



Azitromicina	Lactantes < 6 meses de edad: 10 mg/kg/día, cada 24 horas. Lactantes y niños > 6 meses de edad: 10 mg/kg (dosis máxima: 500 mg), el primer día, seguido de 5 mg/kg/día (dosis máxima: 250 mg), del segundo al quinto día.	Oral
Adolescentes y adultos		
Droga	Dosis	Vía
Eritromicina	2 g/día en 4 tomas.	Oral
Claritromicina	1 g/día en 2 tomas.	Oral
Azitromicina	500 mg en única dosis el primer día; 250 mg en una toma diaria, desde el segundo al quinto día.	Oral

Cuidado de personas expuestas a la difteria. Contactos familiares y otros contactos cercanos

Inmunización

- Los contactos íntimos asintomáticos con esquema de vacunación completo que hubieran recibido la dosis anterior más de 5 años antes deben recibir un refuerzo como DTP/DTPa, dTpa o dT, según la edad.
- Los contactos íntimos asintomáticos que tuvieran esquema incompleto (con menos de 3 dosis de toxoide diftérico) o cuyo estado de inmunización se desconoce, deben recibir una dosis y completar el esquema.

Quimioprofilaxis

Los contactos íntimos, cualquiera sea el estado de inmunización, deben seguir estas pautas:

- Mantenerse bajo vigilancia durante 7 días para detectar cualquier evidencia de la enfermedad.
- Ser sometidos a cultivos para *C. diphtheriae*.
- Recibir profilaxis antimicrobiana con eritromicina por vía oral (40 a 50 mg/kg/día durante siete días, máximo 2 g/día) o una sola dosis de penicilina G benzatínica por vía intramuscular (600.000 U, para los que pesan menos de 30 kg y 1,2 millón de unidades, para los niños mayores y adultos).

Deben obtenerse nuevos cultivos faríngeos de los contactos que se ha probado que son portadores con un lapso de tiempo mínimo de 2 semanas después de haber completado el tratamiento.





Doble bacteriana (dT)

Agente inmunizante

El refuerzo con vacuna doble bacteriana (dT) cada 10 años asegura el control del número anual de casos de tétanos y difteria. La vacuna está compuesta por una asociación de toxoides diftérico y tetánico purificado, y adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio.

Composición y características

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

Conservación

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

Una vez abierto, el frasco multidosis se podrá utilizar por el término de 4 semanas, si se conserva a esa temperatura.

Indicación y edad para la vacunación

Después de la dosis de triple bacteriana acelular a los 11 años, los refuerzos deben realizarse con vacuna dT cada 10 años, durante toda la vida.

En caso de herida tetanigena, si el médico tratante decidiera la conveniencia de vacunación (véanse indicaciones), se debe indicar solo dT.

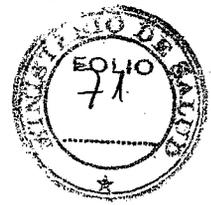
El intervalo mínimo de aplicación entre la vacuna dT y la triple bacteriana acelular es de 4 semanas entre ambas.

Dosis y vía de administración

Esquemas incompletos

- Mayores de 7 años y adultos que no hubieran recibido dosis anteriores de DTP o dT: Deben administrarse dos dosis de vacuna con los componentes anti-*pertussis* y antitetánico, una de las cuales podría ser, según la edad, con dTpa (idealmente, la primera dosis), con un intervalo de 4 a 8 semanas, seguidas por una tercera dosis seis meses más tarde. Seguir con una dosis de dT cada 10 años.
- Embarazadas: Véase apartado correspondiente.

Dosis



Se administrará una dosis de 0,5 ml.

Vía

Se aplica por vía intramuscular.

Lugar de aplicación

Músculo deltoides del brazo.

El frasco debe ser agitado siempre antes de su utilización.

Revacunación

La revacunación debe hacerse cada 10 años, durante toda la vida.

El intervalo mínimo de tiempo entre dosis para aplicar la vacuna dT y la triple bacteriana acelular es de 4 semanas.

Inmunidad

Los títulos de anticuerpos superiores a 0,01 UI/ml de antitoxina luego de la vacunación primaria con 3 dosis de toxoide adsorbido persisten por 5 o más años; después de una dosis de refuerzo, los títulos persisten al menos 10 diez años. **Por esta razón, es indispensable revacunar cada 10 años.**

La vacunación ha demostrado una eficacia superior al 99% en la prevención del tétanos neonatal.

Efectos adversos

Los efectos adversos son leves e infrecuentes.

- **Locales**
 - Eritema.
 - Induración y dolor local.
- **Generales**
 - Fiebre moderada.
 - Malestar.
 -

El toxoide tetánico no suele causar reacciones locales o generales; solo después de repetidas inoculaciones pueden manifestarse reacciones locales o hipersensibilidad de tipo retardado o de tipo Arthus, **por lo cual se recomienda enfáticamente no vacunar más de lo indicado.**

Contraindicaciones

- Reacción alérgica severa (anafilaxia) posterior a una dosis anterior, o a componentes de la vacuna.

Precauciones

- Síndrome de Guillain-Barré menos de 6 semanas después de una dosis de vacuna que contiene el toxoide tetánico.
- Enfermedad aguda moderada o grave, con fiebre.

Las afecciones leves, tales como el resfrío común, no constituyen una contraindicación.





Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar junto con otras vacunas en uso. Deben ser aplicadas en sitios anatómicos diferentes.

Inmunocomprometidos

Los pacientes inmunocomprometidos deben recibir la vacuna, aunque la respuesta podría ser subóptima.

Inmunoprofilaxis

La administración de inmunoglobulinas no afecta la respuesta inmune al toxoide adsorbido, siempre que se apliquen en sitios anatómicos diferentes.

Manejo de herida tetanígena

Debe efectuarse una evaluación del estado inmunitario del accidentado y del tipo de heridas. Estas deben ser limpiadas y desbridadas, para eliminar quirúrgicamente, si fuera necesario, todos los restos necróticos, tejidos desvitalizados y cuerpos extraños.

Las de mayor riesgo de contaminación por *Clostridium tetani* son aquellas contaminadas con suciedad, heces, tierra y/o saliva; las heridas que contienen tejidos desvitalizados; las heridas necróticas o gangrenosas; las heridas por punción, congelamiento, aplastamiento, avulsión, quemaduras, explosión.

Guía para la profilaxis postexposición

Tabla 1: Esquema recomendado según tipo de herida y antecedente de vacunación

Historia de vacunación (Dosis anteriores)	Herida menor y limpia	Cualquier otra herida
Desconocida o < 3 dosis	dT*	dT más Ig antitetánica(IGT)
3 o más dosis y menos de 5 años de la última dosis o 5 años	—	—
3 o más dosis y 6-10 años de la última dosis	—	dT



3 o más dosis y > 10 años de la última dosis	dT	dT
--	----	----

Los pacientes que hubieran recibido menos de 3 dosis de vacuna con toxoide tetánico, o tuvieran infección por VIH o inmunocompromiso grave, o tuvieran antecedentes de vacunación dudosos, o cuya herida fuera juzgada como francamente sucia y contaminada deberán recibir gammaglobulina antitetánica, además de la vacuna doble bacteriana.

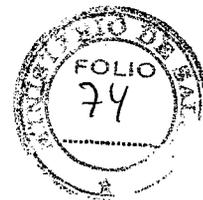
Inmunoglobulina humana antitetánica: si correspondiera, tal como se mencionó en el párrafo anterior, se administrarán 250 U.I. por vía intramuscular. Si hubieran transcurrido más de 24 horas desde el accidente, o se sospechara que la herida tiene realmente un potencial alto de producir tétanos, o frente al caso de adultos cuyo peso sea superior de lo normal, podrá también considerarse la duplicación de la dosis de 500 UI. Algunos autores afirman que la dosis de 500 UI debe preferirse por sobre la de 250 UI (ver Ataro y col.). La dosis no debe ser menor a 5UI/kg. La dosis pediátrica es la misma que para adultos.

Indicación de vacuna antitetánica en el embarazo (dTpa o dT)

- Mujeres embarazadas que nunca recibieron dTpa, a partir de la vigésima semana de gestación, independientemente del estado previo de vacunación antitetánica, había cuenta de la importancia de la protección que otorga el componente anti-*pertussis*.
- En el manejo de heridas de las embarazadas que hubieran recibido la última dosis de dT más de 5 años antes (profilaxis antitetánica) y nunca hubieran recibido dTpa, debe indicarse una dosis única de dTpa como refuerzo.
- Si estuviera indicada una dosis de refuerzo de dT durante el embarazo (es decir que pasaron al menos diez años desde la última dosis), se aplicará dTpa a partir de la vigésima semana de gestación.
- Para la mujer embarazada de la que se desconoce su antecedente de vacuna antitetánica o que tuviera un esquema incompleto, el esquema es de 3 dosis de dT a los 0, 1 y 6 a 12 meses. Si nunca hubiera recibido dTpa, ésta le será indicada, en reemplazo de alguna de las dosis de dT, siempre aplicada a partir de la vigésima semana de gestación.

Bibliografía

- Ataro P, Mushatt D, Ahsan S Tetanus: a review. South Med J 2011 Aug;104(8):613-7.
- Organización Mundial de la Salud. *Pertussis* vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010 Oct 1;85(40):385-400,
- Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 through 18 years: United States, 2010, MMWR Recom Rep 2010 Jan 8; 58(51&52):1-4.
- Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2011. Ann Intern Med. 2011 Feb 1;154(3):168-73.
- Usman HR, Kristensen S, Rahbar MH, Vermund SH, Habib F, Chamot E. Determinants of third dose diphtheria-tetanus-*pertussis* (DTP) completion among children who received DTP1 at rural immunization centers in Pakistan: a cohort study. Trop Med Int Health 2010 January;15(1):140-147.
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Vaccines to children. protective effects and adverse events: A systematic review*. Disponible en http://www.sbu.se/upload/publikationer/content1/1/vaccines_to_children_summary.pdf. Consultado el 16/2/12.



Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. Arch Argent Pediatr 2010;108(1):78-81.

Jackson LA, Yu O, Belongia EA, Hambidge SJ, Nelson J, Baxter R, Naleway A, Gay C, Nordin J, Baggs J, Iskander J. Frequency of medically attended adverse events following tetanus and diphtheria toxoid vaccine in adolescents and young adults: A Vaccine Safety Datalink study. BMC Infect Dis 2009 Oct 5;9:165.

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(4).

Sandora TJ, Gidengil CA, Lee GM. *Pertussis* vaccination for health care workers. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):426-434.

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 Recommendations of ACIP supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among healthcare personnel. MMWR Recomm Rep. 2006;55(17).

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 Oct 21;60(41):1424-6.

VACUNA CUÁDRUPLE BACTERIANA (DTP+Hib)

1-Agente inmunizante

Es una asociación de toxoides diftérico y tetánico purificados, componente *Haemophilus influenzae* tipo b y una suspensión de cultivos de microorganismos de *Bordetella pertussis* inactivada.

2-Conservación

Como toda vacuna con adyuvante, debe agitarse antes de su aplicación

Luego de agitada, el aspecto debe ser el de una suspensión blanquecina y homogénea. No debe utilizarse si luego de agitada presenta partículas en suspensión o decoloración.

Debe conservarse entre 2 y 8°C. No debe congelarse, aún por cortos períodos, porque precipita el adyuvante. No deberá usarse en caso de congelación.

Se puede presentar como monodosis y debe administrarse inmediatamente después de abrir el envase.

3-Indicación y edad para la vacunación

A los 18 meses, como cuarta dosis del esquema contemplado por el Calendario Nacional de Vacunación, que se habrá comenzado con la vacuna quintuple ("Pentavalente")(DTP-Hib-HB).

Esquema de vacunación:

Solo se usa como dosis de refuerzo de los 18 meses de vida.

4-Dosis y vías de administración



-Dosis: Se administrarán 0,5 ml.

-Lugar de aplicación: En la parte superior del brazo (músculo deltoides) e insertando la aguja en ángulo de 90 grados.

7-Efectos adversos

Locales: Eritema (4-5%); tumefacción (20%) y dolor; raramente, abscesos estériles o quistes.

Generales: fiebre, entre 38 y 40 °C (37%), malestar, palidez (0,5%), anorexia, llanto persistente por más de 3 horas (13%), episodio de hipotonía-hiporreactividad (0,04%) y vómitos. Ocurren habitualmente dentro de las 48 horas de aplicada la vacuna y no requieren tratamiento, salvo analgésicos o antitérmicos.

Estos efectos postvacunales no contraindican nuevas dosis de vacunas con componentes anti-*pertussis*.

8-Contraindicaciones

ABSOLUTAS

Reacción anafiláctica inmediata (dentro de los tres días posteriores a la vacunación).

Encefalopatía no atribuible a otra causa dentro de los 7 días posteriores a la vacunación, definida como enfermedad neurológica aguda grave, que puede manifestarse por crisis comiciales prolongadas, alteraciones graves de la conciencia o signos neurológicos focales.

Estos acontecimientos asociados con DTP son evidentes dentro de las 72 horas de la vacunación. Sin embargo, se justifica considerar la enfermedad neurológica ocurrida dentro de los 7 días de aplicada la vacuna DTP como una contraindicación para futuras dosis de componente anti-*pertussis*.

RELATIVAS:

Pueden presentarse infrecuentemente debido al componente anti-*pertussis*

- a) Episodios de somnolencia excesiva, llanto prolongado y persistente de tono agudo (más de 3 horas) en las primeras 24 horas.
- b) Temperatura alta, hasta 40,5 °C.
- c) Convulsiones, en las primeras 48 horas. Las convulsiones son de origen febril, principalmente, y la tasa de presentación depende de los antecedentes personales y familiares y la edad, con un riesgo más bajo en lactantes menores de cuatro meses.
- d) Episodio de hipotonía-hiporreactividad (EHH), en las primeras 24 horas.

Retrasar la vacunación en caso de cuadro febril mayor a 38°C, hasta que el niño esté afebril más de 24 horas.

9-Usos simultáneos con otras vacunas

Puede administrarse junto a cualquier otra vacuna, con la única precaución de utilizar jeringas separadas y colocarlas en distintos sitios anatómicos.

Como cualquier vacuna inactivada, puede ser administrada antes o después de cualquier otra vacuna inactivada o de germen vivo.

10-Inmunocomprometidos

Los pacientes inmunocomprometidos pueden recibir la vacuna. No existe riesgo de vacunación en esta población, si bien podrían tener protección subóptima.

11-Inmunoprofilaxis

La administración reciente de gammaglobulinas estándar o específicas (p. ej., Ig. antitetánica) no interfiere la respuesta inmunitaria.

Triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis)**Agente inmunizante**

Es una suspensión liofilizada de una combinación de cepas de virus vivos atenuados de sarampión y parotiditis y rubéola.

Existen a la fecha diferentes vacunas comerciales que varían en las cepas incluidas. Para sarampión, las cepas son Schwarz o Edmonston-Zagreb; para rubéola, todas tienen la cepa Wistar RA 27/3; y para parotiditis, hay diferentes cepas, entre ellas Jeryl Lynn, Urabe, Rit 4385, Leningrad-3 y Leningrad-Zagreb.

Composición y características

Cada dosis debe contener, como mínimo, lo siguiente:

- 1000 DICC 50* o 1000 UFP**, para virus sarampión.
- 1000 DICC 50* o 1000 UFP**, para virus rubéola.
- 5000 DICC 50* o 5000 UFP**, para virus parotiditis.

*DICC/50 = dosis infectante en cultivo celular/50%.

**UFP = unidades formadoras de placas.

La vacuna se presenta como un polvo liofilizado para reconstituir exclusivamente en su diluyente apropiado. Puede contener trazas de antibióticos.

Conservación

Debe conservarse a entre 2 y 8°C. No debe congelarse. A la temperatura indicada, permanece viable durante 2 años desde la fecha de expedición del laboratorio productor.

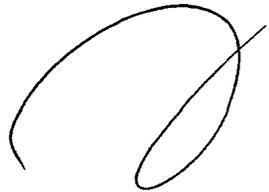
Una vez reconstituido, el frasco multidosis debe mantenerse refrigerado y protegido de la luz, y desecharse al término de una jornada de trabajo o a las 6 horas, según lo que ocurra primero.

Indicación y edad para la vacunación**Programa regular**

Se aplicarán 2 dosis; la primera a los 12 meses de edad y la segunda a los 5 o 6 años (ingreso escolar).

