otro lado, al infectarse actúan como una fuente de infección para pacientes no inmunes o inmunodeprimidos.

Se les han atribuido características a estos tres virus respiratorios que les permiten una rápida transmisibilidad: los pacientes eliminan el virus antes de desarrollar síntomas y se contagian por gotas gruesas, aunque el sarampión se puede propagar por aerolización y la enfermedad se puede transmitir a distancia. Brotes de sarampión nosocomiales han sido descritos y estudios de caso-control han revelado que las personas que asistieron al departamento de emergencias presentaron cinco veces más riesgo de contraer sarampión que con la visita a otras áreas hospitalarias. Se han determinado varios mecanismos de contagio para las infecciones por el virus de sarampión: paciente-paciente, paciente-médico y personal médico-paciente. Por otra parte, brotes nosocomiales de sarampión han ocasionado hospitalizaciones del personal médico.

Debemos tener en cuenta que el personal de salud tiene múltiples oportunidades de exposición a enfermedades inmunoprevenibles y tiene un riesgo superior al de la población general para el contagio de sarampión. Un estudio efectuado en 1996 en una

institución de salud demostró que el personal sanitario presentaba diecinueve veces más riesgo de contagiarse que otros adultos. Durante un brote entre 2001 a 2008 en 23 centros de salud donde se produjeron brotes de sarampión, ocho casos ocurrieron en personal de salud, seis de ellos (75 %) en sujetos que no estaban vacunados.

Si bien el sarampión es una enfermedad poco frecuente, la epidemia que afectó a América Latina en los últimos años dejó en evidencia la necesidad de que los adultos estén adecuadamente vacunados o inmunizados. Con el fin de garantizar la inmunización, el antecedente clínico de enfermedad deberá ser evaluado cuidadosamente, pues la historia de haber padecido la enfermedad no siempre es concluyente y puede haber una falsa seguridad de estar protegido si no se realizó un debido diagnóstico diferencial con otras enfermedades eruptivas. En estos casos siempre se recomienda la confirmación serológica o la documentación de dos dosis de vacuna. En la mayoría de los países de nuestro continente se considera que los individuos nacidos en la época de los brotes epidémicos están protegidos por haber padecido la enfermedad, es decir, con anterioridad a 1963 según las Normas Nacionales de Vacunación de Argentina o a 1957 según los CDC. En el caso de las mujeres susceptibles con posibilidad de embarazo, se deberá inmunizar independientemente de la edad.

La parotiditis, producida por el virus homónimo, tiene mecanismos de transmisión descritos de pacientes al personal de la salud, incluso con la complicación de orquitis posterior a una exposición nosocomial en el personal masculino. En cuanto a la rubéola, se debe considerar que la mayoría del personal de salud es constituida por mujeres en edad fértil y que la rubéola adquirida durante el primer trimestre del embarazo puede originar un número significativo de anomalías congénitas en el feto. América Latina ha eliminado el síndrome de rubéola congénita, así como la enfermedad de rubéola, aunque el riesgo de casos importados y la posibilidad de reintroducción de la enfermedad persisten. Un ejemplo de esto es que en 2019 se reportaron casos autóctonos e importados de rubéola en Argentina y Chile, evidenciando que el riesgo se mantiene. Además, en el pasado se ha documentado la adquisición de rubéola de pacientes pediátricos e, incluso, recién nacidos con rubéola congénita que contagiaron al personal de salud femenino en embarazo.

Profilaxis preexposición en el personal de salud

Todo personal de salud debe ser vacunado con la vacuna triple de virus vivos atenuados MMR, que debe ser indicada sin falta antes de incorporar personal nuevo que carezca de documentación de inmunidad en cualquier institución de salud considerando lo siguiente:

1. Evidencias serológicas de inmunidad: si no presenta su certificado de vacunación con dos dosis de MMR, se precisará una certificación de anticuerpos mediante técnica de ELISA o hemoaglutinación. No obstante, la evidencia de diversos estudios respalda que no hay costo beneficio al efectuar serología previa y que es más útil indicar directamente la vacunación si el carnet no está disponible.

2. Para ser considerado completo, el esquema de vacunación debe contar con dos dosis de MMR: la primera luego de cumplir un año de vida y la segunda al menos un mes más tarde, idealmente al ingreso escolar. En algunos países de América Latina se utilizó la vacuna doble viral MR, que no contiene el componente de parotiditis, como segunda dosis en campañas de vacunación.
3. En algunos países, el año de nacimiento se tiene en cuenta, pues durante años el sarampión y la parotiditis eran enfermedades endemoepidémicas y eran fácilmente diagnosticables. No es el mismo caso con la rubéola, por lo que ante la duda es preferible aplicar la vacuna.
4. El antecedente clínico de enfermedad deberá valorarse cuidadosamente por el posible diagnóstico diferencial con otras enfermedades eruptivas. Si el diagnóstico previo no es fehaciente, se recomienda serología. Si no está disponible, es recomendable indicar la vacuna triple viral MMR.

El esquema recomendado para el personal no inmunizado es de dos dosis de la vacuna triple viral separadas por al menos un mes. La administración es subcutánea en el deltoides. Por ser una vacuna de virus atenuados, está contraindicada en embarazadas y su uso debe ser ponderado individualmente para el caso de huéspedes inmunosuprimidos.

Manejo posexposición del personal de salud

No hay profilaxis específica ante la exposición de rubéola y parotiditis. El personal de salud expuesto debe ser retirado de la institución. También es recomendable tomar muestras de serología al momento de la exposición para valorar su protección inmunológica: si presenta títulos de anticuerpos protectores podría seguir desempeñando su tarea. En el caso de la parotiditis, si ocurre la aparición de cuadro clínico de parotiditis entre nueve a diez días del inicio del cuadro clínico, debe hacer cuarentena desde el día doce de la primera exposición hasta el día 26 de la última exposición. En el caso de exposición a la rubéola, el personal debe hacer cuarentena desde el quinto o séptimo día de la primera exposición hasta el día 21 de la última exposición. Si desarrolla la enfermedad, debe aislarse hasta el quinto día después de la aparición del exantema. Debemos recordar que tanto la rubéola como la parotiditis pueden producir cuadros clínicos no clásicos y, por lo tanto, es conveniente realizar una muestra serológica en la fase aguda y otra en la convalecencia para confirmar el cuadro. En el caso de exposición al sarampión por parte de personal susceptible sin evidencia de protección inmunológica (ausencia de títulos protectores para sarampión), se debe indicar la vacuna contra el sarampión dentro de las 72 horas posteriores a la exposición con el objetivo de evitar la enfermedad o, en su defecto, solo padecer una enfermedad leve. Si se trata de una mujer embarazada o un huésped inmunosuprimido, se deberá utilizar gammaglobulina sérica humana (0,5 mL/ 10 kg, máximo 15 mL) dentro de los seis días posexposición.

Varicela

Es probablemente la enfermedad inmunoprevenible que más brotes intrahospitalarios provoca en América Latina debido a que su vacunación no está en todos los calendarios de inmunización del continente, además de su fácil transmisibilidad. Está causada por el virus varicela-zóster y ocurre como enfermedad primaria, varicela, y como forma secundaria, zóster, causada por la reactivación del virus. Su transmisión se produce por contacto con secreciones respiratorias o líquido vesicular, así como también por aerosoles, y adquiere mayor relevancia en los ambientes cerrados como la mayoría de las instituciones hospitalarias. La tasa de ataque es entre el 87 % al 90 % en convivientes y del 70 % para los casos nosocomiales. Se han descrito brotes en instituciones de salud originados en pacientes, personal de la salud o visitantes. En los niños suele ser una enfermedad moderada, pero en los adolescentes, adultos, neonatos e inmunosuprimidos puede ser una enfermedad grave.

Profilaxis preexposición en el personal de salud

Si bien la mayoría del personal de salud de América Latina ha contraído varicela en la niñez, en los estudios de seroprevalencia se observa que entre un 8 % a un 10 % del personal sanitario son susceptibles de varicela. Las guías del ACIP y los CDC recomiendan que todo el personal de salud esté inmunizado frente a la varicela-zóster. Las evidencias de estar protegido incluyen:

- Historia confirmada por el médico tratante de haber padecido varicela o zóster. La historia sin confirmación médica tiene márgenes de error.
- Serología positiva por medio de la técnica ELISA.
- Inmunización respaldada por el certificado de vacunación con dos dosis de la vacuna contra la varicela con un intervalo mínimo de cuatro semanas.

Algunas guías consideran que la serología previa es una intervención costoeficiente, otras proponen lo mismo de la vacunación antivariélica, especialmente en el personal de las instituciones de salud. La eficacia de la vacuna contra la varicela en adultos no ha sido estudiada a profundidad y se considera que se deben aplicar dos dosis de la vacuna tanto en adolescentes como en adultos para alcanzar una seroconversión de entre el 80 % al 90 %, habitualmente lograda con una sola dosis en los niños. Se cree que los individuos vacunados no transmiten el virus atenuado vacunal luego de su aplicación, sin embargo, se aconseja que aquellos que desarrollan exantema se aíslen y no asistan al trabajo hasta que estén en estado de costra. La duración de la inmunidad en adolescentes y adultos es de al menos once años en el 97 % de los vacunados luego de dos dosis con mínimo un mes de intervalo.

Profilaxis posexposición en el personal de salud

Todo el personal de salud expuesto a un caso de varicela o zóster debe ser evaluado tan pronto como sea posible para analizar las evidencias de protección. La presencia de anticuerpos en suero es el método más utilizado en las instituciones de salud para indicar protección y, en caso de ser negativa, el trabajador afectado debe recibir la vacuna lo más rápido posible y ser aislado de la institución. Aquellos trabajadores sanitarios que habían sido vacunados previamente con una única dosis deben recibir una segunda dosis lo más rápido posible.

Un individuo susceptible y expuesto a varicela o zóster, especialmente a lesiones abiertas o diseminadas, debe estar en cuarentena desde el octavo al vigesimoprimer día tras el contacto y debe recibir la vacuna dentro de los primeros tres días para asegurar una protección de entre el 90 % al 95 %. La protección dentro de los primeros cinco días es del 67 %, pero la vacuna previene el 100 % de las formas graves. En los individuos expuestos y susceptibles que no puedan recibir la vacuna por embarazo o inmunosupresión de cualquier tipo, se recomienda administrar gammaglobulina hiperinmune dentro de los diez días posteriores al contacto en una dosis de 1,25 mL/10 kg (125 U; máximo 625 U) por vía intramuscular o según las indicaciones del laboratorio productor. Cabe mencionar que la gammaglobulina hiperinmune previene la enfermedad y sus formas severas, pero no previene la infección congénita. Los trabajadores de salud deben ser monitoreados diariamente desde el octavo día hasta el vigesimoprimer día para descartar la presencia de fiebre, lesiones y signos sistémicos de varicela. Si la vacuna está contraindicada y la institución se ubica en una zona donde la gammaglobulina hiperinmune no está disponible, algunos autores recomiendan profilaxis con aciclovir (20 mg/kg/dosis) cuatro veces por día, con una dosis máxima de 3.200 mg diarios) o valaciclovir a una dosis de 20 mg/kg/dosis tres veces al día con un máximo de dosis de 3.000 mg diarios. Se recomienda iniciar la administración al octavo día del contacto y continuarla hasta el vigesimoprimer día. El uso de aciclovir endovenoso se aconseja en las mujeres embarazadas con varicela grave o diseminada, así como algunos expertos avalan el uso de aciclovir o valaciclovir en las mujeres embarazada susceptibles expuestas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Hepatitis B

Los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C y de la inmunodeficiencia humana (VIH) son los agentes patógenos que se pueden adquirir por inoculación parenteral de mayor trascendencia. La exposición de mucosas o lesiones por cortes o pinchazos en piel, especialmente durante procedimientos invasivos, es la segunda ruta de transmisión de la hepatitis B. El riesgo de adquirir la infección es mayor para la inoculación que para la exposición y su frecuencia dependerá del estado de la fuente. Este virus es altamente contagioso, de manera que una exposición a un pinchazo de aguja contaminada con sangre positiva tiene 100 veces más probabilidades de transmitir hepatitis B y antígeno HBe que una transfusión de sangre contaminada con VIH. En el

caso de contacto con fuentes con antígeno de superficie (HBsAg) positivas, el riesgo de contagio y de enfermedad clínica es del 1 % al 6 % y del 23 % al 37 % de presentar evidencias serológicas de enfermedad. En el caso de que la fuente presentara antígeno e positivo (HBeAg), las posibilidades de contagio y de presentar serología positiva oscilan entre el 22 % y el 31% y del 37 % al 62 %, respectivamente. También cabe mencionar que la infección por hepatitis B conlleva el riesgo de enfermedades hepáticas evolutivas como cirrosis, carcinoma hepatocelular y hepatitis crónica, con un 5 % a un 10 % de las infecciones evolucionando a complicaciones que pueden ocasionar la muerte.

Durante años, el virus de la hepatitis B circuló en forma intensa a nivel mundial, con tasas de seroprevalencia constantemente más altas entre los trabajadores de salud que en la población general. En los últimos años, la vacunación y las medidas de precaución lograron disminuir su incidencia: un estudio llevado a cabo en EE. UU. reportó que la incidencia de infección por hepatitis B declinó de 17.000 casos en 1983 a 400 casos en 1995 y que esta disminución fue 1,5 veces mayor entre los trabajadores sanitarios que en la población general.

Las infecciones nosocomiales por hepatitis B han sido reportadas en forma amplia y extensa. Se han demostrado contagios por vía ocular y a través de distintos elementos de instrumental médico como endoscopias, electrodos y dispositivos para extraer muestras de sangre contaminados, asimismo, se ha demostrado que el riesgo de lesión por objetos cortantes contaminados oscila entre un 6 % a un 30 %. Además, hay sectores dentro de las instituciones de salud con mayor riesgo, como aquellos designados para realizar hemoterapia, hemodiálisis o cirugías que requieran circulación extracorpórea, entre otros. Las áreas de hemodiálisis son una notoria fuente de contagio por varios motivos, como infecciones ocultas de los pacientes, la negligencia al realizar estudios serológicos periódicos y la vacunación sin altas dosis de la vacuna de hepatitis B o sin las dosis de refuerzo adecuadas.

Profilaxis preexposición a Hepatitis B

La primera pauta es que todo el personal esté vacunado contra la hepatitis B antes de iniciar su labor en cualquier institución de salud. La segunda pauta es el adecuado entrenamiento en las medidas de protección para evitar el contagio, junto con la utilización adecuada del equipo de protección personal que incluye gafas, guantes o máscaras al manipular sangre u otros fluidos potencialmente infecciosos.

La vacuna contra la hepatitis B es una vacuna recombinante que utiliza la fracción S del genoma viral como antígeno. El esquema habitual es de tres dosis (cero, uno y seis meses) aplicadas en forma intramuscular en el deltoides. Siguiendo este esquema, entre el 30 % y el 55 % de los adultos sanos de ≤ 40 años desarrollan títulos de anticuerpos protectores (≥ 10 mcg/mL) después de la primera dosis, el 75 % después de la segunda dosis y más del 90 % luego de la tercera dosis. Los adultos mayores de 40 presentan una seroprotección menor al 90 % luego de la tercera dosis y los títulos protectores se dan en alrededor del 75 % de los vacunados mayores de 60 luego de

la serie primaria. La duración de la inmunidad se ha demostrado por ≥ 22 años con el esquema habitual, aunque se debe recordar que los pacientes obesos, fumadores y con factores genéticos o en terapias de inmunosupresión presentan títulos menores de anticuerpos. Un esquema acelerado de cero, uno y dos o cuatro meses puede aplicarse en caso de requerir una respuesta rápida de anticuerpos, siempre y cuando se asegure la administración de una cuarta dosis a los doce meses. El embarazo no es una contraindicación para recibir la vacuna y, además, puede ser dada simultáneamente con otras vacunas.

En el personal de salud, la necesidad de revacunación se determinará después de realizar estudios serológicos entre uno y dos meses luego de la serie primaria. El personal se considerará inmune cuando exista evidencia de títulos de anticuerpos séricos ≥ 10 mcg/mL, considerados protectores. Aquellos individuos que presenten concentraciones inferiores a 10 mcg/mL deben ser revacunados, completando una nueva serie con tres dosis, que deberá ser probada a los 30 a 60 días. Los individuos que sigan sin tener una respuesta adecuada de anticuerpos luego de recibir seis dosis de la vacuna serán considerados como no respondedores. Además, deben ser estudiados para detectar el antígeno S de la hepatitis B y anticuerpos contra el antígeno C de la hepatitis B.

Profilaxis posexposición a hepatitis B

La profilaxis debe considerarse en todo el personal de salud cuya labor conlleve la exposición a sangre o fluidos contaminados, ya sea a través de contacto con las mucosas o heridas de piel o por vía ocular o parenteral. La fuente del posible contagio debe ser examinada para hepatitis A, hepatitis C y VIH y si el caso índice presenta antígeno S de hepatitis B positivo y el personal de salud está dentro de las siguientes categorías: no vacunados, no respondedores o con estado de inmunización desconocido debe recibir gammaglobulina antihepatitis B a una dosis de 0,06 mL/kg intramuscular, administrada antes del séptimo día posexposición. Algunos recomiendan dos series de gammaglobulina contra la hepatitis B para los no respondedores después de dos series de vacunación.

Influenza

Es una enfermedad que produce brotes epidémicos a nivel mundial todos los años y que es producida por un virus ARN mutante con alta transmisibilidad y de circulación impredecible. El virus está clasificado en dos grandes grupos causantes de enfermedad en humanos, A y B, y en subtipos en función de dos antígenos de superficie, como el grupo A H1N1 o el A H1N3 y los dos linajes del grupo B: Victoria y Yamagata. Tiene mecanismo de contagio persona a persona, tanto por micropartículas de 5 μ m como por mecanismo de aerosolización. El virus puede permanecer viable en superficies duras no porosas, como elementos de plástico, mesadas o fomites hospitalarios, por lo que las manos lo transportan hacia la nariz o la boca. El virus de la influenza

Tabla 2.

Personal de salud expuesto	Fuente de contagio HBsAg positiva	Fuente de contagio HBsAg negativa	Sin contagio conocido
No vacunado	HBIG x 1 e iniciar vacuna HB	Iniciar vacuna HB	Iniciar vacuna HB
Con vacunación previa			
Respondedor confirmado por serología	No requiere tratamiento	No requiere tratamiento	No requiere tratamiento
No respondedor confirmado por serología	HBIG x 1 y revacunación HB y HBIG x 2	No requiere tratamiento	Si la fuente es de alto riesgo, tratar como fuente HBsAg positiva
Respuesta desconocida	Medir anti-HBsAg ≥10 mUI/mL: no requiere tratamiento <10 mUI/mL: HBIG x 1 y refuerzo vacuna	No tratar	Medir anti-HBsAg ≥10 mUI/mL: no requiere tratamiento <10 mUI/mL: refuerzo vacuna

puede ser diseminado 48 horas antes de que los síntomas se manifiesten en los adultos, pero entre cinco a siete días antes de que comiencen en los niños, con lo que aumenta el riesgo de contagio. Es una enfermedad que afecta a todas las edades, aunque impacta con más severidad a recién nacidos, lactantes, embarazadas, adultos mayores e individuos con comorbilidades como diabetes y enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, entre otras.

Las infecciones nosocomiales por influenza son relativamente comunes y suelen ocurrir luego de que los pacientes sean hospitalizados durante brotes estacionales de la enfermedad. El personal de salud está expuesto a contraer influenza en los lugares de trabajo tanto por los pacientes como por sus compañeros y colegas. En un estudio que involucró médicos en entrenamiento, se encontró que un 37 % reportó enfermedad tipo influenza durante las estaciones de otoño e invierno, con una duración promedio de la afección de siete días. Además, se notificó de trabajadores que continuaron desempeñando sus funciones en la institución de salud a pesar del riesgo de contagiar a pacientes y colegas. Se considera que alrededor del 25 % al 80 % del personal sanitario es afectado durante los brotes de influenza y que los centros de salud con buenas coberturas de la vacuna contra la influenza entre sus trabajadores mantienen reducciones significativas en el ausentismo laboral. En otro estudio aleatorizado entre trabajadores de salud, la vacunación fue asociada a una baja evidencia de

infección por influenza, con una eficacia vacunal estimada del 88 % para el virus A y del 89 % para el virus B. La protección con la vacuna contra la influenza en el equipo de salud podría evitar contagios a individuos que no reciben la vacuna como los niños menores de seis meses y los adultos mayores de 85 años que responden pobremente a la vacuna. Estudios realizados en centros geriátricos muestran una reducción significativa de la morbilidad por gripe en los pacientes si las coberturas vacunales en el personal sanitario son superiores al 60 %.

Profilaxis preexposición

La vacuna contra la influenza es recomendada de manera imprescindible en todo el personal de salud y se debe indicar anualmente para adecuar los componentes antigénicos a la circulación viral según el hemisferio, pues varían por año y estación y los anticuerpos caen luego de ocho o nueve meses. La vacuna clásica es la vacuna trivalente de virus inactivados que contiene dos cepas del grupo A y una cepa del B según circulación, tipo split, con subunidades antigénicas. Desde los últimos años está disponible una vacuna cuadrivalente que contiene dos cepas de A y dos de B (linaje Victoria y Yamagata) y también se han desarrollado vacunas contra la influenza con adyuvantes para mejorar la respuesta inmunológica en adultos mayores e individuos inmunosuprimidos. Algunos modelos muestran que la vacuna cuadrivalente agrega entre un 18 % y 21 % de prevención para las cepas B. Las vacunas se aplican por vía intramuscular en el deltoides, aunque recientemente está disponible una vacuna de administración intradérmica. Por tratarse de una vacuna inactivada, no está contraindicada en huéspedes inmunocomprometidos ni durante el embarazo y se puede administrar en cualquier momento de la gestación.

La vacuna está indicada con particular énfasis en los trabajadores sanitarios mayores de 60 años o con comorbilidades tales como diabetes, hipertensión y obesidad. Además, el personal que trabaja en centros de enfermos crónicos o residencias para mayores debe ser vacunado con el fin de asegurar su protección y la de los pacientes allí atendidos. La vacuna debe aplicarse lo más temprano en el comienzo de la estacionalidad, al comienzo del otoño en los países donde la circulación estacional está definida, como aquellos países templados, mientras que la circulación del virus de la influenza no es estacional en los países de clima tropical. En la mayoría de los países de América, la vacuna antigripal está incluida como vacuna obligatoria dentro de las denominadas vacunas para el personal de salud. Aquellas instituciones que han implementado esta vacunación anual han demostrado disminuir la internación y la mortalidad por influenza tanto en el personal como en los pacientes.

En el caso de brotes de influenza nosocomiales, debe realizarse la inmunización de todos los pacientes y del personal no inmunizado, junto con el uso de quimioprofilaxis con drogas antivirales. Se recomienda utilizar oseltamivir en estas situaciones, dado el aumento de la resistencia para otros antibióticos. La quimioprofilaxis debe mantenerse hasta una semana luego de la finalización del brote y el personal recientemente inmunizado deberá cumplir con la profilaxis durante dos semanas.

Vacuna triple acelular (componente *pertussis*)

La tos convulsa o coqueluche, conocida en la literatura médica como tosferina o *pertussis*, es causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Es una enfermedad altamente contagiosa y la transmisión ocurre por contacto directo de secreciones respiratorias o por mecanismo de aerolización de las microgotas eliminadas por el sujeto enfermo. Su riesgo de contagio en convivientes susceptibles es de más del 80 % e, incluso, algunos autores lo ubican en el 90 %. Tiene un período de incubación de siete a diez días, pero puede extenderse hasta 21 días. Los adolescentes y adultos jóvenes, especialmente aquellos padres de recién nacidos y lactantes, presentan una importante función en la transmisión de la bacteria, puesto que desarrollan la enfermedad en forma leve o con síntomas inespecíficos parecidos a otras enfermedades de las vías respiratorias, por lo que no reciben el diagnóstico y siguen transmitiendo *Bordetella pertussis* a los susceptibles.

A nivel mundial, la tos convulsa ha tenido un aumento importante en la últimas dos décadas. La OMS estimó 20 a 30 millones de casos por año y alrededor de 300.000 muertes. América Latina presentó un aumento significativo de casos, con brotes durante los años 2009, 2010, 2011 y 2012, en los que los infantes y los menores de dos meses tuvieron mayor morbilidad y mortalidad. Este aumento a nivel mundial es atribuido a diversas causas. Las más importantes y de mayor impacto son:

1. La pérdida de la inmunidad contra *B. pertussis* entre los adolescentes y adultos vacunados en la infancia, incluyendo también a los individuos que presentaron la enfermedad. La caída de anticuerpos vacunales se da luego de cinco a nueve años y, la de los anticuerpos causados por la enfermedad, entre nueve a quince años.
2. Los reservorios de la enfermedad —los adolescente y adultos jóvenes— contagian a la población más vulnerable, aquellos menores de tres meses.
3. Mejor metodología diagnóstica gracias a la técnica de RT-PCR (por la sigla en inglés de *reverse transcription–polymerase chain reaction*).
4. Mejoras en los sistemas de notificación de casos de varios países.

La vacuna triple acelular contiene toxoide tetánico, toxoide diftérico y componentes antigénicos de *Bordetella pertussis*. Las distintas vacunas acelulares incluyen los componentes toxina *pertussis* y hemaglutinina de *Bordetella pertussis* de la vacuna de dos componentes e incorporan un tercer componente, la pertactina, para la vacuna de tres componentes o dos fimbrias para la vacuna de cinco componentes. Todas las vacunas acelulares están indicadas para disminuir los efectos adversos de las vacunas de células enteras contra la tosferina, particularmente, en sujetos mayores de seis años, adolescentes y adultos. La eficacia de la vacunación en adolescentes y adultos oscila entre el 70 % al 90 %.

La transmisión en los hospitales ha ocurrido desde distintas fuentes como de visitantes a pacientes, del personal de salud a pacientes y de pacientes al personal de salud. Los brotes documentados han sido costosos y detectados tardíamente, por lo que todo trabajador sanitario con tos prolongada (≥ 15 días) como único síntoma debe ser aislado de la institución mientras que es sometido a pruebas para descartar el diagnóstico, además, debe recibir antibióticos profilácticos. El personal de salud actúa como reservorio y vector de la enfermedad.

Profilaxis preexposición a la tosferina

La amplia disponibilidad de varias vacunas de Tdap debe ser la herramienta de prevención de esta patología. Todo el personal nuevo debe recibir una dosis como refuerzo al ser incorporado en la institución, independientemente de su edad y del tiempo desde las dosis previas. El personal de salud que atiende unidades pediátricas y de recién nacidos debe estar vacunado por el riesgo de contagio a una población vulnerable. Es recomendable que las mujeres embarazadas sean vacunadas desde la semana veinte hasta la semana 37 de gestación. No se recomienda medir el estado inmunológico previo a la vacunación ni es necesario evaluar la respuesta inmunológica. Esta vacuna debería repetirse cada dos a cinco años.

Profilaxis posexposición

La eficacia de la vacuna en la profilaxis posexposición no es concluyente. Los trabajadores deben recibir quimioprofilaxis independientemente de su estado de inmunidad. Tanto los macrólidos como los azálidos (azitromicina) han demostrado alta eficacia en la erradicación de *Bordetella pertussis*. En la actualidad, se prefiere la azitromicina por su menor tiempo de tratamiento, que suele durar de cinco a siete días, en comparación con los catorce días de otros macrólidos. Las cefalosporinas de primera generación no son útiles para *B. pertussis* y se utiliza cotrimoxazol como medicamento alternativo.

Otras vacunas en situaciones especiales

Vacuna de meningococo

Neisseria meningitidis es el agente causal de diversas patologías graves como sepsis, meningitis, *shock* séptico, artritis y lesiones de piel como petequias, con una mortalidad que oscila entre un 8 % a un 15 % dependiendo de la complejidad del sistema de salud que atienda al caso. La transmisión nosocomial de *Neisseria meningitidis* es excepcional, sin embargo, el riesgo aumenta con el manejo de secreciones en el momento de intubación, la reanimación por respiración boca a boca o la atención de pacientes contagiados sin el equipo de protección personal y

existen casos de transmisión accidental. Empero, la vacunación antimeningocócica no está indicada de rutina para el personal sanitario, a excepción de aquellos técnicos de laboratorio o microbiólogos que trabajen en laboratorios manipulando muestras que puedan contener *Neisseria meningitidis*. Debido a la circulación del grupo B y de los grupos C, Y y W en América Latina, en la actualidad se considera la opción de indicar la vacuna frente al meningococo B en dos dosis y la vacuna tetravalente conjugada frente a los meningococos ACWY en una dosis. La vacunación no protege contra el contacto agudo por meningococo dado el tiempo de desarrollo de los anticuerpos protectores, que se miden por la capacidad bactericida del suero y el tiempo de incubación de la enfermedad.

El personal con defectos inmunológicos como asplenia anatómica o funcional, déficit de complementos o uso de anticuerpos monoclonales debe mandatoriamente recibir esta vacuna. Lo mismo debe ser considerado con otras vacunas como la antineumocócica o *H. influenzae* b (ver capítulo correspondiente).

Luego de la exposición, el personal de salud debe recibir quimioprofilaxis con rifampicina a dosis de 20 mg/kg/día por 48 horas. El uso de ceftriaxona 1 gr IM en dosis única es una alternativa. La profilaxis posexposición es recomendada para todas las personas del equipo de salud que hayan tenido contacto intenso y sin protección personal con pacientes, como respiración boca a boca, intubación endotraqueal o manejo y aspirado de secreciones.

Fiebre amarilla

Es una enfermedad grave causada por el virus de la fiebre amarilla que todavía tiene repercusiones en algunos países de América Latina. Se recomienda vacunar al personal de laboratorio que pueda estar expuesto al virus de la fiebre amarilla y a todos los trabajadores que viajen a áreas donde se exija o esté recomendada la vacunación por brotes o circulación viral vinculada a epizootias. La mayoría de los autores recomienda una sola dosis para una protección que dura toda la vida.

Bibliografía

Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR07):1-45. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6007a1.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. For healthcare providers [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older — United States, 2021; [Consultado el 25 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

Arrazola Martínez P, Campins Martí M. Vacunación en profesionales sanitarios. En: Vacunas en pediatría. Manual de la AEP 2012. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP), eds. 5.ª Ed. Madrid: Exlibris; 2012. pp.263-273.

Centers for Disease Control and Prevention. Appendix A. Schedules and recommendation. Healthcare personnel vaccination recommendations. [Internet]. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th Ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2015; [Consultado el 25 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/appendix/appdx-a.html>

Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998;19(6):407-463.

National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR02):1-60.

Steingart KR, Thomas AR, Dykewicz CA, et al. Transmission of measles virus in healthcare settings during a communitywide outbreak. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20(2):115-119.

LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(3):294-301.

Willy ME, Koziol DE, Fleisher T, et al. Measles immunity in a population of health-care workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 1994;15:12-17.

Gibas A, Blewett DR, Schoenfeld DA, et al. Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. Am J Epidemiol. 1992;136(5):603-610.

Meyers JD, MacQuarrie MB, Merigan TC, et al. Nosocomial varicella. Part 1: outbreak in oncology patients at a children's hospital. West J Med 1979;130(3):196-199.

Gustafson TL, Shehab Z, Brunell PA. Outbreak of varicella in a newborn intensive care nursery. Am J Dis Child 1984;138(6):548-550.

Hyams PJ, Stuewe MC, Heitzer V. Herpes zoster causing varicella (chicken pox) in hospital employees: Cost of a casual attitude. Am J Infect Control 1984;12:2-5.

Weitekamp MR, Schan P, Aber RC. An algorithm for the control of varicella-zoster virus. Am J Infect Control.1985;13(5):193-198.

Alter SJ, Hammond JA, McVey CJ, et al. Susceptibility to varicella-zoster virus among adults at high risk for exposure. Infect Control. 1986;7(9):448-451.

Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: Report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. Ann Intern Med. 1982;97(3):362-366.

Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: Implications for persons at occupational risk for hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med.* 1998;15:1–8.

Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):385–407.

Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):367–369.

Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR8):1–62.

Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1): Clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(11):791–796.

Lester RT, McGeer A, Tomlinson G, et al. Use of, effectiveness of, and attitudes regarding influenza vaccine among house staff. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(11):839–844.

Saxén H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(9):779–783.

Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: A randomized trial. *JAMA.* 1999;281(10):908–913.

Calugar A, Ortega-Sánchez IR, Tiwari T, et al. Nosocomial pertussis: Costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):981–988.

Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1555–1563.

Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(2):152–153.

Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, et al. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):639–642.

Wright SW, Decker MD, Edwards KM. Incidence of pertussis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(2):120–123.

Mortimer EA Jr. Pertussis vaccine. En: *Vaccines*. Plotkin SA, Mortimer EA, eds. 2nd Ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 1994. pp.94.

Mortimer EA Jr. Pertussis and its prevention: A family affair. *J Infect Dis.* 1990;161(3):473–479.

Greby SM, Lu PJ, Euler G, et al. Vaccines and immunizations. Immunization managers [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. NHIS 2009 adult vaccination coverage, The National Health Interview Survey; [Consultado el 25 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/nhis/2009-nhis.html>

Christie CD, Glover AM, Willke MJ, et al. Containment of pertussis in the regional pediatric hospital during the greater Cincinnati epidemic of 1993. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(10):556–563.

Kurt TL, Yeager AS, Guennette S, et al. Spread of pertussis by hospital staff. *JAMA.* 1972;221(3):264–267.

