

Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018 *Update on vaccines: 2018 recommendations*

Comité Nacional de Infectología

VACUNAS DESARROLLADAS:

1. Poliomielitis

Coordinadora: *Ángela Gentile*.
Colaboradores: *Sandra Sagradini*,
Florencia Nolte, *Susana Devoto*.

2. Rotavirus

Coordinadora: *Miriam Bruno*.
Colaboradores: *Patricia Carrizo*,
Gabriela Tapponnier, *Juan Stupka*.

3. Neumococo

Coordinadora: *Ana Ceballos*.
Colaboradores: *Miriam Calvari*,
Santiago López Papucci, *Raúl Ruwinsky*.

4. Meningococo

Coordinador: *Héctor Abate*.
Colaboradores: *Andrea Falaschi*,
Cecilia Magneres.

5. Virus del papiloma humano

Coordinadora: *Carlota Russ*.
Colaboradores: *Alberto Aird*,
Liliana Lima.

6. Varicela

Coordinadora: *Gabriela Ensinck*.
Colaboradores: *Mariana Lanzotti*,
Liliana Benegas, *Andrea Uboldi*.

7. Gripe

Coordinador: *Alejandro Ellis*.
Colaboradores: *Aldo Cancellara*,
Gabriela Gregorio, *Myriam Palma*,
Sofía Hernández.

8. Dengue

Coordinadora: *Cristina Euliarte*.
Colaboradores: *María P. Della Latta*,
Kamiya M. de Macarrein,
Gloria M. Chiarelli, *Rosa Funes*,
Alejandra Gaiano.

Aportes para la elaboración del documento:

Subcomisión de Epidemiología y Subcomisión de Investigación.

9. Coqueluche

Coordinadora: *Virginia Bazán*.
Colaboradores: *Andrea Gajo Gané*,
Alicia Puscama, *Vanesa Castellano*.

RESUMEN

A partir del año 1974, cuando se estableció el Programa Ampliado de Inmunizaciones en las Américas, la cantidad de muertes y discapacidades por enfermedades infecciosas disminuyó de manera considerable gracias a las vacunas aplicadas. Inicialmente, se incluyeron cuatro vacunas que protegían contra seis enfermedades (tuberculosis, difteria, coqueluche, tétanos, polio y sarampión), y, a través de los años, al incorporar nuevas vacunas, aumentaron considerablemente las tasas de cobertura.

La Sociedad Argentina de Pediatría tuvo un rol destacado en la incorporación de nuevas vacunas y, en la actualidad, hay uno de los calendarios de vacunación más completos del mundo, lo que permite mejorar los niveles de desigualdad e inequidad en salud pública.

Teniendo en cuenta el rol que tiene el pediatra en la toma de decisiones, el Comité Nacional de Infectología, junto con comités de filiales, elaboró un documento sobre actualizaciones y recomendaciones de 2018 acerca de polio, rotavirus, neumococo, meningococo, virus del papiloma humano, varicela, gripe, dengue y coqueluche.

Palabras clave: *actualización, vacunas, pediatría.*

Correspondencia:
Dra. Ángela Gentile:
angelagentile21@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2018
Aceptado: 29-8-2018

Coordinadores generales: *Dra. Ángela Gentile y Dr. Héctor Abate.*

Comité Nacional de Infectología

Secretario: *Dr. Héctor Abate.*

Prosecretaria: *Dra. Elizabeth Bogdanowicz.*

Vocales titulares: *Dra. Gabriela Lidia Gregorio*,
Dr. Aldo Daniel Cancellara.

Vocales suplentes: *Dr. Alberto Aird, Dra. Miriam Calvari, Dra. Gabriela Tapponnier.*

ABSTRACT

Beginning in 1974, the date on which the Expanded Program on Immunization was established in the Americas, the number of deaths and disabilities due to certain infectious diseases decreased considerably thanks to universally applied vaccines. A program that initially included four vaccines that protected against six diseases (tuberculosis, diphtheria, pertussis, tetanus, polio and measles) was consolidated, over the years, by incorporating new vaccines and significantly raising coverage rates.

The Sociedad Argentina de Pediatría (Argentine Society of Pediatrics), as a leader of opinion, played a leading role in the incorporation of new vaccines, currently reaching one of the most complete vaccination calendars in the world, which improves the levels of inequality and inequity in public health. Taking into account the significant role of the pediatrician in decision-making, the National Committee of Infectious Diseases, together with the Subsidiary Committees, prepared a document on updates and recommendations for 2018 on Polio, Rotavirus, Pneumococcus, Meningococcus, Human Papillomavirus, Chickenpox, Flu, Dengue vaccines and Whooping Cough.

Key words: *update, vaccines, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S37>

Cómo citar: Comité Nacional de Infectología. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 2:S37-S119.

INTRODUCCIÓN

El documento fue elaborado por integrantes del Comité Nacional de Infectología y Comités de Infectología de las filiales de la Sociedad Argentina de Pediatría, con la finalidad de entregar a los pediatras, a los especialistas y a los agentes de la salud información necesaria para la toma de decisiones, en forma oportuna, relacionadas con la prevención de enfermedades inmunoprevenibles. También permitirá mejorar el control de la transmisión de estas enfermedades, eliminarlas o erradicarlas, teniendo como prioridad elevar y sostener las tasas de coberturas en los niños, las niñas, los adolescentes y los adultos.