Los preadolescentes (11 años) recibirán una dosis de triple viral cuando no acrediten tener el esquema completo de esta vacuna o de doble, a partir del año de vida. Cuando se interrumpiera el esquema de vacunación, debe completarse con la dosis faltante. El intervalo mínimo entre dosis es de 28 días.

Ante situaciones epidemiológicas precisas, la autoridad sanitaria podrá recomendar la aplicación de vacuna doble o triple viral desde los 6 meses de vida.

Dosis y vía de administración



Dosis: La dosis indicada es de 0,5 ml. **Vía:** Subcutánea.

Lugar de aplicación: Región anterolateral del muslo (en lactantes o niños que aun no deambulan) o en región del deltoides.

Inmunidad

Está determinada por el constituyente específico (Tabla 1)

Tabla 1: Inmunogenicidad y eficacia de la inmunidad por componente

Vacuna	Inmunogenicidad	Eficacia
Sarampión	90-95%	93-98%
Rubéola	>98%	87-91%
Parotiditis	>95%	75-95%

Efectos postvacunales

Tabla 2: Efectos postvacunales por componente

Vacuna	Frecuencia	Manifestaciones clínicas	Tiempo de presentación postvacunal	Duración
Antisarampionosa	5-15%	Fiebre (5-15%) - Exantema 5% - Tos - Coriza - Conjuntivitis - Manchas de Koplik. - Trombocitopenia	5-12 días	1-2 días
		(1/25.000 a 1.000.000 de dosis)	15-35 días	3-6 semanas
Contra la rubéola	5-15% (niños)	Fiebre - Exantema - Linfadenopatías	7-21 días	1-2 días
	0,5% (niños)-	Artralgias - Artritis	7-21 días	Entre 1 día a 3 semanas después de



	25% (adultos)			la vacunación
Antiparotiditis	Raras	Fiebre - parotiditis (1-2%)	5-14 días	
		Meningoencefalitis: cepa Jeryl-Lynn 1/800.000; cepa Urabe 1/11.000	7-21 días	

Los efectos postvacunales más leves son dolor local, induración y edema o adenopatías.

Alrededor de un 5% de los vacunados desarrollan fiebre mayor a 39 °C o exantema, entre los 7 y 12 días después de aplicada la vacuna.

La frecuencia de las convulsiones febriles asociadas a la vacuna ha sido estimada entre 30-40/1.000.000 dosis aplicadas y ocurren entre los 5 a 12 días postvacunación. No han sido asociadas con efectos a largo plazo.

Se ha comunicado también la presentación de ataxia cerebelosa, con una frecuencia de 8/100,000 dosis.

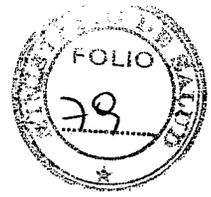
La anafilaxia postvacunación (tasa de 1/1.000.000 de dosis) se puede presentar dentro de la primera hora de aplicada.

Contraindicaciones

- Reacción alérgica grave (anafilaxia) ante una dosis anterior o a componentes de la vacuna (p. ej., gelatina, neomicina).
- No está indicada la aplicación de la vacuna triple o doble viral durante el embarazo. La recomendación de no vacunar a mujeres embarazadas es para evitar asociar la vacuna con complicaciones que eventualmente pudieran ocurrir durante la gestación (aborto espontáneo o recién nacido con alteraciones, como resultado de otras causas no vinculables a la vacuna). No obstante, la evidencia disponible indica que no existe riesgo de síndrome de rubéola congénita (SRC) cuando la vacuna se le aplica a una mujer que desconocía estar embarazada al momento de la aplicación o durante los meses previos a la concepción.
- Inmunodeficiencia grave (p. ej., enfermedades oncohematológicas, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunosupresor, infección por VIH sintomática grave). Los niños con infección por VIH con recuento de CD4 mayor al 15% deben recibir esta vacuna.

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave en curso.
- Púrpura trombocitopénica.



- Reciente administración de sangre y hemoderivados que contienen anticuerpos. Se deben respetar los intervalos sugeridos entre estos y la vacunación antisarampionosa (triple viral o doble viral).

Falsas contraindicaciones

- PPD (reacción de Mantoux) positiva.
- Aplicación simultánea de PPD. La vacuna antisarampionosa o las vacunas con componente antisarampionoso pueden administrarse en el mismo día en que se realiza la PPD.
- Lactancia.
- Conviviente o contacto cercano con embarazada.
- Conviviente o contacto cercano con inmunosuprimido.
- Intolerancia al huevo o antecedente de reacción alérgica no anafiláctica al huevo.

Uso simultáneo con otras vacunas

La triple viral puede administrarse junto con otras vacunas en uso. Deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes.

En la vacunación sucesiva con vacunas de virus vivos atenuados parenterales, debe observarse un intervalo *mínimo* de 28 días entre ambas vacunas.

Un estudio brasileño recientemente publicado demostraría una interferencia negativa de la respuesta inmune entre la vacuna triple viral y la vacuna contra la fiebre amarilla al ser aplicadas de manera simultánea. Hasta contar con mayor evidencia, se seguirá la política actual de administrarlas el mismo día en las regiones endémicas de nuestro país, para no perder oportunidades.

Inmunocomprometidos

Como fuera mencionado más arriba, el niño infectado con VIH, con recuento de linfocitos T CD4 mayores del 15 % debe cumplir con el esquema de vacunación antisarampionosa, antirrubélica y antiparotidítica.

En los huéspedes oncológicos, trasplantados, con enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencia congénita, la indicación de la vacunación requiere la consulta con el especialista.

Inmunoprofilaxis

Contra sarampión

Cuidado de las personas expuestas

Empleo de vacuna

La vacuna administrada dentro de las 72 horas de la exposición al sarampión puede prevenir o modificar el curso de la enfermedad. Si la exposición no produce infección, la vacuna inducirá protección contra exposiciones posteriores al virus del sarampión. La vacunación es la intervención de elección para controlar los brotes de sarampión.

Empleo de gammaglobulina



La gammaglobulina polivalente se administra para prevenir o modificar el sarampión en una persona susceptible, dentro de los 6 días postexposición. La dosis recomendada es 0,25 ml/kg, administrada por vía intramuscular; en el niño inmunocomprometido, la dosis es de 0,5 ml/kg (con una dosis máxima de 15 ml).

Está indicada en los contactos susceptibles de un paciente con sarampión, cuando no puede utilizarse la vacuna como bloqueo, ya sea porque transcurrieron más de 72 horas de la exposición o porque el contacto tiene contraindicación para la vacunación. Es particularmente útil en los menores de 6 meses, los inmunocomprometidos y las embarazadas, por el alto riesgo de complicaciones asociadas al sarampión.

La gammaglobulina confiere inmunidad transitoria —por unas 3 semanas— a aquellos niños a los cuales se hubiera aplicado. Para aplicar la dosis de vacuna correspondiente al calendario, deberá observarse un intervalo de 5 meses, si la dosis hubiera sido de 0,25 ml/kg, o de 6 meses, si hubiera sido de 0,5 ml/kg.

Los pacientes que reciben con frecuencia gammaglobulina endovenosa en dosis de 100-400 mg/kg están protegidos, si la exposición ocurre dentro de las 3 semanas después de la administración.

Todas las personas con infección por VIH expuestas a sarampión, tanto sintomáticas como asintomáticas, deben recibir profilaxis con gammaglobulina en dosis de 0,5ml/kg, independientemente de los antecedentes de vacunación.

Contra parotiditis

No se recomienda el uso postexposición de vacunas ni de gammaglobulinas.

Contra rubéola

No se recomienda el uso postexposición de vacunas ni de gammaglobulinas. **No debe administrarse a la gestante susceptible, pues no previene el síndrome de rubéola congénita.**

Vacuna doble viral (sarampión-rubéola)

Agente inmunizante

Es una suspensión liofilizada de una combinación de cepas de virus vivos atenuados de sarampión y rubéola.

Existen a la fecha diferentes vacunas comerciales que varían en las cepas incluidas. Para sarampión, las cepas son Schwarz o Edmonston-Zagreb y para rubéola todas tienen la cepa Wistar RA27/3.

Composición y características

Cada dosis reconstituida de 0,5 ml debe contener, como mínimo, lo siguiente:

- 1000 DICC 50* o 1.000 UFP** para virus sarampión cepa Schwarz
- 1000 DICC 50* o 1.000 UFP** para virus rubéola cepa RA 27/3,

o bien

- 1000 DICC 50 % para sarampión cepa Edmonston-Zagreb



- 1000 DICC 50 % para rubéola Wistar RA 27/ 3.

* DICC/50 = dosis infectante en cultivo celular/50 %.

** UFP = unidades formadoras de placas.

La vacuna se presenta como un polvo liofilizado para reconstituir exclusivamente en su diluyente apropiado. Puede contener trazas de antibióticos.

Conservación

Véase vacuna triple viral.

Indicación y edad para la vacunación

Programa regular

Se indicará una dosis de vacuna doble viral a aquellas mujeres en edad fértil que no hubieran recibido dos dosis de vacunas con componente contra sarampión y rubéola anteriormente. Si se detectara que una mujer ya embarazada estuviera en esa situación, **deberá ser vacunada en el puerperio (o después de aborto), antes de abandonar la institución de salud.** La información disponible muestra que no existe riesgo para el feto cuando se vacuna a la madre inadvertidamente durante el embarazo.

Manejo de contactos

Está indicado el uso de vacuna doble viral para las "acciones de control de foco" del Programa Integrado de Eliminación de Sarampión-Rubéola.

Acciones de bloqueo

- En el caso de contacto de un caso sospechoso de sarampión o rubéola, hay que realizar la visita domiciliaria, controlar el *carpet* de vacunación y completar el esquema de acuerdo con la edad de los contactos familiares, laborales, escolares, de comedores, etc.
- Es necesario evaluar las coberturas de vacunación del área. Si la cobertura fuera menor del 95%, está recomendada la vacunación "de barrido" con doble viral (SR) o triple viral (SRP) en un área de diez manzanas y de todos los lugares frecuentados por el caso.
- Se aplicará una dosis en toda la población de 13 meses a 50 años que no pudiera acreditar 2 dosis de vacuna triple o doble viral aplicadas después del primer año de vida.

Dosis y vía de administración

Dosis: 0,5 ml.

Vía de administración: Subcuta.

Lugar de aplicación: Región anterolateral del muslo (en lactantes) o parte superior del brazo.

Bibliografía



Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998 May 22;47(RR-8):1-57.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for the control and elimination of mumps. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Jun 9;55(22):629-30

Hersh BS, Fine PE, Kent WK, Cochi SL, Kahn LH, Zell ER, Hays PL, Wood CL. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr*. 1991 Aug;119(2):187-93

Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1397-402

OPS/OMS. Boletín Informativo del Programa Ampliado de Inmunizaciones. Reunión del Grupo Especial de Expertos en Rubéola y Sarampión. Año XXVI, Número 2, p.p. 1-4, Abril 2004.

de Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, Alleyne GA. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA*. 1996 Jan 17;275(3):224-9

dos Santos BA, Stralioto SM, Siqueira MM, Ranieri TS, Bercini M, Schermann MT, Wagner MB, Silveira TR. Prevalence of antibodies against measles, mumps, and rubella before and after vaccination of school-age children with three different triple combined viral vaccines, Rio Grande do Sul, Brazil, 1996. *Rev Panam Salud Publica* 2006 Nov;20(5):299-306.

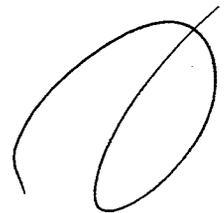
Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati AR, Hagh-Goo A, Jelyani KN, Mohktari-Azad T, Zahraei M, Nategh R. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 2006 Apr 24;24(17):3558-63. Epub 2006 Feb 17.

Jiménez G, Avila-Aguero ML, Morice A, Gutiérrez H, Soriano A, Badilla X, Reef S, Castillo-Solórzano C. Estimating the burden of congenital rubella syndrome in Costa Rica, 1996-2001. *Pediatr Infect Dis J* 2007 May;26(5):382-6

LeBaron CW, Bi D, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 2006 Oct;118(4):1422-30 Lucena R, Gomes I, Nunes L, Cunha S, Dourado I, Teixeira Mda G, Goes J, Cardoso E, Rodrigues B, Cardoso A, Barreto ML, Melo A. [Clinical and laboratory features of aseptic meningitis associated with measles-mumps-rubella vaccine]. *Rev Panam Salud Publica* 2002 Oct;12(4):258-61

Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 28;60(2):1-64

Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome — worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Oct 15;59(40):1307-10



Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, Black SB, Chen RT; Vaccine Safety Datlink Research Group. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003 Aug;112(2):e98-103

Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):E27.

Vacuna contra la hepatitis A

Introducción

La infección con el virus de hepatitis A, perteneciente a la familia Picornavirus, era la etiología predominante de la hepatitis fulminante en niños en nuestro país antes de que se introdujera la vacuna al Calendario Nacional de Vacunación, en 2005.

La Argentina era un país de endemicidad intermedia, aunque con grandes contrastes: había grandes áreas con alta endemicidad y otras de baja endemicidad. En las diferentes experiencias recopiladas, se verificaba el predominio de la infección en niños menores de 10 años, un patrón característico de las zonas de endemicidad de intermedia a alta.

La situación epidemiológica se modificó de manera sustancial a partir de la introducción de la vacuna. Hubo un fuerte impacto positivo, ya que no se han registrado más trasplantes hepáticos desde entonces y los casos de hepatitis agudas causados por este virus descendieron de modo drástico.

Agente inmunizante

Composición y características

La vacuna contra la hepatitis A está elaborada con el virus inactivado. En nuestro medio se encuentran disponibles las siguientes:

- **Cepa viral HM 175:** La actividad antigénica está referida a un enzimoimmunoensayo (ELISA) y se expresa, por lo tanto, en unidades ELISA (UE). La cepa viral crece en células diploides humanas MRC-5, es inactivada luego con formalina y adsorbida en hidróxido de aluminio. Tiene 2-fenoxietanol como preservativo. Cada dosis pediátrica es una solución que contiene al menos 720 UE, en tanto que la destinada a adultos contiene 1440 UE.
- **Cepa viral CR326:** El virus es purificado en sobrenadante de los cultivos en células MRC-5. La actividad está referida en unidades de radioimmunoensayo, y la dosis pediátrica tiene 25 U, que contienen 400 ng de virus adsorbido en 300 µg de aluminio. No tiene preservativos.
- **Cepa viral GBM:** Esta cepa ha sido aislada de pasajes en células de riñón humano y luego en chimpancé. La vacuna se produce en células MRC-5. El antígeno es inactivado con formalina y adsorbido con hidróxido de aluminio en dosis de 80 U y 160 U.
- **Cepa viral RG-SB:** Consiste en una formación de esferas lipídicas (liposomas) que transportan el virión de la hepatitis A y los antígenos potenciadores del virus de la influenza; esto significa que se trata de una vacuna virosómica constituida por virus ensamblados en una estructura lipoproteica. La hemaglutinina del virus de la influenza actúa como adyuvante. Contiene como mínimo 500 unidades RIA de antígeno del VHA.

Conservación

La vacuna se debe conservar a entre 2 y 8 °C. No debe congelarse, ni exponerse a la luz. El frasco multidosis debe descartarse a las 6 horas.

Esquema, vía y dosis

La vacuna contra la hepatitis A puede administrarse a partir del año de vida, por lo que su aplicación debe hacerse en la región deltoidea, por vía intramuscular.

El esquema del Ministerio de Salud de la Nación contempla la aplicación de una única dosis a los 12 meses de vida, sobre la base del impacto en la disminución de la carga de enfermedad y la mortalidad por VHA en la Argentina, y de datos de inmunogenicidad a mediano plazo.

Los niños inmunocomprometidos y los adultos que tienen indicación de vacunación, deben recibir 2 dosis, independientemente de la edad (ver capítulos respectivos).

Cuando se interrumpe, el esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes.

Indicación y edad para la vacunación

La Argentina decidió incorporar la vacuna contra la hepatitis A en forma universal, en una única dosis que debe ser administrada al año de vida (Resolución Ministerial 653/05).