CAPÍTULO 21

VACUNACIÓN EN DESASTRES NATURALES

CARMEN DESEDA

Los desastres naturales, en su mayoría, son impredecibles y esto les ha conferido la característica particular como eventos que, históricamente, han incrementado los riesgos de enfermedades, incluyendo aquellas prevenibles por vacunación. Es preocupante que los desastres naturales hayan aumentado drásticamente en las pasadas dos décadas, afectando anualmente a alrededor de 200 millones de personas. En los pasados diez años, a nivel mundial, hemos afrontado devastadores desastres naturales que han dejado en evidencia nuestra vulnerabilidad y nuestra incapacidad para prevenirlos a pesar de los grandes avances alcanzados en la tecnología de diversas áreas de la salud.

Tabla 1. Desastres naturales más grandes de la última década.

Tsunami en Sumatra	2004
Terremoto en Pakistán	2005
Huracán Katrina, EE. UU.	2005
Terremoto en Sichuan, China	2008
Terremoto en Haití	2010

Todos estos desastres naturales tuvieron particularidades que los hicieron únicos, y la complejidad de cada uno estuvo asociada a distintos grados de vulnerabilidad, determinados por las condiciones sanitarias, financieras y sociales del área geográfica donde ocurrieron. Por ejemplo, los terremotos tienden a causar un mayor número de casos de traumas y lesiones graves de forma inmediata al evento en comparación con los huracanes, las inundaciones y los maremotos. A pesar de las particularidades propias de los desastres, todos demuestran rasgos similares en cuanto a su desarrollo, además de compartir factores que contribuyen al mayor o menor grado del potencial de riesgos asociado al desastre natural. Entre estos factores se resume:

La población

La densidad poblacional del área afectada por un desastre natural está relacionada directamente con una alta prioridad de intervención inmediata como respuesta al súbito e inesperado incremento de necesidades básicas, especialmente de alimentos, agua potable y servicios sanitarios de control de desperdicios. Dentro de la población con estas necesidades no solamente se incluyen los habitantes del área geográfica impactada, sino también todo el personal que participa en las actividades relacionadas con los procesos de mitigación y recuperación. La alta probabilidad de hacinamiento también ha demostrado vincularse con un aumento en la afectación por el desastre y es uno de los criterios fundamentales para predecir el aumento del contagio de enfermedades transmitidas por la vía respiratoria. Esto ha sido confirmado por varios estudios epidemiológicos y científicos que han evidenciado un impacto en la morbilidad y mortalidad por enfermedades respiratorias agudas durante un desastre y después de él.

La ubicación geográfica

La cuantificación de la extensión del área afectada y la ubicación geográfica del área donde ocurrió el desastre natural es importante para evaluar el nivel de impacto del posible riesgo asociado a enfermedades prevenibles por vacunación luego del evento. Entre los innumerables desastres naturales reportados históricamente, se ha observado una mayor tendencia a riesgos de enfermedades en aquellos que han afectado áreas rurales en comparación con los que han afectado áreas urbanas. Cabe señalar que, por lo general, las áreas urbanas cuentan con una infraestructura que incluye sistemas de abastecimiento de agua potable, electricidad y alcantarillado que garantizan un buen sistema de higiene y salubridad. Las áreas rurales, en cambio, suelen tener una infraestructura inestable que es insuficiente para asegurar los servicios básicos sanitarios indispensables para atender las necesidades y daños provocados por el desastre.

Tipo de desastre natural

Un aspecto fundamental a reconocer es que las condiciones, incluyendo los niveles de morbilidad y mortalidad, de algunos países son vulnerables y pueden ser adversamente afectadas por los efectos devastadores de los desastres naturales. Cuando se evalúan los riesgos sanitarios reales y potenciales posteriores al desastre, se ha notado que tienden a ocurrir en tiempos diferentes: los primeros se asocian al momento del desastre y, los segundos, a momentos posteriores. Las evaluaciones de los desastres naturales que la humanidad ha afrontado en el pasado han permitido detectar que el incremento a corto plazo en la incidencia de enfermedades, particularmente de aquellas entéricas diarreicas, es más frecuente en los lugares donde hay contaminación fecal del agua y los alimentos. Además, estos fenómenos están asociados a una alta probabilidad de situaciones de emergencia, especialmente al riesgo alto de lesiones y heridas graves que requieren de evaluación médica e intervención inmediatas. A diferencia del riesgo de lesiones, el riesgo del aumento de enfermedades transmisibles tiende a evolucionar de manera progresiva, con un alto potencial de un incremento marcado en respuesta al hacinamiento y a la interrupción y el deterioro de las condiciones de higiene en la población y el área afectadas.

Las intervenciones de rescate y mitigación deben ser inmediatas, incluidas las intervenciones que garanticen la prevención de enfermedades prevenibles por vacunación si existen riesgos asociados a los daños provocados por el desastre natural. Por ejemplo, la OMS recomienda la vacunación antitetánica como parte del tratamiento preventivo del tétanos en todas las personas vulnerables de contraer la enfermedad en situaciones de emergencia, incluyendo los desastres naturales. Es de pleno conocimiento que el tétanos se considera una complicación de heridas y lesiones, por lo que el manejo de toda herida abierta o con sospecha de contaminación debe incluir el desbridamiento y, en caso de ser necesario, la extirpación del tejido muerto. En aquellos casos que requieran un procedimiento quirúrgico como parte de la evaluación y atención médica, es necesario plantear la administración de la vacuna antitetánica para cumplir con las pautas para evitar esta enfermedad completamente prevenible por vacunación.

Las vacunas antitetánicas están disponibles en todo el mundo. Es muy importante recordar que el ya mencionado carácter imprevisto y súbito de los desastres naturales altera el suministro necesario para cubrir las necesidades de la población afectada y de todo el personal de rescate, de manera que tener a disposición varias preparaciones de vacunas que contengan toxoide tetánico con el fin de cumplir con la alta demanda de este suministro puede ser una ventaja como parte del tratamiento preventivo en situaciones de emergencia. Es importante señalar que, incluso considerando que el desastre natural redundará en una situación de emergencia, es imperativo respetar los criterios establecidos por las respectivas compañías manufactureras de cada vacuna en torno a sus recomendaciones de uso, almacenamiento, administración y contraindicaciones. Entre los diferentes tipos de vacunas contra el tétanos están las siguientes:

- Vacuna de toxoide tetánico: TT
- Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina: DTP
- Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina acelular: DTaP
- Vacuna antidiftérica y antitetánica: DT
- Vacuna antitetánica y antidiftérica (en dosis baja): Td

Además de tener una eficacia que determina cuánta protección inmunológica confiere a la persona vacunada, las vacunas también deben tener un alto grado de efectividad, determinado por varias características, entre las que se destacan:

Vacuna de dosis única

Que una vacuna requiera una sola dosis para ofrecer la debida protección inmunológica y prevenir la enfermedad se considera una gran ventaja, puesto que la demora en la administración de varias dosis adicionales no es aceptable en un caso de emergencia. Este retraso representaría una grave limitación para conferir la protección requerida de forma inmediata en aquellos casos con probabilidad de exposición al tétanos.

Vacuna de fácil reconstitución

La reconstitución previa de las vacunas ahorra el tiempo requerido para preparar la vacuna debidamente y evita la necesidad de poseer y almacenar los suministros adicionales necesarios para la reconstitución.

Vacuna de fácil almacenamiento

Algunas vacunas, como la antitetánica, no requieren congelación y solo deben ser refrigeradas (en una temperatura de entre 2-8 °C para el caso particular de la vacuna antitetánica). Esto elimina complicaciones y dificultades por la adquisición del equipo adicional necesario para mantener las temperaturas de congelación y los altos costos asociados.

Históricamente, durante los desastres naturales ha existido presión para efectuar campañas de vacunación masivas en la población afectada como parte de las medidas preventivas contra enfermedades inmunoprevenibles. Estas situaciones de riesgo han sido evaluadas a través de todos los años y existen recomendaciones vigentes al respecto. Es importante señalar que los desastres naturales acontecidos en los últimos diez años en los EE. UU. (Tabla 2) no se han relacionado con brotes o epidemias durante el desastre, o inmediatamente después, por ninguno de los siguientes patógenos: virus de la hepatitis A, bacterias que causan fiebre tifoidea,

Tabla 2. Desastres naturales más severos de los últimos diez años en los EE. UU.

Evento	Localización	Año
Huracán María	Puerto Rico	2017
Incendios forestales	California	2015-2018
Huracán Harvey	Houston, Texas	2017
Supertormenta Sandy	Costa este	2012
Brote de tornados	Región sur y sureste	2011
Huracán Michael	Florida	2018
Tornados	Oklahoma	2013
Inundaciones	Carolina del Norte, Carolina del Sur	2016-2019
Tormenta de nieve <i>Snowpocalypse</i>	Región Sureste	2013

cólera o meningitis meningocócica. Según los ensayos clínicos controlados realizados previo a la aprobación farmacológica de las vacunas disponibles para prevenir las enfermedades causadas por estos virus y bacterias, no deben ser incluidas entre las recomendaciones para el control de brotes y epidemias.

Los CDC de Atlanta no aprueban las campañas masivas de vacunación para los territorios de EE. UU. durante un desastre natural o inmediatamente después. Una de las estrategias más eficientes para prevenir el aumento en la incidencia de enfermedades inmunoprevenibles es evitar la interrupción de los programas de vacunación en la medida posible e implementar estrategias enfocadas a la vacunación contra el tétanos y la hepatitis B como medidas prioritarias de vacunación.

La vacunación masiva no ha demostrado ser eficiente en aquellas áreas geográficas impactadas por desastres naturales porque, como ya se ha descrito, los desastres naturales están directamente asociados a la súbita interrupción y disrupción de la infraestructura, de los servicios sanitarios y de los programas de salud de la comunidad afectada. Esto produce una emergencia que exige priorización y atención inmediata, además del abastecimiento de suministros para satisfacer las necesidades de la población existente y de todo el personal que colabora con los procesos de salvamento. Los procesos de vacunación limitan los recursos económicos y de personal, entre otros, necesarios para responder de forma inmediata y eficaz y para llevar a cabo todas las actividades relacionadas con la mitigación y recuperación de los daños causados por el desastre natural.

Bibliografía

Concepción-Acevedo J, Patel A, Luna-Pinto C, et al. Initial public health laboratory response after hurricane Maria-Puerto Rico, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(11):333-336.

Leaning J, Guha-Sapir D. National disasters, armed conflict and public health. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1836-1842.

Organización Panamericana de la Salud. Los desastres naturales y la protección de la salud. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2000. 144p. Publicación científica #575.

Centers for Disease Control and Prevention. Natural disasters and severe weather [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Immunizations after a natural disaster; [Consultado el 7 de julio del 2020]. Disponible en: [cdc.gov/disasters/immunizations.html](https://www.cdc.gov/disasters/immunizations.html)

Centers for Disease Control and Prevention. Natural disasters and severe weather. Health and safety concerns for all disasters. Prevent illness and injury after a disaster [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Immunization recommendations for disaster responders; [Consultado el 7 de julio del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/disasters/disease/responderimmun.html>

CAPÍTULO 22

VACUNACIÓN EN SITUACIONES DE EPIDEMIA O PANDEMIA

CARLOS TORRES MARTÍNEZ

Contexto general

Las pandemias, epidemias y brotes de enfermedades infecciosas plantean desafíos y situaciones particulares para un sistema de salud, en especial para la provisión de los servicios de vacunación. La prevención y el control de las enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) hacen parte de los servicios esenciales y son una prioridad de los sistemas de salud en todas las regiones del mundo. Los programas nacionales de inmunización (PNI) en Latinoamérica, por ejemplo, han logrado erradicar y controlar la mayoría de EPV, incluidas aquellas con potencial epidémico. A pesar de ello, diversos factores han repercutido de manera negativa en las coberturas de vacunación y en el acceso a los biológicos en varios países de la región. Dificultades económicas, financieras y de acceso, barreras culturales, crisis humanitarias y migraciones, corrupción, características propias de las enfermedades, inequidades de diversos tipos y disminución de la confianza en la eficacia y seguridad de las vacunas por parte de la población han limitado el éxito de las estrategias de inmunización. Estas circunstancias han contribuido a originar brotes de EPV que han requerido una inmensa inversión y desviación de recursos para su control, como de sarampión en extensas regiones del continente o de fiebre amarilla en algunos territorios. Durante el período 2017-2019, se presentaron más de 70.000 casos de sarampión en Latinoamérica, de los cuales 172 tuvieron desenlaces mortales. Igualmente, la caída en las coberturas de vacunación ha sido el principal generador de los brotes que han afectado a la mayoría de los países de Europa y a ciertas regiones de los Estados Unidos, África y Asia. Enfermedades controladas e, incluso, erradicadas por la inmunización tienen el potencial de reemerger por la laxitud de los esquemas y protocolos de vigilancia, vacunación y acceso. Por otro lado, las epidemias que tuvieron importante impacto regional y que fueron causadas por diversas enfermedades emergentes exclusivamente virales durante este siglo (Ébola, Nipah, Zika, Chikungunya, SARS, MERS, influenza aviar, influenza H1N1, etc.) amenazan de manera grave la prevención y el éxito de los programas de inmunización con el consecuente riesgo sobre el control de las EPV a nivel local, regional y global.

Mención aparte merece la actual pandemia por la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad que genera (COVID-19). Hasta el dieciséis de agosto de 2021, más de 140 millones de personas fueron registradas como infectadas, reportando más de tres millones de decesos a nivel global. El continente americano es, a la fecha, el epicentro de la pandemia que se originó en Wuhan, China, a finales de diciembre de 2019. Latinoamérica está siendo particularmente afectada con un impacto sin precedentes a nivel de morbilidad, sobrecarga e incluso colapso de los sistemas de salud, desempleo, miseria y cambio en las condiciones de vida de toda la población.

Relación entre las EPV y las epidemias o pandemias

El aspecto central de la relación entre EPV y epidemias o pandemias es la disrupción de la prestación de los servicios de salud. La atención a la epidemia o pandemia demanda esfuerzos de los ministerios de salud y la sociedad destinados de manera primordial al control de la transmisión del microorganismo patógeno causante del brote y sus consecuencias. Esta situación conlleva la reducción sustancial o incluso la suspensión de muchas de las acciones de prevención y control de enfermedades, incluyendo aquellas inmunoprevenibles de alta sensibilidad a la reducción de coberturas.

La disminución en las coberturas y en el acceso a la vacunación aumenta el número de personas susceptibles a estas enfermedades, lo que incrementa el riesgo de un brote de enfermedad o de expansión de los brotes existentes. La mayoría de EPV requiere un nivel de inmunidad de rebaño con coberturas por encima del 80 %. En el caso del sarampión y la tosferina, se requieren coberturas mayores al 90 %. Esta circunstancia a su vez genera una carga adicional sobre los sistemas de salud, especialmente los más precarios, lo que incrementa la morbilidad, la mortalidad, la ocupación hospitalaria y la sobrecarga de recursos. Cuando se supera la capacidad del sistema de salud, la mortalidad directa por la epidemia y la indirecta por las EPV y otras condiciones tratables aumenta dramáticamente.

Esta relación fue demostrada en el brote epidémico del virus del Ébola en África occidental de 2013 a 2016. En Sierra Leona, Liberia y Guinea, los tres países más afectados por el brote, las coberturas de vacunación para las vacunas básicas disminuyeron entre un 45-75 %: los casos de sarampión se incrementaron entre diez a veinte veces sobre su nivel preepidémico, generando un brote que no se había logrado controlar según los datos de 2019 a pesar de los esfuerzos para la puesta al día en vacunación y cuyo pico se reportó en 2018. De igual manera, enfermedades como la tuberculosis, la malaria y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/sida) causaron más muertes que el Ébola durante la epidemia. Algo similar está sucediendo en la República Democrática del Congo, donde coincide un gran brote de sarampión por el que han fallecido más de 6.500 personas (los menores de cinco años representan un 90 % de esta cifra) con la presencia de Ébola, malaria, cólera y, desde marzo de 2020, COVID-19.

Los CDC, la OMS y la UNICEF, a través de la Iniciativa Sarampión y Rubéola (ISR), advierten que la pandemia por COVID-19 podría hacer que docenas de campañas de inmunización contra el sarampión sean pospuestas o suspendidas a nivel global, lo que pudo haber dejado a más de 117 millones de niños desprovistos de la inmunización adecuada durante el año 2020. Efectivamente, hasta abril de 2020, más de 25 países habían pospuesto sus campañas de vacunación contra el sarampión.

Análisis de las coberturas vacunales en Latinoamérica 2015-2020

Uno de los principales factores que influyen en la efectividad de una vacuna y, por ende, en la protección del individuo vacunado y la comunidad es la cobertura poblacional de vacunación con el biológico en cuestión.

Cuando la cobertura vacunal logra niveles altos (el umbral de inmunidad de rebaño), disminuye el número de personas susceptibles a la infección y, como consecuencia, la circulación del patógeno, con lo que la población estará menos expuesta. Esto ampliará la protección tanto de los vacunados como la de los no vacunados. El nivel de cobertura para lograr inmunidad de grupo varía de acuerdo a la vacuna, al número de dosis aplicadas y al mecanismo de transmisión: para el sarampión, se requieren coberturas del 95 % y para la tosferina deben ser superiores al 90 %, al igual que para el neumococo, pero con dos dosis, mientras que en el caso de la hepatitis A, se logra buena inmunidad indirecta con coberturas entre el 80 % al 85 % (Tabla 1).

Tabla 1. Umbral de inmunidad de rebaño y número reproductivo básico (R0) por enfermedad.

Enfermedad	R0	Umbral de inmunidad de rebaño
Sarampión	12–18	92–95 %
Tosferina	12–17	92–94 %
Difteria	6–7	83–86 %
Rubéola	6–7	83–86 %
Viruela	5–7	80–86 %
Poliomielitis	5–7	80–86 %
Sarampión	4–7	75–86 %
SARS	2–5	50–80 %
Ébola	1,5–2,5	33–60 %
Influenza	1,5–1,8	33–44 %

Las tasas de coberturas vacunales generales tienen limitaciones en cuanto a que podrían no representar la realidad a nivel subnacional e individual (heterogeneidad). Varios factores asociados a tasas de cobertura heterogéneas, entre los que están el tipo de vacuna, la edad de vacunación (mayor cobertura con series primarias que con refuerzos), el grado de acceso a los servicios de salud o el tipo de aseguramiento y el nivel socioeconómico y cultural de la comunidad, de la persona y de su entorno, pueden explicar al menos en parte por qué la circulación y los casos de una enfermedad se mantienen pese a las altas tasas de cobertura generales. Un análisis de la cobertura de DPT3 por municipios o localidades en Latinoamérica y el Caribe evidenció que sus porcentajes se mantenían por debajo del 80 % en hasta el 34 % de estas áreas. Otro factor que amerita mención es el incumplimiento de los tiempos del esquema, que no se refleja en una tasa de cobertura, pero sí deja al paciente en riesgo de adquirir la enfermedad. Un estudio en Colombia mostró que la proporción de población inmunizada versus la proporción de la inmunizada a tiempo fue del 79 % frente al 32 %, respectivamente.

En Latinoamérica, las tasas de cobertura vacunales habían sido tradicionalmente más altas que en otras regiones del mundo durante este siglo. Sin embargo, a partir del año 2013, han venido disminuyendo progresivamente en algunos países. Como región, la tasa de cobertura para la vacuna DPT3 en 2019 estuvo por debajo del 80 %, un porcentaje similar al de la región sur y oriental de África y solo por encima del de África occidental y central. A este panorama se le suma que profundas inequidades en el acceso a los biológicos repercuten directamente sobre las tasas de cobertura y ponen en riesgo su eficacia por oportunidades perdidas, factores sociopolíticos, reducciones en los presupuestos destinados al programa, falta de disponibilidad o falta de acceso a los servicios de salud, presencias de brotes y olas de migración que han afectado varias zonas del continente, así como la desinformación sobre la importancia, eficacia y seguridad de las vacunas.

La pandemia por COVID-19 ha impactado negativamente las tasas de cobertura de vacunación de una manera sustancial según los datos reportados en los primeros tres meses de diseminación de la enfermedad. Los CDC informaron que, en abril de 2020, la proporción de menores de dos años vacunados había caído entre un 15 % - 25 % de acuerdo a la edad en ocho grandes organizaciones de salud. En Colombia, a junio de 2020, las tasas de coberturas vacunales generales se situaban entre un 21 % y un 27 % menores que en junio 2019 y en Chile se reportó una disminución entre un 15 % y un 20 %. Diferentes estrategias lograron disminuir esta brecha para finales de 2020. Aun así, las coberturas vacunales se mantienen en niveles bajos que requieren esfuerzos continuados en su recuperación.

Esta situación plantea desafíos para toda la población porque algunas EPV han experimentado un incremento reciente. Particularmente, se han presentado importantes brotes de sarampión en la región en los últimos cinco años, con especial impacto en Brasil, Venezuela, Colombia, México y Argentina. Es de anotar que, si bien las incidencias fueron más altas en los niños menores de dos años, entre el 30 % al 50 % de los casos de sarampión diagnosticados en los primeros meses de

2020 en México, Brasil y Argentina fueron reportados en personas mayores de veinte años. Intensas actividades de vigilancia y vacunación se han implementado en toda la región con el propósito de controlar estos brotes. Aparte del sarampión, otras EPV requieren el mismo tipo y nivel de vigilancia y control. Dentro de ellas se incluyen:

- Infecciones en planes de eliminación y erradicación: rubéola, tétanos neonatal y poliomielitis.
- Enfermedades que pueden producir alta morbilidad y mortalidad: influenza y neumococo
- Infecciones propensas a brotes: influenza, meningococo, fiebre amarilla, rubéola, difteria y poliomielitis, entre otras.

Marco conceptual de la evaluación del riesgo por EPV en situaciones de emergencia por epidemia o pandemia

Experiencias con brotes de enfermedad y servicios humanitarios en el mundo durante los últimos veinte años enfatizan la importancia de mantener e incentivar los servicios de inmunización y de comprometer a la comunidad efectivamente en la planeación y dispensación del servicio en momentos en que, por la emergencia, existe una demanda disminuida debido al distanciamiento social, al temor de adquirir la enfermedad causante de la epidemia o pandemia o a la oposición de la comunidad. Igualmente, es necesario establecer esfuerzos coordinados entre proveedores de salud y autoridades para mantener y lograr una rápida puesta al día en las pautas.

Cada país debe hacer una evaluación de riesgo individual basada en la dinámica local de transmisión del brote, la epidemiología actual de las EPV y las características del sistema de salud y de los programas de vacunación. Conforme con estas variables, la OMS publicó un marco para la toma de decisiones con respecto a la vacunación en situaciones de crisis humanitarias agudas incluyendo epidemias o pandemias, siempre y cuando empeoren las condiciones socioeconómicas o de salud de la población afectada. Este marco se basa en el seguimiento de tres procesos principales y consecutivos:

Proceso número uno. Evaluación epidemiológica del riesgo de cada EPV.

El riesgo al que la población está expuesta por la emergencia (en este caso epidemia) se determina a través de dos mediciones. La primera evalúa siete factores generales y, la segunda, cinco factores específicos que afectan el riesgo epidemiológico para cada enfermedad.

Evaluación de factores generales. Estos factores se miden por indicadores cuantitativos o semicuantitativos y son:

1. Alta prevalencia de desnutrición por el riesgo incrementado de infección, progresión de la enfermedad y letalidad.
2. Alta carga de enfermedades crónicas por el riesgo incrementado de infección, progresión de la enfermedad y letalidad.
3. Alta carga de VIH/sida por el riesgo incrementado de infección, progresión de la enfermedad y letalidad.
4. Alta tasa de natalidad o proporción de la población menor de cinco años por el aumento de la población susceptible y del umbral para lograr la inmunidad de rebaño.
5. Sobrepopulación y hacinamiento por su impacto sobre la transmisibilidad aérea, por gotas o fecal-oral de EPV.
6. Bajo acceso al servicio de salud por su impacto sobre la letalidad y el riesgo de transmisión vertical de EPV.
7. Disponibilidad insuficiente de agua potable, saneamiento e higiene por el riesgo incrementado de EPV de transmisión fecal-oral, por vectores o por gotas.

Posteriormente, se evalúa el grado de relevancia de cada factor sobre cada EPV dependiendo de la proporción de la carga total de enfermedad atribuible al factor de riesgo. A manera de ejemplos de alta relevancia se citan la insuficiente disponibilidad de agua potable, saneamiento e higiene para cólera; la alta prevalencia de VIH/SIDA para tuberculosis; y la alta tasa de natalidad o proporción de población menor de cinco años o la alta carga de enfermedades crónicas para influenza o para enfermedad neumocócica. Tener altos niveles de desnutrición en la población es catalogado como un factor de relevancia moderada para enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b o difteria y un ejemplo de factor de baja relevancia es la insuficiente disponibilidad de agua potable, saneamiento e higiene en relación con la tosferina o la alta carga de enfermedades crónicas para el sarampión.

Evaluación de factores específicos. Una vez esclarecida la relevancia de los factores generales, la determinación del nivel de riesgo se establece según los siguientes factores específicos para cada EPV:

1. La inmunidad poblacional (medidas por tasas de cobertura vacunal, ocurrencia, tamaño y mortalidad de brotes anteriores, estimativos de carga, vigilancia, mapas de riesgo)
2. La carga de enfermedad (medidas por tasas de cobertura vacunal, ocurrencia, tamaño y mortalidad de brotes anteriores, estimativos de carga, vigilancia, mapas de riesgo)
3. Los factores geográficos, climáticos y de estacionalidad

4. El nivel de riesgo de violencia sexual, abuso y otras conductas generadas por la epidemia
5. La incidencia de heridas y accidentes generados por la emergencia.

Una vez determinado el riesgo para cada EPV, se generan tres niveles de prioridad para vacunación: los escenarios en los que definitivamente se debe considerar vacunar, aquellos en los que es recomendable y aquellos en los que no se considera vacunar dadas las circunstancias de la emergencia (Tabla 2).

Proceso número dos. Consideraciones sobre las características de la vacuna y la adaptabilidad a la prestación del servicio prevista.

En este paso se evalúan las vacunas con consideración definitiva o posible según ciertas circunstancias como disponibilidad, almacenamiento, requerimientos de cadena de frío y consideraciones de implementación, así como el tiempo requerido para lograr protección, la seguridad de la vacuna y la eficacia y efectividad vacunales con un esquema completo frente a un esquema incompleto. Si esta evaluación es positiva, se pasa al tercer proceso. Si no es así, se deben monitorear los cambios en el patrón de enfermedad y de sus factores de riesgo, intervenciones alternativas y evolución de las barreras contextuales (ver proceso tres) para analizar cada caso.

Proceso número tres. Evaluación de las barreras contextuales y de factores facilitadores.

En esta etapa se incluyen las consideraciones éticas, políticas, de seguridad, de recursos humanos y financieras, así como las intervenciones alternativas u otras necesidades que compitan con la vacunación. La intervención se implementará si los tres pasos son exitosos. De este análisis juicioso y minucioso se puede colegir que cada intervención depende de la evaluación de importantes factores ante la eventualidad de un brote o una reemergencia de enfermedad. Por ello, cuantos más datos sean generados por los mecanismos de vigilancia y control de estas enfermedades, mayor será la probabilidad de tomar decisiones que balanceen la necesidad de vacunar con la seguridad de los pacientes, sus cuidadores y el personal de salud.

Tabla 2. Evaluación del riesgo epidemiológico de EPV en el marco de situaciones de emergencia.

		Nivel de riesgo para EPV según factores generales		
		Alto	Medio	Bajo
Nivel de riesgo para EPV según factores específicos a cada EPV	Alto	Considerar definitivamente	Considerar definitivamente	Considerar posiblemente
	Medio	Considerar definitivamente	Considerar posiblemente	No considerar
	Bajo	No considerar	No considerar	No considerar

Principios generales de los servicios de inmunización en situaciones de epidemia o pandemia

Un sistema de salud será capaz de mantener los servicios esenciales de salud dependiendo de tres factores dinámicos y complejos:

1. La organización y preparación de base del sistema para garantizar su capacidad de mantener el acceso equitativo a la prestación de servicios esenciales durante la emergencia.
2. La evaluación del riesgo de las EPV, la carga de la enfermedad, las tasas de cobertura de vacunación y los factores de riesgo que hagan relevante la vacunación (ver evaluación del riesgo).
3. El contexto de la transmisión de la epidemia o pandemia, evolución en el tiempo, perspectivas de control, posibilidad de vacunación, identificación de casos y trazabilidad de contactos, disponibilidad de pruebas diagnósticas y otros factores relevantes.

Estos factores, al igual que mantener la confianza de la población en la capacidad del sistema y en la vacunación, sumados a la comunicación sobre las EPV y sus riesgos, constituyeron el fundamento de los principios básicos promovidos por la OMS para guiar el enfoque y manejo que cada país y región debe cumplir para asegurar la continuidad de la inmunización segura para la población y el personal de salud durante la pandemia por COVID-19.

Durante la fase inicial de la pandemia por COVID-19, la OMS promulgó ocho principios básicos que se resumen a continuación:

Principio número uno. La inmunización debe ser priorizada y su continuidad asegurada como servicio esencial.

Ante situaciones de epidemia o pandemia, coordinar las acciones para mantener un balance entre las demandas de respuestas directas a la emergencia y de la provisión equitativa y segura de los servicios esenciales es un desafío sin precedentes. La continuidad de la atención en salud debe ser asegurada priorizando los seis servicios de salud considerados esenciales por la OMS: la prevención de las enfermedades transmisibles, el cuidado del embarazo y la atención del parto, el cuidado de las poblaciones vulnerables, como los niños menores y las personas mayores, la continuidad de las terapias de pacientes críticos admitidos, el manejo de las emergencias médicas y agudas y los servicios diagnósticos básicos. La inmunización tiene un papel fundamental en las tres primeras funciones.

De manera práctica, la OPS propuso en marzo de 2020 tres escenarios en los que se puede encontrar un país o una región durante la pandemia por COVID-19 que, sin duda, serán aplicables para futuras situaciones de emergencia generadas por brotes, epidemias o pandemias:

1. Capacidad intacta del servicio de salud. Todos los servicios esenciales (recursos humanos, disponibilidad de biológicos, etc.) están en operación. En este escenario, se debe continuar la vacunación de rutina y el esquema normal de PNI a través de todas las estrategias disponibles, así como la vigilancia de las EPV. Se debe enfatizar la importancia de la comunicación con la comunidad para incentivar la demanda de manera organizada y sin riesgos.
2. Prestación limitada de los servicios de vacunación debido al patrón de transmisión de la pandemia. En este escenario, se recomienda priorizar la vacunación de la población con mayor riesgo de morbilidad: el recién nacido, la serie primaria para el niño menor de cinco años y las personas mayores, además de la inmunización frente a EPV propensas a brotes (sarampión, tosferina, meningococo, fiebre amarilla, rubéola, difteria, poliomielitis y otras) o que afectan a los más vulnerables (influenza y neumococo).
3. Sistema de salud desbordado por la pandemia, con riesgo incrementado de transmisión del microorganismo patógeno que originó la pandemia (SARS-CoV-2) que evita que las actividades de vacunación se puedan realizar de forma segura. En este escenario, se deben suspender las acciones de inmunización hasta la reducción del riesgo o hasta que la capacidad del sistema se haya recuperado.

Considerando el rol esencial de la vacunación para atender necesidades médicas básicas, a continuación se resumen las recomendaciones específicas sobre la inmunización contra infecciones que tengan una posibilidad de brote en circunstancias epidémicas o pandémicas que afecten el desarrollo normal de los programas de vacunación:

En caso de brotes de sarampión, se recomienda implementar una estrategia de dosis cero (entre los seis y once meses) en aquellas regiones donde se detecten casos autóctonos y circulación viral. La primera dosis se debe aplicar entre los once a quince meses y, la segunda, desde los quince meses. Se debe considerar extender la vacunación con dos dosis en la población adulta susceptible. En Brasil, durante el brote de sarampión de los años 2019 a 2020, los adultos menores de 50 años y los trabajadores de salud de cualquier edad fueron vacunados. Uruguay aplicó la vacuna a todos los nacidos desde 1967.

En cuanto a la tosferina, debe enfatizarse la importancia de mejorar las coberturas de vacunación debido a la persistencia de la morbilidad. La aplicación del esquema primario de DTP de tres dosis y un refuerzo, en lo posible, con vacunas combinadas con IPV y Tdap en gestantes, trabajadores de salud y adolescentes es recomendada por el documento de vacunación de la SLIPE y la ALAPE durante la pandemia por COVID-19.

La cobertura de las vacunas antipoliomielíticas debe mantenerse, así como el reemplazo progresivo de la OPV por la IPV. Varios países, como Chile, Costa Rica, Panamá, México y Argentina, aplican esquemas exclusivos de IPV.

Principio número dos. Las estrategias de inmunización deben ser adaptadas y conducidas bajo condiciones seguras para los cuidadores, la comunidad y el personal de salud.

La vacunación y sus actividades relacionadas suponen riesgos relacionados con la adquisición o la transmisión del germen causante de la epidemia o pandemia y, como tal, deben estar sujetas a los protocolos de bioseguridad de cada país. El personal de salud debe evitar realizar actividades laborales si presenta fiebre o síntomas respiratorios hasta que no se descarte infección por el germen epidémico o se resuelva su situación de salud. Los protocolos de lavado de manos, de limpieza y desinfección de superficies y utensilios y de utilización del equipo de protección personal deben ser obligatorios, además de ser adaptados al tipo de microorganismo y a su patogenicidad, virulencia y mecanismos de transmisión. Asimismo, debe asegurarse el cumplimiento de las políticas de aislamiento y de las medidas no farmacológicas adoptadas por el país. Los lineamientos y manuales de bioseguridad de cada país estarán disponibles para consultar acciones más específicas.