En esta actualización, se asegura la representación de todos los grupos que aportan su experiencia en el tema, la evaluación rigurosa de la evidencia científica y la identificación de los problemas prácticos que se presentan en cada una de las regiones del país.

Se trabajó teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

1. Conocer el impacto de las enfermedades inmunoprevenibles en el mundo, en la región y en Argentina.
2. Actualizar las características sobresalientes de las nuevas vacunas incorporadas al Calendario o por incorporarse en un futuro, en el país.
3. Elaborar un documento técnico para ser publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría*.

1. POLIOMIELITIS

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

La poliomielitis es una enfermedad cuya existencia data de hace miles de años y que comenzó a aparecer en forma epidémica a fines de 1800. Actualmente, el mundo está en la fase final de su erradicación, tal como sucedió en los años 1970-80 con la viruela. Este importante logro para la humanidad se ha alcanzado gracias a las tasas de vacunación elevadas y a la vigilancia epidemiológica adecuada.^{1,2}

La poliomielitis es producida por el virus polio, un enterovirus de la familia *Picornaviridae*, del cual existen 3 tipos antigénicos capaces de producir parálisis: 1) Brunhilde, 2) Lansing y 3) Leon.

El virus polio puede ser inactivado rápidamente por la temperatura superior a 50 °C, las radiaciones ionizantes, el formaldehído y el fenol, pero, si existe suficiente cantidad de detritos orgánicos, puede sobrevivir durante largos períodos.

En los lugares templados, los poliovirus producen infecciones en los meses de verano y de otoño, mientras que, en las zonas de clima cálido, tienen una distribución homogénea durante todo el año. El ser humano es el único reservorio y la infección se transmite de persona a persona. Debido al gran número de infecciones subclínicas (el 72 % son asintomáticas), a veces, resulta difícil encontrar la fuente de un caso.

La infección es altamente contagiosa, con tasas de seroconversión del 100 % entre contactos familiares susceptibles de niños y mayores del 90 % entre contactos familiares susceptibles de adultos. La mayor contagiosidad es desde 7 días antes a 10 días después del comienzo de los síntomas.

La vía principal de transmisión del virus polio es *fecal-oral*, como sucede en los países en desarrollo, en donde el saneamiento es deficiente, mientras que la transmisión *oral-oral* es muy infrecuente y ocurre en países con estándar sanitario elevado. Esta última también puede presentarse en situaciones de brote. El tiempo de eliminación oral es breve, ya que, una semana después del inicio de la enfermedad, quedan pocos virus en la garganta; sin embargo, continúan excretándose en las heces de seis a ocho semanas. No se han demostrado portadores a largo plazo, excepto en las personas

inmunodeficientes, pero estos casos no se han asociado con brotes de poliomielitis.

Los niños menores de 5 años son los que están en mayor riesgo de padecer la enfermedad.

En promedio, el período de incubación desde el momento de la exposición al virus hasta la aparición de parálisis es de 7 a 21 días (con un mínimo de 4 días y un máximo de 40).

Las formas de presentación clínica son las siguientes:

- *Asintomática*: el 90 % y el 95 %.
- *Abortiva*: el 5 %; simula un cuadro gripal, con recuperación completa en menos de una semana.
- *Poliomielitis no paralítica*: el 1 %; luego de este cuadro, el restablecimiento es total en 2-10 días.
- *Parálisis aguda*: afecta la motoneurona del asta anterior de la médula espinal. Afecta del 0,1 % al 1 % (1 cada 200) de los infectados. Las formas de presentación son espinal (el 79 %), bulbar (el 2 %) y bulboespinal (el 19 %).³⁻⁵

Características de la parálisis por poliomielitis:

- Generalmente, es flácida (los músculos no presentan rigidez ni espasmos).
- Los pacientes suelen tener dificultad para permanecer de pie y caminar.
- Es precedida por síntomas leves, como dolor de garganta, cefalea, dolor de espalda, fiebre, vómitos, etc.
- De inicio rápido, por lo general, en menos de cuatro días.
- El inicio, regularmente, está acompañado de fiebre.
- Hay escasa o nula pérdida sensorial (se siente un pinchazo, por ejemplo); este signo puede ser difícil de determinar en los niños.
- Se afectan más los miembros inferiores que los superiores y los músculos proximales que los distales.
- Por lo general, asimétrica; es más habitual que se afecte solo una pierna y, con menor frecuencia, un brazo únicamente. La cuadriplejía es rara en los lactantes.
- Las secuelas persisten más de 60 días después del inicio.

1.1. Diagnóstico diferencial

Es difícil confirmar la poliomielitis paralítica en la fase aguda sobre la base de los signos y síntomas clínicos, ya que muchas otras

enfermedades y trastornos pueden causar síntomas similares. Por lo tanto, la confirmación del laboratorio es indispensable para el diagnóstico definitivo. Las dos enfermedades que se confunden más a menudo con la poliomielitis son el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la mielitis transversa. Otras afecciones que podrían presentar síntomas similares a los de la poliomielitis parálitica son la neuritis traumática, ciertos tumores y, con menos frecuencia, la meningitis/encefalitis y las enfermedades producidas por diversas toxinas. La diferencia más importante entre la poliomielitis y las demás causas de parálisis flácida aguda (PFA) es que, en la primera, las secuelas paráliticas suelen ser graves y permanentes, mientras que, en las demás causas, la PFA tiende a resolverse o mejorar 60 días después de iniciada.