Siguiendo lo sugerido por la Organización Mundial de la Salud, el ProNaCEI del Ministerio de Salud recomienda la vacunación contra la VHA (esquema de 2 dosis) para las siguientes situaciones, independientemente de la edad:

- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Enfermedad hepática crónica.
- Trabajo con el VHA en laboratorios.
- Personal gastronómico.
- Personal de jardines maternas que asiste a niños menores de un año de vida.
- Viajeros a zonas de alta o mediana endemia.*

*Recomendación para la que el Ministerio de Salud de la Nación no provee el insumo

Los niños con inmunodeficiencias congénita o adquirida que deben vacunarse al cumplir un año de vida, según el Calendario Nacional de Vacunación, deben recibir 2 dosis de vacuna contra la hepatitis A.

Tabla 1: Vacunas contra la hepatitis A disponibles

Vacuna	Edad	Dosis	Esquema
Cepa viral HM 175*	1-18 años	720 UE	0-6 a 12 meses
	≥ 19 años	1440 UE	0-6 a 12 meses
Cepa viral CR326	1-17 años	25 U	0-6 a 18 meses
	≥ 18 años	50 U	0-6 a 18 meses

Cepa viral GBM	1-15 años	80 U	0-6 a 12 meses
	≥ 16 años	160 U	0-6 a 12 meses
Cepa viral RG-SB	≥ 1 año	500 RIA	0-6 a 12 meses

*Está disponible también en forma combinada con vacuna contra la hepatitis B.

Tabla 2: Dosis y esquemas de administración de vacuna combinada contra hepatitis A y B

Edad*	Dosis	Esquema
1-15 años	360 UE para hepatitis A 10 µg para hepatitis B	0-1-6 meses
≥ 16 años	720 UE para hepatitis A 20 µg para hepatitis B	0-1-6 meses

*Según laboratorio productor.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

Con la aplicación de la primera dosis de vacuna se verifica una seroconversión de 88 a 93% a los 15 días y de 94 a 99% al mes. La inmunidad de la vacuna 30 días después de aplicada la segunda dosis es del 99%. Las diferentes vacunas contra la hepatitis A tienen similar inmunogenicidad.

La efectividad en situaciones clínicas de brote o epidemia es del 94 al 100%.

La respuesta puede ser subóptima o no duradera en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con VIH.

En el caso de ser necesaria la aplicación simultánea de vacuna y gammaglobulina de *pool*, debe aplicarse la dosis mínima de esta última: 0,02 ml/kg de peso.

Estudios serológicos

Prevacunación (IgG anti VHA)

Antes de la vacunación en la población adulta debe realizarse la determinación de IgG anti VHA. No deberá indicarse la vacunación en el caso en que el resultado sea positivo.

Postvacunación (IgG anti VHA)

Se justifica realizar la serología postvacunación en el huésped inmunocomprometido, especialmente en aquellos con patología hepática y riesgo de exposición a la hepatitis A. En los casos en que se verifica ausencia de anticuerpos, se recomienda la repetición del esquema de vacunación, en lo posible en el momento de menor inmunosupresión.

Revacunación

La inmunogenicidad, con la aplicación de 2 dosis de vacuna persistiría más allá de 20 años, por lo que hasta el presente no se recomienda la revacunación.

Efectos adversos

Por tratarse de vacunas virales inactivadas, tienen escasos efectos adversos, por lo general leves y de corta duración.

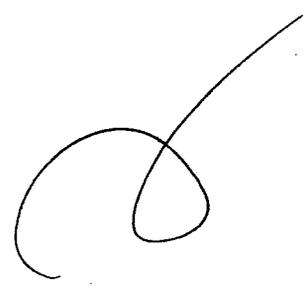
- Locales: Dolor y/o tumefacción en el sitio de inyección. Son más frecuentes en adultos que en niños. En los adultos, la induración en el sitio de inyección puede ocurrir en más del 50% de los casos.
- Generales: Los más referidos son cefaleas (14%) y malestar general (7%) en adultos. También se han reportado náuseas, vómitos y mareos.

Contraindicaciones

Se contraindica la vacunación si existiera una reacción alérgica grave posterior a una dosis aplicada con anterioridad o a sus componentes (p. ej., aluminio, fenoxietanol).

Precauciones

- Enfermedad aguda grave con fiebre.





- Embarazo: No hay datos de seguridad de la aplicación de la vacuna en el embarazo, pero al ser una vacuna inactivada, el riesgo se considera bajo o nulo; si por razones epidemiológicas fuera importante evitar la enfermedad en este período, deberá considerarse su uso.

Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar junto con todas las vacunas conocidas, pero debe aplicarse en sitios distintos. No es necesario respetar intervalos con las otras vacunas cuando no se administran de manera simultánea.

Inmunocomprometidos

La respuesta a la vacuna en los inmunosuprimidos puede ser subóptima. Los inmunocomprometidos deben recibir 2 dosis. Por ello, en la medida de lo posible, se debe aplicar en el momento del diagnóstico y antes de indicar la inmunosupresión (esto se refiere a los pacientes sin infección por VIH).

Inmunoprofilaxis

Inmunoglobulina de pool (Ig)

La inmunoglobulina se administra por vía intramuscular profunda, dentro de las dos semanas posteriores a la exposición al virus de la hepatitis A. Posee una eficacia mayor del 85% para prevenir la infección sintomática.

Los pacientes que, por su afección de base (p. ej., enfermedad de Kawasaki), reciben inmunoglobulina endovenosa en dosis altas están protegidos contra la hepatitis A durante por lo menos seis meses.

Profilaxis preexposición

Se debe tener en cuenta que a los quince días de aplicada la primera dosis de vacuna, el 93% de los vacunados desarrolla anticuerpos detectables y alcanza el 95-99% al mes.

Los menores de 1 año solo pueden recibir gammaglobulina.

Profilaxis postexposición

- *Vacuna contra la hepatitis A para la profilaxis postexposición.* Varios estudios sugieren que la vacuna contra la hepatitis A, con o sin la administración simultánea de gammaglobulina, puede inducir concentraciones protectoras de anticuerpos antes del período de incubación habitual de treinta días de la infección por hepatitis A.



- *Neonatos hijos de madres infectadas por VHA.* La transmisión perinatal de este virus es rara. Algunos expertos aconsejan administrar gammaglobulina (0,02 ml/kg) al lactante si los síntomas de la madre hubieran comenzado entre dos semanas antes y dos después del parto. La enfermedad grave en lactantes sanos es infrecuente.
- *Personal y niños que concurren a guarderías y jardines de infantes.* Debe realizarse IgM anti-VHA en los casos sospechosos de infección para descartar infección una vez pasada la enfermedad del caso índice.

Cuando se identifica un caso de infección por hepatitis, se recomienda aplicar gammaglobulina a los contactos menores de un año. A los de un año, o mayores, y adultos susceptibles, aplicarles la vacuna contra la hepatitis A

Si hubieran transcurrido más de 2 semanas de una exposición a un caso, no se administrará gammaglobulina.

Los receptores de gammaglobulina pueden regresar a la guardería o el jardín inmediatamente después de recibir la dosis de gammaglobulina.

Los niños y los adultos con hepatitis A deberán ser excluidos de la institución hasta 1 semana después del comienzo de la enfermedad.

Vacunación en instituciones educativas

Se puede utilizar la vacuna para contener un brote de hepatitis A. Su uso en el ámbito de los jardines de infantes, colegios o institutos de menores responde a la posibilidad de limitar un brote en la institución, como complemento de medidas básicas de higiene respecto a la provisión de agua, preparación de alimentos y adecuada eliminación de excretas.

Jardines maternos

- En salas de niños menores de 1 año: Cuando se presenta uno o más casos de hepatitis A, se recomienda la aplicación de gammaglobulina a todos los niños del jardín que compartan el área de cambio de pañales o de preparación de biberones.
- En salas de niños de 1 año o mayores: Se recomienda el uso de vacuna, dada la eficacia de la intervención, en niños que no hubieran sido vacunados con anterioridad.

Escuelas

Se debe valorar la situación epidemiológica local:

- Si se producen casos confirmados con lapso de tiempo mayor a 50 días entre el inicio de los síntomas entre uno y otro caso, se extremarán los cuidados de higiene personal y ambiental. No se debe indicar la aplicación de gammaglobulina ni de vacuna.
- Si ocurren 2 o más casos de alumnos o personal de un mismo grupo familiar que concurren a la misma escuela, solo se vacunará al grupo familiar.



- Si ocurren 2 o más casos entre niños o personal que concurren a la misma escuela (dentro del mismo período de incubación), o si se detectara la propagación de la enfermedad por la ocurrencia de uno o más casos secundarios, se vacunará a todo el turno o solo al grado, según corresponda.
- Cuando ocurren 2 o más casos en niños o personal de diferentes turnos, se deberá vacunar a todos en la institución.

Instituciones y hospitales

No está indicada la vacunación de rutina para el personal de salud, aun en centros con manejo de neonatos o niños. La prevención de esta infección debe hacerse por medio del uso correcto de las precauciones estándar.

Ante la presencia de un caso de hepatitis A, se puede indicar la vacunación al personal de salud en contacto con el paciente. Idealmente, debería estudiarse a los expuestos y obtenerse enseguida los resultados (hasta 48 horas) para vacunar solo los que fueran negativos (IgG anti-VHA).

Mejoras sanitarias

Para un control adecuado de la infección, se recomienda implementar, junto con la vacunación, acciones tendientes a las mejoras sanitarias, como forma más efectiva de controlar esta y otras infecciones que comparten la misma vía de transmisión.

- Mantener de forma continua la difusión de las medidas de higiene personal y las de saneamiento ambiental: potabilidad del agua y tratamiento adecuado de excretas.
- Desarrollar la coordinación y cooperación intersectorial e interjurisdiccional para el mejoramiento del saneamiento básico.

Fortalecer la vigilancia epidemiológica de la hepatitis A.

VACUNACIÓN CON DOSIS ÚNICA CONTRA HEPATITIS A EN ARGENTINA: IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN

En Argentina la hepatitis A ha sido de intermedia/alta endemicidad hasta 2003-2004, cuando se evidenció un aumento en la tasa de notificación nacional y el país se encontraba en situación de epidemia. Las regiones del Noroeste y Cuyo presentaron tasas por encima de los valores nacionales, y el grupo de edad más afectado fue el de 5 a 9 años. Hasta entonces era la primera causa de hepatitis fulminante y de trasplante hepático en población pediátrica.

En este contexto, la Argentina decidió incorporar, en junio de 2005, una dosis única de vacuna contra hepatitis A (VHA) al Calendario Nacional de Vacunación para todos los niños de 12 meses de edad. La decisión fue tomada considerando que, con este esquema, se alcanzarían altos títulos de anticuerpos a corto plazo; que estos anticuerpos se mantendrían en niveles protectores debido a la amplia circulación del virus en nuestro medio, lo que serviría como *refuerzo* natural para la población



vacunada; que esta estrategia interrumpiría la transmisión del virus en otros grupos de edad por acción de un "efecto rebaño", a un costo asequible y sustentable para la situación económica del momento y que había amplia experiencia en el uso de una dosis única para el control de brotes de la enfermedad. Además, se enfatizó sobre la importancia de continuar con las medidas generales de saneamiento e higiene, de fortalecer la vigilancia epidemiológica activa y pasiva y de valorar el impacto de la intervención en la población.

Impacto de la intervención

La cobertura nacional de vacunación fue >95% desde 2006. Con posterioridad a la introducción de la vacuna se observó un abrupto descenso, tanto en los casos como en las tasas de hepatitis A notificadas al SNVS (Gráfico 1). La tasa de notificación de 7,8/100.000 del período postvacunación representa una reducción del 88,3% comparado con el período anterior a la vacunación. No se reportaron hepatitis fulminantes pediátricas ni trasplantes hepáticos por hepatitis A desde marzo de 2007. (Gráfico 2)

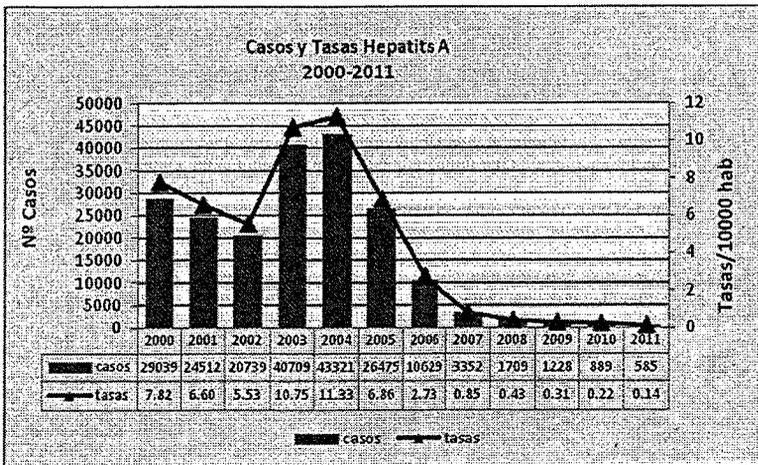


Gráfico 1. Casos y Tasas de Hepatitis A notificados al SNVS. Período 2000-2011.

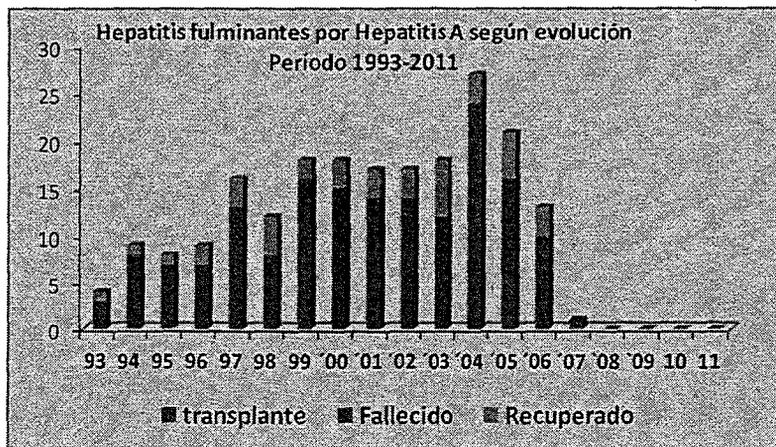


Gráfico 2. Hepatitis fulminantes y trasplantes hepáticos en población pediátrica. Período 1993-2011

Este descenso de casos y tasas fue significativo en todas las regiones del país y en todos los grupos de edad lo cual demuestra la importante acción del efecto rebaño.

Estudios de seroprevalencia

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI), por su parte, también evaluó el impacto de la intervención a través de estudios de seroprevalencia.

- El Protocolo A evaluó prevalencia de anticuerpos anti-VHA IgG antes de la vacunación en niños sanos de 12 meses como estimación de la circulación viral.
- El Protocolo B evaluó persistencia de anticuerpos protectores 4 años postvacunación, como estimación de la inmunogenicidad a mediano plazo en niños sanos de 60 a 72 meses de edad vacunados al año de vida con una única dosis de vacuna contra la hepatitis A.

Resultados Protocolo A

De 433 niños provenientes de regiones de baja, mediana y alta endemicidad para hepatitis A de las ciudades de Buenos Aires, Gran Buenos Aires, Santa Fe y Tucumán, el 29,5% (IC95%: 25,2-33,8) tuvo títulos protectores de anticuerpos anti-VHA (IgG >10 mU/ml). Estas muestras se estudiaron además con IgM anti-VHA para identificar aquellos casos con infección reciente y diferenciarlos de aquellos otros donde la transmisión pasiva de anticuerpos maternos sería la principal forma de seroprotección. Todas las IgM anti-VHA de este grupo resultaron negativas (Gráfico 3). Esto significa que ningún niño de esta muestra se encontraba cursando una infección reciente, probablemente asociado a una baja circulación viral y sugiere que la mayoría de las muestras con anticuerpos IgG anti-VHA >10 mU/ml, son anticuerpos maternos de transmisión pasiva.

El hecho de que más del 70% de los niños estudiados de todas las regiones del país fueran susceptibles de contraer la enfermedad pone de manifiesto una baja circulación viral y ratifica la acertada decisión de aplicar la vacuna a los 12 meses de edad.

Resultados Protocolo B

Se incluyeron en este estudio 1.139 niños sanos provenientes de las mismas áreas que el Protocolo A y vacunados entre 4 y 5 años antes con una única dosis de vacuna de hepatitis A. El 93% (IC95%: 91,7-94,6) de estos niños tuvo títulos de anticuerpos protectores (anti-VHA IgG >10 mU/ml) lo cual significa que la estrategia de vacunación universal con dosis única de vacuna es inmunogénica a mediano plazo (Gráfico 3).