Principio número 3. La vigilancia de las EPV debe ser mantenida y reforzada para garantizar la detección y el manejo temprano.

La vigilancia es una herramienta fundamental para identificar las tendencias y el impacto de las coberturas vacunales. De esta manera, también se asegurará la detección oportuna de emergencias de brotes por EPV y será posible tomar las medidas correctivas a tiempo. El uso de las pruebas de laboratorio se debe optimizar y priorizar con el objetivo de garantizar la sostenibilidad de la vigilancia durante el tiempo de la epidemia o pandemia y en los meses posteriores. Esto exige continuar con la vigilancia para la detección temprana y el manejo de, al menos, aquellas enfermedades bajo objetivos de eliminación y erradicación, así como de aquellas con potencial epidémico. La vigilancia rutinaria para otras EPV debe continuar en la medida que sea posible.

Si los sistemas de vigilancia no pueden funcionar normalmente, se recomienda mantener algunas funciones críticas como el envío de muestras que requieran confirmación prioritaria y la vigilancia de la parálisis flácida aguda y de la enfermedad febril exantemática. Cuando no sea posible realizar pruebas de laboratorio para enfermedades no incluidas en las categorías ya citadas, se debe coordinar un plan para tener la capacidad de registrar y conservar muestras e implementar actividades de recuperación y búsqueda activa de casos sospechosos.

Principio número cuatro. La dinámica de la epidemia o la pandemia debe ser continuamente monitoreada.

Los sistemas de vigilancia epidemiológica son fundamentales para planear estrategias vacunales basadas en los datos de cada región. Aun en el caso de pandemias, los patrones por región, ciudad e incluso localidad dentro de una ciudad suelen ser

diferentes. De allí que el seguimiento de los parámetros asociados a la dinámica de la infección sea vital para diseñar las estrategias vacunales.

Principio número cinco. Si la provisión del servicio de inmunización se impacta negativamente por la situación epidemiológica (COVID-19), los países deben diseñar estrategias de puesta al día después del pico de la pandemia y hacer planes para anticipar una recuperación gradual.

En el escenario de que los servicios de vacunación tengan que ser restringidos o suspendidos, se deben programar estrategias para reiniciarlos y revigorizarlos en el plazo más breve posible tan pronto como la situación epidemiológica y la transmisión del virus epidémico o pandémico lo permitan. Debe tenerse en cuenta que, en las pandemias para las cuales no se disponga de una vacuna, la enfermedad se presenta en oleadas y, por lo tanto, habrá restricciones y relajaciones del comportamiento social. Los programas de vacunación se verán afectados en proporción a las medidas que se deban instaurar.

Una serie de factores puede influenciar la rapidez y la eficiencia con que el programa de puesta al día se implemente. Primero, la disponibilidad de biológicos, que puede estar alterada por la situación de emergencia causada por la pandemia y por una demanda incrementada después de su pico. Este punto debe planificarse con anticipación. Segundo, la disponibilidad de recursos humanos y económicos en un escenario en el que numerosos sistemas de salud pueden estar fuertemente afectados por los estragos generados por la pandemia. Los ministerios de salud y de hacienda deben proyectarse para hacer frente a estas circunstancias, ya que se requerirá una significativa destinación de recursos para evitar la aparición de brotes o la emergencia de EPV previamente controladas.

Un plan de comunicación destinado a mantener los niveles de cobertura lo menos afectados posible y a comprometer a la comunidad para manejar sus inquietudes e incentivar la demanda debe ser programado para ser implementado después del pico de transmisión viral.

Además del mantenimiento de coberturas durante la pandemia, la prioridad de los esfuerzos debe centrarse en la cobertura de las enfermedades con potencialidad de brote y de las EPV que afectan a las poblaciones vulnerables, insistiendo en que es esencial mantener altas coberturas para todas las vacunas. Las campañas de vacunación contra sarampión, fiebre amarilla y poliomielitis deben reactivarse si debieron ser suspendidas. En este punto, debe enfatizarse la necesidad de incrementar las coberturas contra tosferina, sarampión, neumococo, hepatitis A y varicela, que, sin duda, están o estarán afectadas por la crisis. Estrategias como el registro y la caracterización de las cohortes no vacunadas a través de las plataformas tecnológicas disponibles propiciará una puesta al día eficiente en estos pacientes. Otras acciones pueden incluir la identificación y promoción de oportunidades de vacunación y la disminución de oportunidades perdidas. Por ejemplo, la vacunación al alta hospitalaria por otros motivos si la situación clínica lo permite, la vacunación

coincidente con la consulta externa, la extensión de días y horarios de vacunación, la implementación de esquemas acelerados y la utilización de vacunas combinadas y de aquellas con mayor número de valencias para asegurar una protección más amplia (influenza, neumococo).

Principio número seis. Las campañas de inmunización masivas deben suspenderse temporalmente.

Toda campaña de vacunación masiva que implique aglomeraciones y reuniones debe ser suspendida mientras se mantengan las medidas de aislamiento social por la dinámica de la epidemia. Sin embargo, si se presentan brotes de EPV, debe evaluarse el riesgo-beneficio de las actividades para su control en el contexto epidémico. Igualmente, se debe ponderar la conveniencia de una respuesta tardía frente a la de una inmediata según la intensidad y la diseminación de la EPV en contraposición a la transmisión del virus epidémico.

Principio número siete. Se debe priorizar la vacunación contra la influenza y el neumococo en las personas con alto riesgo.

Aunque existen enfoques diferenciales en edades y grupos de riesgo por país o por región, esta categoría suele incluir a los niños menores de cinco años, las gestantes, las puérperas, las personas mayores de 60, los pacientes con terapia crónica con ASA y los pacientes con diabetes, obesidad grado III y mórbida, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica, cáncer y enfermedades reumáticas e isquémicas. Especialmente vulnerables son los residentes en centros geriátricos, que deben ser objeto de estrategias especiales para garantizar su adecuada inmunización. Durante la pandemia de la COVID-19, varios países incluyeron otras condiciones como asma, inmunodeficiencias primarias y secundarias, VIH/sida, contactos de niños con condiciones de riesgo o de niños menores de cinco años y sujetos sanos, pero que por el contexto epidemiológico deben mantenerse expuestos, como los trabajadores de servicios esenciales (policías, bomberos, conductores de transporte público, personal de aseo, etc.).

El tipo de vacuna contra la influenza (trivalente vs. cuadrivalente) a utilizar dependerá de las cepas circulantes en cada región o país. El virus de la influenza A fue involucrado con más frecuencia en los casos de enfermedad confirmados en Latinoamérica durante el quinquenio 2015-2020. El virus A H1N1pdm09 causó entre el 40 % al 70 % y el A H3N2 agregó entre un 11 % y un 20 %. La infección por el virus de la influenza B de los dos linajes (Victoria y Yamagata) representó entre el 20 % al 30 % de las cepas circulantes con base en las tasas de hospitalización, morbilidad y mortalidad. En el año 2020, la influenza B tuvo un mayor impacto en Perú, Colombia, Argentina y Brasil, donde fue responsable de un tercio de todas las hospitalizaciones por influenza en las primeras semanas del año.

En el caso particular de la vacunación contra el neumococo, el esquema y tipo de vacuna en adultos varía por país. Argentina, por ejemplo, utiliza vacunación secuencial (PCV13-PPS23) y Brasil, por otro lado, aplica la PCV10; otros países emplean la vacuna polisacárida. Debido a la emergencia de serotipos no vacunales, se debe aplicar la vacuna conjugada que cubra la mayor cantidad de serotipos circulantes en cada país.

La vacunación del personal de salud y de centros geriátricos debe ser altamente priorizada. Además de la influenza, el personal de salud debe recibir protección con la vacuna triple viral si no acredita dos dosis previas, además de Tdap, hepatitis B y neumococo si la persona padece de alguna condición crónica que amerite la indicación o si está en edad de indicación.

Principio número ocho. Es necesario evaluar si implementar estrategias alternativas como servicios móviles o domiciliarios es idóneo en el contexto local para proporcionar seguridad al personal de salud y a los vacunados. Deben explorarse métodos innovadores para mejorar la prestación del servicio.

El sitio de vacunación puede plantearse desde escenarios de vacunación intramural o extramural. En el primer caso, se deben utilizar los centros de atención primaria, los centros periféricos y rurales y los consultorios privados, que tienen mucha importancia en algunos países. La puesta en funcionamiento de un sistema de citas que permita evitar aglomeraciones y esperas prolongadas para minimizar el contacto con otras personas es imperativa. Igualmente, debe realizarse un triaje para desincentivar la asistencia de personas con síntomas de enfermedad. En cuanto a la vacunación extramural, se propone instaurar instalaciones innovadoras en escuelas, iglesias, clubes de barrio, geriátricos y estaciones de bomberos y policía, entre otras. En algunos países, como Argentina, las farmacias han sido un sitio de vacunación relevante, particularmente para la aplicación de las vacunas contra la influenza y el neumococo.

Los sitios idóneos para vacunar deben ser cercanos al domicilio de la personas y deben tener rutas de acceso seguras para el personal y los usuarios, que impidan el contacto con personas con sintomatología respiratoria. En cuanto a la personas a vacunar, se debe hacer particular énfasis en el lavado de manos, el distanciamiento entre personas y la utilización del tapabocas, así como se debe limitar el número de acompañantes.

En el caso de la vacunación domiciliaria, es necesario realizar una entrevista previa al procedimiento para descartar infección por el microorganismo patógeno causante de la epidemia o pandemia en el paciente a vacunar. Si esta entrevista no sugiere caso probable de infección, se debe continuar con la vacunación. Se recomienda que la aplicación se realice a la entrada de la vivienda con la distancia social recomendada y que el personal a cargo brinde información sobre la prevención de enfermedades infecciosas y la pandemia. Si se detecta un caso probable o confirmado, sintomático o asintomático, se debe derivar el caso según protocolo, difiriendo la vacunación por el tiempo acorde a la epidemiología, la transmisibilidad y el comportamiento clínico de la enfermedad.

Bibliografía

Bloom DE, Canning D, Weson M. The value of vaccination. *World Econ.* 2005;6(3):15-39.

Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. Gobierno. Salud. Documentos [Internet]. México, D.F.: Gobierno de México. Guía simplificada de respuesta rápida para el control por brote de sarampión ante el contexto de COVID-19, 2020, abril; [Consultado el 11 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos/guia-sarampion-10abril-2020>

Fergusson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand [Internet]. London: Imperial College London; 2020; [Consultado el 14 de abril del 2021]. 20p. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-16-COVID19-Report-9.pdf>

Gentile A, Bricks L, Avila-Agüero ML, et al. Pertussis in Latin America and Hispanic Caribbean: A systematic review. *Expert Rev Vacc.* 2019;18(8):829-845.

Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos generales para el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en el contexto de la pandemia de COVID-19 [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020; [Consultado el 11 de abril de 2021]. 34p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS15.pdf>

Narváez J, Osorio MB, Castañeda-Orjuela C, et al. Is Colombia reaching the goals on infant immunization coverage? A quantitative survey from 80 municipalities. *Vaccine.* 2017;35(11):1501-1508.

Organización Panamericana de la Salud. Inmunización [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud. Datos y estadísticas de inmunización; [Consultado el 11 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/inmunizacion/inmunizacion-datos-estadisticas>

Organización Panamericana de la Salud. El programa de inmunización en el contexto de la pandemia de COVID-19. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. 12p.

Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(19):591-593.

Strebel PM, Orenstein WA. Measles. *N Engl J Med.* 2019;381(4):349-357.

Torres-Martínez C, Aguilar-Velasco M, Alvarez-Moreno C, et al. Documento latinoamericano sobre vacunación y servicios de inmunización durante pandemia COVID-19. SLIPE/ALAPE; 2020. 29p.

World Health Organization. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak. Interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020; [Consultado el 13 de abril del 2021]. 14p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331561/WHO-2019-nCoV-essential_health_services-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

World Health Organization. Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic. Interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020; [Consultado el 13 de abril del 2021]. 3p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331590/WHO-2019-nCoV-immunization_services-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

World Health Organization. Vaccination in acute humanitarian emergencies: A framework for decision making [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017; [Consultado el 13 de abril del 2021]. 92p. Disponible en: https://www.who.int/immunization/documents/who_ivb_17.03/en/

CAPÍTULO 23

VACUNACIÓN EN EL NIÑO VIAJERO

ENRIQUE GUTIÉRREZ SARAVIA

Viajar es una de las actividades del curso de la vida que cada vez son más frecuentes y comunes. Se viaja por trabajo o por negocios. Se viaja por deseos de conocer otras tierras y culturas o, simplemente, por el placer de viajar. No pensamos que todo movimiento, ya sea cruzar una calle por unos segundos o atravesar un océano, implica algún riesgo, y seguimos viajando. Incluso conociendo de la existencia de enfermedades prevalentes en el sitio a donde nos dirigimos, como fiebre amarilla, dengue o malaria, o de enfermedades infecciosas emergentes o reemergentes, seguimos viajando. Seguimos viajando pese a todo. Se nos olvida que los gérmenes también viajan y nunca pensamos que en un momento dado puedan ser nuestros compañeros de viaje. Si observamos el momento actual, la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 es el mejor ejemplo de lo que estamos diciendo. Viajando llegó a nuestros países el SARS-CoV-2; en Colombia, dentro de una joven de diecinueve años proveniente del norte de Italia, donde esta pandemia estaba siendo devastadora. Imprevisible, pero real, aún desconocemos el desenlace de esta pandemia en nuestra región.

Viajar con niños o adolescentes agrega una alegría adicional, pero también implica más riesgos y mayores responsabilidades. No ha sido posible cuantificar con exactitud el riesgo absoluto de contraer una enfermedad infecciosa al viajar a un destino específico en la población pediátrica viajera, aunque se han identificado algunos factores que contribuyen a esta dificultad:

- La ausencia de una vigilancia epidemiológica de reporte de enfermedades en los niños viajeros.
- La no disponibilidad de un denominador que represente de forma cuantitativa a los niños que viajan a destinos específicos.

Se estima que aproximadamente el 9 % de los viajeros se dirigen a un país tropical y se ha calculado que hasta un 60 % de los niños se enfermará durante un viaje internacional, entre los que hasta un 19 % requerirá atención médica. Por todo esto, existe la medicina del viajero y en este capítulo vamos a tratar de abordar sus principios generales en pediatría.

Características del viaje

Los aspectos que determinan las características de un viaje y sus riesgos incluyen:

- El destino y los medios de transporte.
- El propósito del viaje y las actividades que se harán durante el mismo. Por ejemplo, trabajo, estudio, vacaciones, excursiones, asistencia a eventos deportivos o culturales, viajes en crucero, campamentos de verano y visitas a familiares o amigos, entre otros.
- El estado de salud actual y previo del viajero (condiciones médicas de base).
- El alojamiento (acceso a servicios básicos, agua potable e infraestructura sanitaria).
- La duración del viaje y el tipo de contacto con la población.
- La estacionalidad (época del año).
- Las vacunas que se hayan recibido.

Los factores que pueden conformar riesgos en el niño viajero son:

- Edad inferior a cinco años.
- Estancias prolongadas (duración superior a cuatro semanas).
- Destinos de aventura.
- Enfermedades de base o inmunosupresión, entre otros.
- Áreas rurales.
 - » Niños que viajan para visitar familiares.*

* Los hijos de inmigrantes que viajan al país natal de sus padres para visitar a sus familiares (C-VFR, por la sigla en inglés de *children visiting friends and relatives*) y que van a integrarse con la población autóctona forman un grupo especial de riesgo porque no tienen inmunidad frente a las enfermedades endémicas de la zona.

Veamos en detalle algunos de los factores anotados:

Destino

Todo viaje tiene un destino delineado, lo que constituye el itinerario de viaje, uno de los documentos de mayor importancia, al que nos debemos remitir en la consulta previa al viaje como marco de referencia para obtener información válida e identificar destinos a áreas geográficas de riesgo, como aquellas categorizadas como rurales. Históricamente, se ha reportado un aumento en el riesgo de adquirir enfermedades transmisibles al viajar hacia áreas rurales en contraposición con los destinos urbanos. Un ejemplo de esto es el virus de la hepatitis A: epidemiológicamente, se ha demostrado una mayor incidencia y prevalencia de hepatitis A en las áreas rurales en comparación con las urbanas. Adicionalmente, es importante conocer si en el sitio de destino está en curso algún brote de enfermedades transmisibles por vectores, tales como dengue, fiebre amarilla, Zika o malaria.

Duración del viaje

La duración del viaje es otro factor que debemos evaluar. No es lo mismo un período corto de una a dos semanas, uno intermedio de dos a cuatro semanas o uno prolongado de varios meses. La duración del viaje es trascendental en la evaluación de los riesgos a exposición a infecciones trasmisibles, ya que ha sido comprobado que un viaje con estadía corta de pocos días no tiene los mismos riesgos que uno con estadía prolongada.

Época del año

Como parte de la evaluación de riesgos, es importante identificar la época del año durante la que se viaja. Enfermedades como la influenza tienen una estacionalidad claramente definida de circulación. Así, en los países templados, los virus circulan durante el invierno de los hemisferios sur y norte, mientras que en los países tropicales lo hacen durante todo el año. Algo similar podemos afirmar sobre la temporada del meningococo en África subsahariana o de encefalitis japonesa en el sudeste asiático.

Propósito del viaje

El propósito del viaje es otro factor extrínseco a considerar. No es lo mismo un viaje de turismo, un viaje educativo o uno para visitar familiares. No representan los mismos riesgos. De acuerdo con datos publicados, los viajeros que contraen enfermedades con más frecuencia son aquellos que se trasladan con el propósito de visitar a sus familiares o los misioneros que no aceptan la vacunación como alternativa en la prevención de las enfermedades infecciosas porque consideran que su ideología religiosa los protege.

Condiciones de salud

Es muy importante identificar que el niño no esté enfermo al viajar. Esto no solamente puede exponerlo a complicaciones mayores, sino que representa un potencial de riesgo de exponer y transmitir la enfermedad a otras personas durante su viaje. Las enfermedades crónicas pulmonares, cardíacas, inmunológicas o metabólicas representan un riesgo mayor para adquirir enfermedades infecciosas y desarrollar complicaciones. Es muy importante que se verifique el historial de la administración de las vacunas en estos casos para garantizar que los niños cumplan con la aplicación de todas las vacunas correspondientes para su edad establecidas en los calendarios de vacunación.

Consulta médica previa al viaje

Es de vital importancia que todo niño viajero visite a su pediatra para una evaluación previa al viaje. Esta evaluación debe ser realizada idealmente en un término no menor de seis a ocho semanas antes del viaje, recomendación basada en la alta probabilidad de que el niño viajero necesite recibir algunas vacunas que requieran dos o más dosis con intervalos de cuatro semanas (28 días) para obtener una respuesta de protección inmunológica adecuada.

Los padres de los niños menores de un año deben ser orientados y estimulados para asegurar que su niño viajero tenga su esquema de vacunación completo para la edad según las normas del respectivo país, puesto que antes de viajar, los sujetos deben estar al día con todas sus vacunas, tanto las rutinarias, como aquellas necesarias para el viaje. Si se trata de un destino con riesgo de enfermedad tropical o que precise alguna vacuna específica, deberán ir a un Centro de Vacunación Internacional (CVI). El consejo individualizado es el que se realiza tras una cuidadosa valoración de los riesgos del viaje con suficiente antelación para que se disponga del tiempo suficiente para que las vacunas administradas sean eficaces, ya sea administradas en el momento adecuado o en esquemas acelerados. La quimioprofilaxis antipalúdica debe ser iniciada en caso de necesitarla. No existe un listado de vacunas para cada país y el tipo de vacunas a administrar se basa en:

- Las vacunas recibidas anteriormente.
- Las condiciones de salud del niño.
- El riesgo de exposición concreto según el destino y las actividades.
- El Reglamento Sanitario Internacional.

Entre las recomendaciones generales para los niños viajeros es importante recalcar que requieren un monitoreo muy cercano que incluye una consulta previa y otra posterior al viaje. Uno de los componentes importantes en la evaluación inicial previa al viaje incluye obtener información detallada sobre los siguientes aspectos:

- La evidencia o documentación escrita de todas las vacunas sistemáticas recibidas de acuerdo con las recomendaciones y requisitos de vacunación establecidos por el país de origen. En esta documentación se debe verificar si existe un historial de vacunación incompleto para la edad del niño. De forma prioritaria, se deben administrar todas las vacunas necesarias para alcanzar el nivel de vacunación recomendado para su edad. Todo niño viajero debe recibir el mayor número de vacunas posibles en esta evaluación previa al viaje, ese mismo día, respetando los intervalos mínimos recomendados para cada una.
- Las coberturas de todas las vacunas sistemáticas recomendadas para cada edad, así como de las vacunas requeridas y a considerar a nivel internacional para los niños viajeros son necesarias como medidas preventivas y deben ser aseguradas en un período no menor de dos a tres semanas antes del viaje.

Luego de establecer que el niño viajero tiene su calendario vacunal completo, se debe dar comienzo a la administración de todas las vacunas indispensables para el viaje con la mayor brevedad posible. Existen opciones para acelerar el proceso de vacunación administrando las vacunas en las edades mínimas recomendadas (Tabla 1) o siguiendo un esquema de vacunación acelerado (Tabla 2).

Vacunas seleccionadas para los niños viajeros

Fiebre amarilla (FA)

Es una enfermedad endémica de los países de África subsahariana y los países tropicales de América del Sur. Hay 31 países en riesgo en África, y el resto de la población en riesgo se distribuye en trece países latinoamericanos, entre los que destacan Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Venezuela y Perú (Mapas 1 y 2). No existe en Asia, aunque la región es una zona de riesgo porque tiene las condiciones necesarias para la transmisión. La fiebre amarilla causa unos 200.000 casos de enfermedad clínica y unas 30.000 muertes cada año y su enfermedad varía de leve a grave con ictericia y hemorragia. La tasa de fatalidad de la enfermedad grave oscila entre el 20 % al 50 %.

La vacuna, acompañada del certificado internacional correspondiente, es obligatoria para entrar a ciertos países donde es exigida porque la enfermedad es endémica, según la reglamentación internacional de salud de la OMS. El Reglamento Sanitario Internacional estipula que los motivos médicos para no administrar la vacuna deben ser certificados por las autoridades competentes. Algunas autoridades especifican que la vacuna es válida por diez años, por lo que los viajeros deben haber recibido una dosis en este plazo. En aquellas situaciones en las que no se pueda vacunar al niño, será necesario hacer un certificado de exención vacunal en un documento oficial, siempre en inglés y francés. Tanto la administración de la vacuna como el certificado de exención solo pueden extenderse en los CVI autorizados.

Tabla 1. Edad mínima para la administración de vacunas a niños viajeros.

Vacuna	Edad mínima	Ruta	Intervalo mínimo	Refuerzo
DTaP	6 semanas	IM	4 semanas	
DTaP 2	10 semanas	IM	4 semanas	
DTaP 3	14 semanas	IM	6 meses	
DTaP 4	12 meses	IM	6 meses	
DTaP 5	4 años	IM		
Encefalitis japonesa (Ixiaro)	2 meses	IM	28 días	
Encefalitis japonesa (Ixiaro)#2	2 meses y 28 días	IM		
Fiebre Amarilla	9 meses	SC		10 años
Ty21	6 años	Oral		5 años
ViCPS	2 años	IM		2 años
Hepatitis A/B	12 meses	IM	6 meses	
Hepatitis A #1	12 meses	IM		
Hepatitis A #2	18 meses	IM		
Hepatitis B #1	Al nacimiento	IM	4 semanas	
Hepatitis B #2	4 semanas	IM	8 semanas	
Hepatitis B #3	24 semanas	IM	4 semanas	
Hib	6 semanas	IM		
Hib #2	10 semanas	IM	4 semanas	
Hib #3	14 semanas	IM	8 semanas	
Hib #4	12 meses	IM		
Influenza inactivada	6 meses	IM	1 año	
Influenza viva atenuada	2 años	Nasal	1 año	
Neumococo conjugada	6 semanas	IM		

Vacuna	Edad mínima	Ruta	Intervalo mínimo	Refuerzo
Meningococo (MCV4-DT)	9 meses	IM	8 semanas	
Meningococo (MCV4-DT) #2	11 meses	IM		
Meningococo (MCV4 CRM197)	2 años	IM	8 semanas	
Meningococo (MPSV4)	2 años	SC	5 años	
Meningococo (MPSV4) #2	7 años	SC		
Meningococo A y C	3 meses	IM		
Meningococo B Trumenba	10 años	IM	2. ^a dosis en 1 mes	3. ^a dosis en 6 meses
Meningococo B Bexero	2 meses	IM	2. ^a dosis en 4 semanas	
MMR 1	12 meses	SC	4 semanas	
MMR 2	13 meses	SC		
Polio (IPV)	6 semanas	IM	4 semanas	
Polio (IPV) #2	10 semanas	IM	4 semanas	
Polio (IPV) #3	14 semanas	IM	6 meses	
Polio (IPV) #4	4 años	IM		
Rabia (preexposición)	Al nacimiento	IM	7 días	
Rabia #2 (preexposición)		IM	+7 días	
Rabia #3 (preexposición)	21 días	IM	Al nacimiento + 21 días	
Sarampión	6 meses	SC		
Td	7 años	IM		10 años
Tdap	7 años	IM		
Varicela #1	12 meses	SC	12 semanas	
Varicela #2	15 meses	SC		

Tabla 2. Esquema acelerado de vacunas.

Vacuna	Edad mínima 1.ª dosis	Intervalo mínimo
Hepatitis A y B	12 meses	1 semana
Hepatitis A	12 meses	6 meses
Hepatitis A #2	12 meses	1 año
Hepatitis B	Al nacimiento	4 semanas
Hepatitis B #2	4 semanas	8 semanas
Hepatitis B #3	24 semanas	
DTaP	6 semanas	4 semanas
IPV	6 semanas	4 semanas
OPV	Al nacimiento	4 semanas
Hib conjugada	6 semanas	4 semanas
PCV 13	6 semanas	4 semanas
MMR	12 meses	4 semanas
Varicela	12 meses	4 semanas

Adaptado de: Deseda C.

Cambios recientes en las recomendaciones de la vacuna contra la fiebre amarilla

En abril de 2013, el Grupo Consultor Estratégico de Expertos en Inmunizaciones de la OMS concluyó que una dosis primaria única de la vacuna contra la fiebre amarilla es suficiente para conferir una inmunidad sostenida y protección de por vida, por lo que no se requiere una dosis de refuerzo. No obstante, algunos grupos específicos de riesgo como los VIH (+) y los niños pequeños podrían beneficiarse de una dosis de refuerzo. En mayo de 2014, La Asamblea Mundial de la Salud adoptó la recomendación de suspender el requerimiento de refuerzo a los diez años del Reglamento Sanitario Internacional para junio de 2016. Sin embargo, en muchos países sin reglamentación específica, existe transmisión de fiebre amarilla y el viajero debería vacunarse para velar por su protección. Aunque la persona que viaja se vacune, deben mantenerse las medidas preventivas recomendadas para evitar las picaduras de mosquito.

Mapa 1. Recomendaciones de vacunación en las Américas.



Adaptado de: World Health Organization, 2013.

Disponible en: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/ITH_YF_vaccination_americas.png?ua=1&ua=1

Adaptado de: World Health Organization, 2015.
Disponível em: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/ITH_VF_vaccination_africa.png?ua=1

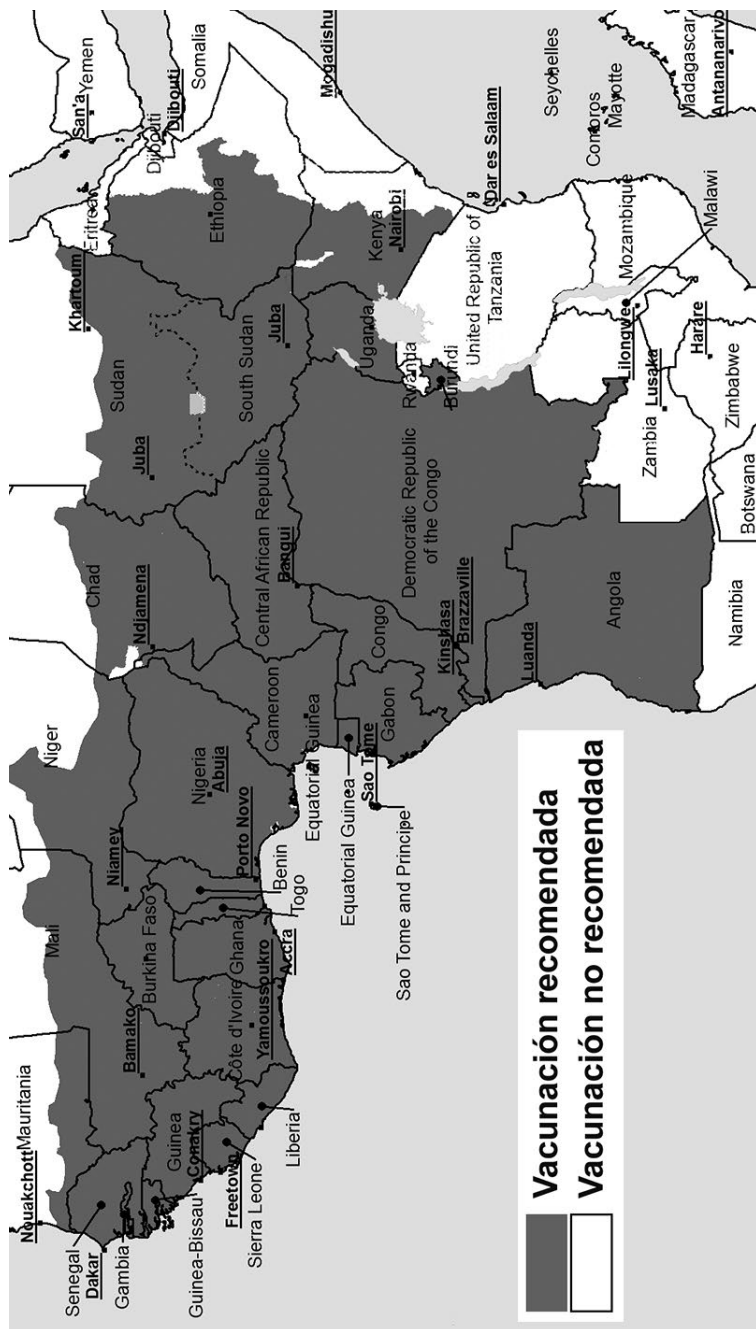


Figura 1. Certificado internacional de fiebre amarilla.

**INTERNATIONAL CERTIFICATE OF
VACCINATION**
AS APPROVED BY
THE WORLD HEALTH ORGANIZATION

**CERTIFICAT INTERNATIONAL DE
VACCINATION**
APPROUVÉ PAR
L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

TRAVELER'S NAME—NOM DU VOYAGEUR

ADDRESS—ADRESSE (Number—Numéro) (Street—Rue)

(City—Ville)

(County—Département) (State—État)



**U.S. DEPARTMENT OF
HEALTH AND HUMAN SERVICES**

PUBLIC HEALTH SERVICE

PHS-731 (REV.11-91)

Tomado de: Centers for Disease Control and Prevention, Yellow Book.

Vacuna contra la fiebre amarilla

Es una vacuna viva atenuada producida de la cepa salvaje del virus Asibi de fiebre amarilla cepa 17D, sub-sepas 17DD y 17 DD-204 que ha demostrado una alta inmunogenicidad en múltiples estudios, de 95,7 %. La vacuna es liofilizada, no contiene conservantes y es viable por una hora luego de la reconstitución, por lo que no debe ser utilizada si se excede este período. Se administra una dosis por vía subcutánea y su eficacia se obtiene diez días después de la aplicación. En ciertas condiciones, se recomienda una dosis de refuerzo cada diez años. Si existe alguna contraindicación para administrar la vacuna, se redactará una exención (*waiver*) en el certificado para evitarla.

Precauciones para el uso de la vacuna:

- Mayores de 60 años (el envejecimiento fisiológico del sistema inmune puede incrementar la incidencia de efectos adversos graves).
- Personas con VIH (la indicación debe ser evaluada por el médico de cabecera).
- En los niños de entre seis y nueve meses, se recomienda evaluar cuidadosamente la indicación por el riesgo aumentado de efectos adversos graves. Sí debe aplicarse a los niños de seis a nueve meses durante las epidemias, situaciones en las que el riesgo de enfermedad supera el de los efectos adversos de la vacuna.
- La vacunación contra la fiebre amarilla debe diferirse por ocho semanas después de haber recibido sangre o plasma, pero puede aplicarse simultáneamente con la inmunoglobulina contra la hepatitis A. La administración de inmunoglobulinas no interfiere con la respuesta a la vacuna contra la fiebre amarilla.

Contraindicaciones para el uso de la vacuna

- Pacientes inmunosuprimidos por radioterapia, quimioterapia con enfermedad no controlada, recepción de trasplantes, tratamiento prolongado con corticoides o tratamiento de enfermedades autoinmunes con medicamentos inmunodepresores.
- Personas con antecedentes de reacción anafiláctica relacionada con el huevo o sus derivados.
- Individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.
- Embarazadas, a menos que el viaje a una zona de transmisión activa de fiebre amarilla sea inevitable. La lactancia no es una contraindicación.
- Niños menores de seis meses por alto riesgo de desarrollar encefalitis (enfermedad neurotrópica) al recibir la vacuna.
- Personas con antecedentes de enfermedades del timo y miastenia gravis. Considerar riesgo-beneficio.