Se debe llevar un registro de los diagnósticos diferenciales definitivos correspondientes a todos los casos descartados.^{6,7}

1.2. Vigilancia epidemiológica

Es necesario investigar todos los casos de PFA en menores de 15 años que no se deban a traumatismos graves. Si hay una firme presunción de poliomielitis en personas mayores de 15 años, estos casos también deberán investigarse en forma exhaustiva.

El virus puede aislarse de la materia fecal (muestra óptima dentro de los 14 días del inicio), con menor probabilidad, de la faringe y, mucho más raramente, del líquido cefalorraquídeo (LCR). En caso de aislarse poliovirus, se realizará reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (*reverse transcription-polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) o secuenciación genómica para determinar el tipo de virus (salvaje o vacunal). En el LCR, por lo general, se observa un aumento de los glóbulos blancos (10-200 GB/ml), primariamente, linfocitos, y una moderada elevación de proteínas (40-50 mg/100 ml).

A los fines del programa de erradicación de la poliomielitis, se han adoptado las siguientes definiciones de caso:

- *Caso probable*

Toda persona menor de 15 años de edad que presente PFA, por cualquier razón, excepto traumatismo grave, o toda persona de cualquier edad en la que se sospeche poliomielitis.

- *Caso confirmado*

Enfermedad parálitica flácida aguda asociada al aislamiento de poliovirus salvaje (*wild poliovirus*; WPV, por sus siglas en inglés) o de poliovirus circulantes de origen vacunal (*circulating vaccine-derived poliovirus*; cVDPV, por sus siglas en inglés), con parálisis residual o sin ella.

- *Caso compatible*

Enfermedad parálitica aguda con parálisis residual similar a la de la poliomielitis al cabo de 60 días, o bien falta de seguimiento o defunción, en la que no se obtuvo una muestra de heces durante los primeros 15 días siguientes al comienzo de la parálisis. Si la vigilancia epidemiológica es adecuada, la proporción de estos casos debe ser pequeña.

- *Caso asociado a la vacuna*

Enfermedad parálitica aguda cuyo origen se atribuye al virus de la vacuna. Los casos asociados a la vacuna deben separarse de los de poliomielitis por WPV o por cVDPV.

Para clasificar un caso como asociado a la vacuna, han de reunirse los siguientes requisitos:

- Caso clínico típico de poliomielitis (incluidas las secuelas);
- Antecedente de haber recibido la vacuna oral contra poliovirus (VPO) entre cuatro y cuarenta días antes del comienzo de la parálisis; la dosis implicada debe ser, de preferencia, la primera que recibe.
- Aislamiento del virus vacunal de su muestra de heces.

Los siguientes indicadores deberán ser objeto de evaluaciones e informes regulares.

Vigilancia

1. Porcentaje de unidades notificantes que presenten informes todas las semanas: por lo menos, el 80 % de las unidades deben presentar informes semanales, aunque no se haya producido ningún caso.
2. Sensibilidad de la vigilancia: se debe detectar, como mínimo, un caso anual de PFA por cada 100 000 menores de 15 años. Deben analizarse los datos de vigilancia de los países para saber si las unidades territoriales (estados, provincias, departamentos) están cumpliendo con la pauta anual correspondiente. Este indicador es particularmente útil para detectar las áreas silenciosas, es decir, donde no se cumple con la pauta indicada, y se utilizará para adoptar las medidas correctivas que resulten del análisis respectivo.
3. Intervalo entre la presentación del caso y la

notificación: por lo menos, el 80 % de los casos se deben detectar y notificar dentro de las 48 horas posteriores al comienzo de la parálisis.

Laboratorio

1. Estado de las muestras: el 100 % de los especímenes deberán llegar con datos epidemiológicos apropiados, correctamente empaquetados y con hielo.
2. Intervalo entre la fecha de recepción de las muestras y la fecha en que se comunican los resultados: el 100 % de los resultados deberán comunicarse al remitente en el plazo de 28 días después de recibida la muestra.
3. Recuperación de virus: deberán detectarse enterovirus, como mínimo, en el 10 % de las muestras analizadas.

2. Epidemiología a nivel mundial

En marzo de 2014, la región del Sudeste Asiático fue certificada libre de polio, por tanto, el 80 % de las personas, actualmente, viven en regiones certificadas libres de polio.

Se estima en 13 millones el número de parálisis evitadas por la estrategia implementada por el Programa de Erradicación de la Poliomielitis. Los casos han disminuido en un 99 % desde 1988: de 350 000 a 359 en 2015. Hoy solo tres países (Nigeria, Afganistán y Pakistán: el área geográfica más pequeña de la historia) son endémicos para la enfermedad; en 1988, eran 125.