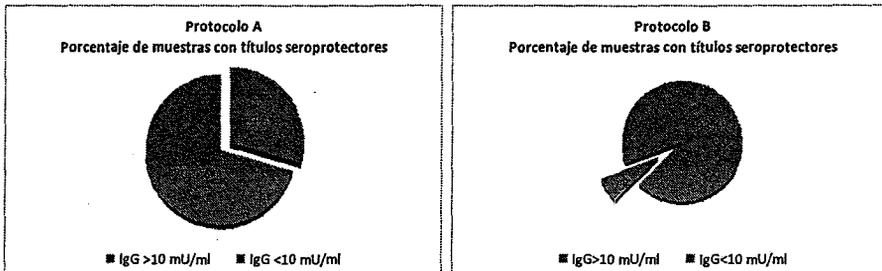


Gráfico 3. Porcentaje de muestras con títulos protectores según Protocolos A y B.

Conclusiones

Esta estrategia de vacunación demostró ser efectiva hasta el momento para controlar la enfermedad y mantener seroprotección a mediano plazo.

En función de estos resultados y de información proveniente de un estudio aleatorizado y controlado en Nicaragua, el Grupo Estratégico Asesor de Expertos en vacunas (SAGE) de la Organización Mundial de la Salud manifestó en mayo de 2012 que un esquema de vacunación con monodosis de vacuna inactivada contra hepatitis A podría ser una estrategia efectiva y costo-efectiva que los programas nacionales de vacunación podrían considerar de incluir en sus calendarios. Además reconoció a la Argentina por su enfoque innovador que generó evidencia sólida y valiosa para la toma de decisión.

En este sentido, continuar con las estrictas medidas de vigilancia epidemiológica y clínica, así como futuros estudios de seroprevalencia postvacunación serán determinantes para definir el éxito de la intervención a largo plazo.

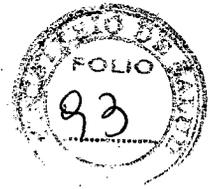
Bibliografía

OMS. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2012-conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rep* 2012; 87 (21): 201-216

American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. En L. K. Pickering (ed.) 2009 *Red Book: Enfermedades infecciosas en Pediatría*, 28.ª edición (págs. 329-337). Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2009.

André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. *Exp Rev Vaccines* 2002;1(1):9-23.





Beck B R, Hatz C, Bronnimann R, Herzog C. Successful booster antibody response up to 54 months after single primary vaccination with virosome-formulated, aluminum-free hepatitis A vaccine. *Clin Infect Dis* 2003 Nov 1;37(9):e126-8.

Bell BP, Negus S, Fiore AE, Plotnik J, Dhotre KB, Williams J, Shapiro CN, McMahon BJ. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Feb;26(2):116-22.

Belmaker I, Dukhan L, Yosef Y, Leventhal A, Dagan R. Elimination of hepatitis a infection outbreaks in day care and school settings in southern Israel after introduction of the national universal toddler hepatitis a immunization program. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Jan;26(1):36-40.

Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, López S, Cernadas C, Álvarez F. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child* 2008 Jan;93(1):48-51.

D'Argenio PD, Adamo B, Cirrincione R, Gallo G. The role of vaccine in controlling hepatitis A epidemics. *Vaccine* 2003 Jun 2;21(19-20):2246-9.

Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, Kalmanovitch I, Bar-Yochai A, Thoelen S, Safary A, Ashkenazi S. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Nov;19(11):1045-52.

Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of Hepatitis A in Israel Following Universal Immunization of Toddlers. *JAMA* 2005 Jul 13;294(2):202-10.

Dayan GH, Orellana LC, Forlenza R, Ellis A, Chauí J, Kaplan S, Strebel P. La cobertura de la vacunación en niños de 13 a 59 meses de edad en Buenos Aires, Argentina, en 2002. *Rev Panam Salud Pública* 2004 Sep;16(3):158-167.

Ellis A, Rüttimann RW, Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Innis BL. Cost-effectiveness of childhood hepatitis A vaccination in Argentina: A second dose is warranted. *Pan American Journal of Public Health* 2007 Jun;21(6) 345-56.

Fiore AE, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A vaccines. En Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.), *Vaccines*, 5.ª edición. Filadelfia: Saunders-Elsevier, 2008.

Galoppo C, Ciocca M, González T, Ramonet M, Cañero Velasco M, Afazani A, Cuarterolo M, López S, Ferro A, Pedreira A, Caglio P, Morise S, D'Agostino D, Marco I, de Dávila MTG, Alvarez E, Badía I. Autoimmune hepatitis: Multicentre data at diagnosis in 245 children. Abstract PO320 presentado en el 2nd World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. En *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 1):S178-S179.

González Aguilar P, de Wouters L, Ishida S, Martorano A, Ruttimann R. Protección contra la hepatitis A en la adolescencia: asociación de seroprevalencia y antecedentes clínico-epidemiológicos. *Arch Arg Ped.* 2003;101:85-92.

Guerra FA, Gress J, Werzberger A, Reisinger K, Walter E, Lakkis H, Grosso AD, Welebob C, Kuter BJ; Pediatric Study Group for VAQTA. Safety, tolerability and immunogenicity of VAQTA given concomitantly with other pediatric vaccines in healthy 12 month-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Oct;25(10):912-9.

Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, Suntayakorn S, Suknuntapong T, Safary A, Tang DB, Boslego JW. Protection against hepatitis A by inactivated vaccine. *JAMA* 1994 May 4;271 (17):1328-34.



Irwin D J, Millership S. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999 Sep;2(3):184-7.

Iwarson S, Lindh M, Widerström L. Excellent booster response 4-6 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Scand J Infect Dis* 2002;34(2):110-1.

Lagos R, Muñoz A, Dumas R, Pichon S, Zambrano B, Levine M, Vidor E. Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during the first year of life in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 2003 Sep 8;21(25-26):3730-3.

Sociedad Argentina de Pediatría. *Libro Azul de Infectología Pediátrica*, 3.^a edición, Buenos Aires, FUNDASAP, 2007 (págs. 435-448).

Magariños M, Kaplan S, Farkouh M et al. Programa de Inmunizaciones de la Ciudad de Buenos Aires. Hepatitis A: Intervención en acciones de bloqueo por brote. Años 2003-2004. Poster presentado el V Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría, Mendoza 2005.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007 Oct 19;56(41):1080-4.

Oviedo M, Muñoz P, Domínguez A, Carmona G, Batalla J, Borrás E, Jansà JM. Evaluation of mass vaccination programmes: the experience of Hepatitis A in Catalonia. *Rev Esp Salud Pública* 2009 Sep-Oct;83(5):697-709.

Ramonet M, Ciocca M. Situación de la infección por el virus de la hepatitis A en la Argentina: antes y después de la implementación de la vacunación. *Gastroenterología Endoscopia Digestiva* 2007;26:207-212.

Speranza AM, Fernández C, Debbag R, Bes D, Sarkis C, Torroija M, Ciocca M, Imventarza O. Fallo A. hepático fulminante por hepatitis A: evolución y costos. *Medicina Infantil* 2003;10:208-12.

Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S57-60.

Van Damme P, Leroux-Roels G, Díaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F, Tornieporth N, Van Herck K. Long term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001 Sept;65(1):6-13.

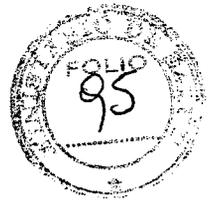
Van Herck K, Beutels P, Van Damme P, Beutels M, Van den Dries J, Briantais P, Vidor E. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. *J Med Virol* 2000 Jan;60(1):1-7.

Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: Follow up and estimates of long term persistence. *J Med Virol* 2001 Jan; 63(1): 1-7.

Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of Hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005 Jul 13;294(2):194-201.

Zahdi MR, Maluf EM. Hepatitis A: the costs and benefits of the disease prevention by vaccine, Paraná, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009 Aug;13(4):257-261.

Vacuna triple bacteriana acelular (dTpa)



Introducción

En la Argentina y el mundo se ha verificado un aumento de casos de tos convulsa a pesar de las adecuadas coberturas de vacunación.

En 2008, la OMS estimaba que se habían registrado unas 195.000 muertes en niños, el 95% de las cuales habían tenido lugar en países en desarrollo.

Numerosos estudios han demostrado que tanto los adolescentes como los adultos representan la fuente de transmisión para los lactantes, que son quienes tienen mayor riesgo de complicaciones y mortalidad.

Los adolescentes y los adultos presentan cuadros atípicos de tos convulsa que, al no ser diagnosticados como tales por pasar inadvertidos clínicamente, favorecen la portación faríngea de la bacteria y actúan entonces como reservorios de transmisión. Además, la vacunación en la infancia y la enfermedad por *B. pertussis* no confieren inmunidad duradera, por lo cual es fundamental lograr adecuadas coberturas de vacunación en los adolescentes con todas las vacunas comprendidas en el Calendario Nacional de Vacunación.

Estrategias de vacunación

Con el fin de prevenir las infecciones por *B. pertussis* y sus graves consecuencias, y para disminuir su transmisión a las poblaciones susceptibles, en especial neonatos y otros lactantes pequeños, se recomienda, además de las vacunas contempladas disponibles en el Calendario Nacional de Vacunación para menores de 2 años, la utilización de la vacuna triple acelular (dTpa) en las siguientes situaciones:

- Adolescentes: Incorporada al Calendario Nacional de Vacunación para los niños de 11 años (Resolución 506/2009).
- Embarazadas: Se recomienda con énfasis la vacunación a partir de la vigésima semana de gestación. Sin embargo, a las púerperas que no la hubieran recibido durante su embarazo, se les deberá indicar una dosis antes de su egreso de la maternidad.
- Personal de la salud: Dado el riesgo de transmisión de *B. pertussis* entre el personal de la salud que presta cuidado a niños menores de 12 meses, se recomienda la administración de una dosis única de dTpa en reemplazo de uno de los refuerzos de doble bacteriana (dT). En aquellas personas que deben comenzar o completar esquemas, puede sustituirse una de las tres dosis del esquema básico por una de dTpa.
- Convivientes de recién nacidos prematuros con peso menor de 1.500 gramos, hasta los 6 meses de vida: No olvidar, además, la indicación de la vacuna antigripal para estas personas.

Agentes inmunizantes



Son una asociación de toxoide tetánico y diftérico purificados, a partir de los cultivos de *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio como adyuvante, junto con tres o cinco antígenos purificados de *Bordetella pertussis* (toxina *pertussis* inactivada, hemaglutinina filamentosa tratada con formaldehído, pertactina, y una de las formulaciones disponibles contiene aglutinógenos de fimbrias tipo 2 y 3). La composición de la dTpa, contiene una dosis menor de los componentes antidiftérico y anti-*pertussis*; que las vacunas utilizadas para menores de 7 años y cada antígeno se encuentra asociado a hidróxido de aluminio. No contienen timerosal.

Es relevante destacar que en la Argentina están aprobados dos productos diferentes, ambos con toxoide tetánico, diftérico y *pertussis*, con distinto contenido antigénico en el componente anti-*pertussis*.

Composición y características

Las dos presentaciones de la vacuna triple bacteriana acelular provistas por el Ministerio de Salud de la Nación son estas:

- Vacuna dTpa (Boostrix®): Contiene no menos de 2,5 Lf. de toxoide diftérico (TD); 5 Lf de toxoide tetánico (TT); toxina de *B. pertussis* (TP) 8 µg; hemaglutinina filamentosa (FHA) 8 µg; pertactina (proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 2,5 µg;
 - Vacuna dTpa (Adacel®): Contiene 2Lf de toxoide diftérico, 5 Lf de toxoide tetánico (TT); toxoide de *B. pertussis* 2,5 µg**; hemaglutinina filamentosa(FHA) 5 µg**; fimbrias (AGG2+3) 5 µg**; pertactina (proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 3 µg
- La potencia de estos toxoides se mide en límites o unidades de floculación (lf).

En adolescentes y adultos deben tener menor cantidad de toxoide diftérico para evitar reacciones adversas. La dosis indicada es de 0,5 ml

Teniendo en cuenta la situación epidemiológica actual de la enfermedad y las coberturas de vacunación subóptimas, se recomienda enfáticamente aplicar la vacuna triple bacteriana acelular exclusivamente a niños mayores de 7 años, pues el contenido antigénico del componente *pertussis* no confiere inmunidad adecuada para niños menores de esa edad.

Conservación

Como toda vacuna con adyuvante, debe agitarse antes de su aplicación. Hecho esto, el aspecto debe ser el de una suspensión blanquecina, turbia y homogénea. No debe utilizarse si, después de agitada, se observaran partículas en suspensión o decoloración

Debe conservarse a entre 2 y 8 °C. No debe congelarse, aun por cortos períodos, porque el adyuvante precipita y la vacuna pierde su potencia.

Si, por accidente, las vacunas permanecieran fuera del rango de temperatura de 2 a 8 °C, se recomienda no desecharlas, y conservarlas en frío y consultar con las autoridades del programa de inmunizaciones, que determinarán la conducta a seguir.

Se presenta como monodosis y debe administrarse inmediatamente después de abrir el envase.





Indicación y edad de vacunación

- Niños y niñas de 11 años: Los refuerzos posteriores, cada 10 años, serán efectuados con doble bacteriana.
- Personal de salud: Se debe administrar una dosis única de dTpa a los que atiendan niños menores de 12 meses.
- Mujeres embarazadas: **Toda mujer embarazada debe recibir una dosis de dTpa, excepto quien haya recibido alguna dosis de dTpa con anterioridad.** Hay que aplicarla a partir de la vigésima semana de gestación, como refuerzo, o como una de las tres dosis de un esquema básico. Las púerperas que no la hubieran recibido durante el embarazo, deben ser vacunadas antes de su egreso de la maternidad.
- En niños mayores de 7 años que nunca hubieran recibido protección contra *pertussis*, difteria y tétanos el esquema recomendado consiste en la aplicación de dTpa, seguida por una dosis de dT a las 4 semanas y otra de dT, 6 a 12 meses más tarde. En caso de que la primera dosis no hubiera sido de dTpa, esta deberá reemplazar a cualquiera de las dos dosis siguientes.

La dosis de triple acelular (dTpa) puede administrarse con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas respecto de la vacuna doble bacteriana (tétanos – difteria)

Dosis y vía de administración

Dosis: Según el esquema regular, se administrará una dosis de 0,5 ml por única vez.

Vía: Intramuscular exclusivamente.

Lugar de aplicación: Parte superior del brazo (músculo deltoides).

Revacunación

Hasta el presente no se recomienda la revacunación. Cada diez años, se aplicará una dosis de refuerzo de dT (doble adultos).

Eventos postvacunales

- Leves
 - Dolor en el sitio de la inyección (75%)
 - Enrojecimiento o inflamación en el sitio de aplicación (20%)
 - Hipertermia menor de 38 °C (4%)
 - Cefaleas (40%)
 - Cansancio (30%)



- Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (25%)
- Otros poco comunes, como escalofríos, artralgias, y erupción
- Moderados
 - Dolor intenso en el sitio de aplicación (5%)
 - Enrojecimiento o tumefacción (6%)
 - Hipertermia mayor de 39 °C (1%)
 - Cefalea intensa (<1%)
 - Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (3%)

No se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna.

Contraindicaciones absolutas

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

Precauciones

- Síndrome de Guillain-Barré, dentro de las 6 semanas de haber recibido una vacuna compuesta de toxoide tetánico.
- Enfermedad neurológica progresiva, incluyendo epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva (hasta que la enfermedad esté controlada).
- Antecedente de reacción de Arthus después de la vacunación con toxoides tetánico o diftérico. La recomendación consiste en diferir por 10 años la aplicación de vacuna con el componente responsable de la reacción.
- Antecedente de fiebre mayor de 40,5 °C, episodio de hipotonía-hiporreactividad o llanto persistente de 3 o más horas, dentro de las 48 horas de la aplicación.
- Convulsiones con o sin fiebre dentro de los 3 días de haber recibido DTP o dTpa.

Uso simultáneo con otras vacunas

Puede administrarse junto a cualquier otra vacuna del Calendario Nacional de Vacunación, con la precaución de utilizar jeringas separadas y de aplicarlas en sitios diferentes.

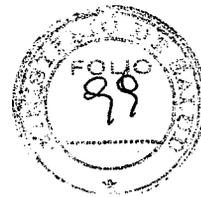
Inmunocomprometidos

Deben cumplir la vacunación a los 11 años con dTpa igual que el resto de la población. Para estos pacientes no existe riesgo con la administración de esta vacuna.