Encefalitis japonesa

El virus de la encefalitis japonesa es un flavivirus transmitido por mosquitos del género *Culex* y es la causa más común de encefalitis en Asia. Es una enfermedad grave, con una tasa de fatalidad del 20 % al 30 % y secuelas neurológicas o psiquiátricas en el 30 % al 50 % de los sobrevivientes. Además, no se cuenta con un tratamiento específico. El riesgo de encefalitis japonesa para la mayoría de viajeros a Asia es bajo, pero varía según el destino, la duración, la estación y las actividades. La incidencia global de encefalitis japonesa entre los viajeros a Asia se estima en menos de un caso por millón de viajeros.

Sin embargo, el riesgo de encefalitis japonesa entre expatriados y viajeros con estancias prolongadas en áreas rurales con transmisión activa del virus sería similar al riesgo entre la población de residentes susceptibles (cinco a 50 casos por 100.000 niños por año o cero, uno, a dos casos por 100.000 personas por semana). Los viajeros recurrentes o los viajeros por cortos períodos pueden tener un riesgo aumentado si tienen exposición diurna en el campo o nocturna en las áreas rurales durante los períodos de transmisión activa. Los viajeros que planean estadías cortas, cuyas visitas están restringidas a las áreas urbanas grandes tienen un riesgo mínimo de encefalitis japonesa. Debido a que la enfermedad es transmitida por la picadura de un mosquito, el uso de repelentes es importante como medida preventiva adicional a la vacunación.

La transmisión del virus ocurre principalmente en las áreas de agricultura rural, a menudo asociadas con el cultivo del arroz y las granjas de cerdos. El pico de la encefalitis japonesa suele darse en el verano y otoño de las zonas templadas. En las áreas tropicales, los casos suelen presentarse todo el año y varían con los monzones y las prácticas de riego. Se les debe insistir a los viajeros que eviten las zonas de alto riesgo y que no lleven a los niños a estas áreas. La vacunación no se indica para los turistas convencionales que se dirigen a zonas urbanas, con estancias cortas y fuera de los meses de transmisión.

En la actualidad se dispone de una vacuna de virus enteros inactivados cultivados en células Vero, comercializada como IXIARO®. Está licenciada para los mayores de dos meses en una serie primaria de dos dosis (0,25 mL para los niños hasta los dos años y 0,5 mL para los niños mayores de tres años y adultos) con un mes de intervalo. El esquema debe completarse por lo menos una semana antes del viaje. Debido al bajo riesgo de adquirir la enfermedad y al alto costo de la vacuna (alrededor de 250 dólares por dosis), debe reservarse para los viajeros con alto riesgo debido a su itinerario planeado. Además, se debe insistir en nunca olvidar el uso de repelentes.

Otras vacunas a considerar para viajes internacionales:

- Varicela
- Rabia
- Polio
- Meningococo
- Influenza
- Hepatitis A
- Fiebre tifoidea
- Cólera

Toda la información sobre las vacunas a considerar para el niño viajero está detallada en los capítulos respectivos, por lo que el lector debe dirigirse a ellos. En este capítulo se describieron las vacunas contra la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa debido a su importancia en la medicina del viajero. A diferencia de la vacuna contra la fiebre amarilla, la de la encefalitis japonesa no tiene un capítulo propio dentro de este Manual.

Conclusión

Todo niño viajero debe tener una evaluación previa al viaje en la que se identifiquen los posibles riesgos de adquirir enfermedades infecciosas, algunas de estas prevenibles por vacunación. Antes de la partida, debe haber recibido todas las vacunas de rutina recomendadas específicas para su edad rigiéndose por el calendario de vacunación implementado en el país donde reside, además de todas las vacunas de viajeros requeridas o recomendadas de acuerdo con el riesgo de exposición a patógenos o enfermedades prevenibles por vacunación con el propósito de conferir protección inmunológica contra las enfermedades endémicas del país de destino. Estas vacunas son administradas siguiendo un proceso individualizado de vacunación que se basa en el historial de salud, el comportamiento y las características del viaje, así como los riesgos de enfermedades endémicas o prevalentes en el área a viajar, elaborado como un traje a la medida. Es muy importante que el niño viajero sea evaluado nuevamente por su pediatra al regreso del viaje, recomendación ineludible si el niño desarrolla fiebre u otros síntomas unas semanas después de su regreso.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, eds. 30th Ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2015. 1000p.

Anwnar E, Golberg E, Fraser A, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD001261.

Asociación Española de Vacunología. Vacunas para el viajero [Internet]. Madrid: Asociación Española de Vacunología; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>

Centers for Disease Control and Prevention. Travelers health [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: wwwnc.cdc.gov/travel/

Centers for Disease Control and Prevention. Travelers health [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Disease directory; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases>

Centers for Disease Control and Prevention. Yellow book 2020: Health information for international travel. New York: Oxford University Press; 2019.

Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona. Infermera virtual [Internet]. Barcelona: Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: http://ticscoib.com/esp/situaciones_de_vida/viajar#informacion_relacionada-vacunaciones

Cramer JP, Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers update on vaccine option. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(5):507-517.

Fischer M, Lindsey N, Staples JE, et al. Japanese encephalitis vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-01):1-27.

Global Polio Eradication Initiative [Internet]. Geneva: World Health Organization; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: www.polioeradication.org

Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2012;30(Suppl2):B26-B36.

Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman D, et al. Travel medicine. Maryland Heights (MO): Elsevier Mosby; 2004. 608p.

Staples JE, Gershman M, Fischer M, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2012;59(RR-7):1-22.

Steffen R. The risk of meningococcal disease in travelers and current recommendations. J Travel Med. 2010;17(Suppl):9-17.

World Health Organization. About WHO. Groups. The scientific and technical advisory group on geographical yellow fever risk mapping (GRYF) [Internet]. Geneva: World Health Organization. Risk mapping; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/gryf/risk-mapping>

World Health Organization. Travel advice [Internet]. Geneva: World Health Organization; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/travel-advice>

World Health Organization. Travel advice [Internet]. Geneva: World Health Organization. Disease information. Japanese encephalitis; [Consultado el 16 de abril del 2021]. Disponible en: https://www.who.int/ith/diseases/japanese_encephalitis/en/

CAPÍTULO 24

DENGUE

XAVIER SÁEZ-LLORENS
RODRIGO DEANTONIO

El dengue es una infección de etiología viral transmitida por mosquitos del género *Aedes*. La infección puede presentarse de manera asintomática hasta en 80 % de los casos o dar origen a dos cuadros clínicos denominados como dengue —la versión clásica o más benigna de la enfermedad— o dengue grave. Se estima que más del 40 % de la población mundial vive en áreas de riesgo. En algunas regiones de Asia y América Latina, el dengue ocasiona elevadas tasas de hospitalización y una cifra anual no despreciable de muertes tanto en niños como en adultos. Debido al incremento de casos en las últimas dos décadas, diversos laboratorios de investigación y empresas farmacéuticas están dedicando numerosos recursos científicos y económicos para desarrollar vacunas seguras y eficaces contra esta importante enfermedad. En la actualidad, solo se dispone de una vacuna comercialmente registrada (Dengvaxia), pero su aplicación rutinaria se ha visto limitada por algunos problemas de seguridad.

Etiología

La infección es causada por el virus del dengue (DENV, por su sigla en inglés), un arbovirus de ARN que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, del cual se conocen cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. La infección por un serotipo específico confiere inmunidad de por vida contra ese serotipo (inmunidad homóloga), pero solo un período muy corto, de apenas meses, de protección cruzada contra los otros tres serotipos. Si la persona se expone a una segunda infección por otro serotipo después de esa breve protección heteróloga, corre un riesgo aumentado de padecer dengue grave, fenómeno conocido como ADE por la sigla en inglés de *antibody-dependent enhancement*. Esta exacerbación inmunológica

de la enfermedad también puede ocurrir durante la primera infección de los niños menores de un año que estuvieron expuestos a concentraciones de anticuerpos maternos no neutralizantes transferidos por vía transplacentaria. El dengue grave es muy poco frecuente durante las terceras y cuartas infecciones por los serotipos restantes.

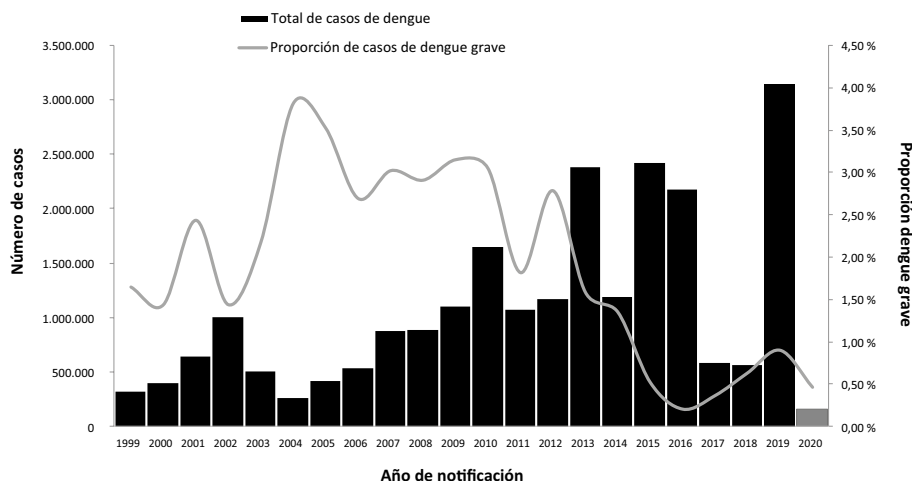
El dengue se transmite usualmente a través de la picadura del *Aedes aegypti* y con menor frecuencia del *Aedes albopictus*. El período de incubación extrínseco del DENV en el *Aedes* es de ocho a doce días y luego permanece activo durante toda la vida del mosquito hembra (tres a cuatro semanas). El ser humano es el principal portador y multiplicador del virus, aunque no se transmite de persona a persona. En el humano, después de la picadura, el período de incubación del virus oscila entre tres y catorce días. Debido al período de viremia de una semana, el DENV se puede transmitir por la donación de hemoderivados, órganos o tejidos de sujetos infectados o por la exposición en accidentes percutáneos con sangre contaminada y de infantes durante el período perinatal. El paciente infectado puede transmitir el DENV al mosquito uno o dos días antes del desarrollo de síntomas y durante la presencia de la viremia (hasta siete días). Los individuos asintomáticos, no obstante, son también fuente de transmisión viral al vector.

Epidemiología

El dengue representa un relevante problema de salud pública en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. Se estima que anualmente ocurren entre 50 y 100 millones de casos sintomáticos en más de 120 países endémicos, generando unos 3 millones de casos de enfermedad grave y al menos 500.000 hospitalizaciones. La cuota de fallecidos por dengue oscila entre los 10.000 a 15.000 individuos por año, de los cuales entre un 30 % a un 40 % son niños pequeños. Mujeres embarazadas, ancianos y adultos con enfermedades crónicas son también grupos de riesgo. En el último quinquenio se han reportado unos 2 a 3 millones de casos anuales en el continente americano, principalmente en América Central, el Caribe y América del Sur. La letalidad global es ligeramente inferior al 0,1 %, aunque puede alcanzar hasta el 0,5 % en algunos países. Durante el año 2019, en la Región de las Américas se notificaron más de 3 millones de casos de dengue (incidencia de 322,58 casos por 100.000 habitantes) y cerca de 1.500 defunciones, correspondientes a una tasa de letalidad del 0,049 %. Hasta la fecha, este ha sido el mayor número de casos de dengue reportado en la Región (Figura 1).

Los cuatro serotipos del virus del dengue circulan en la Región de las Américas, con predominancia variable de serotipos individuales según el país y el año. Esta cocirculación se ha sugerido como un factor que influye en la correlación entre la infección por dengue y la severidad de la enfermedad. Para el año 2019, en Brasil, Guatemala y México se reportaron los cuatro serotipos; en Colombia, Martinica, Panamá, República Dominicana y Venezuela solo se reportaron DENV-1, DENV-2, DENV-3; y en Paraguay y Perú, DENV-1, DENV-2 y DENV-4.

Figura 1. Distribución de casos reportados de dengue y proporción de dengue grave por año de notificación en la Región de las Américas, 1999-2020.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2020.

Características clínicas

El dengue se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde una infección asintomática hasta la clásica enfermedad febril o la forma severa más agresiva. Aproximadamente el 5 % de los pacientes sintomáticos desarrolla dengue grave, con o sin choque hemodinámico y disfunción orgánica múltiple, particularmente durante la segunda infección causada por un serotipo distinto. Miocarditis, hepatitis, pancreatitis, encefalopatía e insuficiencia renal pueden ocurrir en unos pocos pacientes. La fase febril demora de dos a siete días y es usualmente acompañada por mialgias, artralgias, dolor retroocular, náuseas, vómitos, erupciones maculopapulares, petequias y sangrados menores (hemorragia gingival o epistaxis). Plaquetopenia leve a moderada y leucopenia son hallazgos frecuentes de laboratorio. Durante la defervescencia de la fiebre, desde el cuarto al séptimo día de la enfermedad, puede sobrevenir una fase crítica caracterizada por un aumento de la permeabilidad vascular (pérdida de plasma) de 24 a 48 horas de duración. En la mayoría de los casos, los enfermos usualmente progresan después a una fase convaleciente de estabilización hemodinámica y mejoría clínica. Un porcentaje menor de pacientes, sin embargo, desarrolla signos de alarma —vómitos persistentes, dolor abdominal intenso, sangrado mucoso, dificultad para respirar, alteración del estado mental, hepatomegalia importante, hemoconcentración (hematocrito elevado) y una rápida disminución de la cifra de plaquetas— que pueden conducir a manifestaciones de dengue grave, con derrame pleural, efusión pericárdica, ascitis, choque hipovolémico y hemorragia severa.

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico clínico de dengue se puede lograr utilizando una sola muestra de suero obtenida durante la fase febril de la enfermedad, preferiblemente antes del quinto día, a través de la detección del ARN del DENV por prueba molecular (RT-PCR) o del antígeno de proteína no estructural (NS-1) por inmunoensayo. Después del quinto día, el diagnóstico se basa en la comprobación de una respuesta de IgM específica por ensayo enzimático inmunoabsorbente (EIA). La presencia de IgG (método laborioso de ELISA) puede ser positiva desde el inicio de la enfermedad debido a infección previa o posterior a la vacunación contra el DENV u otro flavivirus (fiebre amarilla). Sin antecedentes de infección o vacunación, el valor diagnóstico de la IgG requiere la demostración de seroconversión al comparar un resultado negativo en una muestra de la fase aguda, antes del quinto día, con un título positivo cuatro veces mayor durante la fase convaleciente, más de quince días desde el inicio de los síntomas. No existe todavía una prueba rápida validada para confirmar la infección previa.

Tratamiento

No existe una terapia antiviral contra el DENV. Durante la fase febril, el paciente debe procurar una buena hidratación y evitar el consumo de salicilatos que puedan potenciar el sangrado. Es conveniente reforzar la vigilancia ante la presencia de signos de alarma, particularmente durante la fase crítica de la enfermedad, y reconocer de manera oportuna los signos de choque, hemorragias internas y derrames serosos para mejorar el pronóstico del dengue grave. En la fase convaleciente ocurre la reabsorción del fluido extravascular y la mejoría de la diuresis, por lo que se requiere atención para prevenir la sobrecarga de líquidos.

Medidas de control

La prevención tiene dos modalidades: métodos para evitar la transmisión viral por el mosquito *Aedes* y vacunas para inducir inmunidad contra el DENV. Aun con el advenimiento de vacunas seguras y efectivas contra el dengue, las medidas de control del vector como la eliminación de criaderos y la fumigación son decisivas porque reducen la circulación del DENV, así como la de otros arbovirus (Chikungunya, Zika o fiebre amarilla). Las personas que viven en países endémicos o viajan por ellos deben tomar precauciones para protegerse de las picaduras de mosquitos, como el uso de repelentes, mosquiteros y ropa de color claro que cubra extremidades, entre otras. Adicionalmente, se recomienda tomar medidas para evitar la transmisión del virus del dengue en la comunidad reduciendo la exposición de aquellos pacientes infectados por el virus del dengue al mosquito, así como extremando la prevención en las personas sanas con la protección de las extremidades y el empleo de mosquiteros, repelentes y alambres, mallas o redes en las puertas y ventanas. Varias estrategias experimentales se están investigando para producir mosquitos transgénicos o colonizados por bacterias resistentes a la portación o a la transmisión viral.

Vacunación

La producción de vacunas contra el DENV ha sido muy lenta debido a que no existe un modelo animal ideal para estudiar la patogénesis de la enfermedad, no se dispone de un correlato confiable de inmunogenicidad para evaluar la eficacia de vacunas candidatas y no se ha desarrollado una metodología adecuada para investigar la potencial inducción posvacunal del fenómeno ADE. De hecho, los resultados a mediano plazo observados en los estudios de fase III de la primera vacuna comercial (Dengvaxia) indican que los sujetos seronegativos receptores del producto son más susceptibles de padecer dengue grave cuando se exponen posteriormente a la infección natural que aquellos seropositivos. La OMS, en comunicados recientes, sugiere considerar el uso de Dengvaxia realizando tamizaje previo a la vacunación. Con esta estrategia, solo se vacunaría a las personas con evidencia de una infección previa por dengue demostrada por una prueba de anticuerpos o por un documento de laboratorio. Si este tamizaje previo a la vacunación no es factible, la vacunación sin tamizaje individual podría considerarse en las áreas donde recientemente se hayan documentado tasas de seroprevalencia de al menos el 80 % para la población de nueve años. La ausencia de una prueba rápida para confirmar el estado serológico del sujeto complica la logística de vacunación.

Vacunas Licenciadas

Características:

Dengvaxia, la primera vacuna aprobada para comercialización, ya está registrada en unos diecinueve países de Asia y América Latina. Se trata de una vacuna de virus vivo atenuado conformado por una quimera que combina el esqueleto genético del virus de la fiebre amarilla con los antígenos proteicos de premembrana (prM) y envoltura (E) de los cuatro serotipos de DENV.

Inmunidad y eficacia:

Dengvaxia ha demostrado generar una robusta respuesta inmune contra los cuatro serotipos del DENV, incrementando el porcentaje de seropositividad con cada dosis administrada. En ensayos clínicos, los títulos geométricos de anticuerpos declinaron ligeramente un año después de la tercera dosis, pero se mantuvieron elevados con respecto al nivel basal y estables hasta por cinco años. Una superior inmunogenicidad fue observada en los sujetos de mayor edad y en aquellos seropositivos por exposición previa a algún flavivirus.

Dos extensos estudios de fase III en alrededor de 30.000 sujetos de dos a dieciséis años fueron realizados en varios países de Asia y América Latina. La eficacia de Dengvaxia contra el dengue confirmada por laboratorio y determinada a los doce meses después de la tercera dosis fue de entre el 56 % y el 60 % contra la infección sintomática, de alrededor del 67 % al 80 % contra la hospitalización por dengue y

del 80 % al 95 % contra la enfermedad grave. La eficacia, no obstante, varió según el serotipo infectante, la edad y el estado serológico previo a la vacunación. Al combinar ambos ensayos clínicos, los serotipos 3 y 4 respondieron mejor (74-83 %) que el serotipo 1 (58 %) y el serotipo 2 (47 %). En el estudio asiático, que incluyó muchos niños pequeños, la eficacia promedio contra el serotipo 2 fue de apenas el 37 %. En esta investigación, la eficacia contra el dengue fue del 34 % en los niños de dos a cinco años, del 59 % en el grupo de seis a once años y del 74 % en los mayores de once años. Los datos en América Latina fueron ligeramente mejores debido, probablemente, a que solo se incluyeron sujetos mayores de nueve años. Datos recientes sugieren que la durabilidad en la protección se extiende al menos hasta cinco años después de la vacunación.

Administración y esquemas:

El inserto de Dengvaxia declara su indicación para prevenir el dengue causado por los cuatro serotipos del DENV en los habitantes de las áreas endémicas desde los nueve hasta los 45 años. La OMS sugiere su uso en regiones con seroprevalencia superior al 80 % e, idealmente, en sujetos con confirmación clínica o serológica de infección previa. El calendario de inmunización primaria consta de tres inyecciones de una dosis reconstituida de 0,5 mL administradas por vía subcutánea a intervalos de seis meses.

Contraindicaciones y precauciones:

Dengvaxia no se debe administrar a las personas con antecedentes de reacción alérgica a la dosis previa o de inmunodeficiencia congénita o adquirida. Tampoco se debe aplicar a los receptores de terapia inmunosupresora ni a las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Se recomienda evitar el embarazo durante las cuatro semanas posteriores a la vacunación. Adicionalmente, se sugiere esperar un período de seis a doce semanas para aplicar la vacuna en aquellos sujetos que hayan recibido inmunoglobulinas o hemoderivados para evitar la posible neutralización de los virus atenuados contenidos en Dengvaxia.

Eventos adversos:

Las reacciones secundarias reportadas con mayor frecuencia después de la inyección con Dengvaxia incluyen fiebre, cefalea, malestar, mialgia y dolor e induración en el lugar de la inyección. Estos eventos ocurren en más del 10 % de los receptores, son transitorios y, por lo general, de intensidad leve a moderada. Las erupciones cutáneas aparecen más raramente.

La mayor preocupación de seguridad es el riesgo aumentado de hospitalización por dengue en sujetos seronegativos vacunados que posteriormente son expuestos a la infección natural por DENV. Inicialmente, se pensaba que este fenómeno ADE ocurría

solo en los niños seronegativos menores de nueve años, con predominancia en el grupo etario de dos a cinco años, pero la evidencia actual apunta a que ocurre de manera independiente de la edad.

Conservación:

Dengvaxia debe conservarse en refrigeración entre 2 - 8 °C, sin congelación, y protegida de la luz. La vacuna debe administrarse de manera inmediata después de su reconstitución (adición de diluyente estéril al polvo liofilizado).

Otras vacunas

Dos nuevas vacunas tetravalentes están actualmente en investigación en ensayos clínicos de fase III, una es manufacturada por laboratorios Takeda (TAK-003) y la otra por el NIH en colaboración con el laboratorio brasileño Butantan (TV003, Butantan-DV). Ambas emplean el DENV atenuado. La primera se basa en un esqueleto completo del DENV-2 al que se le han agregado antígenos de preM y E de los serotipos 1, 3 y 4. La segunda consta de cepas vivas de DENV-1, DENV-3 y DENV-4 con delecciones puntuales para la atenuación y la adición de antígenos no estructurales del serotipo 2 sobre un esqueleto del DENV-4. Las posibles ventajas de estas dos vacunas son que el andamiaje genético está elaborado exclusivamente con el virus del dengue en vez de la fiebre amarilla y que se prevé una inmunogenicidad más balanceada contra los cuatro serotipos, además de una potencial génesis de inmunidad de tipo celular debido a la presencia de antígenos no estructurales del DENV en la formulación. Los datos de los estudios de fase II de estas vacunas parecen prometedores, pero aún es necesario esperar los cinco años de seguimiento de los ensayos de fase III, actualmente en ejecución, para evaluar los resultados a largo plazo y examinar la reactogenicidad, inmunogenicidad, eficacia y seguridad, especialmente en los sujetos seronegativos vacunados. En publicaciones recientes, la vacuna TAK-003 demostró ser bien tolerada y eficaz contra el dengue sintomático en los niños y adolescentes de cuatro a dieciséis años, independientemente del estado serológico de infección previa, aunque fue observada una menor eficacia contra el serotipo 3 en los sujetos inicialmente seronegativos. A la fecha, no se ha detectado exacerbación de enfermedad ante la exposición natural subsecuente de los distintos serotipos del virus (fenómeno ADE), pero conviene esperar los resultados finales. Recientemente, se ha planteado incluso la posibilidad de emplear esquemas mixtos con estas vacunas que podrían generar un perfil protector y seguro para prevenir la infección por varios serotipos.

Conclusiones

El dengue es la infección viral transmitida por mosquitos más común. La enfermedad causa elevadas tasas anuales de morbilidad y hospitalización, con una no despreciable cuota de fallecimientos a nivel mundial, particularmente en los países de Asia y América Latina. La presencia de cuatro serotipos del DENV, cada uno con propiedades antigénicas diversas, hace necesario el desarrollo de vacunas tetravalentes.

La primera vacuna comercial, Dengvaxia (Sanofi), fue licenciada en diciembre de 2015, pero hasta la fecha muy pocos países la han incluido en sus calendarios rutinarios de inmunización. La principal limitación para su uso masivo se basa en preocupaciones de seguridad derivadas de la exacerbación de la enfermedad mediada por anticuerpos no neutralizantes, ADE, a mediano o largo plazo, observada cuando sujetos seronegativos vacunados fueron expuestos posteriormente a la infección natural. Para septiembre de 2018, la OMS recomendó que aquellos países que consideraran la vacunación con Dengvaxia como parte de su programa de control realizaran un tamizaje previo a la vacunación. Con esta estrategia, solo se vacunaría a las personas con evidencia de una infección previa por dengue. Si este tamizaje previo a la vacunación no es factible, la vacunación podría considerarse solo en las áreas donde recientemente se hayan documentado tasas de seroprevalencia de al menos el 80 % para la población mayor de nueve años.

Dos nuevas vacunas prometedoras (Takeda, NIH-Butantan) con diseño estructural diferente están siendo sometidas actualmente a un escrutinio riguroso en ensayos clínicos de fase III. Aparte de los resultados de reactogenicidad, respuesta humoral, inmunidad celular y eficacia que se generen, se espera que se realice también la evaluación de seguridad durante un período prolongado, tanto en los niños pequeños como en los individuos que no han experimentado dengue con anterioridad.

Bibliografía

- Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1423–1433.
- Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1358–1365.
- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453–465.
- Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195–1206.
- Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine*. 2017;35(47):6355–6358.
- Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: A two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):839–850.
- Macias A, Ruiz-Palacios G, Ramos-Castaneda J. Combine dengue vaccines to optimize effectiveness. *Vaccine*. 2020;38(31):4801–4804.
- McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: Recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccine*. 2013;12(8):933–953.
- Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica dengue [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020; [consultado el 19 de abril del 2021]. 21p. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-7-febrero-2020>
- Ramos-Castañeda J, Barreto Dos Santos F, Martínez-Vega R, et al. Dengue in Latin America: Systematic review of molecular epidemiological trends. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005224.
- Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: Interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):615–625.
- Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1434–1443.
- Vannice KS, Durbin A, Hombach J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. *Vaccine*. 2016;34(26):2934–2938.
- Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113–123.
- Whitehead SS, Durbin AP, Pierce KK, et al. In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(5):e0005584.
- World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2019;37(35):4848–4849.

CAPÍTULO 25

Debido a la actual situación en la que se encuentra la sociedad científica a nivel mundial y considerando que la pandemia ha paralizado el planeta entero y ha segado tantas vidas, entre ellas las de muchos colegas, hemos decidido incluir dos versiones sobre las vacunas contra la COVID-19.

VACUNAS CONTRA LA COVID-19: UNA CARRERA CONTRA EL TIEMPO

XAVIER SÁEZ-LLORENS

Resumen

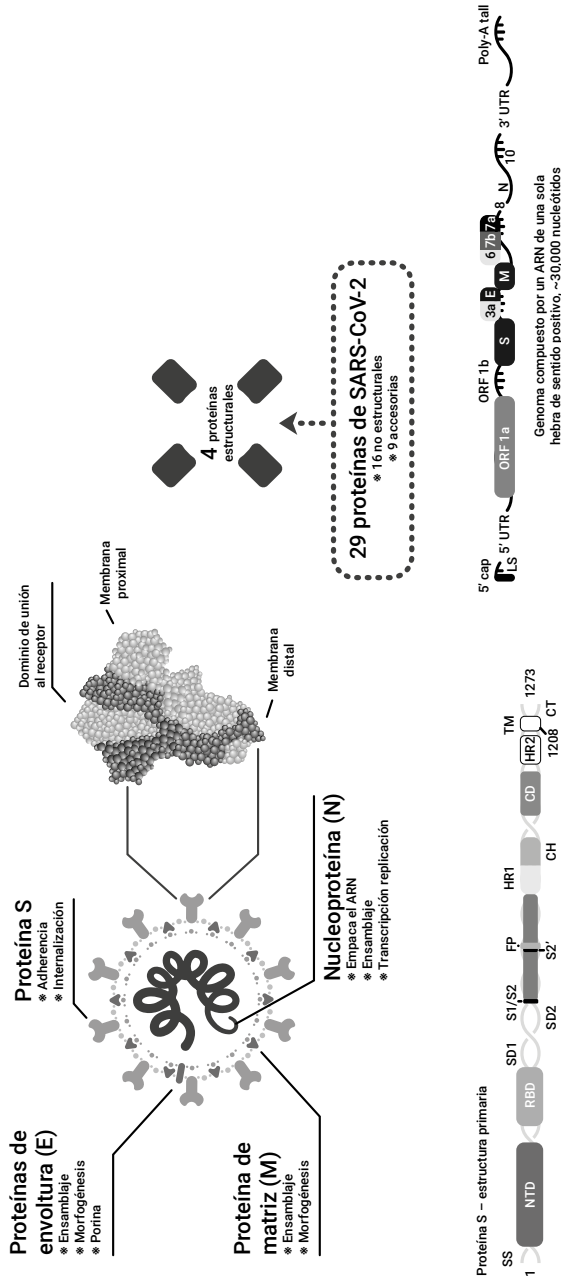
La enfermedad conocida con el nombre de COVID-19 y su agente etiológico SARS-CoV-2 fueron identificados a finales del año 2019 en la provincia de Wuhan, China, y notificados al mundo prontamente después. La pandemia, declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020, ha afectado a más de 175 millones de personas en todos los países del planeta y ha causado la muerte de más de 3,7 millones de individuos. Es evidente que el desarrollo de vacunas seguras y eficaces es urgente para alcanzar la inmunidad colectiva de la población global y para mitigar el impacto del virus en materia sanitaria, económica y social. El desarrollo de una potencial vacuna se inició desde que la secuencia genética del coronavirus estuvo disponible públicamente y ha progresado a una velocidad sin precedentes. A la fecha, más de 200 vacunas candidatas cursan etapas de investigación, y hay más de 80 en fases de investigación en seres humanos. Los datos publicados de varias de las vacunas más adelantadas son muy alentadores en términos de seguridad y eficacia. A siete vacunas se les ha otorgado autorización de emergencia por agencias reguladoras internacionales. Otras, seguramente, serán avaladas a lo largo del 2021. A la fecha casi 2 mil millones de personas han recibido al menos una dosis de las vacunas en uso a nivel mundial.

Generalidades

A finales del mes de diciembre del año 2019 fueron notificados algunos casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China. El agente etiológico causal, identificado como un betacoronavirus del murciélago y ahora denominado SARS-CoV-2, estaba estrechamente relacionado al virus que ocasionó la epidemia de SARS en el período de 2002 a 2004 y algo menos al que provocó la epidemia de MERS entre 2012 a 2015, que pudieron ser controladas con estrategias de contención implementadas con relativa rapidez. Los coronavirus son virus envueltos con un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario grande. Se cree que los siete coronavirus identificados son de origen zoonótico. Cuatro de estos coronavirus, dos alfacoronavirus (NL63 y 229E) y dos betacoronavirus (HKU1 y OC43), circulan en los seres humanos desde hace muchos años y causan entre el 20 % al 30 % de los resfriados comunes. Aunque no tenemos vacunas para ningún coronavirus, varias candidatas con plataformas tecnológicas diferentes fueron elaboradas, probadas en animales y testadas en ensayos de fase I contra el SARS y MERS, pero abandonadas al ser mitigadas ambas amenazas. La mayoría de los coronavirus contienen una proteína de superficie, la proteína de espícula de unos 3.000 nucleótidos en tamaño, que es responsable de la unión al receptor en el epitelio pulmonar. En el caso de SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1, el receptor es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por la sigla en inglés de *angiotensin-converting enzyme*) en las células huésped. Los anticuerpos que se unen a la proteína de espícula, especialmente a su dominio de unión al receptor (RBD, por la sigla en inglés de *receptor-binding domain*), impiden su unión a la célula y neutralizan el virus. El SARS-CoV-2 contiene una hebra de ARN de 30.000 nucleótidos de extensión que codifica 29 proteínas, cuatro de las cuales son estructurales (S, E, M y N) y ayudan al virus en adherencia, interiorización, ensamblaje, morfogénesis y transcripción (Figura 1). Sobre la base de este conocimiento y de la información obtenida de los estudios preclínicos con SARS-CoV-1 y MERS, se consideró a la proteína de espícula como el objetivo antigénico primordial para el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19.

El desarrollo de vacunas tradicionales puede llevar en promedio unos diez años, comenzando con la identificación del inmunógeno, la plataforma tecnológica que lo contendrá, los experimentos preclínicos exploratorios, las tres fases clínicas en seres humanos, el período de aprobación regulatoria y los procesos de producción a gran escala. El desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 no partió de cero y está siguiendo una línea de tiempo acelerada. Debido a los conocimientos adquiridos en el desarrollo inicial de las vacunas contra el SARS-CoV-1 y el MERS, se omitió la fase de descubrimiento, se adoptaron los procesos existentes y se iniciaron los ensayos de fases I/II. Los ensayos de fase III comenzaron después del análisis final de los resultados de fases I/II, con varias etapas ejecutadas en paralelo a través de un diseño adaptativo en el que la información generada se fue procesando en tiempo real. Mientras tanto, los productores de vacunas iniciaron la producción a gran escala de varias vacunas candidatas, muchas de ellas subsidiadas por los gobiernos de países industrializados, fundaciones filantrópicas y organismos científicos especializados en prevención como la CEPI y la GAVI.