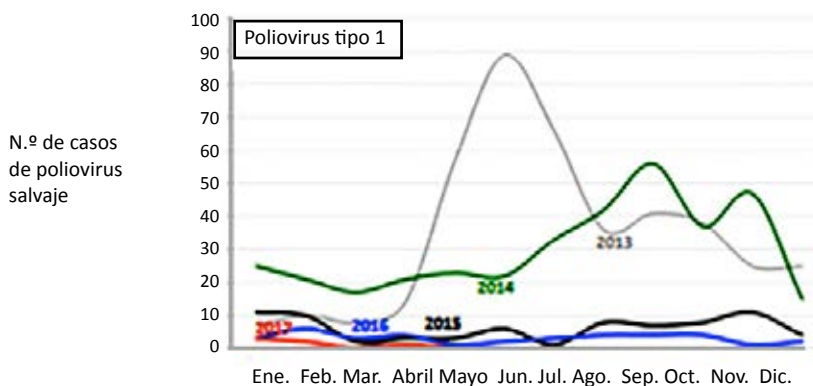
El 20 de septiembre de 2015, el WPV tipo 2 fue declarado erradicado en el mundo, mientras que el WPV tipo 3 no ha sido aislado desde noviembre de 2012 (Nigeria) y sería el próximo poliovirus para ser declarado erradicado.

La estrategia planteada por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (Strategic Advisory Group of Experts, SAGE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consistió en retirar el poliovirus 2 de la VPO, ya que el WPV no se aislaba desde 1999 y el virus tipo 2 de la vacuna producía casos de parálisis flácida (el 40 % de la poliomielitis paralítica asociada a la vacuna –PpaV– y el 97 % de los poliovirus derivados de la vacuna (*vaccine-derived poliovirus; VDPV*, por sus siglas en inglés) en regiones de baja cobertura de vacunación. Además, recomendó incluir, al menos, una dosis de vacuna inactivada contra la polio (*inactivated polio vaccine; IPV*, por sus siglas en inglés) para mitigar los riesgos cuando se cambiara de VPO trivalente (tVPO) a bivalente (bVPO) (*sin el poliovirus atenuado tipo 2*). Dicho cambio se realizó en la segunda quincena de abril de 2016.^{7,8}

El último informe de la OMS reportado en julio de 2017 dice lo siguiente:

- Número total de casos en 2017: 27 (comparados con 3 casos en igual período en 2016).
- República Árabe Siria: 23 casos en 2017 (comparados con 0 casos para el mismo período en 2016).
- República Democrática del Congo: 4 casos en 2017 (comparados con 0 casos en igual período en 2016).
- Pakistán: 0 casos en 2017 (comparados con 0 casos en igual período en 2016).
- Nigeria: 0 casos en 2017 (comparados con 0 casos en igual período en 2016).

FIGURA 1. Distribución mundial por semana epidemiológica de los diferentes tipos de poliovirus, 2013-2017



* No se reportaron casos de poliovirus salvaje 2 o 3.

- República Democrática de Laos: 0 casos (comparados con 0 casos en igual período en 2016).

Número total de casos globales en 2016: 5.

Total de países endémicos: 2.

Total de países no endémicos: 3.

(Figura 1)

3. Epidemiología en América Latina

América fue la primera región del mundo en ser declarada libre de poliomielitis en 1994. En 1991, ocurrió el último caso de la enfermedad en Perú. Este logro pudo darse a través de la vacunación sistemática, las campañas y la vigilancia de las PFA, la cual fue crítica para evitar la diseminación de un caso importado

proveniente de países endémicos, así como para captar las PFA asociadas a la vacuna Sabin y las producidas por los virus Sabin derivados.

4. Epidemiología en Argentina

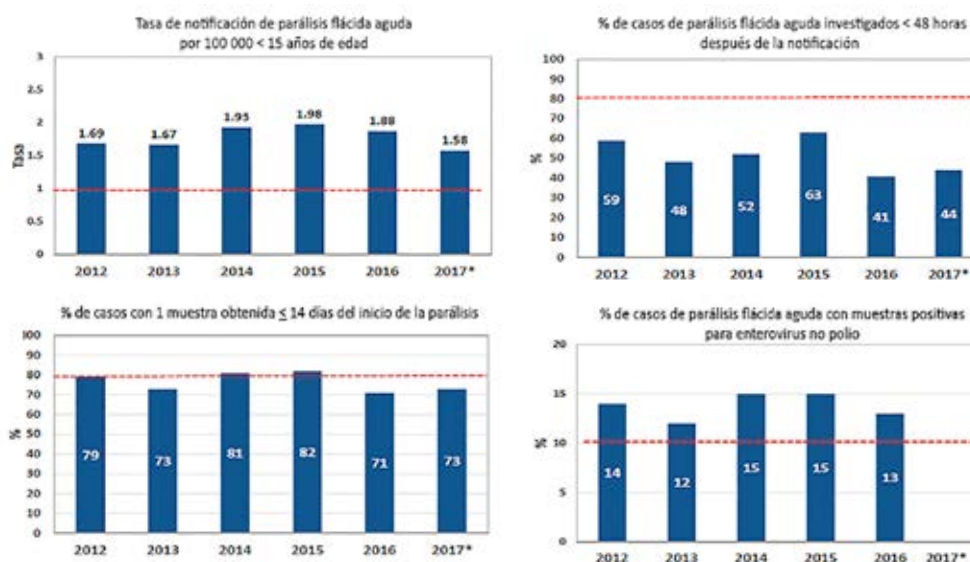
Argentina sufrió grandes epidemias en la década de los cincuenta, del siglo XX, con alrededor de 6500 casos y una tasa de mortalidad de 33,7/100 000 habitantes. Con la llegada de la IPV (Salk), la epidemia fue controlada. El brote de 1968 se extendió hasta 1974. Con la introducción de la VPO (Sabin), en 1984, se eliminó la poliomielitis del país a través de la vacunación sistemática y las campañas realizadas, así como la vigilancia epidemiológica de las PFA (Tabla 1).