Inmunoprofilaxis

Las gammaglobulinas no influyen en la respuesta vacunal después de la inmunización por vacunas preparadas a partir de antígenos o toxoides inactivados. Pueden administrarse simultáneamente gammaglobulina y vacuna doble o triple bacteriana.





Cuidado de personas expuestas a la tos convulsa

Contactos familiares y otros contactos cercanos

Vacunación

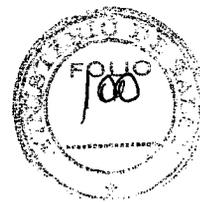
- Los contactos familiares y otros contactos estrechos de pacientes con tos convulsa confirmada menores de 7 años, a los que se les ha aplicado por lo menos 4 dosis de vacuna contra la tos convulsa, deberán recibir una dosis de refuerzo de DTP, a menos que ya hubieran recibido 1 dosis en los últimos 3 años.
- Los contactos menores de 7 años que no estuvieran vacunados o que hubieran recibido menos de cuatro dosis de vacuna contra la tos convulsa deben iniciar o continuar la vacunación de acuerdo con el calendario. A los niños que hubieran recibido su tercera dosis 6 o más meses antes de la exposición se les debe aplicar la cuarta dosis en ese momento.
- Los contactos mayores de 7 años con esquemas incompletos de vacunación deben recibir una dosis de vacuna dTpa. Asimismo, debe verificarse que los niños de 11 años ya hayan recibido la dosis del calendario correspondiente a su edad.

Quimioprofilaxis

A todos los contactos familiares y otros contactos cercanos de cualquier caso que reuniera la definición de sospechoso de tos convulsa, sin importar su edad o estado inmunitario, indicar eritromicina (40 a 50 mg/kg/día por vía oral, divididos en cuatro dosis. Dosis máxima: 2 g/día) durante 14 días. Alternativas válidas: claritromicina o azitromicina.

Tabla 1: Indicación de profilaxis en caso de contactos de *Bordetella pertussis*, independientemente de su estado inmunitario

Edad	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina
Menor de 1 mes	10 mg/kg/día dosis única por 5 días*	40-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 14 días	No recomendado
1-5 meses	10 mg/kg/día dosis única por 5 días*	40-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 14 días	15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 días
≥ 6 meses y niños	10 mg/kg como dosis única el primer día (máximo 500 mg); luego 5 mg/kg como dosis única desde el día 2 al 5 (máximo 250 mg/día).	40-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 14 días	15 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 7 días
Adolescentes y	500 mg como dosis única el primer día; luego, 250 mg como	2 gramos/día dividido	1 gramo/día dividido en 2



Adultos	dosís única desde el día 2 al 5	en 4 dosis por 14 días	dosís por 7 días
Adolescentes y Adultos	500 mg como dosís única el primer día; luego, 250 mg como dosís única desde el día 2 al 5	2 gramos/día dividido en 4 dosis por 14 días	1 gramo/día dividido en 2 dosis por 7 días

Adaptado de: 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 Dec 9;54(RR-14):1-16.

Vacunación con triple bacteriana acelular (dTpa) en embarazadas

El aumento de los casos de tos convulsa en niños pequeños es consecuencia de la existencia de un mayor número de portadores que son reservorio y, por lo tanto, transmisores de la bacteria.

Así, consideradas diferentes estrategias para la protección de los recién nacidos y los niños pequeños, se concluyó que la vacunación de las mujeres embarazadas sería la más apropiada.

La Comisión Nacional de Inmunizaciones de la Argentina recomienda, sobre la base de las evidencias de seguridad y eficacia, la vacunación con una dosis de triple bacteriana acelular para embarazadas a partir de la vigésima semana de la gestación.

Indicación de dTpa en el embarazo

- Las mujeres embarazadas que nunca recibieron dTpa deben recibirla a partir de la vigésima semana de gestación, independientemente del estado de vacunación antitetánica previo dada la importancia de la protección que otorga el componente anti-pertussis.
- Si estuviera indicada una dosis de dT de refuerzo durante el embarazo, esto es, hubieran pasado más de 10 años desde la última dosis, se aplicará dTpa a partir de la vigésima semana de gestación.
- A las embarazadas de quienes se desconoce sus antecedentes de vacunación antitetánica o quienes tuvieran esquema incompleto, deben indicarse 3 dosis de dT a los 0, 1 y 6 a 12 meses. Si nunca hubieran recibido dTpa, esta deberá reemplazar alguna de las dosis de dT, siempre indicada a partir de la vigésima semana de gestación.
- En el manejo de heridas de las embarazadas en quienes transcurrieron más de 5 años desde la última dosis de dT (profilaxis antitetánica) y nunca antes hubieran recibido dTpa, deberá indicarse una dosis única de dTpa como dosis de refuerzo contra el tétanos.
- Las puérperas que nunca recibieron dTpa y que no hubieran recibido la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa) en el embarazo deben recibirla, antes de su egreso de la maternidad. Sin embargo, para lograr un mayor impacto en la disminución de la morbilidad y la mortalidad por tos convulsa en la Argentina, se debe enfatizar la importancia de la vacunación durante el embarazo.





Revacunación

Hasta el presente no se recomienda la revacunación. Cada diez años, se aplicará una dosis de refuerzo de dT (doble bacteriana).

Bibliografía

Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, Weston EJ, Cohn AC, Srivastava PU, Moran JS, Schwartz B, Murphy TV; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 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 Mar 24;55(RR-3):1-34.

Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, Tiwari T, Cohn AC, Slade BA, Iskander JK, Mijalski CM, Brown KH, Murphy TV; Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006 Dec 15;55(RR-17):1-37.

Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, Iskander JK, Brown K, Moran JS; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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 May 30;57(RR-4):1-51.

Anónimo. 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 Jan 14;60(1):13-5.

Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, Grimprel E, Greenberg D, Halperin S, Liese J, Muñoz-Rivas F, Teyssou R, Guiso N, Van Rie A; Infant Pertussis Study Group. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Apr;26(4): 293-299.

Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, Rebmann CA, Gabel J, Schauer SL, Lett SM. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004 Nov;23(11):985-989.

Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation. *Hum Vaccin* 2008 May-Jun;4(3):203-9.

Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Mannhardt-Laakmann W, Howe B, Friedland LR. Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *J Pediatr* 2006 Nov;149(5):603-610.

Dylag AM, Shah SI. Administration of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine to parents of high-risk infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008 Sep;122(3):e550-5.



Jackson LA, Yu O, Nelson J, Belongia EA, Hambidge SJ, Baxter R, Naleway A, Nordin J, Baggs J, Iskander J. Risk of medically attended local reactions following diphtheria toxoid containing vaccines in adolescents and young adults: a Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine* 2009 Aug 6;27(36):4912-6.

Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M, Lewis E, Lieu TA, Shi P, Weintraub ES. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2009 Jul 9;27(32):4257-62.

Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010 Nov 23;28(50):8001-7.

Hewlett E, Edwards K. Pertussis - Not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352:1215-22.

Schellekens J. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* May 2005 ;24(5):19-24.

Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005 May;24(5 Suppl): S58-S61.

Halperin SA. Canadian experience with implementation of an acellular pertussis vaccine booster-dose program in adolescents: implications for the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(Suppl 6):S141-S146.

Lee GM, Lett S, Schauer S, LeBaron C, Murphy TV, Rusinak D, Lieu TA; Massachusetts Pertussis Study Group. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1572-80.

Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.

Lee GM, LeBaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005;115:1675-84.

Pichichero ME, Casey JR. Acellular pertussis vaccines for adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S117-S26.

Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologna M, Wang E, Mills E. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 2005;293:3003-11.

Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:20-8.

Food and Drug Administration. Product approval information-licensing action, package insert: Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine adsorbed ADACEL™. Sanofi Pasteur. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; 2006

Food and Drug Administration. Product approval information-licensing action, package insert: BOOSTRIX™. Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine adsorbed. GlaxoSmithKline Biologicals. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; 2005.



Advisory Committee on Immunization Practices. 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. MMWR 2011 Oct 21;60(41):1424-1426.

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 Dec 9;54(RR-14):1-16.

VACUNAS DE RECIENTE INTRODUCCION AL CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

Vacuna Antigripal

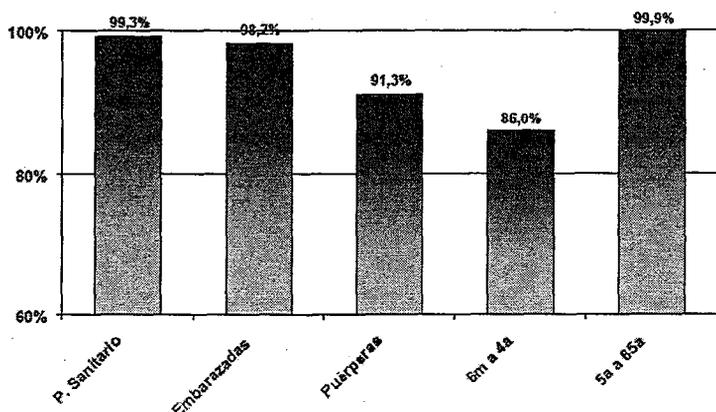
La gripe estacional causa cada año en todo el mundo importante morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia mundial anual de 1 billón de infecciones humanas, 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave, y 300.000 a 500.000 muertes. La gripe pandémica se repite con intervalos de varias décadas y se propaga rápidamente por todo el mundo, haciendo colapsar los sistemas de salud. El cuadro clínico es semejante al de una gripe común. Sin embargo, afecta en forma típica a poblaciones que habitualmente no tienen riesgo de complicaciones, que se enferman gravemente y fallecen. La OMS declaró, sobre la base de las características epidemiológicas y de transmisión del virus A.H1N1 en junio del 2009, la primera pandemia de este siglo. Este virus comenzó a circular en la Argentina en abril del 2009. Durante ese año generó en nuestro país más de 10.000 casos confirmados y más de 500 defunciones.

La Campaña Nacional de Vacunación para el nuevo virus de la gripe A H1N1 se realizó en Argentina desde el 24 de febrero hasta noviembre del 2010 y fue parte de la estrategia integral de prevención de las enfermedades respiratorias en la Argentina.

La cobertura total en el país alcanzada por la campaña 2010 fue del 93,4%.

MEDIA NACIONAL: 93.4%

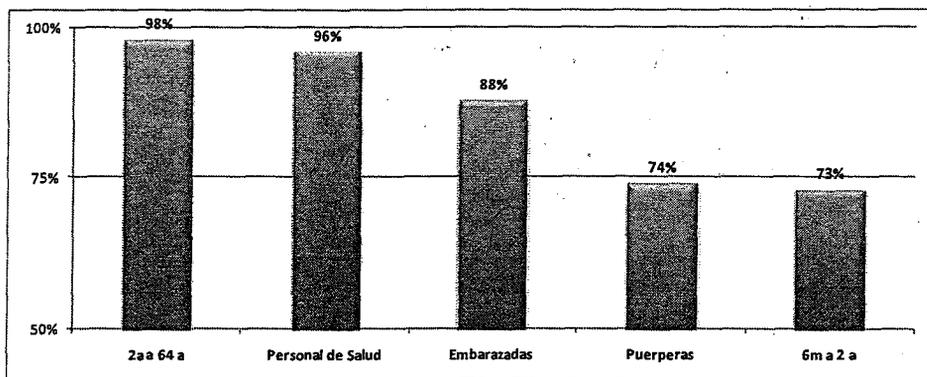
COBERTURA DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL GLOBAL PAÍS POR GRUPO ARGENTINA 2010



Fuente: PNCEL, Ministerio de Salud de la Nación

COBERTURA DE VACUNACION ANTIGRI PAL GLOBAL PAIS POR GRUPO ARGENTINA 2011

MEDIA NACIONAL: 88%



Las vacunas antigripales utilizadas en la campaña demostraron un buen perfil de seguridad.

En 2011 se incorporó la vacunación antigripal anual al Calendario Nacional de Vacunación para niños de 6 a 24 meses de edad, embarazadas, madres de niños menores de 6 meses y personal de salud. Simultáneamente, se continuará con la estrategia de vacunación a individuos entre 2 a 64 años con factores de riesgo y mayores de 65 años del sector público.



Durante la campaña de vacunación en el 2011 la cobertura nacional global fue de 88%.

1. Agente inmunizante

La vacuna antigripal es una vacuna polivalente que contiene tres cepas de virus gripal fraccionado (subvirión), inactivado y purificado, obtenidas en cultivos celulares de embrión de pollo. La titulación está expresada en microgramos de hemaglutinina de cada cepa por dosis.

Composición y características: a partir de 1995 se desarrolló en Brasil, Costa Rica, Chile, Perú, Uruguay, Venezuela y Argentina una red de vigilancia epidemiológica de la gripe que consolidó estructuras médico-laboratoriales de detección de casos, con toma de muestras de los pacientes para aislamiento y caracterización viral. El análisis de los datos recogidos durante los años 1994/98 demostró algunas deficiencias en la correlación entre las cepas circulantes y las vacunales. El análisis de estos datos llevó a convocar una reunión de expertos mundiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el tema para producir una recomendación anual de constitución de la vacuna para el Hemisferio Sur. De tal forma, desde 1999 se emplea la fórmula específica para el Hemisferio Sur.

Está constituida por dos cepas del tipo A y una del tipo B, cuyos elementos periféricos N (neuraminidasa) y H (hemaglutinina) son los responsables antigénicos del virus. Su frecuente variación hace que sea necesario adecuar anualmente la composición para que represente los virus que probablemente circulen en la estación invernal. La denominación de los virus indica lugar y fecha de su aislamiento.

Cada dosis de 0,5 ml contiene 15 µg de antígeno hemaglutinina de cada una de las cepas de virus contenidas en la vacuna

Todos los años la ANMAT publica la disposición Ministerial con los nombres de las vacunas aprobadas para su distribución y/o comercialización de acuerdo a los distintos grupos etarios.

3. Conservación

Debe conservarse entre 2 y 8 °C. No debe congelarse. El frasco multidosis debe descartarse a las 6 horas de su apertura.

4. Indicaciones de la vacuna

El Ministerio de Salud de la Nación provee la vacuna antigripal en forma gratuita para los siguientes grupos de personas:

1) Trabajadores de la salud

2) Embarazadas y puérperas

• Embarazadas: en cualquier trimestre de la gestación.



- Puérperas con niños menores de 6 meses de vida

3) Niños de 6 meses a menores de 2 años

- Independientemente de los factores de riesgo.

4) Niños mayores de 2 años y adultos hasta los 64 años, inclusive, del sector público:

Grupo 1: *Enfermedades respiratorias:*

a) Enfermedad respiratoria crónica (hernia diafragmática, EPOC, enfisema congénito, displasia broncopulmonar, traqueostomizados crónicos, bronquiectasias, fibrosis quística, etc.).

b) Asma moderada y grave

Grupo 2: *Enfermedades cardíacas:*

a) Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, reemplazo valvular, valvulopatía.

b) Cardiopatías congénitas.

Grupo 3: *Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (no oncohematológica).*

a) Infección por VIH.

b) Utilización de medicación inmunosupresora o corticoides en altas dosis (mayor a 2 mg/kg/día de metilprednisona o mas de 20 mg/día o su equivalente por más de 14 días).

c) Inmunodeficiencia congénita.

d) Asplenia funcional o anatómica.

e) Desnutrición grave.

Grupo 4: *Pacientes oncohematológicos y trasplantados*

a) Tumor de órgano sólido en tratamiento.

b) Enfermedad oncohematológica, hasta 6 meses posteriores a la remisión completa.

c) Trasplantados de órganos sólidos o tejido hematopoyético.

Grupo 5: *Otros*

a) Obesos con Índice de masa corporal (IMC) mayor a 40,

b) Diabéticos.

c) Insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar a diálisis en los siguientes 6 meses.

d) Retraso madurativo grave en menores de 18 años de edad.

e) Síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio y malformaciones congénitas graves.



- f) Tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico en menores de 18 años.
- g) Convivientes o contactos estrechos de enfermos oncohematológicos
- h) Contactos estrechos con niños menores de 6 meses (convivientes, cuidadores en jardines maternos).

Los únicos pacientes que necesitarán orden médica para recibir la vacuna antigripal son los niños mayores de 2 años y adultos menores de 64 años que tengan factores de riesgo.

5) Pacientes mayores o igual de 65 años del sector público.

5. Dosis y vía de administración

— Esquema:

Edad	Dosis	Nº dosis
6 a 35 meses	0,25 ml	1 a 2*
3 a 8 años	0,50 ml	1 a 2*
≥ 9 años	0,50 ml	1

* es necesario administrar 2 dosis con 4 semanas de intervalo a los menores de 9 años que se vacunan por primera vez.