Figura 1.



Desde el inicio de la pandemia, hemos aprendido mucho sobre la respuesta inmune al SARS-CoV-2 después de la infección natural, corroborando que los anticuerpos dirigidos a la proteína de espícula neutralizan al virus. Además, se ha demostrado que la proteína de espícula es un potente inductor de las células T CD4 + y células T CD8. En primates no humanos, se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 protege contra la reinfección. Es importante señalar que la infección natural induce tanto respuestas de anticuerpos de mucosa (inmunoglobulina A secretora o IgA) como de anticuerpos sistémicos (IgG). Se cree que el tracto respiratorio superior está protegido principalmente por la IgA, mientras que el tracto respiratorio inferior está protegido principalmente por la IgG. Las vacunas que se administran por vía intramuscular o intradérmica inducen principalmente IgG y no IgA secretora. Por lo tanto, es posible que la mayoría de las vacunas actualmente en desarrollo generen inmunidad para prevenir o atenuar enfermedades, pero no necesariamente inmunidad esterilizante.

Los estudios en seres humanos se desarrollan en tres fases. La fase I se conduce en menos de 100 personas para generar un perfil de seguridad inicial del candidato y obtener datos preliminares de inmunogenicidad. Si los resultados son prometedores y se dispone de financiación, la vacuna candidata avanza a la fase II, en la que se prueba en unos pocos cientos de personas para investigar más a fondo la inmunogenicidad y determinar la dosis adecuada y los esquemas óptimos de vacunación (números de dosis, refuerzos). Si los resultados son alentadores, la empresa podría tomar la decisión de seguir adelante con los costosos ensayos clínicos de fase III en miles de personas para determinar la eficacia protectora, la duración de la inmunidad y la seguridad a corto y mediano plazo. Si el resultado de los ensayos de fase III cumple con los criterios de valoración establecidos, se presenta una solicitud de licencia de biológicos ante las agencias reguladoras (FDA, EMA, OMS). El proceso de concesión de licencias puede tardar varios meses. Es importante destacar que, debido a los costos asociados, el proceso general de desarrollo de la vacuna se ve ralentizado por la evaluación del riesgo económico en cada paso. El desarrollo de la vacuna avanza a través de estas etapas solo si el desarrollador está convencido de que los datos son prometedores, que el riesgo de falla es relativamente bajo y que todavía existe un mercado para la vacuna.

Aunque las vías de aprobación comercial aún no están completamente claras, es posible que las revisiones se aceleren y que las vacunas incluso se evalúen mediante una autorización de uso de emergencia. La FDA publicó un documento de orientación para el desarrollo y la autorización de vacunas contra el SARS-CoV-2, que, además de proporcionar detalles adicionales, establece que se exigirá una eficacia de al menos el 50 %. Es muy importante señalar que avanzar con riesgo financiero es el factor principal que ha permitido el desarrollo acelerado de candidatas a vacunas contra el SARS-CoV-2 y que no se han tomado atajos ni se han recortado las evaluaciones óptimas de seguridad. Aunque el desarrollo de vacunas avanza a una velocidad sin precedentes, todavía quedan muchas preguntas por resolver. Es probable que se requieran dos dosis de una vacuna, con dosis de refuerzo potencialmente necesarias en momentos posteriores; en este caso, se necesitarán al menos 16.000 millones de

dosis para satisfacer la demanda mundial. Muchas de las vacunas que se describen a continuación están siendo desarrolladas por entidades que nunca han lanzado una vacuna al mercado y que utilizan tecnologías que nunca han dado como resultado una vacuna con licencia. Finalmente, para ciertas candidatas a vacunas contra el SARS-CoV-1 y el MERS, se notificó enfermedad potenciada por la vacuna mediada por anticuerpos no neutralizantes y respuestas celulares tipo Th1 en algunos modelos animales. Para las candidatas a la vacuna contra el SARS-CoV-2, sin embargo, hasta ahora no ha habido señales de aumento de la enfermedad en modelos animales o en humanos. El seguimiento de los sujetos que participan en los estudios por varios años debe ser obligatorio para descartar eventos adversos a mediano y largo plazo.

Tipos de vacunas en desarrollo

Actualmente se están desarrollando más de 200 vacunas candidatas basadas en varias plataformas tecnológicas diferentes (Figura 2). La OMS mantiene un documento de trabajo que incluye la mayoría de las vacunas en desarrollo y está disponible en <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vacunas>. Las plataformas se dividen entre aquellas con enfoques tradicionales —vacunas de virus inactivados o de virus vivos atenuados—, aquellas que han dado como resultado vacunas recientemente autorizadas —vacunas de proteínas recombinantes y vacunas con vectores virales— y aquellas con las que aún no se han producido vacunas autorizadas —vacunas genéticas de ARN y ADN—.

Vacunas de virus inactivados (Figura 3)

Las vacunas inactivadas se producen cultivando el virus SARS-CoV-2 en líneas celulares, generalmente en células Vero, seguido por la inactivación química del virus. Se pueden producir con relativa facilidad; sin embargo, su rendimiento podría estar limitado por la productividad del virus en cultivo celular y los requisitos de bioseguridad en las instalaciones de producción. Estas vacunas se administran normalmente por vía intramuscular y pueden contener hidróxido de aluminio u otros adyuvantes. Debido a que el virus completo se presenta al sistema inmunológico, es probable que las respuestas inmunitarias se dirijan no solo a la proteína de espícula, sino también a la matriz, la envoltura y la nucleoproteína.

Vacunas de virus vivos atenuados (Figura 3)

Las vacunas vivas atenuadas se producen generando una versión genéticamente debilitada del virus que se replica en un grado limitado, sin causar enfermedad, pero induciendo respuestas inmunes similares a las producidas por una infección natural. La atenuación se puede lograr adaptando el virus a condiciones desfavorables, por ejemplo, crecimiento a temperatura más baja o crecimiento en células no humanas, o mediante la modificación genética del virus, por ejemplo, por desoptimización de

codones o eliminación de los genes asociados a patogenicidad. Una ventaja importante de estas vacunas es que pueden ser administradas por vía intranasal, lo que estimula la producción de respuestas inmunitarias de la mucosa que pueden proteger el tracto respiratorio superior, la principal puerta de entrada del virus. Además, debido a que el virus se está replicando en el individuo vacunado, es probable que la respuesta inmune se dirija a proteínas virales estructurales y no estructurales por medio de anticuerpos y respuestas inmunes celulares. Sin embargo, las desventajas de estas vacunas incluyen preocupaciones de seguridad y la cantidad de tiempo necesario para modificar el virus.

Vacunas de proteínas recombinantes (Figura 4)

Las vacunas de proteína se pueden dividir entre vacunas recombinantes basadas en proteínas de espícula completa, vacunas de la fracción proteica de unión al receptor (RBD) y vacunas de partículas similares a virus (VLP, por la sigla en inglés de *virus-like particles*). Estas proteínas recombinantes pueden expresarse en diferentes sistemas de expresión que incluyen células de insectos, mamíferos, levaduras y plantas. Es probable que las vacunas basadas en RBD también puedan expresarse en bacterias como la *Escherichia coli*. La ventaja de estas vacunas es que se pueden producir sin manipular virus vivos. Sin embargo, también tienen desventajas. La proteína de pico es relativamente difícil de expresar y es probable que esto tenga un efecto en los rendimientos de producción y en la cantidad de dosis que se puedan producir. Aunque la RBD es más fácil de expresar, es una proteína relativamente pequeña y carece de otros epítomos neutralizantes que están presentes en la proteína de longitud completa.

Vacunas de vectores virales de replicación incompetente (Figura 5)

Los vectores de replicación incompetente representan un gran grupo de vacunas en desarrollo. Estas vacunas usualmente se basan en otro virus que ha sido diseñado para expresar la proteína de espícula y ha sido inhabilitado para la replicación *in vivo* mediante la eliminación de partes de su genoma. La mayoría de estos enfoques se basan en vectores de adenovirus (AdV, por su sigla en inglés), aunque también se utilizan vaccinia Ankara modificada (MVA, por la sigla en inglés de *Modified Vaccinia Ankara*), vectores del virus de la parainfluenza humana, virus de la influenza y virus de Sendai. La mayoría de estos vectores se administran por vía intramuscular, ingresan a las células del individuo vacunado y luego expresan la proteína de espícula, a la que responde el sistema inmunológico del huésped. Estos enfoques tienen muchas ventajas. No es necesario manipular el SARS-CoV-2 vivo durante la producción, existe una experiencia considerable en la producción de grandes cantidades de algunos de estos vectores (por ejemplo: Ad26-MVA contra el virus del Ébola) y los vectores muestran una buena estimulación tanto de las respuestas de células B como de células T. Una desventaja es que algunos de estos vectores se ven afectados y parcialmente neutralizados por la inmunidad del vector preexistente.

Figura 2.

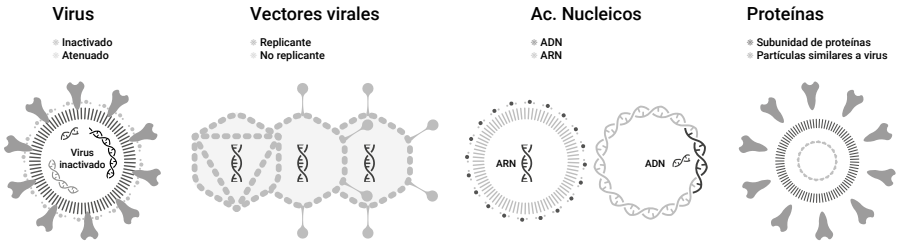


Figura 3.

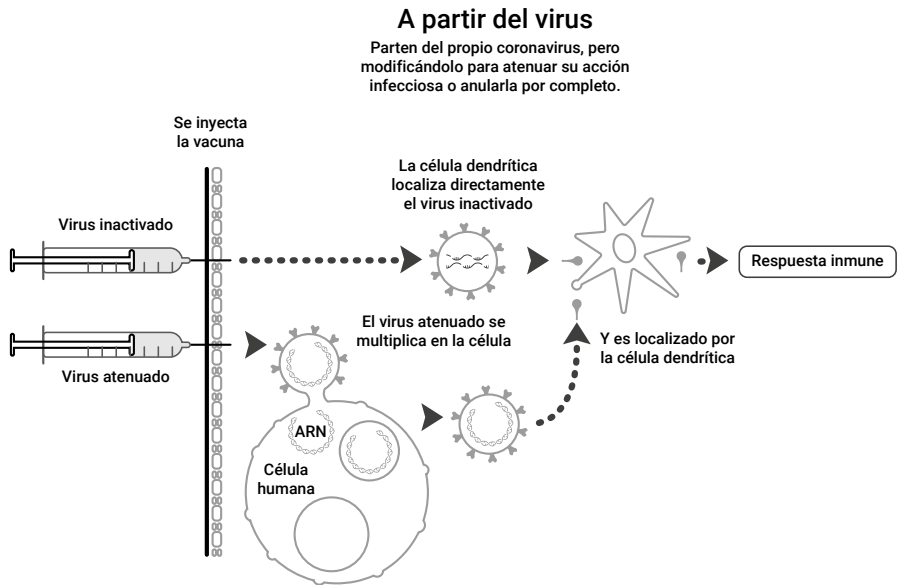


Figura 4.

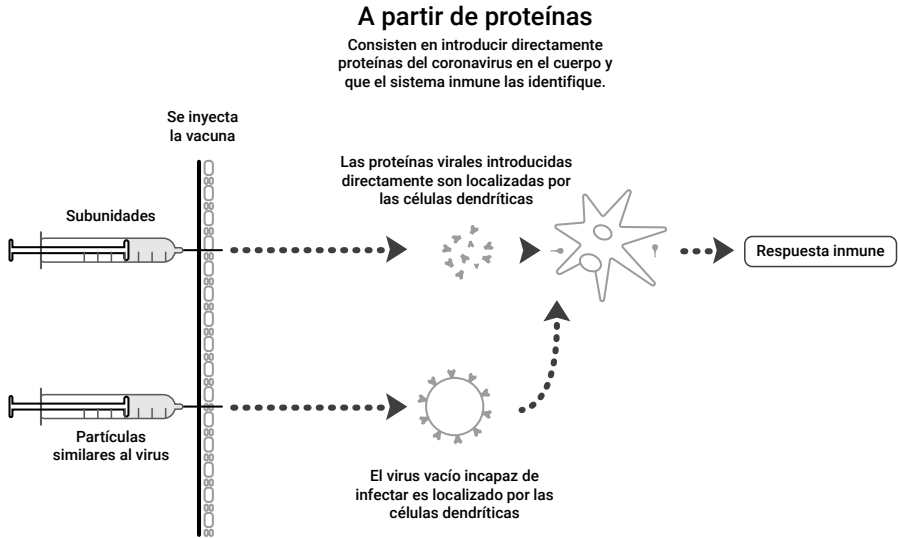
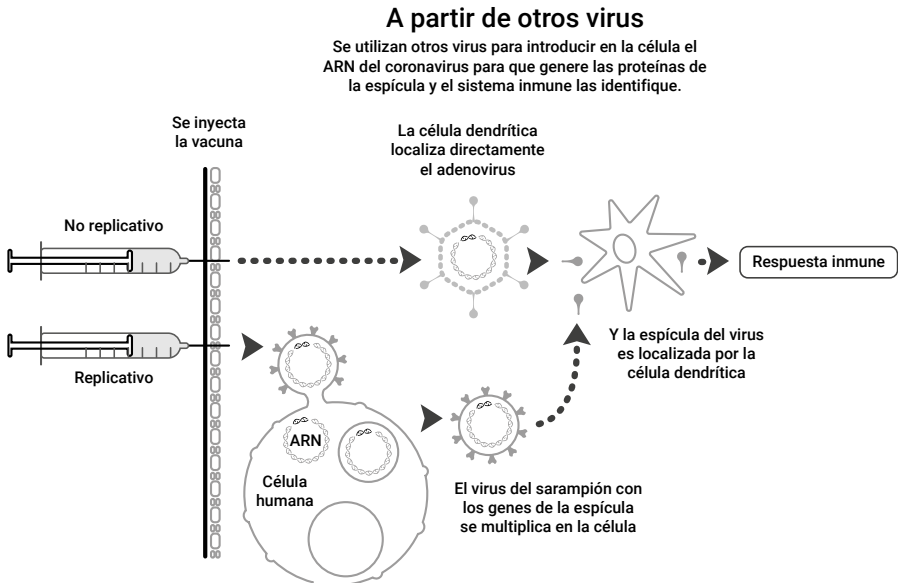


Figura 5.



Vacunas genéticas de ADN (Figura 6)

Las vacunas de ADN se basan en ADN plasmídico que se puede producir a gran escala en bacterias. Normalmente, estos plásmidos contienen promotores de expresión de mamíferos y el gen que codifica es la proteína de espícula, que se expresa en el individuo vacunado prontamente después del momento de la inmunización. La gran ventaja de estas tecnologías es la posibilidad de producción a gran escala en *E. coli*, así como la alta estabilidad del ADN plasmídico. Sin embargo, las vacunas de ADN a menudo muestran una baja inmunogenicidad y deben aplicarse mediante dispositivos de administración (electroporación) que generan una corriente eléctrica para abrir los poros celulares, permitiendo que el mensaje genético pueda penetrar internamente y pueda ser leído por nuestra maquinaria inmune.

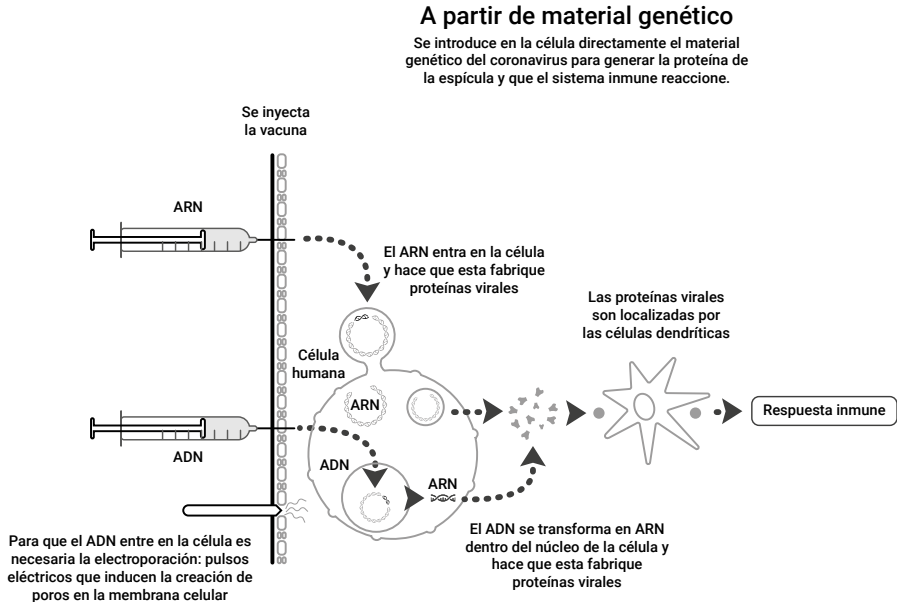
Vacunas genéticas de ARN (Figura 6)

Las vacunas de ARN son de desarrollo relativamente reciente. De manera similar a las vacunas de ADN, la información genética del antígeno se administra en reemplazo del antígeno para que luego el antígeno se exprese en las células del individuo vacunado. Se puede usar ARN mensajero o ARN autorreplicante, aunque se requieren dosis más altas para el ARNm que para el ARN autorreplicante. Generalmente, se administran a través de nanopartículas lipídicas (LNP, por su sigla en inglés). Las vacunas de ARN han adquirido relevancia en los últimos años debido a su prometedor potencial (el virus del Zika, el virus de la rabia o el citomegalovirus). Las ventajas de esta tecnología son que la vacuna se puede producir completamente *in vitro*, no es necesario manipular material potencialmente infeccioso y el ARNm no entra en el núcleo celular, evitando así la mutagénesis por inserción de secuencias en el genoma humano. Sin embargo, la tecnología es nueva y no está claro qué problemas se encontrarán en términos de producción a gran escala y estabilidad de almacenamiento a largo plazo porque suelen requerir temperaturas de congelación.

Resultados e interrogantes de ensayos clínicos en humanos

Existe un gradiente de inmunogenicidad en términos de anticuerpos neutralizantes provocados por las candidatas de vacuna. Las candidatas de vacuna inactivada están en el extremo inferior, las de vector adenovirus y de ARNm están en el rango medio y las de proteína recombinante conjugadas con potentes adyuvantes están en el extremo superior, provocando los mayores títulos de anticuerpos neutralizantes. La utilización de diferentes metodologías para cuantificar anticuerpos, no obstante, dificultan las comparaciones entre los distintos productos biológicos. En términos de seguridad, las vacunas inactivadas y de proteínas recombinantes parecen ser las menos reactogénicas, seguidas de las vacunas de ARNm —especialmente después de la segunda dosis y en adultos jóvenes— y luego las vacunas con vectores de adenovirus.

Figura 6.



Con tantas vacunas prometedoras contra el SARS-CoV-2 ya en ensayos de fase II y III, la situación puede describirse como cautelosamente optimista. Sin embargo, hay muchas incógnitas a futuro. Todavía no contamos con correlatos de protección de inmunidad humoral y celular. Adicionalmente, es importante destacar que todas las candidatas de vacunas que se encuentran actualmente en ensayos clínicos se administran por vía intramuscular y, aunque esta vía de administración induce fuertes respuestas de IgG, que se cree que protege el tracto respiratorio inferior, no promueve las respuestas de IgA secretoras que ofrecen protección en el tracto respiratorio superior. Por lo tanto, es concebible que la mayoría de las vacunas protegerán solo contra la infección del tracto respiratorio inferior y podrían no inducir inmunidad esterilizante en el tracto respiratorio superior. Esto podría conducir a vacunas que, aunque protejan de la enfermedad sintomática, aún permiten la transmisión del virus. Sería preferible, quizás, una vacuna que pueda inducir inmunidad esterilizante en el tracto respiratorio superior. Las vacunas vivas atenuadas o de vectores virales que se pueden aplicar por vía intranasal probablemente provocarían una fuerte respuesta inmune de la mucosa además de la respuesta de IgG. Desafortunadamente, se están desarrollando muy pocas vacunas que sean adecuadas para la administración intranasal y ninguna se encuentra actualmente en ensayos clínicos.

Tampoco sabemos por cuánto tiempo persistirá la inmunidad de las vacunas. Después de una infección natural, hemos observado lo que parece ser una respuesta inmune normal, con alguna reducción en el título de anticuerpos con el tiempo, particularmente en las personas que han padecido COVID-19 asintomática o leve. En este momento, no se sabe si las respuestas inmunes inducidas por la vacuna tendrán una duración más prolongada que las respuestas inmunes causadas por la infección natural. Sin embargo, para muchas vacunas se administran dosis de refuerzo cada pocos años, por lo que una reducción de la inmunidad durante períodos de tiempo más prolongados no sería un obstáculo relevante.

Otra incógnita es qué tan bien responderán a la vacuna las personas mayores, quienes están en mayor riesgo de contraer COVID-19 y cuyo sistema inmune está en senescencia. A partir de algunos ensayos publicados a la fecha, parece claro que responden de manera menos óptima que los adultos más jóvenes y que podrían ser necesarias diferentes formulaciones de vacunas o incluso regímenes especiales de estimulación y refuerzo para aumentar la inmunidad. En particular, las personas mayores a menudo necesitan lograr títulos de neutralización más altos que las personas más jóvenes, al menos para protegerse del virus de la influenza o del herpes zóster. Vacunas con mayor inducción de respuesta de interferón, como aquellas de ARNm o de vectores AdV, podrían mejorar los títulos en este grupo etario. Otra consideración significativa es la tolerancia, especialmente si se considera la vacunación de los niños y las embarazadas, ya que estos grupos suelen mostrar mayor reactogenicidad que los adultos.

Además, no está claro cómo se implementarán y distribuirán las vacunas a nivel mundial, tanto después de la autorización de emergencia como tan pronto obtengan la licencia comercial. Incluso dentro de los países, la distribución y el lanzamiento aún no están claros. Es probable que, en muchos países, las primeras dosis se utilicen para inmunizar a los grupos de alto riesgo y al personal sanitario. Suponiendo que se necesiten dos dosis por persona, será necesario producir 16.000 millones de dosis de vacuna para satisfacer la demanda mundial. Es alentador ver que muchos productores de vacunas tienen buenos candidatos en desarrollo y que existe una diversidad considerable en términos de plataformas de vacunas y ubicación geográfica de los productores, porque ninguna empresa por sí sola podrá producir la cantidad de producto que será requerida nivel global. Incluso el suministro de jeringas, viales de vidrio y equipo relacionado podría convertirse en un cuello de botella cuando se considera una cantidad tan grande de dosis. La plataforma COVAX de la OMS, sin duda, es una estrategia formidable para dotar al mundo de numerosas vacunas contenidas en su extenso portafolio, evitar el nacionalismo farmacológico acaparador y emprender la distribución simultánea y equitativa a costos mínimos razonables.

A la fecha, seis vacunas ya cuentan con algún tipo de aval para ser aplicadas inmediatamente en los países que establezcan negociaciones directas con empresas productoras. Las agencias reguladoras occidentales (FDA, EMA, otras) han otorgado autorización de emergencia a dos vacunas de ARNm (Pfizer-BioNTech,

Moderna-NIH) y a una de AdV (AstraZeneca-Oxford). La información inicial indica relevante reactogenicidad, aunque tolerable y transitoria, y elevada eficacia protectora a corto plazo, con cifras globales de prevención contra la COVID-19 sintomática del 95 %, 94 % y 70 %, respectivamente, e incluso superior contra la enfermedad grave. Aunque todavía no hay datos publicados, otras tres vacunas están siendo administradas en Rusia (de AdV: Sputnik V) y en China (de virus inactivado: Sinopharm y Sinovac). Resultados preliminares divulgados en medios de comunicación revelan adecuada tolerancia y cifras de eficacia del 91 %, 79 % y 50 %, respectivamente, con protección más elevada contra la COVID-19 grave que requiere hospitalización.

Conclusiones

A pesar de todos los desafíos discutidos aquí, estamos en el proceso de desarrollar vacunas como contramedida contra el SARS-CoV-2 a una velocidad sin precedentes, y ciertamente es posible que las vacunas con seguridad y eficacia que hayan sido probadas en ensayos de fase III puedan ingresar al mercado a partir del año 2021. Pese a los anuncios iniciales de éxito, nos queda todavía mucho por aprender con respecto a la inmunidad del SARS-CoV-2, incluida la calidad de inmunidad protectora inducida por las vacunas y su persistencia en el tiempo, así como la eficacia para prevenir la enfermedad grave, leve o asintomática y reducir la contagiosidad. Además, probablemente se necesitarán múltiples tipos de vacunas para administrar en diferentes poblaciones como lactantes, niños, mujeres embarazadas, individuos inmunodeprimidos y personas inmunosenescentes mayores de 65 años. Es fundamental que la investigación se centre en la comprensión de la inmunidad humoral y celular inducida por las vacunas, en la evaluación de la seguridad a mediano y largo plazo y en la vigilancia del potencial desarrollo de mutaciones virales que afecten la utilidad de las estrategias de prevención futura. También se debe definir una vía regulatoria segura que conduzca a la obtención de licencias para el uso de estas vacunas en todos los grupos poblacionales y para la distribución equitativa, de fácil logística en materia de cadena de frío y a precios razonables para todos los países del mundo.

Bibliografía

- Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020;26(7):1033–1036.
- Alsoussi WB, Turner JS, Case JB, et al. A potentially neutralizing antibody protects mice against SARS-CoV-2 infection. *J Immunol*. 2020;205(4):915–922.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416.
- Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, et al. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine*. 2016;34(4):563–570.
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 2020;369(6505):812–817.
- Chen J, Miao L, Li JM, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein: Soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6159–6164.
- Chen WH, Tao X, Agrawal A, et al. Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with aluminium hydroxide induces protective immunity and reduces immune enhancement. Version: 3. bioRxiv [Preprint]. *NaN NaN* [revised 2020 Jul 5].
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–192.
- Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science*. 2020;369(6505):818–823.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467–478.
- Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19, Guidance for industry. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2020; [Consultado el 20 de abril del 2021]. 24p. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/139638/download>
- Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77–81.
- Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime–boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines*. 2020;5:69.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920–1931.
- Keach C, Glenn GM, Albert G, et al. First-in-human trial of a SARS CoV 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *medRxiv*. August 2020.
- Letko M, Marzi A, Munster VJ. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569.
- Lin JT, Zhang JS, Su N, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1107–1113.
- Martin JE, Louder MK, Holman LA, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008;26(50):6338–6343.
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589–593.

- Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):268-272.
- Okba NM, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478-1488.
- Pallesen J, Wang N, Corbett KS, et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(35):E7348-E7357.
- Pakkanen SH, Kantele JM, Moldoveanu Z, et al. Expression of homing receptors on IgA1 and IgA2 plasmablasts in blood reflects differential distribution of IgA1 and IgA2 in various body fluids. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(3):393-401.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595-1606.
- Pollack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 RNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615.
- R&D Blueprint. The COVID-19 candidate vaccine landscape and tracker [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Reynolds HY. Immunoglobulin G and its function in the human respiratory tract. *Mayo Clin Proc*. 1988;63(2):161-174.
- Shan C, Yao YF, Yang XL, et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in rhesus macaques. *Cell Res*. 2020;30(8):670-677.
- Spiekermann GM, Finn PW, Ward ES, et al. Receptor-mediated immunoglobulin G transport across mucosal barriers in adult life: Functional expression of FcRn in the mammalian lung. *J Exp Med*. 2002;196(3):303-310.
- Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res*. 2019;105:93-116.
- van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-582.
- Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, et al. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against influenza to mRNA vaccines but at much lower doses. *Mol Ther*. 2018;26(2):446-455.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;182(3):713-721.e9.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263.
- Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: Interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(10):951-960.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;5579(7798):270-273.

SARS-COV-2 Y COVID-19

VACUNAS Y SU DESARROLLO

ENRIQUE GUTIÉRREZ SARAVIA

El nuevo coronavirus causante del Síndrome Agudo Respiratorio Severo o SARS-CoV-2, responsable de la pandemia actual es la causa de la enfermedad denominada COVID-19 (del inglés *CO*rona*V*irus*D*isease y 19 en referencia al año de su detección, 2019, en Wuhan, China). El objetivo de este capítulo no es ahondar en los aspectos clínicos de la enfermedad ni en su tratamiento, pero, a modo de información, se ofrece una mirada rápida de su evolución con la figura elaborada por la doctora Katri Manninen del Instituto Karolinska (Suecia), en donde se desarrolló un algoritmo que contempla el curso clínico desde el momento de la infección hasta la muerte (Gráfica 1), como ella misma dice, «en un mundo ideal donde todos los pacientes reciben tratamiento». Por supuesto, los porcentajes que se muestran pueden variar dependiendo del manejo de la enfermedad en diferentes escenarios. Otro aspecto de interés general es propocionar una mirada a los datos de la pandemia, empezando por el país más afectado del mundo, los Estados Unidos, seguido por algunos países de América Latina seleccionados según el número de casos, anotando el orden que ocupan en la estadística mundial en el momento de escritura de este capítulo (Tabla 1). Ayer se reportaron unos datos y mañana serán otros, según la dinámica de la pandemia, pero los datos provistos a continuación nos sirven para ubicarnos en el momento actual. Este capítulo, por lo tanto, se propone como una fotografía instantánea de su fecha de redacción.

Antes de desarrollar el tema específico de este capítulo también es importante reconocer que la pandemia en curso ha golpeado a la humanidad de manera notoria, produciendo efectos devastadores sobre la economía y el empleo e impactando seriamente los programas de vacunación, además, ha sacado a la luz las grandes inequidades existentes en la mayoría de los países de América Latina, con especial énfasis en el panorama colombiano. Sin mencionar la abundancia de obstáculos causados a nivel de educación escolar y universitaria, el considerable impacto sobre la salud mental y el incremento de la violencia intrafamiliar, para reconocer solo algunas de las consecuencias de la emergencia causada por el nuevo coronavirus.

Grafica 1.

EVOLUCIÓN TÍPICA DEL COVID-19

(en un mundo ideal donde todos los pacientes reciben tratamiento)

by KATRI MANNINEN
katrimanninen.net/covid19progress

kuttri@kuttri.net

Twitter.com/kutrinet

FB.com/kutrinet

© 2020-OCT-08

4th version

Traducción al castellano:

Carlos Velayos @cvelayos

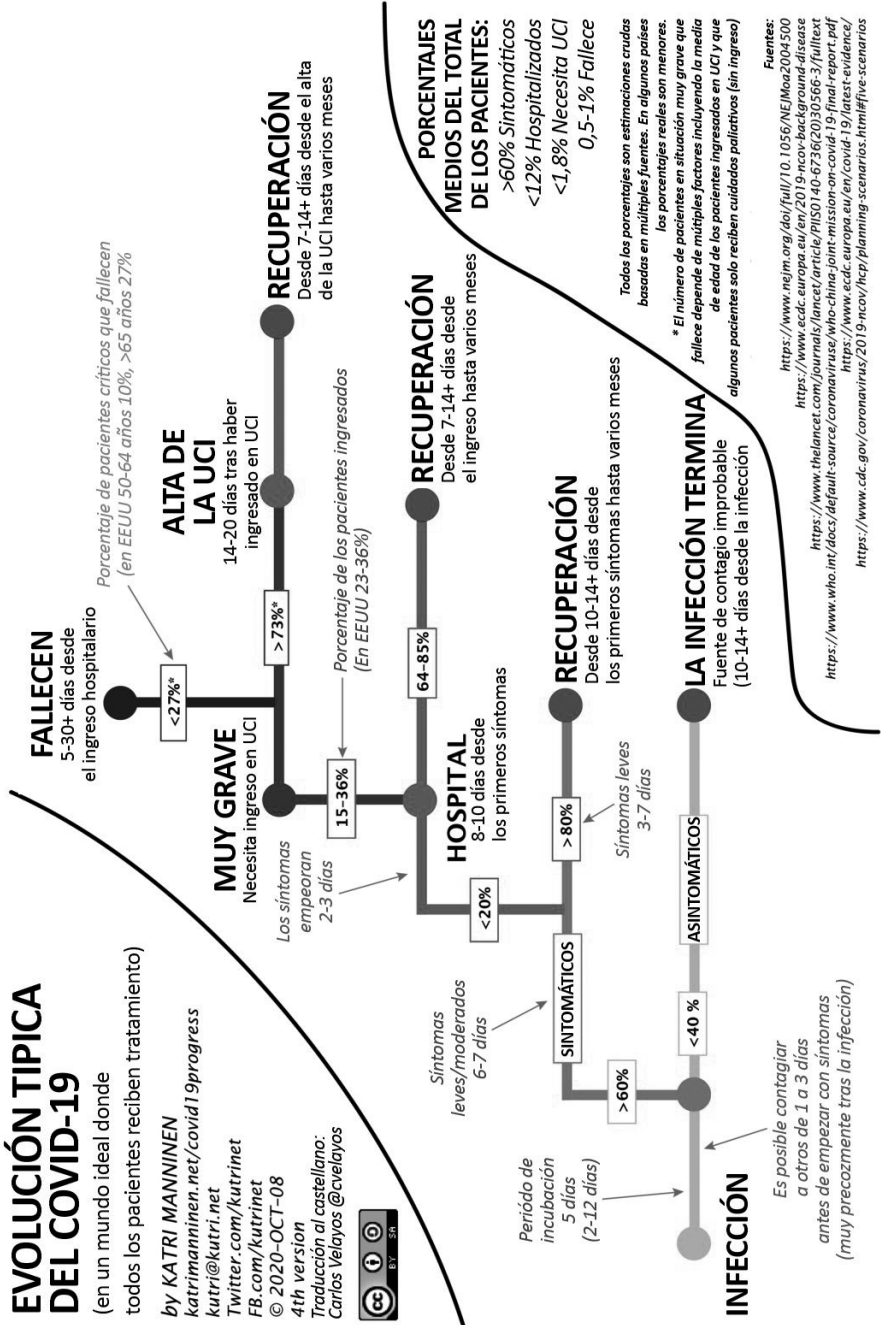


Tabla 1. Estadísticas en el mundo: Estados Unidos y países seleccionados en América Latina a enero 2, 2021.