TABLA 1. Indicadores de vigilancia epidemiológica, Argentina, 2012-2017

	Indicador	2017
Sensibilidad	Notificación de todos los casos de PFA en menores de 15 años (≥ 1 caso/100.000 menores de 15 años)	1,87
Calidad	Porcentaje de investigación dentro de las 48 hs de notificación de todos los casos de PFA (>80)	42%
	Porcentaje de muestras adecuadas (muestras de materia fecal tomadas y enviadas de manera adecuada dentro de la fase aguda de la enfermedad- 14 días) (>80 %)	79%
	Cobertura con 3° dosis de vacuna bOPV	85,4%
	Porcentaje de aislamiento viral en muestras remitidas al laboratorio (<10 %)	6%
	Unidades que notifican semanalmente (>80 %)	81%
	Seguimiento a los 60 días	No evaluado

Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles (DICEI).

FIGURA 2. Tasas de notificación de parálisis flácida aguda por 100 000 menores de 15 años. Porcentaje de casos de parálisis flácida aguda investigados en menos de 48 h. Porcentaje de casos con una muestra y porcentaje de muestras positivas



* 2017: últimas 52 semanas (2016/20-2017-19).
PFA: parálisis flácida aguda; EVNP: enterovirus no polio.

La notificación de, al menos, 1 caso de PFA por 100 000 menores de 15 años por año asegura la sensibilidad para captar casos importados o producidos por el virus Sabin o por virus Sabin derivados. En nuestro país, la tasa es superada sostenidamente a través de los años (Figura 2).

La vacunación continúa sistemáticamente en el Calendario Nacional y con campañas periódicas (en 2014, se realizó la Campaña Nacional de Seguimiento con Vacunas Sabin y Doble Viral).

En abril de 2016, se dio el inicio del esquema secuencial con dos dosis de IPV y el switch o cambio de la tvPO a bvPO (Figuras 3 y 4).

5. Composición de la vacuna

5.1. Vacuna inactivada contra la polio

La IPV (Salk) es una suspensión acuosa de cepas (Salk o Levine) de virus poliomiélticos tipo 1, 2 y 3 obtenidas en cultivos de células de riñón de mono y luego inactivadas en formaldehído.

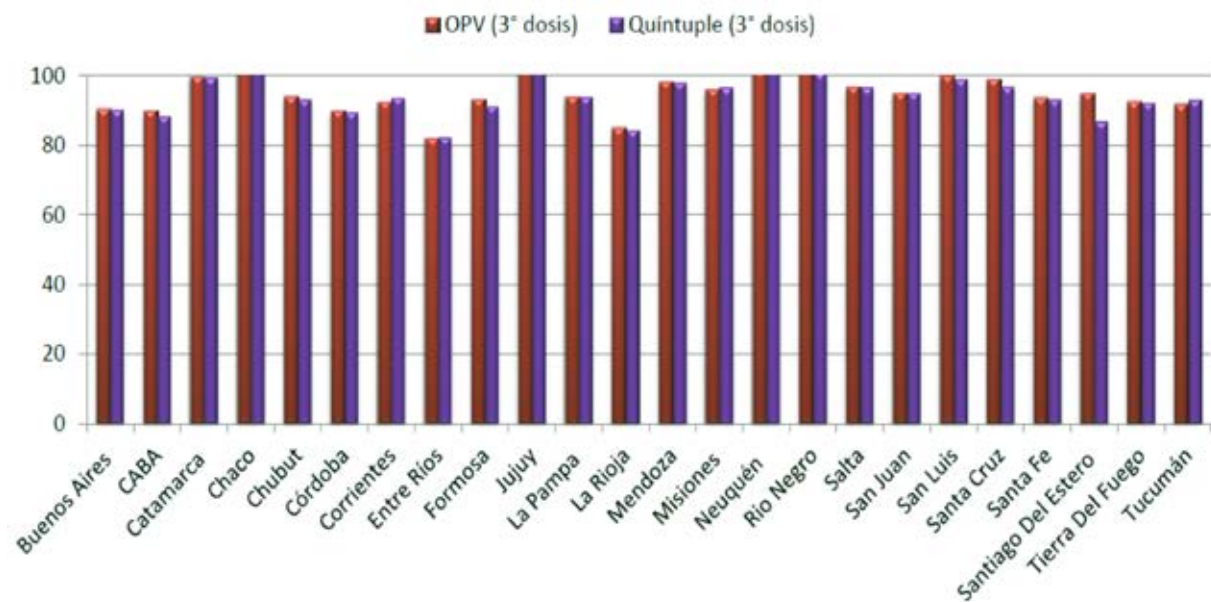
FIGURA 3. Cobertura administrativa de Polio 3 en porcentajes, Argentina 2011-2017

	1D	2D	3D	1R	2R
2011	84,6	82	92,9	84,7	94,5
2012	94,9	90,6	90,4	84,4	93,5
2013	94,8	91	90	83,8	89,1
2014	99	94,5	92,5	82,6	101
2015	93,9	89,4	92,8	78,1	88,1
2016	87,9	81	87,6	82,3	86,8
2017	93,1	87,4	85,4	80,8	89,5

1D: 1ª dosis; 2D: 2ª dosis; 3D: 3ª dosis; 1R: 1º refuerzo; 2R: 2º refuerzo.

Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI).

FIGURA 4. Cobertura de la 3ª dosis de Sabin y quintuple por jurisdicción, Argentina, 2017



CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fuente: DICEI - Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

Cada dosis debe contener como mínimo (U. D. = unidad de antígeno) lo siguiente:

- 40 U. D. para poliovirus 1
- 8 U. D. para poliovirus 2
- 32 U. D. para poliovirus 3

Contiene vestigios de polimixina B, neomicina y estreptomina.

Presentaciones: puede presentarse sola o combinada con vacunas contra la difteria, tétanos, coqueluche, hepatitis B (HB) y antígenos contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en formulaciones tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes. No se dispone de un producto combinado con vacuna celular de células enteras.

5.2. Vacuna oral contra poliovirus bivalente

La bVPO que se emplea a partir de abril de 2016 en nuestro país contiene virus Sabin cultivado en riñón de mono. Se presenta, usualmente, en frascos goteros de 10 a 20 dosis. Cada dosis contiene lo siguiente:

- Poliovirus 1 10⁶ dosis infectante en cultivo celular (DICC)
- Poliovirus 3 10^{5,8} DICC
- Estabilizador: cloruro de magnesio
- Trazas de neomicina

6. Manipulación y almacenamiento

IPV: Es sensible al calor y al congelamiento. Vida útil de 24 a 36 meses cuando se almacena en una refrigeradora a 2 °C-8 °C y se protege de la luz. La IPV no se debe congelar (en la heladera, lejos del congelador), al igual que todas las otras vacunas en el vacunatorio. Una vez abierto el vial, deberá utilizarse dentro de los 28 días siguientes, según la aprobación y la recomendación de la OMS.

bVPO: La vacuna conservada a -20 °C (congelada) permanece viable durante 2 años desde la fecha de expedición del laboratorio productor y, conservada entre 2° y 8°, es viable de 6 meses a 1 año (según el fabricante). Una vez descongelada, no debe volver a congelarse. El frasco multidosis se puede usar durante 28 días o 4 semanas, siempre a temperatura entre 2 °C y 8 °C. Al término del trabajo en terreno (conservadora de telgopor con paquetes fríos), deberá desecharse, ya que ese tipo de conservación no ofrece seguridad para volver al almacén y usarla.

7. Seguridad y eficacia clínica

IPV: Se alcanzan títulos protectores desde la segunda dosis, con seroconversión del 98-

100 %. La respuesta de anticuerpos es menor a nivel intestinal, lo cual no impide la colonización con cepas salvajes, por lo que no es la vacuna recomendada en situaciones de brote.

bVPO: La inmunogenicidad es mayor del 90 % (anticuerpos específicos); la eficacia estimada, del 95 % al 98 % luego de tres dosis; todos estos datos se extrapolan de la tVPO.

Hay dos trabajos que fueron encarados por investigadores de Latinoamérica en el año 2015 fundamentales a la hora de la toma de decisiones en los esquemas de vacunación en esta etapa de la erradicación. En uno de ellos, se compararon tres grupos de niños que recibieron tres diferentes esquemas de vacunación contra poliomielitis que contenían IPV (un grupo con una sola dosis de IPV + 2 dosis de bVPO, otro grupo con dos dosis de IPV + 1 dosis de bVPO y el tercer grupo con tres dosis de IPV). Se demostró que la respuesta a los tipos 1 y 3 no era inferior en los esquemas secuenciales respecto del esquema con IPV sola y los esquemas con dos o tres dosis de IPV dieron mejor seroconversión para el serotipo 2 que el esquema con una dosis, que alcanzaba solo el 80 % de seroconversión. Se observó que una o dos dosis de bVPO luego de IPV producían un refuerzo en la respuesta serológica al tipo 2 y que la eliminación fecal de virus 2 luego de un desafío con VPO monovalente (mVPO) fue inferior en los que recibieron esquemas con bVPO que en los que recibieron esquema de IPV exclusiva. Estos hallazgos sugirieron algún tipo de protección cruzada de los tipos 1 y 3 para el tipo 2.⁹ Se observó también un mayor impacto en la excreción fecal si la bVPO se administraba en el niño vacunado con IPV previamente que si solo se administraban 3 dosis de IPV sin bVPO.

El otro estudio fue multicéntrico abierto, aleatorizado, controlado, en niños sanos de 6 semanas que iniciaban su vacunación contra polio, enrolados en centros de Colombia, República Dominicana, Guatemala y Panamá. Se reportó la comparación de 5 esquemas de vacunación contra poliomielitis:¹⁰

- Grupos 1 y 3: tres dosis de bVPO.
- Grupo 3: tres dosis de tVPO.
- Grupo 4: bVPO + 1 dosis de IPV en la semana 14.
- Grupo 5: bVPO + 1 dosis de IPV en la semana 14 y otra en la semana 36.