— Vía: intramuscular

— Lugar de aplicación: en la región anterolateral del muslo en lactantes menores de 12 meses o no deambuladores, o en el brazo (músculo deltoides) en niños mayores de 12 meses y adultos.

6. Revacunación

Anualmente, entre febrero y abril, mientras persistan las condiciones que hicieron necesaria su indicación. Lo ideal es vacunar tempranamente, pero las actividades de vacunación deben continuarse a lo largo de toda la estación de gripe y según la circulación viral.

. Inmunidad

A partir de su aplicación, el nivel de anticuerpos alcanza un valor considerado protector hacia la segunda semana y se mantiene por varios meses. En los menores de 9 años que son



vacunados por primera vez los títulos protectores se alcanzan a las dos semanas de la segunda dosis.

La eficacia clínica en los adultos sanos menores de 65 años es del 70 al 90 %, con una variabilidad que está dada por la similitud entre las cepas circulantes y las contenidas en la vacuna. Si bien en grupos de mayor edad la eficacia es menor, especialmente en mayores de 70 años, previene complicaciones secundarias y reduce el riesgo de hospitalización y muerte por gripe.

8. Efectos adversos

Son poco frecuentes.

- *Locales:* dolor, induración y, rara vez, eritema.
- *Generales:* fiebre, malestar, mialgia y otros síntomas sistémicos, generalmente horas después de la vacunación.

9. Contraindicaciones

- Reacción alérgica severa (anafilaxia) posterior a una dosis administrada con anterioridad o a componentes de la vacuna, especialmente a proteínas del huevo.

Precauciones

Enfermedad aguda grave con fiebre.

9. Uso simultáneo con otras vacunas

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

10. Inmunocomprometidos

El virus de la influenza tiene mayor período de excreción en personas inmunosuprimidas, que tienen riesgo mayor de sufrir complicaciones y morir. La vacunación en estas personas está, por lo tanto, fuertemente recomendada.

11. Inmunoprofilaxis

La aplicación reciente de gammaglobulina no interfiere en la respuesta inmune de esta vacuna.



12. Bibliografía consultada:

Lineamientos Técnicos y Manual del vacunador. Campaña Nacional de Vacunación Antigripal Argentina 2011. Ministerio de Salud de la Nación. 2011

Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia. Vigilancia clínica enfermedad tipo influenza 2009-2011. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiología/boletines-online/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N112-SE11/. Consultado el 3/4/12.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011 Aug 26;60(33):1128-32

Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, Baehner F, Borkowski A, Tsai TF, Clemens R. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. N Engl J Med. 2011 Oct 13;365(15):1406-16

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (flu). Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu>. Consultado el 4/4/12.

Sato N, Watanabe K, Ohta K, Tanaka H. Transverse myelitis and acute motor axonal neuropathy developed after vaccinations against seasonal and 2009 A/H1N1 influenza. Intern Med 2011;50(5):503-7.

Korn-Lubetzki I, Dano M, Raveh D. H1N1 vaccine-related acute transverse myelitis. Isr Med Assoc J. 2011 Apr;13(4):249-50.

Arcondo MF Wachs A, Zylberman M. Mielitis transversa relacionada con la vacunación anti-influenza A (H1N1). Medicina (B Aires) 2011; 71(2): 161-164.

Gui L, Chen K, Zhang Y. Acute transverse myelitis following vaccination against H1N1 influenza: a case report. Int J Clin Exp Pathol. 2011 Mar;4(3):312-4.

Song JY, Cheong HJ, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Chung MH, Kim YR, Jung SI, Park KH, Kim TH, Uh ST, Kim WJ. Immunogenicity and safety of trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, double-blind, multi-center, phase 3 clinical trial in a vaccine-limited country. J Korean Med Sci 2011 Feb;26(2):191-5.

Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. Clin Infect Dis 2010 Dec 15;51(12):1355-61.

Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, Guh A, Haber P, Destefano F, Velozzi C. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated





influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Feb;204(2):146.e1-7.

Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy—a retrospective analysis. *Vaccine* 2010 Feb 17;28(7):1877-80.

Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy: Update for the 2010-2011 season. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec;126(6):1302-4.

Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010 May;125(5):e1024-30.

Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balsler J, Bouveret N, Fries L, Treanor JJ. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infect Dis* 2010 Mar 17;10:71.

Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 15;50(4):459-64.

Chua JV, Chen WH. Bench-to-bedside review: vaccine protection strategies during pandemic flu outbreaks. *Crit Care* 2010;14(2):218.

Eisen DP, McBryde ES. Avoiding Guillan-Barré Syndrome following swine origin pandemic H1N1 2009 influenza vaccination. *J Infect Dis* 2009 Nov 15;200(10):1627-8.

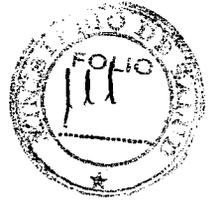
Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009 Jul 30;27(35):4754-70.

Beigi RH, Wiringa AE, Bailey RR, Assi TM, Lee BY. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2009 Dec 15;49(12):1784-92.

Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, Icardi G, Gasparini R, Crovari P. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008 Mar 17;26(12):1525-9.

Lopes MH, Mascheretti M, Franco MM, Vasconcelos R, Gutierrez EB. Occurrence of early adverse events after vaccination against influenza at a Brazilian reference center. *Clinics (Sao Paulo)* 2008 Feb;63(1):21-6.

Talbot HK, Keitel W, Cate TR, Treanor J, Campbell J, Brady RC, Graham I, Dekker CL, Ho D, Winokur P, Walter E, Bennet J, Formica N, Hartel G, Skeljo M, Edwards KM. Immunogenicity, safety and consistency of new trivalent inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 2008 Jul 29;26(32):4057-61.



Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, Vidal DG. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007 Oct 16;25(42):7313-21.

Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, de Souza Brito G, Heining U, Imoukhuede B, Khamesipour A, Erlewyn-Lajeunesse M, Martin S, Mäkelä M, Nell P, Pool V, Simpson N; Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007 Aug 1;25(31):5675-84.

Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003 May-Jun;49(3):177-84.

Morales A, Arias Salazar J, Salazar Y, García A, Arnoux S, Arancibia A, Deroche C, Rey E. A randomized controlled trial comparing split and subunit influenza vaccines in adults in Colombia. *Medicina (B Aires)* 2003;63(3):197-204.

Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001 Mar 21;19(17-19):2673-80

De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, Senatore F, Verweij P, Fritzell B, Podda A. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1999 Aug 6;17(23-24):3094-101.

Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. *Vaccine* 1999 Apr 9;17(15-16):1898-904.

Vacuna antineumocócica

Enfermedad neumocócica

Se estima que, en Latinoamérica, la enfermedad neumocócica causa cada año 1,3 millones de casos de otitis media aguda, 327.000 casos de neumonía, 1229 casos de sepsis y 4000 casos de meningitis en niños menores de 5 años.





En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que el 20% de los fallecimientos en menores de 5 años eran causados por infecciones respiratorias agudas: el 90% de estas eran neumonías agudas de la comunidad (NAC), de las cuales el agente causante era el neumococo en más del 50% de los casos.

Datos de 2005 señalaban que cada año morían entre 700.000 y 1.000.000 de niños menores de 5 años por enfermedad invasiva neumocócica, la mayoría de los cuales vivían en países en vías de desarrollo.

En la Argentina, el neumococo es el agente etiológico causante de bacteriemia y meningitis bacteriana más frecuente en pediatría y es la primera causa de sepsis de la comunidad fuera del período neonatal, cuando se excluye el *Haemophilus influenzae* tipo b, gracias a las satisfactorias coberturas de vacunación contra esa bacteria.

La mortalidad por meningitis bacteriana por neumococo, fuera del período neonatal, es del 10% y las secuelas neurológicas y auditivas son frecuentes y graves.

La enfermedad invasiva por neumococo (EIN) es una importante causa de muerte y discapacidad en países en vías de desarrollo, y afecta, sobre todo, a niños menores de 2 años. El abordaje preventivo de la enfermedad neumocócica se ha constituido, con estas pruebas, en una prioridad para la salud pública en la Argentina.

Epidemiología de la enfermedad invasiva por neumococo en la Argentina

Como especie, *Streptococcus pneumoniae* presenta una diversidad de serotipos cuya distribución mundial suele ser regional.

Datos del estudio SIREVA (Organización Panamericana de la Salud) sobre la Argentina correspondientes a 2009 revelaban la siguiente distribución por serotipos (ST), de un total de 296 aislamientos: neumococo 14 (21,3%), 1 (17,6%), 5 (9,1%), 3 (5,1%), 7F (4,4%), 19A (4,4%), 6B (4,1%), 9V (4,1%), 18C (3,4%), 19F (3,0%) y 23F (2,0%).

Agentes inmunizantes

Vacunas antineumocócicas conjugadas

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) otorgó la licencia a tres vacunas conjugadas contra neumococo: vacuna conjugada contra neumococo de 7 serotipos (VCN-7), de 10 serotipos (VCN-10) y de 13 serotipos (VCN-13).

Estas vacunas han demostrado muy buena inmunogenicidad para la mayoría de los serotipos de neumococo evaluados y elevada eficacia protectora desde los 2 meses de edad contra las infecciones invasivas, incluyendo neumonía, meningitis y bacteriemias. Además, favorecen la disminución de la colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en los niños vacunados, con protección indirecta de personas no vacunadas (efecto "rebaño").

- VCN-7 (Prevenar-7®): Incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, conjugados con la proteína transportadora CRM₁₉₇ (en dosis de 20 µg). Contiene 2 µg de cada ST (excepto el 6B, serotipo del cual contiene 4 µg). Fue ampliamente utilizada en varios países y en el sector privado en la Argentina; sin embargo, su uso ha sido reemplazado por el de las nuevas vacunas conjugadas y ya no está disponible.
- VCN-10 (Synflorix®): Incorpora a la anterior los serotipos 1, 5, 7F. Se conjugan con la proteína D de membrana externa de *Haemophilus influenzae*, excepto 18C y 19F, que están conjugados con los toxoides tetánico y diftérico, respectivamente. En marzo de 2011, la ANMAT ha licenciado su uso para niños sanos hasta los 5 años de edad.
- VCN-13 (Prevenar-13®): Incorpora a las anteriores los serotipos 3, 6A, 19A, conjugados con la misma proteína transportadora que la VCN-7, lo que contribuye a aumentar la protección contra infecciones invasivas en más del 90%. Fue licenciada por la FDA y la ANMAT para uso en niños de entre 2 y 59 meses, tanto sanos como con patología crónica. Las indicaciones del Ministerio de Salud de la Nación de vacunación contra neumococo se detallan en el apartado "Esquema recomendado".

Tanto la vacuna conjugada de 10 como la de 13 serotipos han demostrado seguridad e inmunogenicidad al menos comparables a las correspondientes a la vacuna conjugada de 7 serotipos (VCN-7) y la posibilidad de administrarse de manera simultánea con otras vacunas del Calendario Nacional de Vacunación, sin interferencias entre sí.

Tabla 1: *Streptococcus pneumoniae*. Cobertura otorgada por las vacunas conjugadas licenciadas en la Argentina contra los serotipos aislados de infecciones invasivas según edad

Vacuna	Patología	< 2 años	2-5 años	Total
		%	%	%
VCN-7	Neumonía	66,9	33,8	57,1
	Meningitis	50,0	47,9	49,5
	Total	59,5	36,8	52,2
VCN-10	Neumonía	83,3	86,3	84,4
	Meningitis	83,1	72,3	76,1



	Total	79,3	80,5	79,9
VCN-13	Neumonía	90,5	92,1	91,1
	Meningitis	81,9	79,0	81,9
	Total	90,0	87,3	86,1

Fuente: INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán".

Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos

La vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN-13) es una solución estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* conjugados individualmente por aminación reductiva con la proteína de difteria no tóxica. Los polisacáridos están activados químicamente y luego enlazados de manera covalente al portador de proteína CRM₁₉₇ para formar el conjugado. Los conjugados individuales son compuestos y luego se agrega polisorbato 80 y fosfato de aluminio para formular la vacuna. La potencia de la vacuna está determinada por la cantidad de los antígenos sacáridos y las proporciones de sacárido con proteína en los glicoconjugados individuales.

Cada dosis de 0,5 ml está formulada para contener 2,2 µg de cada sacárido para serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y 4,4 µg de sacárido para serotipo 6B, conjugado con la proteína portadora CRM₁₉₇ y 0,125 mg de fosfato de aluminio como adyuvante.

Forma farmacéutica

Se presenta como una jeringa prellenada con suspensión inyectable para aplicación por vía intramuscular. La vacuna es una suspensión trasparente para inyección y se provee en estuches que contienen una jeringa prellenada, de dosis única de 0,5 ml, o en caja con 10 jeringas prellenadas de 0,5ml cada una.

Es necesario homogeneizar la vacuna hasta obtener una suspensión uniforme y hay que inspeccionarla visualmente para detectar la presencia de partículas extrañas y/o variación en el aspecto físico antes de la administración. Debe notificarse si el contenido tuviera otro aspecto.

Farmacología clínica. Mecanismo de acción

La VCN-13 (Prevenar 13^{MR}) contiene todos los polisacáridos capsulares que están en la VCN-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), a los que se les agregan seis (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Todos están conjugados con la proteína portadora CRM₁₉₇. Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica, por vía de mecanismos T-dependientes y mecanismos T-independientes. La respuesta inmune a la mayoría de antígenos es T-dependiente e involucra la colaboración de las células T CD4+ y las células-B, reconociendo al antígeno de manera enlazada.

Seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente

La VCN-13 ha demostrado un adecuado perfil de seguridad.

En estudios comparativos entre VCN-7 y VCN-13 no se han demostrado mayor incidencia de efectos adversos de una respecto de la otra.

La mayoría de los eventos son leves, sobre todo en el sitio de aplicación de la vacuna. Hay reportes de fiebre, gastroenteritis, diarrea, vómitos y faringitis que no superan el 7% de las dosis aplicadas.



Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad grave a alguno de los componentes de la vacuna.
- Niño con peso menor de 1800 gramos.

Administración simultánea con otras vacunas

Se puede administrar junto con otras vacunas del Calendario Nacional de Vacunación, siempre que se apliquen en sitios anatómicos diferentes.

Conservación, cadena de frío y vacunación segura

Es necesario mantener la vacuna a temperatura adecuada (de 2 a 8 °C). No debe exponerse a temperaturas menores de 2 °C.

Técnica de aplicación

La vacuna se aplica en la región anterolateral (externa) del muslo o la parte superior del brazo (músculo deltoides), según edad.

Indicación y edad para la vacunación

Se vacunará a los niños menores de 1 año con el esquema 2+1, a los 2, 4 y 12 meses. Durante el primer año de la introducción de la vacunación antineumocócica (2012), se vacunará a niños de entre 12 y 24 meses de vida, para lograr mayor impacto en el menor tiempo posible.

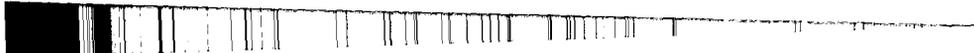
Esquema

Los niños inmunocompetentes que comiencen su vacunación a los 2 meses de vida, deberán recibir un esquema "2+1", con un intervalo de 2 meses entre la primera y la segunda dosis y la tercera dosis al cumplir el primer año de vida.

Si la vacunación comenzara entre los 12 y los 24 meses de vida (exclusivamente durante 2012), se debe administrar una dosis de VCN-13 a los 12 meses y un refuerzo a los 15 meses (ver lineamientos técnicos de vacunación antineumocócica).

Vacunación con VCN-13 en huéspedes especiales

Algunos huéspedes especiales tienen una menor respuesta de anticuerpos al ser vacunados con la vacuna antineumocócica si se los compara con huéspedes inmunocompetentes, por lo cual se dan recomendaciones particulares.



Los siguientes huéspedes especiales recibirán un esquema de vacunación "3 + 1" de VCN-13 (si comenzaran su esquema de vacunación con menos de siete meses de vida). Recibirán la VCN-13 hasta los 5 años de vida (59 meses):

- Asplenia funcional o anatómica.
- Neoplasias malignas, trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica.
- Hemoglobinopatías graves.
- Inmunosupresión por drogas en altas dosis durante tiempo prolongado (p. ej., metilprednisolona a 2mg/kg/día, o la dosis equivalente de otro esteroide, por un período mayor a 14 días).
- Cardiopatías cianotizantes o insuficiencia cardíaca.
- Fístula de LCR.
- Enfermedad respiratoria crónica (asma grave, fibrosis quística, enfisema, malformación adenomatosa quística, traqueostomizados crónicos, etc.).
- Implante coclear.
- Diabetes mellitus.