#	PAÍS	CASOS	MUERTES	CASOS/ MILLÓN	MUERTES/ MILLÓN	POBLACIÓN
1	EE. UU.	20.664.493	356.722	62.186	1.075	331.981.544
3	BRASIL	7.703.916	195.511	36.114	917	213.320.748
11	COLOMBIA	1.654.880	43.459	32.350	850	51.155.441
12	ARGENTINA	1.629.594	43.319	35.891	954	45.404.424
13	MÉXICO	1.437.185	126.507	11.088	976	129.613.587
18	PERÚ	1.017.199	37.724	30.637	1.136	33.202.096
24	CHILE	612.564	16.660	31.906	868	19.198.792
41	PANAMA	249.773	4.064	57.426	935	4.348.767
	MUNDO	84.632.919	1.839.443	10.858	236	≈7.700.000.000

Para este capítulo se solicitó desarrollar el tema específico sobre las vacunas contra el SARS-CoV-2 y sus diferentes abordajes, sabiendo que hay más de 200 vacunas en desarrollo, de las cuales 48 están en evaluación clínica, once se encuentran en fase III y catorce en fase II a noviembre de 2020. Para enero de 2021, la situación ha evolucionado al punto en que tres vacunas ya cuentan con la aprobación de la FDA de los Estados Unidos, la EMA de la Unión Europea y el mecanismo regulatorio del Reino Unido (la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios o MHRA, por su sigla en inglés), que fue el primero en dar el visto bueno a la vacuna de Pfizer-BioNTech, antes que la FDA y la EMA.

Se discutirán brevemente las tecnologías de las vacunas candidatas, sus ventajas y desventajas, así como las estrategias para provocar inmunidad según cada tipo de vacuna seleccionada. Las siguientes son las estrategias que se han utilizado hasta el momento:

- Vacunas con virus inactivados: utilizan un virus previamente inactivado por medios físicos o químicos de modo que no provoca la enfermedad, pero induce una respuesta inmune.
- Vacunas con virus vivos atenuados: utilizan virus debilitados por atenuación y otros mecanismos.
- Vacunas basadas en proteínas (subunidades): utilizan fragmentos inocuos de proteínas o estructuras proteínicas que imitan el virus causante de la COVID-19 con el fin de generar una respuesta inmunitaria. Este enfoque está bien validado y se ha utilizado para varias vacunas actualmente aprobadas. Las posibles preocupaciones incluyen una inmunogenicidad limitada, aunque se pueden

añadir adyuvantes —aditivos que inducen la inmunogenicidad como las sales de aluminio o los aceites (escualeno)— para mejorar la respuesta inmune, y una producción más difícil, inquietud de particular interés considerando la escala masiva que se necesitaría para satisfacer la demanda mundial.

- Vacunas con vectores virales: utilizan un virus genéticamente modificado que no puede provocar la enfermedad, pero sí puede producir proteínas de coronavirus para generar una respuesta inmune segura. Se están utilizando virus como vectores, como el de la influenza, los adenovirus, la viruela y la vaccinia, entre otros, pero también se ha utilizado el virus del chimpancé, al cual es muy poco probable que los humanos hayan desarrollado una inmunidad previa.
- Vacunas con ARN y ADN: utilizan un enfoque pionero que utiliza ARN o ADN genéticamente modificados para generar una proteína que desencadena una respuesta inmunitaria por sí sola.

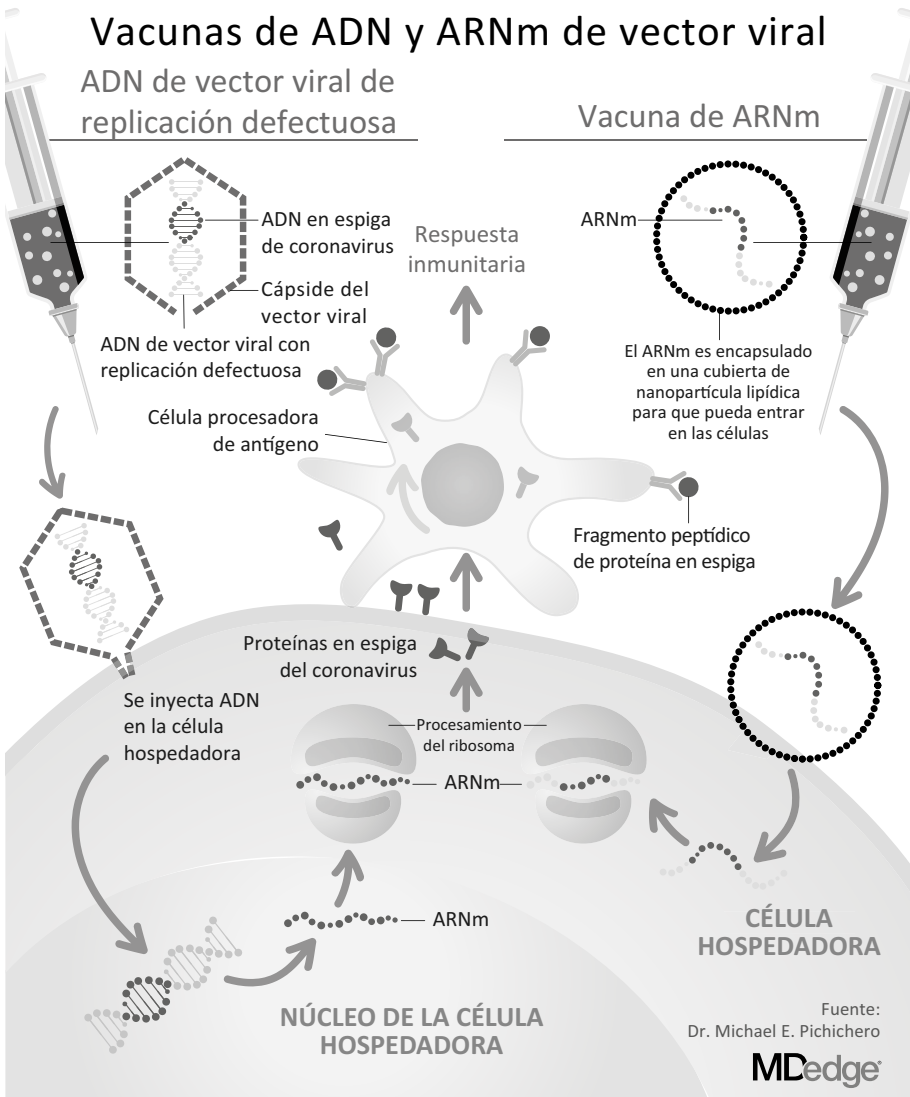
El Reino Unido autorizó el dos de diciembre la vacuna de Pfizer/BioNTech y, la Unión Europea, el 21 de diciembre. La FDA también aprobó las vacunas de Pfizer y Moderna. En Colombia, el INVIMA acaba de aprobar para uso de emergencia la vacuna de Pfizer y está estudiando las de AstraZeneca y Janssen. En la Tabla 2 se resumen los aspectos más relevantes de las vacunas más avanzadas e incluso algunas ya aprobadas por las agencias regulatorias de algunos países para su uso de emergencia. Antes de considerar que un producto es apto para precalificación, la OMS exige una serie de exámenes independientes sobre la eficacia y la seguridad, en particular un examen reglamentario, y la autorización en el país donde se fabrica la vacuna. Una parte de este proceso incumbe también al Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas.

El aspecto revolucionario de las vacunas de ARNm es la rapidez con la que se pueden diseñar y producir. Por eso llevan la delantera entre las vacunas contra el SARS-CoV-2 y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) proporcionó apoyo económico, técnico y clínico para su desarrollo. Una vez que se pueda determinar la secuencia de aminoácidos de una proteína —tarea relativamente fácil en la actualidad—, es sencillo sintetizar el ARNm en el laboratorio y se puede hacer con una rapidez increíble. El código de ARNm para la vacuna producida por Moderna se hizo en dos días y el desarrollo de su producción se concluyó en cerca de dos meses. Es por eso que a continuación se analizará en detalle la tecnología de las vacunas de ADN y ARNm que se esquematizan en la Figura 2. Como ya se mencionó, las vacunas tradicionales se basan en la aplicación de antígenos (proteínas purificadas, virus atenuados o inactivados, polisacáridos o vectores virales), mientras que, en el caso de Pfizer/BioNTech y de Moderna, las vacunas son revolucionarias porque no contienen antígenos y son las primeras vacunas genéticas de la historia.

Tabla 2. Tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2.

Tipos de vacunas	ARNm & ADN	Viva atenuada	Inactivada	Subunidades	Vector viral
Mecanismo de acción	Utiliza moléculas de DNA o RNA para enseñar al sistema inmune a dirigirse a proteínas virales claves (<i>Spikes</i>)	Versión debilitada del virus	Utiliza el virus completo luego de su inactivación física o química	Utiliza porciones de la superficie del virus y enfoca al sistema inmune a un solo objetivo	Toma un virus inofensivo y lo utiliza para entregar genes virales y desencadenar inmunidad
Ventajas	Fácil y rápido diseño	Estimula una respuesta inmune robusta sin causar enfermedad seria	Muy segura porque el virus está muerto. Fácil de fabricar	Se enfoca en las porciones más importantes del virus. No pueden causar infección	Los virus vivos suelen lograr mejor respuesta inmune que los virus muertos o las vacunas de subunidades
Desventajas	ARNm Nunca antes fabricada y se desconocía el resultado. Ultra congelación: -70 °C Pfizer; -20 °C Moderna. Los lípidos de la vacuna de Pfizer pueden producir reacción alérgica. Logística compleja y costosa.	No es segura en aquellos con algún grado de inmunodeficiencia	No es tan eficaz como las de virus vivos. Algunas han empeorado la enfermedad.	Pueden no estimular una respuesta robusta. Necesitan otros químicos para estimular la inmunidad a largo plazo.	Es vital escoger un vector viral que sea seguro. Una respuesta inmune al vector viral podría hacer menos eficaz la vacuna. Requiere cultivo.
Ejemplos existentes	Ninguno	MMR Varicela PVO	Polio (IPV)	Tosferina Hepatitis C VPH	Ébola Medicina veterinaria
Casas productoras	Moderna Pfizer-BioNTech CureVac Inovio (DNA) Osaka	Codagenix Indian Immunologicals Ltd	Sinovac (estudio en Brasil) Sinopharm Biotech Covaxim (India)	Novamax AdaptVac Finlay (Cuba) COVAX	U. de Oxford & AstraZeneca CanSino Bio Janssen Gamaleya

Figura 2. Esquemas de desarrollo de vacunas con la tecnología ARNm y ADN.



ADN: ácido desoxirribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero
Reproducido con autorización.

Enfoque básico de una vacuna de ARNm

El genoma del virus contiene las instrucciones para fabricar las proteínas de su propia espiga o espícula (*spike*) y los investigadores decodificaron este manual de instrucciones para fabricarla. En otras palabras, los científicos descifraron la estructura genética de la espiga que le permite al virus entrar a la célula y crearon una molécula de ARNm que codifica la proteína viral de interés *in vitro*. Ese manual de instrucciones es en realidad una molécula llamada ARNm 1273, que, luego de purificada, constituye la vacuna. Al inyectarse en seres humanos, ese ARN mensajero 1273 es captado por las células humanas, que empiezan a fabricar la proteína de la espiga. Ésta engaña al sistema de defensa haciéndole pensar que el cuerpo está siendo atacado por el virus completo, a lo que el cuerpo responde con la producción de anticuerpos neutralizantes, que son los que protegen de futuras infecciones.

El ARNm desnudo se degrada rápidamente *in vivo*, por lo que el ARNm de la vacuna se debe incorporar a algún tipo de sistema de entrega que facilite la absorción celular, en este caso, unas nanopartículas lipídicas (LNP, por su sigla en inglés) que lo protegen de la degradación rápida y que, además, funcionan como adyuvantes para atraer las células inmunitarias al sitio de inyección. Al inyectar las LNP que contienen el ARNm en su interior, son captadas por las células musculares, donde los ribosomas citoplasmáticos detectan y decodifican el ARNm y dan lugar a la producción del antígeno de la espícula del coronavirus. El ARNm proporciona la información genética para sintetizar la proteína en espiga (*spike*) que el virus SARS-CoV-2 utiliza para adherirse a las células humanas e infectarlas. Una vez intracelular, el ARNm es traducido por la célula anfitriona a una proteína antigénica (*spike*) que induce una respuesta inmune. El antígeno es exportado a la superficie celular del miocito y allí las células presentadoras de antígeno del sistema inmune detectan la proteína, la incorporan en su interior mediante endocitosis y la llevan a los ganglios linfáticos regionales donde las interacciones con las células T y B dan lugar a la producción de anticuerpos, inmunidad mediada por células T y generación de células T y células B de memoria. Un subtipo específico de células T, las células T citotóxicas o asesinas, destruyen a las células que se han infectado con un patógeno. Parece que la vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2 de Pfizer induce potentes respuestas de células T citotóxicas.

Las características de las nanopartículas de grasa establecen la diferencia en las necesidades de congelación de las vacunas para su almacenamiento y es probable que afecten también la forma en que funcionan. Según le dijo Brian Ferguson, investigador de inmunología de la Universidad de Cambridge, al diario The Financial Times, al tener cierta actividad inflamatoria, es posible que esas nanopartículas tengan una acción que ayude al sistema inmune a producir anticuerpos y células T que se dirijan al virus SARS-CoV-2. Las nanopartículas de Pfizer son hechas en el laboratorio canadiense Acuitas, mientras que Moderna fabrica sus propias nanopartículas.

Si bien se han producido tanto vacunas basadas en el ADN como en el ARN, las vacunas compuestas de ARN ofrecen algunas ventajas. El ARNm no es infeccioso y no se integra en el genoma del huésped, lo que constituye una preocupación fundamental

en relación con las vacunas de ADN. No obstante, los movimientos antivacunas han especulado que este tipo de vacunas modificaría nuestro ADN para siempre, lo que tendría consecuencias devastadoras para la humanidad. Debemos hacer énfasis en que el ARNm no entra en el núcleo, donde está ubicada la información genética (ADN) de una célula y no se puede reproducir o integrar en el ADN.

A continuación, se describen brevemente algunas de las principales vacunas ya autorizadas para uso de emergencia y otras en desarrollo más avanzado y en espera de aprobación, incluyendo sus fortalezas y debilidades.

Pfizer/BioNTech *BNT162b2*

Ya se analizó en detalle su mecanismo de producción en la plataforma ARNm y sus ventajas. Ahora es necesario mencionar que el mayor inconveniente de esta vacuna es que para su transporte y almacenamiento, las dosis deben ser mantenidas a una temperatura inferior a -70 °C debido a las LNP, para lo que el uso de congeladores especiales, no disponibles en consultorios y farmacias, es obligatorio. Una vez descongelada, solo puede permanecer en el refrigerador durante 24 horas antes de que la sustancia pierda su efecto. Esto puede convertirse en un obstáculo importante en regiones remotas o muy cálidas. Contiene 30 µg, se aplica a partir de los dieciséis o diecisiete años y requiere dos dosis a los días cero y 21.

Adicionalmente, se han descrito reacciones alérgicas, incluida anafilaxia, después de recibir la primera dosis. Se determinó anafilaxia en 21 casos, con una tasa de 11,1 por millón de dosis administradas, incluidos diecisiete en personas con antecedentes documentados de alergias o reacciones alérgicas, siete de los cuales tenían antecedentes de anafilaxia. El intervalo medio desde la recepción de la vacuna hasta la aparición de los síntomas fue de trece minutos (rango: 2-150 minutos).

Moderna *mRNA-1273*

Se ha determinado que esta vacuna es mucho más fácil de distribuir, puesto que permanece estable en un congelador estándar a una temperatura de -20 °C hasta por seis meses, en un refrigerador común hasta por 30 días dentro de los primeros seis meses de almacenamiento y a una temperatura ambiente hasta por doce horas. Esto significa que la vacuna puede ser distribuida y almacenada con facilidad. Contiene 100 µg, se aplica a partir de los dieciocho años y requiere dos dosis a los días cero y 28. La mayor diferencia entre las vacunas de Pfizer y Moderna está en la conformación de los lípidos (las nanopartículas o LNP), que también explicaría las diferentes temperaturas de conservación.

AstraZeneca y U. de Oxford AZD1222 (*ChAdOx1 nCoV-19*)

Utiliza una estrategia más tradicional: un vector de adenovirus de simio, concretamente, un chimpancé, de replicación defectuosa que codifica la proteína en espiga del SARS-CoV-2. Después de su inyección, el vector viral descarga el ADN recombinante que es descodificado a ARNm para convertirse en una proteína. Una ventaja de este compuesto es que puede guardarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, por lo que puede distribuirse y preservarse con las capacidades logísticas existentes. Requiere dos dosis a los días cero y 28 y una sola dosis está en consideración.

Un error fortuito de producción de las primeras 3.000 dosis dio lugar a que se administrara la mitad de la dosis a algunos individuos antes de que se descubriera el error. Se administraron dosis completas a estos sujetos en segundas inyecciones y se demostró una eficacia del 90 %. Los participantes que recibieron dos dosis completas mostraron una eficacia del 62 %. AstraZeneca, por lo tanto, tiene que comenzar un nuevo estudio de fase III que incluya muchos más participantes que reciban la combinación de dosis más baja seguida de la dosis completa.

Johnson y Johnson (J&J) JNJ-78436735

Esta vacuna codifica la proteína en espiga del SARS-CoV-2 en un vector de adenovirus de serotipo 26 (Ad26), que es uno de los dos vectores de adenovirus utilizados en Sputnik V, la vacuna rusa que, según informes, tiene una eficacia del 90 % en un análisis provisional temprano, y es, además, el mismo vector que J&J usa en su vacuna para el Ébola. Algunas personas pueden tener inmunidad previa al adenovirus. Al parecer, la vacuna es estable por dos años a -20 °C y por lo menos durante tres meses entre 2 °C y 8 °C. En principio se usa en dos dosis a los días cero y 28, pero en septiembre se inició un estudio de fase III para evaluar una sola dosis. Si este esquema funciona, podría significar ahorros de miles de millones de dólares. En noviembre se anunció que estaba comenzando un segundo estudio de fase III para evaluar dos dosis de la vacuna. Se está evaluando, además, su uso en adultos mayores.

Novavax NVX-CoV2373

Es una vacuna en desarrollo a base de proteína, una modalidad comprobada de subunidades. En lugar de utilizar todo el virus, se desarrolló a partir de un pequeño fragmento del SARS-CoV-2 capaz de activar una respuesta inmunitaria. Es una vacuna de nanopartículas recombinantes que consiste en una glicoproteína de la espícula (*spike*) recombinante del SARS-CoV-2 estabilizada en la conformación de la prefusión, que se administra con el adyuvante Matrix-M1 basado en la saponina. Se esperan datos de un estudio de fase III en el Reino Unido sobre la vacuna a principios del 2021 y a finales de noviembre se inició otro estudio de fase III en Estados Unidos. Este es el representante más avanzado de la clase de vacunas de subunidades de proteínas.

Parte de los estudios de fase III se llevan a cabo en el Reino Unido con 15.000 voluntarios y se esperan resultados preliminares en enero o febrero de 2021. Como el producto de Novavax es parte de COVAX, el consorcio de la OMS para la compra y distribución de dosis a países menos desarrollados, es posible que llegue a América Latina si todo resulta bien.

Inovio Pharmaceuticals *INO-4800*

Hacia finales de 2020 se estaba preparando el inicio de estudios de fase II/III en Estados Unidos sobre esta vacuna de ADN.

CureVac *CVnCoV*

Esta es la vacuna de ARNm más avanzada después de las de Moderna y Pfizer/BioNTech. Se ha planeado llevar a cabo un estudio de fase IIb/III en Europa, Latinoamérica y Asia.

Sanofi también está desarrollando una vacuna de ARNm como un segundo producto además de su vacuna de proteína.

Sinovac *CoronaVac*

Utiliza calor o productos químicos para desactivar el SARS-CoV-2 e impedir que cause infección o que se reproduzca dentro del cuerpo. Aun así, cuando se aplica en una vacuna, el virus es reconocido por el sistema inmunológico, induciendo una respuesta protectora que produce anticuerpos contra varias proteínas del virus, no solo la espiga. El punto fuerte aquí es la fiabilidad. La ciencia ha estado trabajando con vacunas de virus inactivados durante casi siete décadas, por lo que ya sabemos muy bien cómo producirlas y cuáles pueden ser las principales dificultades que pueden surgir por el camino. La refrigeración no parece ser un problema, ya que otras vacunas de virus inactivados pueden guardarse en un refrigerador convencional. Requiere dos dosis.

Esta vacuna china copó titulares luego de la suspensión de las pruebas clínicas en Brasil por la muerte de un voluntario, aunque pocos días después se aclaró que la muerte no había tenido nada que ver con la vacuna y se retomó el estudio con normalidad.

Centro Gamaleya de Investigación en Epidemiología y Microbiología *Sputnik V*

Es un producto marcado por estar rodeado de misterio. En poco tiempo fue aprobada por el gobierno ruso y los especialistas estaban muy preocupados porque las pruebas clínicas que garantizaban la confiabilidad del proceso de investigación no habían sido registradas ni publicadas en ninguna revista científica. Según sus fabricantes, la vacuna tiene un 92 % de efectividad. Hace poco se inició su aplicación en Argentina, desencadenando controversia. Utiliza la misma tecnología de AstraZeneca, con la diferencia de que tiene dos vectores no replicantes: el Ad5 y el Ad26. Se puede mantener entre 2 °C y 8 °C y requiere dos dosis a los cero y 28 días.

CanSinoBio *Ad5-nCoV*

Es elaborada a partir de un vector viral que no se replica. Fue aprobada para uso de emergencia para el personal militar chino, incluso antes de los estudios de seguridad y eficacia. Hay poca información sobre esta vacuna así que es necesario esperar nuevos anuncios por parte de los investigadores. En las pruebas de fase III, la Ad5-nCoV se aplica actualmente a más de 40.000 voluntarios de Pakistán, Arabia Saudita y México. Se mantiene entre 2 °C y 8 °C y, por el momento, solo requiere una dosis.

Bharat Biotech *Covaxin*

Desarrollada en India, es una de las últimas candidatas en entrar a la tercera fase de ensayos clínicos. Al igual que CoronaVac, utiliza virus inactivados en su formulación. Como se mencionó anteriormente, existe amplia experiencia mundial en el uso de esta tecnología, aunque es costosa y requiere mucho tiempo de elaboración en comparación con los métodos más modernos. Se espera que la distribución de dosis comience a partir de febrero de 2021.

Algunas consideraciones finales

Para que la OMS considere cualquier vacuna como un producto apto para precalificación, es necesaria una serie de exámenes independientes sobre la eficacia y la seguridad del producto, en particular un examen reglamentario y la autorización en el país donde se fabrica. Una parte de este proceso incumbe también al Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas. Las vacunas, una vez comercializadas, están sujetas a mecanismos de control, puesto que a partir del momento en que se autoriza su comercialización y están disponibles en el mercado, se sigue evaluando tanto su seguridad como su eficacia. Es lo que se conoce como ensayos de fase IV o de farmacovigilancia. Tan, o más, importante que las fases previas, pues es en esta fase, cuando su uso se masifica y cuando se evidencian los efectos secundarios no detectados en las fases anteriores. Es una fase tan estricta como las anteriores y contribuye en igual medida a mejorar el desarrollo de futuras vacunas.

MECANISMO COVAX

Es una innovadora iniciativa de colaboración mundial codirigida por la Alianza Gavi para las Vacunas (GAVI), la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI) y la OMS para acelerar el desarrollo y la producción de pruebas, tratamientos y vacunas contra el SARS-CoV-2 y garantizar el acceso equitativo a todos ellos. Su objetivo primordial es acelerar el desarrollo y la fabricación de vacunas contra la COVID-19 y garantizar un acceso justo y equitativo a ellas para todos los países del mundo.

¿Qué ofrece COVAX?

COVAX pretende garantizar dosis de vacunas para al menos el 20 % de la población de las naciones participantes por medio de una cartera de vacunas diversificada y gestionada activamente. Además, busca entregar las vacunas tan pronto como estén disponibles para poner fin a la fase aguda de la pandemia y reconstruir las economías.

Mensaje final

“El desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 es el desafío más apremiante de nuestro tiempo. Nadie ganará la carrera hasta que todos ganen. La pandemia ya ha causado cientos de miles de muertes, ha perturbado la vida de miles de millones de personas y ha puesto de relieve las grandes inequidades existentes.

Además de reducir el trágico número de muertes y ayudar a controlar la pandemia, la introducción de una vacuna evitará que la economía mundial colapse.

El acceso equitativo a una vacuna, con la que se protegerá especialmente a los trabajadores de la salud, muchos de los cuales han dado sus vidas ayudando a las víctimas y a las personas de mayor riesgo, es la única forma de mitigar las repercusiones de la pandemia a nivel de la salud pública y la economía”.

Bibliografía

- Abbasi J. COVID-19 and mRNA vaccines-first large test for a new approach. *JAMA*. 2020;324(12):1125–1127.
- Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2427–2438.
- Bottazzi ME, Strych U, Hotez PJ, et al. Coronavirus vaccine-associated lung immunopathology-what is the significance? *Microbes Infect*. 2020;22(9):403–404.
- Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, et al. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *J Intensive Care Med*. 2021;36:18–41.
- Doshi P. Will Covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ*. 2020;371:m4037.
- Florian K. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516–527.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467–478.
- Huang Y, Yang C, Xu XF, et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141–1149.
- Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920–1931.
- Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2026920. doi: 10.1056/NEJMoa2026920
- Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(2):37.
- Pallesen J, Wang N, Corbett KS, et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2017;114(35):E7348–E7357.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines - A new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261–79.
- van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater*. 2020;19(8):810–12.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev M, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: Interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv*. September 2020.
- The Economist. Briefing [Internet]. London: The Economist. Understanding SARS-CoV-2 and the drugs that might lessen its power; [Consultado el 20 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.economist.com/briefing/2020/03/12/understanding-sars-cov-2-and-the-drugs-that-might-lessen-its-power>
- Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–2450.
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–269.
- Pichichero ME. Hematology and oncology. Coronavirus updates [Internet]. Parsippany (NJ): MDedge. Understanding messenger RNA and other SARS-CoV-2 vaccines; [consultado el 18 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/233491/coronavirus-updates/understanding-messenger-rna-and-other-sars?channel=234>

PREGUNTAS HABITUALES SOBRE VACUNAS

PAULA VANADIA

PREGUNTAS GENERALES SOBRE VACUNAS

¿Qué son las vacunas?

R: Las vacunas son compuestos destinados a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos.

¿Cómo actúa la inmunidad en la defensa del organismo?

R: La inmunidad está constituida por los mecanismos de defensa que tiene el organismo para evitar las infecciones, ellos son:

La inmunidad puede ser natural o artificial, activa o pasiva:

La inmunidad activa natural es aquella que se desarrolla fisiológicamente tras una infección. La inmunidad activa artificial es la que se obtiene tras la vacunación.

La inmunidad pasiva natural es la producida mediante la transferencia fisiológica de elementos del sistema inmune como, por ejemplo, el paso de inmunoglobulinas (IgG) maternas al feto por vía transplacentaria.

Por último, se denomina inmunidad pasiva artificial a aquella que se obtiene tras la administración de elementos del sistema inmunológico de personas inmunes a otras no inmunes, por ejemplo, la administración de gammaglobulina antitetánica.

Por otra parte, la inmunidad inespecífica, también llamada innata, actúa contra todos los antígenos (Ag) o sustancias extrañas al organismo. Entre sus mecanismos destacamos el pH gástrico, la tos, la lisozima salival, la piel, la flora bacteriana intestinal, el complemento, el interferón, la fagocitosis de los macrófagos, los polimorfonucleares, etc. Esta inmunidad innata está íntimamente ligada con la inmunidad adaptativa, cuyas células, llamadas presentadoras de antígenos, son los macrófagos y las células dendríticas, que además de fagocitar a los gérmenes, los destruyen y dan información a los linfocitos T.

Hay dos tipos de linfocitos T, los CD4+ y los CD8+:

- Los CD4+ se dividen a su vez en:
 - » CD4+ Th1: intervienen en la activación de los macrófagos, la actividad inflamatoria y en la defensa de antígenos intracelulares.
 - » CD4+ Th2: intervienen en la estimulación de los linfocitos B productores de inmunoglobulinas o anticuerpos.
 - » CD4+ Th17: intervienen en la eliminación de antígenos extracelulares.

Una parte ayudará a eliminar el germen y otra parte se transformará en células de memoria.

- Los CD8+ se convierten en células citotóxicas con poder para destruir a los gérmenes. También pueden transformarse en células de memoria.

Los linfocitos B, una vez informados por los linfocitos T CD4+ Th2, se transforman en plasmocitos que producen inmunoglobulinas específicas que inactivan a los agentes infecciosos o a sus toxinas y favorecen la fagocitosis o la destrucción por lisis de los microorganismos al activar el sistema del complemento sérico. Parte de estos linfocitos B también se transforman en linfocitos de memoria.

Las células de memoria consiguen que toda la reacción del sistema inmunológico sea más rápida, más intensa y más específica en un segundo contacto. Estas células constituyen la base para entender el funcionamiento de las vacunas, porque cuando el germen salvaje entra en contacto con el organismo, éste, gracias a la vacunación, ya habrá desarrollado todas estas células de memoria que conseguirán frenarlo antes de que produzca la enfermedad.

¿Cómo están constituidas las vacunas?

R: Pueden estar constituidas por una suspensión de microorganismos muertos o vivos atenuados o por productos derivados de microorganismos, pero sin su capacidad patógena o con la misma amortiguada, siendo su objetivo estimular a la inmunidad para que se creen mecanismos defensivos ante un posible contacto de nuestro organismo con el germen salvaje.

Las vacunas, además del germen o fracciones de él, llevan en su composición una serie de elementos que aumentan su eficacia, permiten su administración por la vía adecuada y extienden su fecha límite de caducidad, entre los cuales se destacan:

- Disolventes: en las liofilizadas, se necesita líquido para disolverlas, que puede ser agua, solución salina o líquidos complejos.

- Conservantes como el fenol, el 2-fenoxietanol o el tiomersal para aumentar el tiempo de validez de la vacuna.
- Estabilizadores como la gelatina para mantener la estabilidad de los distintos componentes de la vacuna frente a la temperatura y la luz, entre otros factores, y así mantener su eficacia.
- Antibióticos: se utilizan en algunas vacunas para prevenir la contaminación del producto. El más utilizado es la neomicina (presente en la vacuna triple vírica y la vacuna contra la influenza, entre otras).
- Residuos: son productos de los que pueden quedar trazas a lo largo de la fabricación. Destacamos los agentes inactivantes (formaldehído, glutaraldehído o propiolactona), los residuos celulares (las proteínas de huevo o las levaduras) y los ya citados antibióticos.
- Adyuvantes: son sustancias que aumentan la respuesta inmunitaria de los antígenos. Los más conocidos son los derivados del aluminio, como el hidróxido y el fosfato de aluminio. Se han desarrollado nuevos adyuvantes como los virosomas, el MF59, el AS03 o el AS04, necesarios para estimular más la inmunidad con dosis menores y así poder asegurar la producción de estos productos para toda la población, aun a costa de producir más efectos adversos locales. Se ha intentado relacionar a estos nuevos adyuvantes con las enfermedades autoinmunes, pero todos los estudios realizados hasta ahora han descartado esta relación.

¿Son seguras las vacunas?

R: El desarrollo tecnológico en los procesos de fabricación alcanzados en las últimas décadas, la calidad de los ensayos clínicos en los que se estudian las vacunas y el mejor conocimiento de su acción inmunobiológica han permitido la síntesis de vacunas más eficaces y seguras.

La seguridad de una vacuna se estudia durante todo su desarrollo, desde su evaluación *in vitro* en el laboratorio hasta que, una vez finalizados los ensayos clínicos, se autorice su comercialización y sirvan sus resultados para elaborar su ficha técnica. Incluso, se hace un seguimiento poscomercialización para determinar si aparecen reacciones adversas poco frecuentes que no se hayan reportado en los ensayos clínicos previos.

Las más frecuentes son las reacciones locales leves, como el dolor, el enrojecimiento, la induración o los nódulos, y las reacciones generales leves, como fiebre, irritabilidad, malestar general o cefalea. Son muy infrecuentes las reacciones moderadas o graves como urticaria, reacción tipo ARTHUS o reacción anafiláctica, entre otras. Tras múltiples estudios no se ha demostrado relación alguna entre las vacunas y enfermedades como el autismo o la esclerosis múltiple.

¿Cuáles son las contraindicaciones?