Todos los grupos fueron desafiados con una dosis de mVPO 2: los grupos 1, 3 y 4, en la semana 18, y los grupos 2 y 5, en la semana 40. Tanto los grupos que recibieron 3 dosis de bVPO como

los que recibieron tVPO tuvieron una respuesta a los *serotipos 1 y 3* superior al 97,7 %. Para el *tipo 2*, respondieron el 97,7 % los que recibieron 3 dosis de tVPO; los vacunados con 3 dosis de bVPO tuvieron una respuesta inicial del 9,6 %; los que recibieron bVPO + 1 dosis de IPV, del 80 %, mientras que, en los que tuvieron esquema de bVPO + 2 dosis de IPV, la respuesta fue del 100 %.

Los niños que no respondieron a 1 dosis de IPV lo hicieron inmediatamente luego del desafío con mVPO, lo que sugirió una respuesta heterotípica al tipo 2 proveniente de los tipos 1 y 3. Luego del desafío con mVPO 2, la eliminación de virus 2 en los esquemas que recibieron IPV fue leve, pero significativamente inferior.

Este estudio permitió concluir lo siguiente:

a) La bVPO proveía una protección semejante a la tVPO para los serotipos 1 y 3. b) Los niños con esquemas de dos dosis de bVPO, luego de 1 dosis de IPV, seroconvirtieron el 80 % y el 100 %, luego de dos dosis. c) La IPV redujo la eliminación de poliovirus 2 en las heces, luego del desafío con mVPO, lo cual implicó inmunidad intestinal.

8. Riesgos y reacciones adversas

IPV: Dolor en el sitio de la inoculación.

bVPO:

- Fiebre, diarrea, cefalea, mialgias (menos del 1 %).
- Parálisis asociada a la vacuna, evento sumamente infrecuente; el virus de la vacuna se revierte a su forma neurovirulenta en el intestino; el evento se puede producir en vacunados o en sus contactos; el riesgo es mayor con la primera dosis (1 caso/1 400 000-3 400 000 dosis) y mucho menor para las subsiguientes (1/5 900 000 dosis en vacunados y 1/6 700 000 dosis en contactos). El riesgo es 3200-6800 veces más alto en las personas inmunodeficientes. El Calendario Nacional de nuestro país es secuencial desde el 29 de abril de 2016, por lo que las dos primeras dosis del esquema se realizan con IPV.
- Virus Sabin derivado: es un virus que deriva de la vacuna oral que ha sufrido una mutación mayor del 1 % con respecto a la cepa original y que recupera su neurovirulencia. Produce brotes en las zonas de baja cobertura (por ejemplo, Haití y Dominicana en 2000), por lo cual es fundamental aumentar las coberturas de vacunación en todos los municipios. Hay diferentes tipos: iVDPV (de inmunodeficientes), aVDPV (de ambiguo) y cVDPV (de circulante). Estos han sido aislados

de brotes y se demostró que se comportaban como el WPV.^{11,12}

9. Vía, dosis e intervalos

Esquema de vacunación antipoliomielítica en Argentina: esquema secuencial en los menores de 1 año

- Lactantes de 2 meses 1.^a dosis con IPV
- Lactantes de 4 meses 2.^a dosis con IPV
- Lactantes de 6 meses 3.^a dosis con bVPO
- Niños y niñas de 15-18 meses 1.^{er} refuerzo con bVPO
- Niños y niñas de 5-6 años 2.^{do} refuerzo con bVPO

En lactantes de 4 y 6 meses, se utilizará IPV únicamente en los niños que inicien el esquema hasta los 11 meses y 29 días de edad. Aquellos lactantes que hubieran comenzado su esquema de vacunación con tVPO deberán completarlo con vacuna oral.

IPV: La dosis indicada es de 0,5 ml, por vía intramuscular en la región anterolateral (externa) del muslo o en la parte superior del brazo (región del músculo deltoides). El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Entre las primeras tres dosis, el intervalo mínimo es de 6 a 8 semanas; el primer refuerzo (cuarta dosis) se debe aplicar al año después de la tercera dosis. La administración reciente (menor de 3 meses) de inmunoglobulina estándar o específica no altera la respuesta inmune a la IPV.

bVPO: La dosis es de 2 gotas por vía oral. Intervalo de 2 meses entre la 2.^a dosis de IPV y la 3.^a dosis del esquema (sería la primera dosis de bVPO en el esquema secuencial). El 1.^{er} refuerzo del esquema (segunda bVPO), a los 15-18 meses; el 2.^o refuerzo del esquema (tercera bVPO), al ingreso escolar.

Cuando se interrumpe el esquema, se deben completar las dosis faltantes con un intervalo mínimo de 4 semanas entre cada dosis. Aquellos niños de entre 6 y 18 años que no hubieran recibido dosis anteriores de VPO deben recibir 3 dosis de bVPO. Si la tercera dosis se administrara entre los 4 y los 6 años de edad, no debe aplicarse la dosis del ingreso escolar.