Los niños prematuros comenzarán su vacunación según su edad cronológica, cuando alcancen el peso de 1.800 gramos.

Tabla 2: Esquema recomendado de la vacuna conjugada de 13 serotipos según grupo de edad en huéspedes inmunocompetentes

Edad	Número de dosis
Entre 2 y 6 meses (inclusive)	2 dosis + refuerzo a los 12 meses de vida (3 dosis)
Entre 7 y 11 meses (inclusive)	2 dosis + un refuerzo a los 12 meses de vida (3 dosis) Intervalo mínimo entre dosis: 8 semanas*
Entre 13 y 24 meses (solo durante el primer año de la introducción al Calendario)	1 dosis al año + refuerzo a los 15 meses Intervalo mínimo entre dosis: 8 semanas*

*Si la segunda dosis fuera aplicada después de los 10 meses de vida, para el refuerzo deberá respetarse un intervalo mínimo de ocho semanas respecto de la dosis anterior (por ejemplo, 11 meses-13 meses y 15 meses de vida).

Tabla 3: Esquema de la vacuna conjugada de 13 serotipos según grupo de edad en huéspedes especiales



Entre 2 y 6 meses (inclusive)	3 dosis (2, 4, 6 meses) + refuerzo a los 12 meses de vida. Si se iniciara el esquema después de los 2 meses de vida, se deberá respetar un intervalo mínimo de 8 semanas entre dosis.
Entre 7 y 12 meses (inclusive)	2 dosis + un refuerzo a los 12 meses de vida Intervalo mínimo entre dosis: 8 semanas*
Entre 13 y 24 meses (inclusive)	1 dosis a los 12 meses + refuerzo a los 15 meses
Entre 25 y 59 meses (5 años)	1 dosis y 1 refuerzo

*Si la segunda dosis fuera aplicada después de los 10 meses de vida, el refuerzo debe respetar un intervalo mínimo de 8 semanas desde la última dosis (por ejemplo, 11 meses-13 meses y 15 meses).

Intercambiabilidad de vacunas antineumocócicas conjugadas

Debe considerarse que las diferentes vacunas no son intercambiables. A continuación, se dan instrucciones para proceder a la vacunación, en caso de haberse comenzado esquemas con VCN-7 o VCN-10 que al momento de la introducción de la vacuna VCN-13 al Calendario Nacional de Vacunación 2012 no habían sido completados.

- Los niños que hubieran recibido alguna dosis de VCN-7 y estuvieran en su primer año de vida (o tuvieran entre 12 y 24 meses de edad durante el primer año de la introducción de la vacuna) deberán recibir el esquema completo con VCN-13, para asegurar una adecuada inmunidad contra los 13 serotipos contenidos en la vacuna.
- Los que hubieran recibido VCN-10 con esquema incompleto y estuvieran en su primer año de vida (o tuvieran entre 12 y 24 meses de edad durante el primer año de la introducción de la vacuna) deberán recibir el esquema completo con VCN-13, según la edad.
- Los que hubieran recibido esquema completo con VCN-10 (3 + 1) se consideran adecuadamente inmunizados. Los huéspedes especiales con riesgo aumentado de EIN que hubiesen recibido esquema completo con VCN-10 deben recibir un esquema completo de VCN-13 acorde con su edad (porque la VCN-10 no tiene la aprobación de la ANMAT para ser utilizada en pacientes con riesgo aumentado de EIN).
- Los que hubieran recibido durante su primer año de vida tres dosis de VCN-10 deberán recibir 2 dosis de VCN-13 después de cumplir el año.

Los huéspedes especiales (Tabla 3) que hubieran comenzado su vacunación siendo menores de seis meses recibirán un esquema de VCN-13 (3 + 1). Esquema: 2, 4, 6 y 12 meses de vida.

Utilización simultánea con otras vacunas



La VCN-13 puede ser utilizada junto con cualquier vacuna del Calendario Nacional de Vacunación, siempre que se apliquen en sitios anatómicos diferentes.

No existe intervalo mínimo de aplicación entre la VCN-13 y las otras vacunas del Calendario Nacional de Vacunación.

Inmunidad

Tanto la VCN-10 como la VCN-13 cumplen con el correlato de protección, que es el nivel mínimo de anticuerpos medidos por método ELISA, considerado predictor de protección contra infección invasiva.

La funcionalidad de los anticuerpos, medida por actividad opsonofagocítica (OPA), también fue considerada adecuada, aunque debe señalarse que las pruebas para demostrar funcionalidad no están aún estandarizadas por los laboratorios de referencia. El correlato de protección para EIN no predice la protección individual, ni la protección contra neumonía aguda de la comunidad, otitis media o reducción de portación nasofaríngea. Para estas situaciones, los niveles necesarios para protección podrían ser mayores de 0,35 mg/ml.

Uso de VCN-13 en adultos

Recientemente la FDA, la EMA y la ANMAT han aprobado el uso de VCN-13 en mayores de 50 años en base a estudios de inmunogenicidad que demuestran su superioridad para 8 serotipos compartidos entre la vacuna polisacárida 23 valente y VCN-13 (1, 4,6B, 7F,9V, 18C, 19A, 23F), comparable para los otros 4 y superior para el 6A, solo presente en la VCN-13. **Se aguardan los resultados de los estudios de eficacia para definir recomendaciones para su uso en este grupo.**

Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente

- Los mayores de 24 meses dentro de los grupos de riesgo recibirán el esquema de VCN-13: 1 + 1 y una dosis de vacuna polisacárida 23 valente ocho semanas después.
- Los niños que integran grupos en riesgo, que hubieran recibido la vacuna polisacárida 23 valente, deberán consultar con el infectólogo la pertinencia de la indicación de VCN-13 conjugada.

La vacuna 23 valente debe indicarse a niños partir de los dos años de edad y a adultos que integran los grupos de alto riesgo de padecer enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

Indicaciones de la vacuna 23 valente

- Anemia drepanocítica.
- Cardiopatía congénita.
- Enfermedades pulmonares crónicas.
- Diabetes *mellitus*.
- Hepatopatía crónica.

- Fístula de LCR.
- Asplenia funcional o anatómica.
- Implante coclear.
- 65 años, o mayor.
- Infección por VIH.
- Leucemias.
- Linfomas Hodgkin y no-Hodgkin.
- Mieloma múltiple.
- Otras neoplasias.
- Falla renal crónica.
- Síndrome nefrótico.
- Tabaquismo.

Embarazo: Las mujeres embarazadas que pertenecen a un grupo en riesgo y no recibieron antes esta vacuna, pueden ser vacunadas.

Esquema

Dosis única de 0,5 ml. Se recomienda su aplicación por lo menos dos semanas antes de esplenectomía, comienzo de tratamiento antineoplásico o trasplante. Se administra por vía intramuscular.

Tabla 4: Edad mínima, dosis, intervalos de administración y revacunación con las vacunas antineumocócicas polisacáridas

Vacuna	Antineumocócica 23 valente
Número de dosis	1
Edad recomendada	2 años
Edad mínima 1.ª dosis	2 años
Edad máxima 1.ª dosis	No
Revacunación	Sí, tres años después, a niños que tengan hasta 10 años de edad en el momento de la 1.ª dosis. A los 5 años, para los mayores de 10 años de edad (solo una revacunación).
Grupos de alto riesgo con indicación de revacunación	Asplenia funcional o anatómica, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por VIH, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, corticoterapia).



Revacunación

Se puede revacunar solo una vez a pacientes con alto riesgo de padecer EIN grave, como asplenia funcional o anatómica (p. ej., anemia de células falciformes o esplenectomía), insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por VIH, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, corticoterapia). A quienes hayan sido vacunados por una comorbilidad no inmunosupresora antes de los 65 años (p. ej., enfermedad cardíaca o respiratoria crónica), se les indicará una segunda dosis al cumplir esa edad.

Inmunidad

Esta vacuna genera una respuesta inmunitaria humoral a través de anticuerpos tipo-específicos que favorecen la fagocitosis y muerte bacteriana. Su eficacia protectora se demuestra a partir de las 2 semanas de aplicación. La duración de la inmunidad se estima en 5 años.

Los niños menores de 2 años no tienen aun un sistema inmune maduro, por lo que no logran una respuesta tan eficaz. También se ha observado respuesta disminuida en huéspedes inmunocomprometidos, cuya magnitud está relacionada con el grado de inmunodeficiencia, en particular en caso de leucemia, linfomas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, ancianos, diabéticos, alcohólicos, pacientes con enfermedad obstructiva crónica, infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 inferior a $500/\text{mm}^3$.

Los anticuerpos pueden disminuir a niveles basales a los 10 años.

Efectos adversos

- **Locales:** Eritema, induración y dolor (30%). Son leves y se resuelven en menos de 48 horas. Estas reacciones son más importantes en individuos con altas concentraciones de anticuerpos, debido quizás a un fenómeno de hipersensibilidad tipo Arthus (edema, induración en el lugar de la inyección; la reacción es máxima entre las cuatro y las diez horas posteriores y suele mostrar una notable disminución a las 48 horas).
- **Generales:** Fiebre. No se informaron otras reacciones.

Las reacciones locales o generales son más frecuentes y serias en la revacunación.

Contraindicaciones

Reacción alérgica grave (anafilaxia) secundaria a una dosis previa o a algún componente de la vacuna.

Precaución

Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre (transitoria).

Uso simultáneo con otras vacunas



La vacuna antineumocócica polisacárida puede ser administrada junto con otras vacunas en uso, siempre que se apliquen en sitios anatómicos diferentes.

Inmunoprofilaxis

La administración reciente de gammaglobulina estándar o específica (p. ej., inmunoglobulina antitetánica) no contraindica la aplicación de la vacuna antineumocócica.

Quimioprofilaxis antibiótica

Se recomienda en casos de asplenia funcional o anatómica y anemia a células falciformes. En lactantes y niños menores de 5 años, se recomienda penicilina 125 mg por vía oral, cada 12 horas. En niños mayores de 5 años y adolescentes, se recomienda penicilina 250 mg por vía oral, cada 12 horas.

Para niños esplenectomizados la duración de la profilaxis no está definida; varía según el contexto clínico. Para anemia falciforme se recomienda efectuarla durante 5 años. En lactantes y niños pequeños, si no presentaron infección grave por *S. pneumoniae* se puede suspender a los 5 años de edad, aunque algunos expertos recomiendan continuar con la profilaxis durante toda la niñez.

Bibliografía

Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, Jimenez SG, Jáuregui B, Clark AD, Diosque M, Vizzotti C. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011 Jul 12;29(31):4963-72.

Gadzinowski J, Albrecht P, Hasiec B, Konior R, Dzikuch J, Witor A, Mellelieu T, Tansey SP, Jones T, Sarkozy D, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011 Apr 5;29(16):2947-55.

Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis* 2011 May;52(10):1241-7.

Family and community health comprehensive family immunization. Presentado en XIX Meeting of Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Buenos Aires, Argentina, 6-8 julio de 2011.

Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Comité Nacional de Infectología. *Prioridades para la incorporación de vacunas al Calendario Nacional de Vacunación 2011. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría*. Disponible en <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/ConsensoVacunas2011.pdf>. Consultado el 14/2/12.

Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Comisión de vacunas. *Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2010*. Disponible en <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones.html>. Consultado el 14/2/12.

Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, Jansen KU, Devlin C, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 006 study group. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent



pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010 Jun 7;28(25):4192-203.

Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010 May;125(5):866-75.

Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, Ferrera G, Maida A, Bona G, Sabatini C, Pugni L, Emini EA, Gruber WC, Scott DA, Principi N. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010 Jun;17(6):1017-26.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010 Jul;126(1):186-90.

Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, Jansen KU, Love J, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 004 Study Group. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):e493-505.

Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Jul;10(7):951-80.

Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010 May;125(5):866-75.

Grimprel E, Laudat F, Baker SA, Sidhu M, Sekaran C, Gruber WC, Emini EA, Scott DA, on behalf of the 008 study group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. Presented en el 27.º Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), junio 9-13, 2009, Bruselas, Bélgica.

Vestrheim DF, Høiby EA, Bergsaker MR, Rønning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010 Mar 2;28(10):2214-21.

Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, Petridge S, Dymond S, Galiza E, Tansey S, Scott DA, Baker SA, Jones TR, Yu LM, Gruber WC, Emini EA, Faust SN, Finn A, Heath PT, Pollard AJ. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Dec;29(12):e80-90.

Gadzinowski J, Albrecht P, Hasiec B, Konior R, Dzikuch J, Witor A, Mellelieu T, Tansey SP, Jones T, Sarkozy D, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011 Apr 5;29(16):2947-55.



Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010 Dec 10;59(RR-11):1-18.

Organización Panamericana de la Salud, *Introducción e Implementación de nuevas Vacunas. Guía práctica. Publicación Técnica y Científica nro. 632-2009.*

Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Arne Høyby E, Bakke H, Bergsaker MR. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008 Jun 19;26(26):3277-8.

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children: Results of the Northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Mar;19(3):187-95.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged > or =65 years-United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 Oct 2;47(38):797-802.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003 Aug 8;52(31):739-40.

Dagan R, Givon Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *S. pneumoniae* serotype 19A clones causing acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009;199:776-85.

Gentile A, Ruvinsky R, Bakir J, Gentile F, Kupervaser J, Quiriconi M, Gil C, Regueira M, Pace J, Garcia S. Probable bacterial pneumonia in children less five years old in two geographical areas of Argentina: Two years of surveillance. Poster presentado en el 44.º ICAAC, octubre 30-noviembre 2, 2005, Washington DC.

Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: A time-series analysis. *Lancet* 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.

Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-449.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Mar 12;59(9):258-61.

Paganini H, Guíñazú JR, Hernández C, Lopardo H, Gonzalez F, Berberian G. Comparative analysis of outcome and clinical features in children with pleural pyema caused by penicillin-non susceptible and penicillin-susceptible *S.pneumoniae*. *Int J Infect Dis* 2001;5(2):86-8.



Poheling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, Lexau CA, Thomas AR, Harrison LH, Reingold AL, Hadler JL, Farley MM, Anderson BJ, Schaffner W. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006 Apr 12;295(14):1668-74.

Prymula R, Shuerman L. 10-Valent pneumococcal nontypeable *H. influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. *Expert Rev Vaccines* 2009 Nov; 8(11):1479-500.

Pneumococcal diseases. En L. K. Pickering, C. J. Baker, D. W. Kimberlin, S. S. Long (eds.), *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª edición (págs. 525-37). Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006.

Ruvinsky R, Ferrero F, Duran P *et al.* y Argentine CARIBE Pneumonia Working Group. *S. pneumoniae* in vitro resistance to penicillin and clinical outcome in children with severe pneumonia. Abstract 1129 presentado en el 44.º ICAAC, Washington DC, 2004.

Ruvinsky R, Gentile A, Gentile F, Gil C, Kupervaser J, Quiriconi M, Bakir J, Pace J, García S, Andrews J. Surveillance of probable bacterial pneumonia (PBP) in children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina. Abstract 1134-03-102 presentado en el XV European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, abril 2-5, 2005.

Ruvinsky R, Regueira M, Fossati MS, Gagetti P, Pace J, Rodriguez M, Gabastou JM and Corso A. Surveillance of invasive *S. pneumoniae* in Argentina 1994-2007: Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccine and antibiotic resistance. *J Pediatr Infect Dis* 2010;5(3):263-269.

Singleton RJ, Hennessey TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, Rudolph K, Parkinson A. Invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotyped among Alaska native children with high levels of 7-valent conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007 Apr 25;297(16):1784-92.

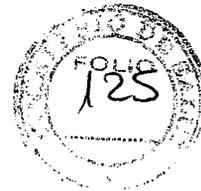
Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Ussher J, Tregnaghi P, Peeters P, Hausdorff WP. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Córdoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Apr;25(4):370-2.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New Engl J Med* 2003 May 1;348(18):1737-46.