R: Una contraindicación es una situación en la que la vacuna no debe administrarse en ninguna circunstancia. Las contraindicaciones pueden ser permanentes:

- **Reacción adversa grave a una dosis previa de la misma vacuna.** Se consideran como tales la reacción alérgica grave (anafiláctica) a una dosis previa de vacuna o a alguno de sus componentes. Por ejemplo, en el caso de la tosferina, si se describe una encefalopatía aguda en los siete días siguientes a la vacunación, no se podrá administrar el componente de la tosferina, aunque esté en una vacuna acelular.
- **Hipersensibilidad o reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna.** Una reacción anafiláctica a algún componente de la vacuna contraindica la administración de nuevas dosis o de otras vacunas que contengan dicho componente. Los productos más alergénicos son los antibióticos (neomicina y estreptomycin), las proteínas del huevo, las gelatinas (triple vírica y varicela) y, en menos ocasiones, la levadura (hepatitis B).

También existen contraindicaciones temporales:

Las enfermedades agudas (mientras duren), las inmunodeficiencias (para algunas vacunas vivas), el embarazo y la edad (por ejemplo, para la antigripal en los menores de seis meses).

Las vacunas pueden tener precauciones. Es decir, se pueden administrar, pero con una vigilancia especial. Son ejemplos las convulsiones, el llanto con grito de más de tres horas de duración, el síndrome de hipotonía e hiporrespuesta, la fiebre superior a 40,5 °C y las enfermedades neurológicas inestables mientras dure la inestabilidad para el componente de la tosferina de las vacunas combinadas.

La alergia al huevo no es ningún inconveniente para la vacunación con la vacuna triple viral, tampoco en el caso de la vacunación antigripal, que en ambos casos pueden ser aplicadas en los centros de salud con las precauciones y cuidados habituales.

¿Cuál es la zona anatómica de elección para la administración de las vacunas inyectables?

R: Depende de la edad. En los niños menores de quince meses, el lugar apropiado es el vasto externo en la cara lateral del muslo. En los niños mayores, está indicado en la zona del deltoides.

¿Se pueden administrar simultáneamente diferentes vacunas?

R: Se puede administrar simultáneamente más de un preparado vacunal en una misma visita médica siempre que se cumpla con los requisitos de aplicarlas en áreas anatómicas distintas y de nunca mezclar los productos en una misma jeringa. No existen problemas de seguridad e inmunogenicidad con la administración simultánea de las vacunas rutinarias del calendario.

Esta administración simultánea es conveniente, ya que evita visitas médicas y reduce las oportunidades perdidas de inmunización. La única excepción la constituye la administración simultánea de las vacunas contra el cólera y la fiebre amarilla porque la respuesta inmune puede verse interferida, por lo que se recomienda un intervalo de tres semanas entre ambas.

¿Se pueden combinar diferentes vacunas comerciales en una sola administración?

R: Nunca se deben mezclar diferentes vacunas comerciales en una misma jeringa para administrarlas en una sola aplicación, ya que existe la posibilidad de interferencia antigénica o de incompatibilidad fisicoquímica entre los componentes de las vacunas.

¿Es adecuado aconsejar a los padres que administren preventivamente al niño/a un antitérmico o analgésico antes de la vacunación?

R: En general no es necesario aconsejar la administración de analgésicos o antipiréticos cuando se vacuna a los niños, ya que la mayoría de ellos no presentará efectos secundarios, locales ni generales, significativos.

¿La concomitancia de un tratamiento antibiótico constituye una contraindicación de la vacunación?

R: Ninguna vacuna está contraindicada en este caso, salvo que se trate de una enfermedad infecciosa aguda febril grave. En este caso, la vacuna podrá aplicarse durante la convalecencia, aunque se continúe con la antibioticoterapia prescrita.

¿La vacunación debe posponerse cuando el niño ha estado recientemente expuesto al contagio de una enfermedad infecciosa?

R: No. Las inmunizaciones deben efectuarse según el calendario vacunal previsto.

¿Se puede administrar una dosis de una marca comercial y la siguiente dosis de otro laboratorio diferente cuando un esquema vacunal precisa de varias dosis consecutivas (por ejemplo, en la vacunación DTP)?

R: En principio no hay inconveniente en hacerlo, ya que se consideran intercambiables. En la medida de lo posible, lo mejor es evitar esta circunstancia y seguir las recomendaciones del fabricante.

¿A qué se le llama calendario vacunal?

R: Es la secuencia cronológica de vacunas que se administran sistemáticamente en un país o área geográfica y cuyo fin es obtener una inmunización adecuada en la población frente a las enfermedades para las que se dispone de una vacuna eficaz.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

¿Cuándo se indicará la vacunación en los recién nacidos prematuros (RNP)?

R: Los RNP deben recibir las inmunizaciones recomendadas a la edad cronológica habitual sin reducción de las dosis siempre que se encuentren clínicamente estables y posean una masa muscular adecuada, condiciones que suelen alcanzarse a los dos meses de vida y con un peso superior a 1.500 gramos.

Por otra parte, los recién nacidos prematuros con madres HBsAg + deben recibir profilaxis pasiva-activa contra la hepatitis B en el momento del nacimiento, independientemente de su peso.

La seguridad de las vacunas en los RNP es alta y la reactogenicidad es similar a la de los recién nacidos a término.

¿Es conveniente vacunar al RNP si está hospitalizado?

R: Si el niño está hospitalizado cuando cumple los dos meses, debe ser vacunado teniendo en cuenta su estabilidad clínica. Se considera estable cuando se encuentra en fase de crecimiento sostenido, sin necesidad de ventilación mecánica o terapia esteroidea y en ausencia de infecciones graves y alteraciones metabólicas, cardiovasculares o respiratorias significativas. En los prematuros de menos de 28 semanas o 1.500 gramos, existe un mayor riesgo de padecer apneas, desaturaciones y bradicardias durante las 48 a 72 horas siguientes a la vacunación. Estos eventos son asimismo más frecuentes en quienes los venían presentando antes de la vacunación. Es difícil definir la estabilidad clínica en ellos: el niño no debe haber presentado apneas al menos durante los siete días anteriores a la vacunación y debe mostrarse estable en el resto de los acontecimientos cardiorrespiratorios. El niño debe estar monitoreado y, si se planea el alta, no debe ser vacunado ese mismo día, sino entre 48 a 72 horas antes.

¿La familia del recién nacido prematuro (RNP) debe vacunarse?

R: La completa inmunización de las personas que conviven en el domicilio es obligatoria para proteger al prematuro frente a infecciones inmunoprevenibles, como influenza o tosferina, mediante la protección indirecta. Todos, niños y adultos, deben tener al día los calendarios de vacunación. Los padres, cuidadores y hermanos deberían recibir anualmente la vacuna contra la influenza.

¿Cuáles son las vacunas especialmente recomendadas en todos los embarazos de cada mujer?

R: Influenza, con vacuna inactivada, en temporada invernal y en cualquier momento del embarazo.

Tosferina, con vacuna Tdpa, entre las semanas 27 y 36 (preferiblemente en las semanas 28 y 32).

¿Cuáles son las vacunas no recomendadas rutinariamente en el embarazo, pero que pueden administrarse si están indicadas por un riesgo de exposición elevado y susceptibilidad materna?

R: Vacunaciones de calendario: hepatitis B, meningococo, neumococo, poliomielitis, tétanos y difteria.

Vacunas para viajeros y situaciones especiales: cólera, encefalitis centroeuropea y japonesa, fiebre tifoidea parenteral, hepatitis A y rabia.

¿Cuáles son las vacunas no recomendadas o contraindicadas durante el embarazo?

R: No recomendada: vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).

Contraindicadas: todas las vacunas vivas atenuadas, como fiebre amarilla, fiebre tifoidea oral, influenza intranasal, triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis) y varicela-zóster.

¿Está contraindicada alguna vacuna durante la lactancia?

R: En general, la lactancia materna no contraindica ninguna vacuna de la madre lactante ni de su bebé o los convivientes con estas únicas precauciones:

- Vacunación de la madre contra la fiebre amarilla en caso de lactancia de un menor de nueve meses: suspender la lactancia materna, extraer y desechar la leche durante dos semanas y reanudarla de forma normal después de ese tiempo.
- Vacunación de la madre u otro conviviente contra la varicela-zóster: si hay erupción cutánea, evitar el contacto con el lactante cubriendo la zona afectada.
- Lactante hijo de madre portadora de HBsAg: continuar con la lactancia materna si recibió la profilaxis correcta de la hepatitis B (vacuna e inmunoglobulina) tras nacer.

¿Cuánto tiempo después de suspender el tratamiento inmunosupresor los niños pueden recibir vacunas de virus vivos atenuados?

R: Tres meses después.

¿Se puede vacunar a los niños malnutridos?

R: La malnutrición proteico-calórica puede disminuir la respuesta inmunitaria celular, pero aparentemente no modifica la inmunidad humoral, por lo que no constituye una contraindicación para la práctica vacunal habitual, aunque en casos graves puede influir en provocar mala tolerancia a algunas vacunas de microorganismos vivos como la BCG.

¿Los niños con antecedentes personales o familiares de alergia inespecífica pueden ser vacunados?

R: La vacunación puede aplicarse normalmente.

¿Qué reacciones alérgicas previas contraindican la administración de nuevas dosis?

R: Únicamente las reacciones de tipo anafiláctico.

¿El embarazo de la madre u otra mujer conviviente exige posponer la vacunación en los niños?

R: No se debe posponer y el niño debe recibir el esquema cronológico establecido.

¿Qué tipo de vacuna antipoliomielítica se debe administrar a los hijos de madres infectadas con el VIH?

R: Si el niño convive o tiene contacto habitual con su madre, padre o familiar infectado por el VIH, deberá ser inmunizado con la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV), ya que existe cierto riesgo de que el familiar inmunodeficiente se contagie por el poliovirus vacunal en el caso de la vacunación con la vacuna oral (OPV). Se debe tener la misma consideración con cualquier niño conviviente de alguna persona afecta de otros tipos de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

¿Qué vacunas están contraindicadas en los niños VIH seropositivos?

R: Están contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos (BCG, fiebre amarilla, OPV, fiebre tifoidea, etc.), a excepción de la triple viral, que sí está indicada en caso de recuento de linfocitos T CD4 mayor al 15 %. La vacunación contra la poliomielitis se debe llevar a cabo con la IPV.

¿Qué vacunas están contraindicadas en los niños afectados de inmunodeficiencia congénita?

R: Como norma general, están contraindicadas todas las vacunas de microorganismos vivos, tanto bacterianas como virales.

¿Qué vacunas no se pueden administrar en los niños previamente sanos que reciben tratamiento sistémico esteroideo a dosis bajas (menos de 2 miligramos/kg/día) durante un tiempo inferior a dos semanas, así como aquellos que reciben esteroides tópicos en forma de pomadas o aerosol?

R: Estos niños pueden recibir todo tipo de vacunas, tanto inactivadas como vacunas vivas atenuadas, ya que se considera que a estas dosis y en estas condiciones no se produce inmunodepresión, por lo que su calendario vacunal no debe modificarse en ningún sentido.

¿Cuánto tiempo después del trasplante de médula ósea se pueden indicar las vacunas de virus vivos?

R: Luego de los dos años siguientes al trasplante.

VACUNA BCG

¿Es eficaz la vacunación con BCG en los niños?

R: La vacunación es altamente eficaz, especialmente en prevenir las formas graves de la enfermedad, como la infección diseminada y la meningitis. En estos casos, la eficacia es superior al 70 %. No obstante, no evita la infección primaria por TBC.

¿Cuál es el esquema de vacunación?

R: Se recomienda una única dosis al nacimiento o en la primera ocasión que sea posible. No son necesarias dosis de refuerzo y la revacunación no está recomendada, incluso en individuos con tuberculina o IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay*) negativos.

¿El bajo peso al nacimiento constituye una contraindicación para la vacuna BCG?

R: En sentido estricto no lo constituye, sin embargo, el bajo peso al nacimiento se asocia con frecuencia a patologías severas que sí pueden desaconsejarla. La recomendación difundida es no vacunar a los niños con peso menor de 2.000 gramos.

¿La vacuna BCG puede asociarse a otras vacunas?

R: Aunque la pauta habitual contempla la vacunación con BCG de manera aislada, otras vacunas pueden aplicarse ese mismo día, siempre y cuando el lugar de administración sea diferente. Además, debe recordarse que las vacunas que se apliquen en los meses siguientes no deben administrarse en el mismo brazo donde fue puesta la BCG.

¿Existe riesgo para el feto al vacunar a una embarazada con BCG?

R: No es recomendado y se aconseja vacunar después del parto si es necesario.

¿Está contraindicada la lactancia materna en una madre recientemente vacunada con BCG?

R: No.

¿Cuándo está contraindicada la BCG?

R: Está contraindicada en las siguientes circunstancias:

- Enfermedades con compromiso grave del estado general.
- Niños con afecciones generalizadas de la piel.
- Enfermedades infecciosas, especialmente sarampión y varicela.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Procesos oncológicos.
- Tratamientos prolongados con esteroides o drogas inmunodepresoras (≥ 1 mes).
- Angiopatías o hemopatías graves.
- Personas con derivado proteico purificado de tuberculina (PPD, por su sigla en inglés) positivo o enfermedad tuberculosa.

¿Cómo evoluciona la lesión en la piel luego de la vacuna BCG?

R: Una pápula de aspecto puntiagudo, similar a una cáscara de naranja, surge en el momento de la vacunación y desaparece rápidamente. A la segunda semana emerge un nódulo eritematoso que llega a su máximo tamaño (10 mm) a la cuarta semana, cuando aparece una costra que se desprende, dejando una úlcera. Ésta puede supurar hasta dos a tres meses, al cabo de los cuales queda una cicatriz plana y blanquecina, ligeramente deprimida, de 4 a 7 mm de diámetro. Entre el 10 % al 20 % de los vacunados no presentan esta cicatriz vacunal.

¿Qué hacer si no hay cicatriz?

R: No se debe revacunar.

¿Cuáles son los eventos clínicos adversos posteriores a la aplicación de la vacuna BCG?

R: Puede presentarse linfadenitis en menos del 1 % de los vacunados, usualmente en el curso de las siguientes semanas o a los seis meses siguientes a la vacunación, siendo más frecuente cuando se administra por vía subcutánea (la indicación es la vía intradérmica).

VACUNA HEPATITIS B

¿Qué contraindicaciones o efectos adversos tiene la vacuna contra la hepatitis B?

R: Es una vacuna muy segura y bien tolerada. La mayoría de los niños no presenta efectos adversos. Puede causar dolor y enrojecimiento leves y transitorios (primeras 48 a 72 horas) en el lugar de la inyección que mejoran al aplicar una compresa húmeda y fría. Rara vez produce fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular que mejoran con analgésicos y son transitorios. No se han descrito hasta el momento reacciones alérgicas graves asociadas a esta vacuna.

¿Puede aplicarse simultáneamente la vacuna contra el VHB junto con las vacunas DTP, OPV/IPV y Hib?

R: Sí. En el mercado existe la vacuna quintuple, que incluye DTPa, Hib y VHB. También está disponible la vacuna séxtuple, que contiene DTPa, Hib, IPV y VHB. Hoy la mayoría de los países las han incluido en su esquema vacunal obligatorio e incluso es preferible administrarlas simultáneamente con el fin de disminuir el número de visitas médicas precisadas para completar la vacunación.

¿Se puede vacunar a embarazadas o a mujeres en períodos de lactancia?

R: Sí.

¿Por qué algunos pacientes no logran anticuerpos protectores finalizado el esquema? ¿En tal caso qué se debería hacer?

R: Generalmente puede suceder en los pacientes inmunodeprimidos o hemodializados, o bien en los no respondedores. Se debe considerar la revacunación con una o más dosis adicionales. Si no responden después de un total de seis dosis, no hay ninguna razón conocida que justifique continuar con la revacunación.

¿Un sujeto que ha recibido dos dosis de la vacuna contra el virus de la hepatitis B y no la tercera más de seis meses después requiere cumplir con el esquema de tres dosis?

R: Sí. Se debe cumplir con la aplicación de la tercera dosis independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis.

¿En un recién nacido con madre HBsAg +, la aplicación concomitante de vacuna contra la hepatitis B y la inmunoglobulina específica (IGHB) disminuye el riesgo de infección? ¿En cuánto?

R: Sí. La aplicación concomitante de inmunoglobulina específica contra la hepatitis B tiene una eficacia de entre el 80 % al 95 %, dependiendo de la carga viral materna, lo que disminuye el riesgo de contagio en un 97 %.

¿Debería vacunarme contra la hepatitis B si tengo una infección crónica por el VHB o me he recuperado de una infección anterior?

R: Las personas que tienen una infección actual o se han recuperado de una infección anterior no reciben ningún beneficio de la serie de vacunas contra el VHB, aunque no existe ningún riesgo al recibirla.

VACUNA ROTAVIRUS

¿Se puede colocar la vacuna en los niños que convivan con pacientes inmunodeprimidos?

R: Ambas vacunas orales de virus vivos atenuados contra el rotavirus están contraindicadas en las personas inmunodeprimidas. Sin embargo, sí se pueden administrar a lactantes que convivan en el mismo domicilio, extremando las medidas higiénicas y de lavado de manos y evitando que el paciente inmunodeprimido tenga contacto con las heces o los pañales del niño vacunado en la semana siguiente a la vacunación, sobre todo tras la primera dosis. El rotavirus se elimina por las heces del niño vacunado durante una a dos semanas. La excreción es más alta en la primera semana y cede a partir de la tercera semana. En general, es también mayor tras la primera dosis de vacuna que tras las dosis ulteriores.

¿Qué pasa si el lactante regurgita o vomita la dosis de la vacuna inmediatamente después de recibirla?

R: No es necesario repetir la dosis aunque el paciente regurgitara o vomitara durante la administración o después de ella.

¿La vacuna contra el rotavirus evitará que el lactante se enferme y tenga diarrea por rotavirus?

R: No. Sin embargo, se estima que ocho de cada diez lactantes que reciben la vacuna estarán protegidos de los cuadros graves causados por el rotavirus.

VACUNA DTP

¿Cuándo se administra la vacuna DTPw/DTPa?

R: Se recomienda que los niños reciban cinco dosis de la vacuna DTP con el correspondiente esquema a los dos, cuatro y seis meses para las tres primeras dosis. Luego un primer refuerzo a los quince y dieciocho meses y un segundo refuerzo a los cuatro a seis años. La vacuna DTPw está indicada solo en los niños menores de siete años.

Una vez completada la vacunación inicial, se recomienda una dosis de recuerdo de difteria, tétanos y tosferina acelular de baja carga antigénica (dTpa) cada diez años para mantener una buena protección en la edad adulta.

¿Quién debe vacunarse contra DTP?

R: En principio y, salvo contraindicación médica, todos los niños deberán ser vacunados. Solo hay que tener ciertas precauciones y advertir al médico o la enfermera en los siguientes casos:

- Si el niño ha tenido alguna vez reacciones alérgicas luego de recibir la vacuna DTP.
- Si en ese momento tiene alguna enfermedad febril importante.
- Si ha tenido convulsiones.
- Si alguno de los padres o hermanos ha tenido o tiene convulsiones.
- Si tiene alguna enfermedad progresiva del sistema nervioso central.

¿Cuáles son las reacciones que pueden presentarse frente a la vacuna DTP?

R: Las principales reacciones pueden ser leves, moderadas y graves:

Reacciones leves:

Suelen aparecer en las primeras horas después de la vacunación y durar uno o dos días.

- Inflamación, dolor y enrojecimiento en la zona de la inyección.
- Fiebre.
- Malestar y pérdida de apetito.

Se recomienda utilizar paracetamol o ibuprofeno para bajar la fiebre y reducir el dolor.

Después de la vacunación, es frecuente que se forme un pequeño nódulo en esa zona, que desaparecerá espontáneamente en las semanas siguientes.

Reacciones moderadas:

Un caso cada 100 a 1.000 dosis administradas:

- Llanto continuo inconsolable de más de tres horas.
- Fiebre mayor de 39 °C.

Un caso cada 1.750 dosis administradas:

- Convulsión, generalmente asociada a la fiebre.
- *Shock*-colapso (palidez, alteración de la conciencia y flacidez).

Consultar con el pediatra si el niño tiene más de 40 °C de temperatura durante más de 48 horas.

Reacciones graves:

Son excepcionales, ocurren muy rara vez:

- Reacciones anafilácticas graves (un caso por cada 100.000 dosis).
- Convulsión prolongada.
- Alteración de la conciencia y coma.

¿Debe contraindicarse o sustituirse la vacuna DTP cuando las dosis previas han provocado fiebre de 39 a 40,5 °C?

R: Solo representa una contraindicación relativa si la fiebre ha sido superior a 40,5 °C. En todos estos casos, está indicada una profilaxis con antitérmicos a partir de las cuatro a ocho horas de la inmunización. Debe advertirse a los familiares de la ausencia de peligro de esta reacción.

¿La administración de la vacuna DTPa está indicada en caso de encefalopatía convulsiva progresiva, dados sus menores efectos secundarios?

R: Hasta el momento no se conoce con exactitud si la vacuna DTPa puede ocasionar los excepcionales efectos graves sobre el sistema nervioso central atribuidos a la vacuna DTPw. Por lo tanto, como medida de precaución, no debe indicarse la DTPa y puede utilizarse, en cambio, DT.

¿La existencia de antecedentes de muerte súbita en familiares o hermanos representa una contraindicación a la vacunación con DTP?

R: No es una contraindicación, puesto que nunca se ha evidenciado un nexo causa-efecto entre vacunación y episodios de muerte súbita.

¿Cuándo aplicar la vacuna de difteria, tétanos y *pertussis* acelular de baja carga antigénica (dTpa)?

R: Está indicada en adolescentes a partir de los once años, con un refuerzo luego de cada diez años.

¿La vacuna contra la tosferina (*pertussis*) protege de la enfermedad grave?

R: Si contrae tosferina después de recibir la vacuna, es menos probable que tenga una infección grave. Por lo general, los accesos de tos no durarán tantos días y las convulsiones y los vómitos después no ocurrirán con tanta frecuencia. Cuando los niños vacunados contraen tosferina, tienen menos episodios de apnea y cianosis.

¿El niño necesita un refuerzo contra la tosferina si ya tuvo la infección?

R: Sí. Enfermarse o vacunarse no brinda protección de por vida. Esto significa que aún puede contraer tosferina y transmitirla a otras personas.

¿Por qué están aumentando los casos notificados de tosferina?

R: Desde principios de la década de los 80 ha habido una tendencia general de aumento de los casos de tosferina. Aunque la tosferina es naturalmente cíclica por naturaleza, con picos de enfermedad cada tres a cinco años, durante las últimas décadas los picos aumentaron y el recuento general de casos aumentó. Hay varias razones que podrían ayudar a explicar el incremento de casos reportado por los CDC, incluyendo:

- Mayor concientización.
- Mejores pruebas diagnósticas.
- Mejores informes.
- Inmunidad menguante.

VACUNA *Haemophilus influenzae* b (Hib)

¿Quién debe vacunarse contra Hib?

R: Todos los niños entre dos meses y cinco años.

¿Por qué es necesario administrar tres dosis en la serie primaria de vacunación si la mayoría de los niños ha alcanzado ya un nivel de anticuerpos protectores con dos dosis?

R: La tercera dosis tiene un efecto de refuerzo importante al aumentar considerablemente los títulos de anticuerpos protectores, lo que propicia un período de protección más prolongado.

¿Cuál es la conducta por seguir si se omite una dosis?

R: La interrupción de la pauta de administración recomendada no obliga a iniciar la serie de nuevo y se debe colocar la dosis omitida cuando sea posible.

¿Qué efectos secundarios tiene la vacuna contra Hib y cuál es la conducta para seguir en caso de aparición de alguno de ellos?

R: La mayoría de los niños no reporta ningún efecto secundario. Si aparecen son leves y transitorios, ocurren en las primeras 24 horas posvacunación y generalmente desaparecen entre las 48 y 72 horas. Entre ellos se describe:

- Dolor local y enrojecimiento en el lugar de la inyección que mejoran con analgésicos y con la aplicación de compresas húmedas y frías.
- Fiebre, generalmente menor de 38,5 °C y superior a 39 °C en menos del 1 % de los vacunados, que mejora con antipiréticos. Es importante mantener al niño bien hidratado.

¿Debe administrarse la vacuna Hib a un niño que haya presentado previamente una enfermedad invasora por Hib?

R: Si el niño es menor de 24 meses, debe ser vacunado una vez superada la fase aguda de la enfermedad, ya que por debajo de esa edad el padecimiento de una enfermedad invasora por Hib no asegura en todos los casos el desarrollo posterior de un adecuado nivel protector de anticuerpos anti-PRP (polirribosil ribitol fosfato).

¿Qué se debe sospechar si un niño sano correctamente vacunado contra Hib presenta una enfermedad invasiva por Hib?

R: El fallo vacunal en un niño sano correctamente vacunado es extraordinariamente raro. Entre las causas a descartar, la más frecuente es la inmunodeficiencia y, entre esta, la deficiencia en la formación de anticuerpos antipolisacáridos.

¿Si un niño de siete años no tiene antecedentes de haber recibido la vacuna Hib estaría indicada una dosis ahora?

R: No se recomienda la vacunación rutinaria contra Hib en los niños sanos de 59 meses o mayores, incluso si no tienen antecedentes de vacunación contra Hib.

¿Cuándo se debe administrar la vacuna Hib a un paciente sometido a una esplenectomía?

R: Cuando se planifica la esplenectomía electiva, la vacunación antineumocócica, antimeningocócica y contra Hib debe preceder a la cirugía al menos dos semanas si es posible. Si las vacunas no se administran antes de la cirugía, deben aplicarse tan pronto como la condición del paciente se estabilice.

¿La infección por Hib puede ser erradicada de una comunidad?

R: Dado que el humano es el único reservorio de la bacteria, la vacunación generalizada disminuye el estado de portador asintomático, lo que induce una inmunidad de grupo en la comunidad. Debido a que las vacunas anti-Hib son muy eficaces y el fallo vacunal muy raro, puede pensarse teóricamente que es posible erradicar la enfermedad invasiva por Hib.

¿Cuánto tiempo después de la inmunización con Hib comienza la protección?

R: Luego de la primera dosis, entre el 40 % al 50 % de los niños tienen anticuerpos protectores; luego de la segunda, un 90 % y luego de la tercera, el 99 %. La protección comienza a partir de la segunda dosis.

¿Cuánto tiempo dura la protección?

R: El refuerzo en el segundo año de vida induce un aumento en la tasa de anticuerpos que sobrepasa en 50 veces la tasa mínima de protección vacunal, lo que asegura protección de larga duración.

VACUNA CONTRA LA POLIOMIELITIS

¿A qué edad se administra la IPV?

R: Los niños deben recibir tres dosis en el primer año de vida, a los dos, cuatro y seis meses, y luego a los dieciocho meses. Adicionalmente, deben recibir una dosis de refuerzo entre los cuatro a seis años de vida que protege al 90 % de las personas correctamente vacunadas.

¿Se puede aplicar la IPV en el embarazo?

R: Si bien esta vacuna no produce problemas en el embarazo, no se recomienda salvo que esté específicamente indicada. En caso de utilizarla, es mejor hacerlo en el segundo o tercer trimestre de gestación.

¿Qué riesgo tiene la IPV?

R: Como efecto secundario puede aparecer dolor en el lugar de la inyección. Es recomendable no utilizarla en los pacientes con historia de alergia a la neomicina o estreptomina, antibióticos presentes en la composición de la vacuna.

¿Dónde sigue existiendo el poliovirus circulante en la actualidad?

R: La enfermedad es endémica en cuatro países del mundo: Nigeria, India, Afganistán y Pakistán, aunque se registran casos esporádicos en otros países de África y Asia. La poliomielitis se puede propagar desde estos países hacia los países vecinos y a otras regiones. Hay que recordar que mientras haya poliomielitis en algún lugar, los niños de todo el mundo estarán amenazados. La enfermedad no respeta las fronteras ni las clases sociales.

¿Existe otra vacuna contra la poliomielitis administrada por vía oral distinta a la OPV?

R: La nueva vacuna oral contra la poliomielitis tipo 2 (nOPV2) es una versión modificada de la OPV monovalente de tipo 2 existente (mOPV2). Los ensayos clínicos han demostrado que proporciona una protección comparable contra el poliovirus, mientras que es más estable genéticamente y tiene menos probabilidades de causar parálisis.

VACUNA NEUMOCOCO

¿Qué tipos de vacunas existen contra el neumococo?

R: Hay dos tipos de vacunas contra el neumococo: las que contienen los polisacáridos puros y las que contienen los polisacáridos capsulares conjugados a un transportador (*carrier*) proteico.

Las vacunas que contienen polisacáridos puros o polisacáridos capsulares simples (PPSV23) son antígenos T-independientes, por lo que no inducen memoria inmunológica ni respuestas secundarias de anticuerpos, además de ser poco inmunógenas por debajo de los dos años. Por otra parte, la administración repetida de estas vacunas induce un título menor de anticuerpos (tolerancia) en cada nueva administración.

¿Cuáles son las vacunas conjugadas contra el neumococo?

R: Las vacunas conjugadas contienen antígenos T-dependientes, inducen memoria inmunológica y dan lugar a respuestas secundarias de anticuerpos que son mucho más rápidas y tienen títulos mucho más elevados y mayor avidéz y afinidad por el antígeno. Además, son inmunógenas desde los primeros meses de vida y generan inmunidad en las mucosas, disminuyendo el estado de portador nasofaríngeo.

Disponemos en la actualidad de dos vacunas: una que protege frente a diez serotipos (decaivalente) y otra que lo hace frente a trece serotipos (tridecaivalente). Son eficaces en niños menores de dos años y se pueden administrar a partir de los dos meses de vida.

¿Son eficaces estas vacunas?

R: Después de una tercera dosis o de la dosis de refuerzo, los niveles de todos los serotipos, incluidos el 6B y 23F, superan varias veces los niveles protectores. La disminución de las tasas de incidencia ha ocurrido en todas las formas de enfermedad neumocócica invasiva (ENI): empiema (81 %), neumonía bacteriémica (79 %), meningitis (62 %) y mastoiditis. La disminución de ENI causada por los serotipos contenidos en la PCV13 ha sido del 93 %, siendo particularmente marcada en el serotipo 1 (95 %), en el 19A (98 %) y en el 7F (91 %).

La PCV13 disminuye la incidencia de neumonía en los niños vacunados entre un 25 % y más de un 50 % y reduce las hospitalizaciones por neumonía, no solo en los niños vacunados sino también en los no vacunados y en los adultos de todas las edades, lo que demuestra inmunidad de rebaño.

Además, el impacto de ambas vacunas frente a la otitis media aguda (OMA) en la comunidad ha sido muy superior a la esperada según los ensayos de eficacia, teniendo en cuenta que el neumococo era el responsable de alrededor de un tercio de las OMA.

¿Por qué a la vacuna decaivalente se le llama vacuna dual?

R: Porque cubre al HNT (*Haemophilus influenzae* no tipable).

¿La vacuna estaría indicada en los niños con infección por VIH asintomática?

R: Sí. La vacuna debe ser administrada en todos los niños con infección por VIH, independientemente de su estadio evolutivo o de enfermedad.

¿En qué momento debe realizarse la vacunación en situaciones de esplenectomía selectiva?

R: La vacuna debe ser administrada dos a tres semanas antes de la cirugía.

¿Cuál vacuna antineumocócica conviene aplicar en los niños con patologías crónicas?

R: Los niños con patologías crónicas tienen un riesgo elevado de padecer enfermedad neumocócica invasora (ENI) y no invasora (neumonía y OMA), por lo que se recomienda la vacunación contra el neumococo utilizando esquemas mixtos que incluyan la PCV13 y la PPSV23 separadas por ocho semanas.

Los pacientes con enfermedades crónicas inmunocompetentes, como los niños con síndrome de Down, implante coclear, diabetes, etc. deben recibir una dosis de PPSV23 a partir de los dos años sin refuerzos posteriores. Aquellos que tengan inmunosupresión secundaria a asplenia, tratamiento con quimioterapia, VIH o inmunodeficiencias deben recibir una dosis de refuerzo de PPSV23 cinco años después de la primera dosis.

¿Si un paciente ha recibido confirmación de laboratorio para neumonía neumocócica, necesita vacunarse con PCV13 o PPSV23?

R: Sí. Existen más de 90 serotipos conocidos de neumococo (la PPSV23 contiene 23 serotipos y la PCV13, trece serotipos). La infección por un serotipo no necesariamente produce inmunidad a otros serotipos, por lo que los pacientes deben ser vacunados incluso si han tenido uno o más episodios de enfermedad invasiva por neumococo.

¿Por qué es importante administrar la vacuna PCV13 antes que la PPSV23?

R: La vacuna PCV13 proporciona inmunidad de mayor calidad con una mayor persistencia de protección contra los serotipos cubiertos por la vacuna. El beneficio clave de la vacuna PPSV23 es la extensión de la protección a los once serotipos adicionales.

VACUNA MENINGOCOCO

¿Qué tipo de vacunas conjugadas están disponibles en el mercado y a qué edades están indicadas?

R: Vacuna conjugada contra el meningococo C (MenC): primera dosis a los dos meses, segunda entre los cuatro y seis meses y la tercera entre los doce y quince meses.

Vacuna conjugada tetravalente contra el meningococo ACWY, antimeningocócica A, C, W, Y conjugada con CRM₁₉₇, oligosacárido A: 10 µg; oligosacárido C, W, Y: 5 µg c/u; fosfato de Al conjugado CRM₁₉₇ (proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*) (MCV4-CRM, Menveo): indicada a partir de los dos meses de vida, pero puede colocarse a partir de las seis semanas. Antimeningocócica con polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, W, Y de *N. meningitidis* conjugados en forma individual con la proteína del toxoide diftérico (MCV4-TD); polisacárido Nm A, C, W, Y: 4 µg c/u; conjugado toxoide diftérico: 48 µg (Menactra): indicada a partir de los nueve meses. Antimeningocócica con polisacárido de *Neisseria meningitidis* del grupo A, C, W, Y: 5 µg c/u (MCV4-TT); conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora 44 µg (Nimenrix): se puede utilizar a partir de las seis semanas de vida.