Pekka Nuorti J y col. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease *N Engl J Med* 2000;342:681-9

O426 Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine naïve adults, 50–64 years of age. L. Jackson A, Gurtman, M. van Cleeff, K. Jansen, D. Jayawardene, C. Devlin, D. Scott, E. Emini, W. Gruber, B. Schmoele-Thoma Seattle, Pearl River, Cary, Collegeville, US; Munich, DE. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03557.x/pdf>. Consultado agosto 2012

Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano



Introducción

Los virus de papiloma humano (ADN), que pertenecen a la familia *Papillomaviridae*, infectan células epiteliales (cutáneas y mucosas). El genoma está envuelto por una cápside que comprende proteínas estructurales: mayor (L1) y menor (L2).

Estos virus se clasifican en genotipos, sobre la base del grado de homología de las secuencias nucleotídicas de su ADN con prototipos preestablecidos. Se describen más de 100 genotipos, de los cuales alrededor de 40 infectan la mucosas, principalmente la del tracto anogenital. Los estudios epidemiológicos de prevalencia global demostraron que estos tipos de VPH pueden subdividirse en dos grupos en función de su potencial oncogénico:

- VPH de bajo riesgo (sobre todo, VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61), que suelen estar presentes en las lesiones benignas (condilomas/verrugas genitales y neoplasias intraepiteliales de bajo grado), con mínimo riesgo de progresión maligna.
- VPH de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), que, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir al cáncer. Entre estos, los dos tipos que más suelen asociarse con el cáncer cervicouterino (CCU) son el 16 y el 18.

La distribución de los diferentes tipos virales varía según el área geográfica, pero el tipo viral oncogénico predominante en todo el mundo es el 16.

Los genotipos 16 y 18 causan alrededor del 70% de los cánceres cervicales en el mundo (más del 75% en la Argentina) y más de la mitad de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de grado moderado (2) o grave (3) o adenocarcinoma in situ (AIS). El 91% de las muertes por cánceres asociadas con la infección por VPH se deben al CCU.

La infección por VPH es una de las causas más frecuentes de infecciones de transmisión sexual en el mundo. Al menos la mitad de las mujeres y hombres sexualmente activos contraerán la infección genital por VPH en algún momento de sus vidas y por lo menos el 80% de mujeres habrá tenido una infección genital por VPH antes de alcanzar los 50 años de edad.

Según datos epidemiológicos y virológicos, se estima que el VPH causa el 100% de los casos de CCU, el 90% de los casos de cáncer anal, el 40% de los de órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y, al menos, el 12% de los orofaríngeos.

El CCU constituye la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres en todo el mundo. Su incidencia mundial es de 530.000 casos por año, de los cuales más del 85% ocurre en países en desarrollo, con una mortalidad cercana al 50%. Suele presentarse en mujeres mayores de 40 años.

De acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Salud de la Nación, en la Argentina se diagnostican cada año unos 4000 casos nuevos de CCU y mueren cerca de 1800 mujeres a causa de la enfermedad. Su tasa de incidencia era, en 2008, de 17,5 por 100.000 mujeres, y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7,4 muertes por 100.000 mujeres (según estimaciones de la IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer). Sin embargo, en nuestro país, la carga de enfermedad no es homogénea: es alta en poblaciones con menor nivel de desarrollo socioeconómico.

La mayoría de las infecciones por VPH, aun las producidas por los tipos de alto riesgo (con o sin anomalías citológicas), son transitorias, es decir que se mantienen por un tiempo acotado, son autolimitadas y no dejan secuelas oncopatogénicas.



Sin embargo, en una proporción minoritaria, aunque numéricamente impactante porque se traduce en una alta circulación viral, los VPH pueden generar una infección persistente. Se ha demostrado que la infección por VPH de alto riesgo que persiste por varios años representa el principal factor para el desarrollo de lesiones preneoplásicas serias y progresión maligna. Se estima que el tiempo habitual entre la infección inicial por VPH y el desarrollo del CCU es de décadas, aunque en un 10% a 15% de adultos jóvenes se han reportado progresiones a lesiones malignas de alto grado en un lapso de dos años.

La evidencia confirma que la infección persistente con tipos de alto riesgo oncogénico de VPH es la causa primaria del CCU; la infección persistente es un factor causal necesario para las anomalías precancerosas epiteliales cervicales de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Introducción al Calendario Nacional de Vacunación

En 2011 se introdujo la vacuna contra el VPH al Calendario Nacional de Vacunación para inmunizar a todas las niñas de 11 años de edad nacidas a partir de enero del 2000.

El propósito de la introducción de la vacuna contra VPH es contribuir a la reducción de la incidencia y la mortalidad por CCU en las mujeres residentes en la Argentina.

Agente inmunizante

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

Ambas vacunas son purificadas, inactivadas, recombinantes. Se elaboran a partir de partículas de tipo viral (VLP) purificadas de la proteína principal de la cápside (L1) de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH para la vacuna cuadrivalente, y 16 y 18 para la bivalente. Estas partículas tienen la capacidad de inducir altos títulos de anticuerpos.

	Vacuna cuadrivalente (Gardasil ®)	Vacuna bivalente (Cervarix®)
--	---	--

Composición		
Tipos incluidos	6-11-16-18	16-18
Dosis en µg	20/40/40/20	20/20
Tecnología para producir VLP	Hongo: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Insecto: vector baculovirus
Adyuvante	Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo 225 µg	AS04 mezcla de sales de aluminio más el monofosforil lípido A Hidróxido de aluminio 500 µg
Conservación	2-8 °C	2-8 °C
Presentación	Vial de vacuna monodosis (0,5 ml)	Una jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión) con o sin aguja, o un frasco-ampolla (0,5 ml de suspensión) o vial monodosis 0,5 ml

Indicación para la vacunación

La vacuna bivalente contra el VPH está incluida en el Calendario Nacional de Vacunación de Argentina para todas las niñas de 11 años que nacieron desde del 1 de enero de 2000.

La vacuna bivalente (Cervarix®) ha sido aprobada para la prevención de lesiones epiteliales cervicales de alto grado y adenocarcinoma in situ asociados a los VPH 16 y 18.

La vacuna cuadrivalente (Gardasil®) ha sido aprobada para la prevención de verrugas genitales, asociadas a los VPH 6 y 11, y para la prevención de lesiones epiteliales cervicales, vulvares y vaginales de alto grado y adenocarcinoma in situ asociados a VPH 16 y 18.



La presencia de anomalías en el PAP o de otras lesiones por VPH no contraindica la aplicación de estas vacunas, aunque debemos recordar que no tendrán acción terapéutica sobre ellas.

Dosis, vías y esquema de administración

Ambas vacunas se administran en esquema de tres dosis por vía intramuscular en el deltoides.

La vacuna cuadrivalente (Gardasil®) se aplica con esquema de 0, 2 y 6 meses, y la bivalente se aplica con esquema de 0, 1 y 6 meses. El intervalo mínimo entre la primera dosis y la segunda dosis es de 4 semanas, y entre la tercera y la primera, de 24 semanas. Cuando la serie se interrumpe, se recomienda no recomenzar la vacunación, sino completar el esquema, siempre con la misma vacuna.

Vacuna	Nro. de dosis	Esquema	Indicación	Vía de aplicación	Revacunación
Cuadrivalente (Gardasil®)	3 dosis de 0,5 ml cada una	0, 2, 6 meses	Mujeres a partir de los 9 años. Es segura hasta los 45 años.	IM deltoidea	No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo.
Bivalente (Cervarix®)	3 dosis de 0,5 ml cada una	0, 1, 6 meses	Mujeres de 10 a 45 años	IM deltoidea	No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo.

Intervalo mínimo

Intervalo mínimo entre primera y segunda dosis: 4 semanas.

Intervalo mínimo entre segunda y tercera dosis: 12 semanas.

Para la vacuna contra VPH bivalente el intervalo mínimo entre la primera y segunda dosis es de 4 semanas; entre la segunda y la tercera dosis, de 12 semanas.

El intervalo mínimo entre la primera y la tercera dosis es de 24 semanas.

La tercera dosis no se debe volver a administrar si han transcurrido por lo menos 16 semanas desde la primera.

Las dosis recibidas con un intervalo de dosificación menor que lo recomendado se deben volver a administrar.

Inmunidad y eficacia

Se observan altas tasas de seroconversión con ambas vacunas.

Entre las poblaciones sin infecciones anteriores por VPH, la eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevenir NIC 2 -o una enfermedad más grave- causada por los tipos de VPH incluidos en la vacuna, fue del 97 a 100%, y para la prevención de verrugas genitales, del 98%. En esta misma población, la eficacia de la vacuna bivalente para prevenir NIC 2, o una enfermedad más grave causada por los tipos de VPH incluidos en la vacuna, fue cercana al 100%. Se evidenció, además, protección cruzada contra NIC 2 o 3 por genotipos VPH 31 (89%), 33 (82%) y 45 (100%) en la población no expuesta, inmunogenicidad alta (diez a once veces superior a la otorgada por la infección natural) y sostenida en el tiempo (más de nueve años) contra VPH 16 y 18. En el grupo de personas con o sin infección anterior por VPH, la eficacia de la vacuna cuadrivalente y bivalente para prevenir NIC 2, o una enfermedad más grave, fue del 44% y 30%, respectivamente.

Estos datos demuestran que como estrategia de salud pública, es preferible la vacunación antes del inicio de la vida sexual activa, para obtener una mayor eficacia en la prevención de las enfermedades por VPH. Sin embargo, puede ser aplicada después del comienzo de la vida sexual.

Efectos adversos

La mayoría de las reacciones adversas son leves a moderadas y transitorias. La reacción que suele observarse con más frecuencia es dolor en el sitio de la inyección. Entre las reacciones sistémicas, las más descritas han sido: cefaleas, manifestaciones gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria y fiebre.

Luego de la implementación de ambas vacunas en diversos programas de vacunación universal en Norteamérica, Europa y Australia, se ha documentado su adecuada seguridad con millones de dosis administradas.

Se recomienda la observación de la persona vacunada durante los 30 minutos posteriores a la aplicación, dado un incremento de la ocurrencia de episodios vasovagales en adolescentes.

Contraindicaciones

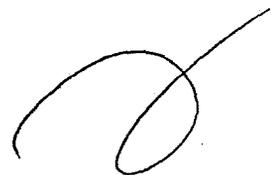
Hipersensibilidad conocida a los principios activos, o posterior a haber recibido una dosis.

Precauciones

En caso de enfermedad febril grave se debe posponer su aplicación hasta la resolución del cuadro.

Uso simultáneo con otras vacunas

No hay contraindicaciones para la aplicación simultánea o secuencial de estas vacunas recombinantes con vacunas inactivadas o de gérmenes vivos. Tampoco, con la administración de gammaglobulina.



Como ya se mencionó, no hay datos de seguridad, eficacia o efectividad que sustenten el intercambio de ambas vacunas para completar un esquema. Estas vacunas poseen características y componentes diferentes, por lo que debe usarse la misma vacuna para las 3 dosis.

Situaciones frente a huéspedes especiales

- **Inmunocomprometidos:** Hay escasos datos disponibles sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad o medicamentos. A pesar de que la respuesta en pacientes mujeres con infección por VIH sería reducida, el beneficio potencial supera el riesgo en este grupo de pacientes. Los pacientes que tienen infección por VIH tienen mayor riesgo de infección por VPH persistente. No debe diferirse la vacunación ni es requisito el testeo serológico para VIH antes de proceder a la vacunación.
- **Embarazo:** No hay datos que sustenten su uso en embarazadas. Sin embargo, tanto para la vacuna cuadrivalente como para la bivalente, los datos de 4.000 embarazadas vacunadas sin saber de su estado no evidencian que la administración de estas vacunas influya de manera negativa sobre la fertilidad, el desenlace del embarazo o la salud de los recién nacidos.
- **Lactancia:** La vacuna cuadrivalente (Gardasil[®]) puede aplicarse durante el período de lactancia. En cuanto a la bivalente (Cervarix[®]), no se ha evaluado aún su efecto en niños amamantados.

Prevención del cáncer cervicouterino

Debemos puntualizar los siguientes conceptos para la prevención primaria y secundaria del cáncer cervicouterino y otras lesiones asociadas con VPH:

- El uso de preservativo no evita completamente la transmisión del virus, puesto que la infección puede adquirirse por contacto directo con zonas no protegidas por el preservativo y, muy rara vez, a través de secreciones. Sin embargo, es de utilidad para la prevención primaria y su uso habitual se relaciona con una menor incidencia de lesiones cancerosas.
- El examen citológico del PAP es un método útil para el tamizaje del CCU y la prevención del cáncer avanzado.

Las vacunas contra el VPH son herramientas fundamentales en la prevención del CCU. Completan la estrategia junto con los controles ginecológicos rutinarios en la vida.

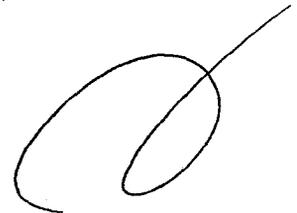
Bibliografía

Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Promoción y Programas Sanitarios. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. *Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano. Lineamientos Técnicos*, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Re.* 2010 May 28;59(20):626-9. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Sep 17;59(36):1184

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 May 28;59(20):630-2.

Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant





vaccine in women aged 24-45 years: A randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.

Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)16/18 AS04 adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types(PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* Jul 25;374(9686):301-14.

GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, Aoki F, Ramjattan B, Shier RM, Somani R, Barbier S, Blatter MM, Chambers C, Ferris D, Gáll SA, Guerra FA, Harper DM, Hedrick JA, Henry DC, Korn AP, Kroll R, Moscicki AB, Rosenfeld WD, Sullivan BJ, Thoming CS, Tyring SK, Wheeler CM, Dubin G, Schuind A, Zahaf T, Greenacre M, Sgriobhadair A. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.

Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009 Oct;5(10):705-19.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.

Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1915-27.

Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, Goldie SJ, Harper DM, Kinney W, Moscicki AB, Noller KL, Wheeler CM, Ades T, Andrews KS, Doroshenk MK, Kahn KG, Schmidt C, Shafey O, Smith RA, Partridge EE; Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.

Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e25493.

Tan W, Viera AJ, Rowe-West B, Grimshaw A, Quinn B, Walter EB. The HPV vaccine: Are dosing recommendations being followed? *Vaccine* 2011 Mar 21;29(14):2548-5.

Wong CA, Saraiya M, Hariri S, Eckert L, Howlett RI, Markowitz LE, Brotherton JM, Sinka K, Martinez-Montañez OG, Kjaer SK, Dunne EF. Approaches to monitoring biological outcomes for HOV vaccination: Challenges of early adopter countries. *Vaccine* 2011 Jan 29;29(5):878-885.

Tórrecillas Rojas MA, González MP, Rodríguez FG, Fernández JR. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Aten Primaria* 2010 Jan;43(1):5-10,

De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010 Aug 31;28(38):6247-6255.

Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, Bae DS, Nam JH, Ahn WS, Choi HS, Ng T, Bi D, OK JJ, Descamps D, Bock HL. Vaccination with a Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. *J Korean Med Sci* 2010 Aug;25(8):1197-1204.



Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009 Jul 25;374(9686):301-14.

Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention A pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin* 2009 May;5(5):332-340,

Organización Mundial de la Salud. Human Papilloma Virus Vaccine: WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009 Apr 10;84(15):118-31.

Bhatla N, Joseph E. Cervical cancer prevention and the role of human papillomavirus vaccines in India. *Indian J Med Res* 2009 Sep;130(3):334-40,

David MP, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D, Van Damme P. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009 Dec;115(3 Suppl):S1-S6.

Dempsey AF, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008 Oct;20(5):447-454.

Globocan 2008 Cancer Fact Sheet. *Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>. Consultado el 16/2/12.

Harper D. Impact of vaccination with Cervarix® on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecologic Oncology* 2008 Sept;110(3 Suppl 1):S11-S17.

Kearm SJ, Harper DM. Human Papillomavirus types 16 and 18 vaccine (Recombinant, AS04 Adjuvanted, Adsorbed) [Cervarix®]. *Drugs* 2008;68(3):359-372.

Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008 Dec 2;26(51):6630-8.

Cervical Cancer Action Coalition. *Estrategias de vacunación contra el VPH en el mundo en desarrollo*. Disponible en http://www.rho.org/files/CCA_estrategias_de_vacunacion_VPH.pdf. Consultado el 16/2/12.

Castellsague X, Claeys P, Cutts F, Edmunds J, Franceschi S, Garnett G, Goldie S, Harper D, Markowitz L, de Sanjosé S, Broutet N, Irwin K. *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf. Consultado el 16/2/12.

Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006 Aug 14;24 (33-34):5937-5949.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuid A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 Apr 15;367(9518): 247-55.