Meningococo B: proteínas recombinantes de fusión de *Neisseria meningitidis* (Nm) del grupo B (NHBA/NadA/fHbp): 50 µgr; vesículas de la membrana externa (OMV) de Nm: 25 µgr (Bexsero): el esquema puede ser iniciado a partir de los dos meses de vida.

¿Cuáles son sus indicaciones?

R:

- Brotes.
- Viajeros a zonas endémicas/hiperendémicas.
- Niños, adolescentes o adultos alojados en instituciones semicerradas.
- Poblaciones con mayor riesgo.
- Asplenia funcional o quirúrgica (incluye linfoma).
- Déficits de factores terminales del complemento.
- Niños con infección por VIH.
- Personal de salud o de laboratorio que manipule muestras bacteriológicas.

¿Cuándo debe realizarse la vacunación y al cabo de cuánto tiempo inicia la protección posvacunal?

R: Debe realizarse lo antes posible, sobre todo si hay detección de algún caso. Los anticuerpos protectores aparecen de cinco a siete días después de la vacunación.

¿Es necesario guardar un intervalo determinado entre la aplicación de gammaglobulinas IV y la vacuna conjugada frente al meningococo C?

R: No hay que guardar intervalo alguno con la administración de inmunoglobulinas.

VACUNA TRIPLE VIRAL (SRP/MMR)

¿Cuándo se coloca la vacuna MMR?

R: Los niños deben vacunarse con una primera dosis a los doce a quince meses y una segunda dosis entre los cuatro a seis años. La segunda dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV/MMRV).

¿Quiénes no pueden recibir la vacuna triple viral?

R: Los niños con alguna alteración del sistema inmune no deben ser vacunados, por ejemplo:

- Niños con una inmunodeficiencia congénita.
- Niños en tratamiento con corticoides a dosis altas y de más de dos semanas de duración.
- Niños con cualquier tipo de tumor, leucemia o linfoma.
- Niños en tratamiento con quimioterapia.
- Los niños con VIH pueden recibir esta vacuna si su médico lo considera indicado.
- La vacuna triple vírica contiene sorbitol, por lo que debe evitarse en los pacientes con intolerancia a la fructosa.
- En las embarazadas, es mejor aplazar la vacunación hasta después del parto.

Se deberá alertar al médico o a la enfermera antes de la vacunación si el niño tiene o ha tenido alguno de los siguientes problemas:

- Cuadros de anafilaxia al huevo o a la neomicina.
- Reacciones severas a dosis previas de la vacuna triple vírica.
- Una enfermedad febril en el momento de la vacunación.
- Convulsiones.
- Si sus padres o alguno de sus hermanos han tenido convulsiones.
- Recepción de inmunoglobulinas u otros productos hemoderivados en los últimos meses.

¿Cuáles son los riesgos de la vacuna triple viral?

R: Problemas leves asociados a la vacuna:

Poco después de la vacunación puede aparecer una reacción local con inflamación y dolor secundarios a la inyección intramuscular.

A las dos semanas de la primera dosis puede aparecer un cuadro leve semejante a sarampión, con fiebre que dura uno o dos días, erupción cutánea, inflamación de los pequeños ganglios del cuello, inflamación leve de las parótidas y, rara vez, convulsiones asociadas a la fiebre.

A las tres semanas de la primera dosis puede aparecer dolor e inflamación de una o más articulaciones que puede durar hasta tres días. Estas complicaciones son secundarias al componente de la rubéola que lleva la vacuna y ocurren con más frecuencia en las mujeres jóvenes recién vacunadas (40 casos por cada 100 dosis de vacuna) que en los niños (un caso por cada 100 dosis de vacuna).

Problemas graves asociados a la vacuna:

Son excepcionales. No obstante, hay que vigilar en caso de:

- Reacción alérgica grave.
- Disminución del número de plaquetas, pudiendo aparecer problemas de sangrado por alteración de la coagulación. Esta reacción es siempre transitoria y los niveles se restablecen en poco tiempo.
- Convulsiones prolongadas, alteración del nivel de conciencia y coma.

Todas las reacciones secundarias mencionadas son menos frecuentes y severas después de la segunda dosis.

¿Se puede vacunar contra la rubéola o con la triple viral a un niño cuya madre está embarazada?

R: Sí. La vacunación de niños cuya madre u otro contacto domiciliario esté en embarazo no implica ningún riesgo.

¿Un niño con tuberculosis puede recibir la vacuna triple viral?

R: Sí. Aunque el sarampión natural puede exacerbar la tuberculosis, no ocurre lo mismo con la vacuna. En caso de hacer una prueba de tuberculina, ésta debe realizarse el mismo día de la vacuna o debe posponerse desde cuatro a seis semanas debido a que la vacuna puede disminuir o suprimir la reactividad tuberculínica de forma transitoria.

¿Se puede administrar la vacuna triple viral a un niño que conviva o tenga contacto con una persona afecta de una inmunodeficiencia o sometida a tratamiento inmunosupresor?

R: Sí. Las personas vacunadas no transmiten ninguno de los virus atenuados contenidos en la vacuna. Debido a que las personas con deficiencias inmunitarias no pueden recibir la vacuna, es conveniente inmunizar a sus contactos cercanos susceptibles con el fin de reducir su riesgo de exposición a los virus naturales, especialmente al de sarampión.

En el caso de un niño de cuatro años a quien se le ha administrado la segunda dosis de vacuna triple viral a los dieciséis días de haber aplicado una dosis de la vacuna contra la varicela, ¿se puede dar por válida esta segunda dosis de triple viral?

R: No. Se espera una menor respuesta inmune a la vacuna administrada en segundo lugar (la triple viral en este caso) cuando se administra antes del intervalo mínimo de 28 días entre dos vacunas de virus vivos.

¿Qué tan efectiva es la vacuna MMR?

R: La vacuna es muy eficaz. Después de dos dosis:

Alrededor del 99 % de las personas tendrá protección contra el sarampión y la rubéola.

Alrededor del 88 % de las personas tendrá protección contra las paperas.

Las personas inmunizadas contra las paperas que aún contraen la infección tienen menos probabilidades de tener complicaciones graves o de ser hospitalizadas.

VACUNA VARICELA

¿Cuál es la edad más adecuada para la vacunación contra la varicela?

R: A partir de los doce meses de vida, con una segunda dosis entre los dos y tres años.

¿Es necesario realizar serología posvacunal para determinar la respuesta de anticuerpos tras la vacunación contra la varicela?

R: En los pacientes inmunodeprimidos, el control serológico posvacunal es conveniente para determinar si es necesario administrar otra dosis a los no respondedores.

¿Cuánto tiempo transcurre antes de que aparezca la respuesta inmune específica tras la vacunación contra la varicela?

R: La inmunidad aparece a las dos a tres semanas de la vacunación. A partir de este momento, el niño ya estará protegido.

¿La vacuna contra la varicela disminuirá el riesgo de herpes zóster?

R: La experiencia existente con esta vacuna demuestra que la incidencia de herpes zóster en los vacunados es menor que la que se observa en los individuos no vacunados tras el padecimiento de la varicela natural, por lo que puede considerarse que el efecto a largo plazo de la vacunación disminuye la incidencia del herpes zóster.

¿Qué tan eficaz es la vacuna contra la varicela?

R: Se ha demostrado que nueve de cada diez niños vacunados con una sola dosis desarrollan inmunidad contra la varicela. Se recomiendan dos dosis, ya que dan una respuesta inmune incluso mejor.

VACUNA GRIPE/INFLUENZA

¿La vacuna contra la gripe está indicada en todos los niños?

R: Está indicada en aquellos niños que tengan riesgo de padecer complicaciones o en quienes la enfermedad pueda comportarse más agresivamente, como en el caso de los menores de dos años o de aquellos con alguna enfermedad subyacente.

La recomendación de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios en contacto con población pediátrica es especialmente importante.

¿La vacuna está contraindicada en los menores de seis meses?

R: Aunque no constituye una contraindicación en sentido estricto, no se debe vacunar a los menores de seis meses debido a que la eficacia no está demostrada.

¿La vacuna antigripal está contraindicada en los niños con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré?

R: No. La vigilancia intensiva no ha demostrado su contraindicación.

¿Son necesarias dos dosis de vacuna antigripal en todos los niños?

R: Solamente en los menores de nueve años y en caso de no haber recibido la vacuna previamente.

¿La vacuna antigripal puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas?

R: Sí, especialmente con la vacuna antineumocócica, dada la similitud de indicaciones. Es pertinente recordar que deben ser aplicadas en lugares anatómicos diferentes.

¿Al cabo de cuánto tiempo es efectiva la vacunación?

R: Es efectiva aproximadamente dos semanas luego de la vacunación y persiste cerca de un año. El nivel más alto de protección se alcanza entre la cuarta y la sexta semana después de la vacunación.

¿La vacunación puede provocar gripe?

R: La vacuna no puede causar gripe, ya que solamente contiene partículas de virus inactivos no infecciosos. Es muy segura y provoca muy pocas reacciones secundarias.

¿Por qué se tiene que vacunar cada año?

R: Los virus de la gripe cambian año tras año de dos formas. Una de ellas se denomina variación antigénica menor, en la que pequeños cambios o mutaciones en los genes de los virus de la influenza pueden dar lugar a cambios en las proteínas de superficie del virus: HA (hemaglutinina) y NA (neuraminidasa). Las proteínas de superficie HA y NA de los virus de la influenza son los antígenos reconocidos por el sistema inmunitario, siendo capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria, incluida la producción de anticuerpos que detienen la infección.

Los cambios asociados a la variación antigénica ocurren constantemente con el paso del tiempo a medida que el virus se reproduce. La mayoría de las vacunas contra la influenza está diseñada para atacar a los antígenos, es decir, las proteínas de superficie de HA del virus de la influenza.

La variación antigénica, por lo tanto, es la principal razón por la que las personas pueden contraer el virus de la influenza más de una vez y el motivo por el que la composición de la vacuna contra la influenza debe ser revisada y actualizada todos los años para mantener una correspondencia con los virus en constante cambio.

El otro tipo de cambio se llama variación antigénica mayor y consiste en un cambio abrupto en el virus de influenza A, que da lugar a una nueva HA o a nuevas proteínas de HA y NA en los virus de la influenza que infectan a los seres humanos. La variación antigénica mayor puede dar lugar a un nuevo subtipo de influenza A en seres humanos. Los virus de influenza A sufren variaciones antigénicas menores y variaciones antigénicas mayores. Son, además, los únicos virus de la influenza que causan pandemias, mientras que los virus de la influenza B únicamente cambian mediante un proceso más gradual de variación antigénica. Es importante, entonces, recibir cada año una vacuna actualizada con una nueva formulación que contenga las tres cepas de virus circulantes. Estas tres cepas se seleccionan según las recomendaciones de la OMS y los CDC.

¿La vacuna está indicada en las embarazadas?

R: Sí, en el segundo o tercer trimestre previo al comienzo de la circulación del virus.

VACUNA HEPATITIS A

¿La vacuna contra la hepatitis A es segura?

R: Sí. Se trata de una vacuna inactivada, por lo que su potencial infeccioso es nulo. La reactogenicidad local y general es escasa y de carácter leve y transitorio. Su perfil de seguridad es muy elevado.

¿La vacunación es útil en epidemias comunitarias de hepatitis A?

R: Sí. Diversos estudios han demostrado que la vacunación de susceptibles permite el control de brotes epidémicos ocurridos en comunidades.

La administración de gammaglobulina en los contactos íntimos de pacientes con hepatitis A susceptibles es una medida de profilaxis pasiva eficaz, ¿por qué se recomienda asociar la vacuna contra la hepatitis A en estos casos?

R: La gammaglobulina por vía intramuscular a dosis de 0,02 mL/kg previene el contagio del VHA rápidamente y durante unas pocas semanas. La vacunación asociada dentro de las dos semanas posteriores a la exposición permite lograr una inmunidad duradera que se pone en marcha de manera más lenta, por lo que ambas medidas de profilaxis son complementarias y eficaces.

¿La hepatitis A podría ser erradicada con programas eficaces de vacunación universal?

R: Sí, dado que el hombre es el único huésped natural del VHA.

¿Qué se debe hacer para proteger a los viajeros internacionales menores de seis meses y a otros viajeros que no puedan recibir la vacuna contra la hepatitis A?

R: Los lactantes viajeros menores de seis meses deben recibir inmunoglobulina antes de viajar a países de elevada endemicidad. Sin embargo, en los lactantes entre seis a once meses, se recomienda una dosis de vacuna que no cuenta para la serie de dos dosis contra la hepatitis A, la que se deberá iniciar a los doce meses de vida.

VACUNA VPH

¿Cuál es la edad apropiada para recibir la vacuna?

R: El momento óptimo para iniciar la vacunación es antes del debut sexual. La población diana es constituida por preadolescentes y adolescentes, con los once años como la edad óptima para la vacunación. Se trata de vacunas inactivadas que contienen proteínas estructurales L1 (VLPs) no infecciosas obtenidas por técnicas de recombinación genética.

¿Son vacunas seguras?

R: Estas vacunas, tanto en los ensayos clínicos como en el seguimiento poscomercialización con más de 300 millones de dosis administradas en el mundo, han demostrado ser seguras, con un balance de riesgo/beneficio muy favorable. En junio de 2017, la OMS, a través del Global Advisory Committee on Vaccine Safety, reafirmó una vez más su adecuado perfil de seguridad tras revisar todos los datos existentes y constató que los efectos adversos más frecuentes son la reactogenicidad local y el dolor muscular generalizado, asimismo confirmó que no hay relación con el síndrome de Guillain-Barré, la taquicardia paroxística, el dolor crónico o el tromboembolismo.

Se han comunicado algunas reacciones alérgicas en los pacientes sensibilizados a alguno de los componentes y se ha evidenciado un incremento de síncope tras la administración de vacunas en adolescentes y jóvenes, atribuibles a reacciones vagales, que suelen ser frecuentes en este grupo etario.

¿Existe alguna prueba de que la vacuna reduzca la incidencia de cáncer de cuello uterino?

R: Sí. Después de más de diez años de uso y más de 270 millones de dosis administradas, hay amplias pruebas que sustentan que la vacunación contra el VPH es muy eficaz previniendo las infecciones crónicas que pueden conducir al cáncer de cuello uterino. Los signos inmediatos de este efecto son las reducciones en el número de mujeres con lesiones cervicales y también la caída dramática en el número de hombres y mujeres con verrugas genitales.

VACUNA CÓLERA

¿La vacuna inactivada anticolérica Pasteur puede aplicarse el mismo día que la vacuna contra la fiebre amarilla en un niño que va a viajar a un país con endemia amarílica?

R: No. Debe respetarse un intervalo de tres semanas, ya que la vacuna de virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla pierde su poder inmunógeno.

¿Puede iniciarse la quimioprofilaxis antipalúdica el mismo día que se vacuna un niño con la vacuna anticolérica inactivada?

R: No. La quimioprofilaxis se deberá iniciar una semana después de la vacunación.

¿Podemos vacunar a un niño menor de un año con la vacuna anticolérica inactivada Pasteur?

R: No. Está contraindicada en los menores de doce meses.

¿Cuál es el porcentaje de eficacia de la vacuna anticolérica inactivada?

R: Del 50 %, además, su protección dura menos de un año.

VACUNA FIEBRE AMARILLA

¿La vacunación contra la fiebre amarilla debe asentarse en algún documento oficial de certificación?

R: Sí, en el Certificado Internacional de Vacunación, que solo puede ser expedido por los servicios de sanidad acreditados por la OMS.

¿La vacunación contra la fiebre amarilla está contraindicada si el niño toma quimioprofilaxis con cloroquina?

R: No está contraindicada, pues este fármaco no impide la buena eficacia vacunal.

¿Qué tiempo de duración tienen los títulos seroprotectores de anticuerpos en la vacunación contra la fiebre amarilla?

R: La indicación es una dosis única de 0,5 mL a partir de los doce meses de edad. Se espera que la duración de la protección tras la administración sea de al menos diez años y recientemente se ha estipulado que puede durar toda la vida. La revacunación con una dosis de 0,5 mL puede ser necesaria en algunos individuos que tenían una respuesta inmune insuficiente después de la vacunación primaria o en función de las recomendaciones oficiales de las autoridades sanitarias locales como condición para ingresar a algunos países.

¿Quién debe vacunarse?

R: Todos los residentes y viajeros a zonas endémicas de Asia, África y América del Sur.

¿Cuánto tiempo se necesita para que la protección de la vacuna sea eficaz?

R: Por lo menos diez días antes de viajar.

¿Es posible vacunar a las embarazadas?

R: Como es una vacuna a virus vivos atenuados, su uso se recomienda después del parto.

INMUNOGLOBULINAS

¿Está indicada la administración de gammaglobulina en un neonato cuya madre padezca de sarampión?

R: La administración de gammaglobulina polivalente es obligatoria en este neonato. A partir de los seis meses, puede asociarse la administración precoz de la vacuna antisarampionosa, aunque una dosis de la vacuna contra el sarampión administrada entre los seis y los once meses de vida no debe contarse como parte de la serie estándar de dos dosis para SPR/MMR.

¿Cuáles son las indicaciones fundamentales para administrar la gammaglobulina profiláctica contra la varicela-zóster?

R: Está indicada en aquel neonato cuya madre padeció varicela cinco días antes del parto o dos días después y tras el contacto íntimo con un enfermo de varicela en aquellos niños especialmente susceptibles de padecer formas graves de presentación, como los niños con infección por VIH o con inmunodeficiencias primarias o secundarias (niños oncológicos o en tratamientos con corticoides o quimioterapia).

ANAFILAXIA

¿La reacción anafiláctica es frecuente en los niños tras la administración de vacunas o inmunoglobulinas?

R: La anafilaxia es excepcional, estimándose en un caso por cada 200.000 inmunizaciones. Incluso en los casos de anafilaxia, los casos mortales son extremadamente raros.

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Vaccine Recommendations and Guidelines [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine-specific recommendations; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis frequently asked questions; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu). This flu season [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Frequently asked influenza (flu) questions: 2020-2021 season; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Information Statements (VISs) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. MMR (Measles, Mumps, & Rubella) VIS; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mmr.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Information Statements (VISs) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. What's new with VISs; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/what-is-new.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety. Safety information by vaccine [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Questions about HPV vaccine safety; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis. Hepatitis A [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A questions and answers for health professionals; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hav/havfaq.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis. Hepatitis B information [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B questions and answers for the public; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/bfaq.htm>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021. Capítulo 17 - Vacunación en niños con enfermedades crónicas; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17>

Global Polio Eradication Vaccine. nOPV2 frequently asked questions (FAQ) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020; [Consultado el 16 de junio del 2021]. 6p. Disponible en: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2020/07/nOPV2-FAQs-REVISED-202007.pdf>

Hepatitis B Foundation. Prevention and diagnosis. Vaccine for hepatitis B [Internet]. Doylestown (PA): Hepatitis B Foundation. Commonly asked questions; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/vaccination/commonly-asked-questions/>

Immunization Action Coalition. Ask the experts [Internet]. Saint Paul (MN): Immunization Action Coalition. Haemophilus influenzae type b (Hib); [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: https://www.immunize.org/askexperts/experts_hib.asp

Immunization Action Coalition. Ask the experts [Internet]. Saint Paul (MN): Immunization Action Coalition. Hepatitis A; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: https://www.immunize.org/askexperts/experts_hepa.asp

Immunization Action Coalition. Pneumococcal vaccines: IAC answers your questions [Internet]. Saint Paul (MN): Immunization Action Coalition; 2015; [Consultado el 16 de junio del 2021]. 3p. Disponible en: <https://www.immunize.org/catg.d/p2015.pdf>

Mejilla A, Li E, Sadowski CA. Human papilloma virus (HPV) vaccination: Questions and answers. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(5):306-315.

National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). Pneumococcal vaccines – Frequently asked questions [Internet]. New South Wales: National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS); 2020; [Consultado el 16 de junio del 2021]. 6p. Disponible en: http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-06/Pneumococcal%20vaccines_FAQs_1%20July%202020_Final_0.pdf

NHS. Health A-Z. Vaccination [Internet]. London: NHS. Chickenpox vaccine overview; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/chickenpox-vaccine/>

NHS. Health A-Z. Vaccination [Internet]. London: NHS. MMR (measles, mumps and rubella) vaccine; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/mmr-vaccine/>

NHS. Health A-Z. Vaccination [Internet]. London: NHS. Rotavirus vaccine; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/rotavirus-vaccine-questions-answers/>

Public Health England. Immunisation against infectious disease [Internet]. London: Department of Health; 2020; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>

Savio E, Celi AP, Pérez Sartori G, et al. Vacunaciones de los adultos, manual práctico. Quito: Asociación Panamericana de Infectología; 2017. 346p.

Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(Supl2):S37-S119. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_actualizacion-sobre-vacunas-recomendaciones-de-2018-84.pdf

Tregnaghi M, Debbag R, Falleiros Arlant LH, et al. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2019;32(4):133-144.

World Health Organization. News [Internet]. Geneva: World Health Organization. Frequently asked questions on Hepatitis B vaccination in China; [Consultado el 16 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/china/news/detail/18-08-2014-frequently-asked-questions-on-hepatitis-b-vaccination-in-china>

World Health Organization. Questions and answers about HPV: Information for professionals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017; [Consultado el 16 de junio del 2021]. 10p. Disponible en: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/356843/QA_HPV_Health-professionals_EN.pdf?ua=1

Palabras claves:

Preguntas y respuestas de vacunas – Inmunización

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

17D/17DD/17DD-204 Vacunas vivas atenuadas producidas de la cepa salvaje del virus Asibi de fiebre amarilla.

ACE2 Enzima convertidora de angiotensina 2.

ACIP Advisory Committee on Immunization Practices (EE. UU.).

ACTG Grupo de Ensayos Clínicos sobre el sida.

ACWY/ACYW Serogrupos de meningococos.

ADE Infección dependiente de anticuerpos.

ADN Ácido desoxirribonucleico.

Ad26 Vector de adenovirus de serotipo 26.

AEFIs Adverse events following immunization.

AH1N1 Influenza virus A subtipo H1N1.

AH2N2 Influenza virus A subtipo H2N2.

AH3N2 Influenza virus A subtipo H3N2.

AIJ Artritis idiopática juvenil.

AINE Antiinflamatorio no esteroideo.

AIRA American Immunization Registry Association (EE. UU.).

AIS Adenocarcinoma *in situ*.

ALAPE Asociación Latinoamericana de Pediatría.

ANCA Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.

ANMAT Administración Nacional de Medicamento, Alimentos y Tecnología Médica.

Anti-CD20 Anticuerpo frente al antígeno CD20.

Anti-HBc Anticuerpo frente al antígeno *core* del virus de la hepatitis B.

Anti-HBe Anticuerpo frente al antígeno *e* del virus de la hepatitis B.

Anti-HBs/Anti-HBsAg Anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Anti-TNF- α Anticuerpo frente al factor de necrosis tumoral alfa.

aP Vacuna *pertussis* acelular.

AR Artritis reumatoide.

ARN Ácido ribonucleico.

ARNm Ácido ribonucleico mensajero.

ART Terapia antirretroviral.

aVDPV Poliovirus derivado de la vacuna tipo ambiguo.

BAAR Bacilos resistentes al alcohol ácido o acidorresistentes.

BCG Vacuna contra la tuberculosis (bacilo de Calmette-Guérin).

bOPV Vacuna de poliomielitis oral bivalente.

CDC Centers for Diseases Control and Prevention (EE. UU.).

CDSS Sistemas de apoyo a la decisión clínica.

CMH Complejo mayor de histocompatibilidad.

CMV Citomegalovirus.

COVAX Fondo de Acceso Global para Vacunas COVID-19.

COVID-19 Enfermedad por coronavirus de 2019.

CPAP Presión positiva continua de las vías respiratorias.

CpG Oligonucleótidos.

CRM Materiales de reacción cruzada.

D Vacuna de difteria tipo infantil.

d Vacuna de difteria tipo adulto.

DENV Virus del dengue.

DT Toxoide diftérico.

DT Vacuna de difteria-tétanos tipo infantil.

dT Vacuna de difteria-tétanos tipo adulto.

DTP Vacuna difteria-tétanos-*pertussis* (tosferina).

DTPa Vacuna difteria-tétanos-*pertussis* acelular.

DTPw Vacuna difteria-tétanos y *pertussis* de células enteras.

EAI Enfermedades reumatológicas de origen autoinmune.

EE. UU. Estados Unidos de América.

EG Edad gestacional.

EHH Episodio de hipotonía-hiporreactividad (o hiporrespuesta).

EIA Ensayo enzimático inmunoabsorbente.

EICH Enfermedad de injerto contra hospedero.

ELISA Enzimoinmunoanálisis de adsorción.

EMA European Medicines Agency (UE).

ENC Enfermedad neurológica crónica.

ENI Enfermedad neumocócica invasiva.

EPV Enfermedades prevenibles por vacunas.

ERC Enfermedad renal crónica.

ESAVI Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización.

ETEC *Escherichia coli* enterotoxigénica.

EV71 Enterovirus 71.

FA Fiebre amarilla.

FAME Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos.

Fc Fracción c de las inmunoglobulinas.

FcRn Receptores Fc neonatales.

FDA Food and Drug Administration (EE. UU.).

fHbp Proteína de unión al factor H.

GAVI Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización.

GEA Gastroenteritis aguda.

GISRS Global Influenza Surveillance and Response System.

GMT Título medio geométrico.

GVAP Plan de Acción Mundial sobre Vacunas de la OMS.

HA Vacuna de la hepatitis A.

HAART Tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

HAF Hemaglutinina filamentosa.

HB Vacuna de la hepatitis B.

HBcAg Antígeno *core* del virus de la hepatitis B.

HBsAg Antígeno *e* del virus de la hepatitis B.

HBsAg Antígeno *s* del virus de la hepatitis B.

Hib *Haemophilus influenzae* tipo b.

HZ Herpes zóster.

ICO Instituto Catalán de Oncología.

ID Intradérmica.

IDP Inmunodeficiencias primarias.

IFN-γ Interferón gamma.

Ig Inmunoglobulina.

IgA Inmunoglobulina A.

IgE Inmunoglobulina E.

IgG Inmunoglobulina G.

IGHB Inmunoglobulina hiperinmune humana contra la hepatitis B.

IGIV Inmunoglobulina humana intravenosa.

IgM Inmunoglobulina M.

IGRA Medición de interferón gamma.

IGT Inmunoglobulina antitetánica.

IIV Vacuna contra la influenza inactivada.

IL Interleucina.

IM Intramuscular.

IMD Enfermedad meningocócica invasiva.

INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Colombia).

IPV Vacuna de poliomielitis inactivada.

IRAG Infección respiratoria aguda grave.

ISR Iniciativa Sarampión y Rubéola.

iTNF- α Bloqueadores de TNF- α .

IV Intravenoso.

ivDPV Poliovirus relacionados a inmunodeficiencia derivados de la vacuna OPV.

JAKi Inhibidores de la quinasa Janus.

J&J Johnson & Johnson.

LAIV4 Vacuna contra la influenza en atomizador nasal con virus vivos atenuados.

LCR Líquido cefalorraquídeo.

LES Lupus eritematoso sistémico.

LNP Nanopartículas lipídicas.

LT CD4+ Linfocitos CD4+.

LT CD8+ Linfocitos T CD8+.

MATS Sistema de Tipificación de Antígenos Meningocócicos.

MCC Vacuna meningocócica conjugada del grupo C.

MD Enfermedad meningocócica.

MEASURE Prueba citométrica de flujo de la expresión del antígeno meningocócico de superficie.

MenA Vacuna meningocócica conjugada del grupo A.

MenACWY Vacuna meningocócica conjugada de los grupos A, C, W y Y.

MenB Vacuna meningocócica conjugada del grupo B.

MenC Vacuna meningocócica conjugada del grupo C.

MERS Síndrome respiratorio de oriente medio.

mg Miligramos.

MHC Complejo mayor de histocompatibilidad.

MHRA Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Reino Unido).

mL Mililitros.

MLST Tipificación multilocus de secuencias.

MMR Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola.

MMRV Vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

MMWR Informe semanal de morbilidad y mortalidad de EE. UU., publicado por los CDC.

mOPV Vacuna de poliomielitis oral monovalente.

MPL Monofosforil lípido A.

MR Vacuna contra sarampión y rubéola.

MTX Metotrexato.

N Número de nacimientos por año.

NA Glicoproteína neuraminidasa.

NadA Adhesina A de *Neisseria*.

NHBA Antígeno de *Neisseria* de unión a heparina.

NIAID National Institute of Allergy and Infectious Diseases (EE. UU.).

NIC Centros Nacionales de Influenza (EE. UU.).

NIC2+ Neoplasia intracervical grado 2 o mayor.

NIH National Institutes of Health (EE. UU.).

NKT Linfocito T asesino natural.

nOPV Vacuna de poliomielitis oral nueva.

NPH Neuralgia postherpética.

NS-1 Proteína no estructural del virus del dengue.

OMA Otitis media aguda.

OMS Organización Mundial de la Salud.

OMV Vesículas de la membrana externa.

ONG Organización no gubernamental.

ONU Organización de las Naciones Unidas.

OPS Organización Panamericana de la Salud.

OPV Vacuna de poliomielitis oral.

opv Oportunidades perdidas en vacunación.

PAI Programa Ampliado de Inmunización.

PAMPs Patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR Reacción en cadena de la polimerasa.

PCV Vacuna neumocócica conjugada.

PCV7 Vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

PCV10 Vacuna neumocócica conjugada decavalente.

PCV13 Vacuna neumocócica conjugada tridecavalente.

PEG Pequeño para la edad gestacional.

PEP Profilaxis posexposición.

PHA Fitohemaglutinina.

PMN Polimorfonucleares.

PNI Programa Nacional de Inmunizaciones.

PPD Derivado proteico purificado.

PPSV23 Vacuna polisacárida 23 valente.

PrEP Profilaxis previa a exposición.

prM Premembrana.

PRP Polirribosil-ribitol-fosfato.

PRP-CRM¹⁹⁷ Vacuna contra *H. influenzae* b conjugada con una mutante no tóxica de difteria. También se presenta con la sigla HbOC.

PRP-OMP Vacuna contra *H. influenzae* b conjugada con proteína de membrana externa de meningococo B.

PRP-T Vacuna contra *H. influenzae* b conjugada con toxoide tetánico.

PRRs Receptores que reconocen patrones.

PTI Púrpura trombopénica inmune.

PV Virus del papiloma.

PVV Personas viviendo con VIH.

QT Quimioterapia.

RA Reacción adversa.

RBD Dominio de unión al receptor.

rEPA Exoproteína recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*.

RIV Vacuna contra la influenza recombinante.

RN Recién nacido.

RNA Ácido ribonucleico.

RNP Recién nacido prematuro.

RNT Recién nacido a término.

RNPT Recién nacido pretérmino.

RNVe Registro nominal de vacunación electrónico.

RR Cociente de riesgo.

RT-PCR Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

RV Rotavirus.

RVH Rotavirus humano.

SARS-CoV-2 Coronavirus tipo 2 que produce el síndrome agudo respiratorio severo.

SC Subcutánea.

SER Sistema reticuloendotelial.

SIG Sistemas de información geográfica.

SII Sistemas de información de inmunización.

SLIPE Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

TCO Costo total de propiedad de sistemas de información.

TCR Receptor de linfocitos T.

Tdap Vacuna difteria-tétanos-*pertussis* acelular tipo adulto.

TIC Tecnologías de la información y la comunicación.

TLR Receptores tipo Toll.

TMI Tasa de mortalidad infantil por 1.000 nacidos vivos.

TNF- α Factor de necrosis tumoral alfa.

TNN Tétanos neonatal.

tOPV Vacuna de poliomielitis oral trivalente.

TPH Trasplante de precursores hematopoyéticos.

TOS Trasplante de órganos sólidos.

TT Toxoide tetánico

UCIN Unidad de cuidados intensivos neonatales.

UCIP Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

UE Unión Europea.

UFP Unidades formadoras de placas.

µg/mL Microgramo por mililitro.

UI Unidades internacionales.

UNICEF Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

VAPP Poliomielitis paralítica asociada a la vacuna.

VDPV Poliovirus derivados de la vacuna.

VE Vigilancia epidemiológica.

VHA Virus de la hepatitis A.

VHB Virus de la hepatitis B.

VPH Virus del papiloma humano.

VIH Virus de la inmunodeficiencia humana.

Vi-PS Vacuna polisacárido Vi.

Vi-TT Vacuna conjugada contra la fiebre tifoidea.

VLP Partícula similar al virus.

VNC Vacuna neumocócica conjugada.

VP Proteína viral.

VPI Vacuna antipoliomielítica inactivada.

VS Vacunación segura.

VSR Virus sincial respiratorio.

VVZ/VZV Virus de la varicela-zóster.

WC Vacuna celular.

Wc3 Cepa de rotavirus bovino.

WGS Secuenciación del genoma completo.

wP Vacunas de células enteras.

YEL-AND Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla.

YEL-AVD Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla.

La Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica SLIPE
agradece a GlaxoSmithKline
Colombia S.A. por su apoyo
para la edición y publicación
de este manual, aclarando que
existe independencia total del
contenido científico.