10. Indicaciones

IPV: Inicio del esquema secuencial de vacunación a partir de los dos meses de vida, según el Calendario Nacional, pacientes hospitalizados que tengan indicación de vacunarse, inmunodeficiencias primarias o

secundarias (junto con sus convivientes). No hay límite de edad para su indicación.

En el Calendario Nacional se indica en las dos primeras dosis, pero puede ser administrada en todo el esquema primario y en el primer refuerzo como IPV solamente o en forma combinada con otros antígenos (hepatitis B, Hib, toxoide tetánico, diftérico, pertussis acelular).

bVPO: Según el Calendario Nacional, se indica a continuación de la IPV de los 2 y los 4 meses, bVPO en la 3ª dosis (6 meses) y en los refuerzos siguientes a los 15-18 meses e ingreso escolar.

Si el niño vomita o regurgita en los 5-10 minutos posteriores a la vacunación, la dosis debe repetirse.

11. Precauciones y contraindicaciones

IPV:

Precauciones: primer trimestre del embarazo, enfermedad aguda grave con fiebre.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave posterior a alguna dosis o alergia conocida a componentes de la vacuna (por ejemplo, a estreptomycin o neomicina).

bVPO: contraindicaciones

- Vómitos, diarrea de moderada a grave.
- Inmunocomprometidos por deficiencia primaria o secundaria, terapia con corticoides u otros inmunosupresores en dosis altas por más de 14 días y/o radioterapia, afecciones linfoproliferativas, trasplantados, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes internados.
- Enfermedades febriles con compromiso del estado general.
- Convalecencia inmediata de operaciones quirúrgicas orofaríngeas y digestivas.
- Reacción anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna.

12. Administración simultánea con otras vacunas

Ambas vacunas (IPV y bVPO) se pueden aplicar simultáneamente con otras vacunas, en sitios diferentes en el caso de la IPV.

13. Posibilidad de intercambio

No hay dificultades de intercambio entre vacunas.

Erradicación de la poliomielitis en el mundo

El plan presenta un enfoque integral que incluye la eliminación de todas las enfermedades poliomiélicas, tanto las causadas por el WPV como las relacionadas con la vacuna.

Este plan estratégico, que se está aplicando simultáneamente en todo el mundo, tiene cuatro objetivos:^{13,14}

1. Detectar e interrumpir la transmisión de los virus de la poliomielitis. La estrategia del sistema de vigilancia epidemiológica es informar y estudiar todos los casos de PFA en niños menores de 15 años, como se hace habitualmente, con el objetivo de detectar la circulación de los WPV o demostrar su ausencia o mostrar que la vigilancia cumple con los requisitos de rendimiento para obtener la certificación. La vigilancia de PFA seguirá siendo el mecanismo prioritario para la detección de la circulación de los poliovirus.
2. Fortalecer los sistemas de inmunización y retirar la VPO, en un primer momento, reemplazando la tVPO por la tvPO e introducir, al menos, una dosis de IPV; luego, el reemplazo por IPV en todas las dosis hasta llegar a la suspensión de la vacunación antipoliomiélica.
3. Contener los virus de la poliomielitis y certificar la interrupción de su transmisión: se pidió a los países que confinaron apropiadamente los WPV de tipo 2 en instalaciones esenciales antes del final de 2015 y los poliovirus Sabin tipo 2 en el plazo de tres meses a partir de la retirada mundial del componente de tipo 2 de la VPO, en abril de 2016.
4. Planificar el aprovechamiento del legado de esta lucha y su impacto en la salud pública.

La región de las Américas puede contribuir compartiendo experiencias. El objetivo es determinar el impacto que el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) y la erradicación de la polio tienen sobre los sistemas de salud de las Américas, fundamentalmente, la participación de la comunidad y el fortalecimiento de la gestión en cada nivel de acción en salud pública.¹⁵⁻¹⁸

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Infecciones por el virus de la polio. In: Kimberlin D, Brady M, Jakson M, Long S (eds.). *Red Book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas*. 30ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.644-50.
2. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh, United Kingdom: Elsevier/Saunders; 2013. Págs.598-645.
3. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(11):1213-29.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward interruption of wild poliovirus transmission

- worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(18):545-50.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International Notes Certification of Poliomyelitis Eradication - the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994; 43(39):720-2.
 6. Limia Sánchez A. La erradicación de la poliomielitis en la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Salud Pública.* 2013; 87(5):507-16.
 7. Organización Panamericana de la Salud. Antecedentes y fundamentos técnicos para la introducción de una dosis de la Vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV) en el esquema de vacunación de rutina. 2015. EPI. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Polio-IPV-Background-Rationale-in-Routine-Immunization-Schedules-s.pdf>.
 8. Obregón R, Chitnis K, Morry C, Feek W, et al. Achieving polio eradication: a review of health communication evidence and lessons learned in India and Pakistan. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(8):624-30.
 9. O’Ryan M, Bandyopadhyay A, Villena R, Espinoza M, et al. Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomised, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(11):1273-82.
 10. Asturias EJ, Bandyopadhyay AS, Self S, Rivera L, et al. Humoral and intestinal immunity induced by new schedules of bivalent oral poliovirus vaccine and one or two doses of inactivated poliovirus vaccine in Latin American infants: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10040):158-69.
 11. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014-recommendations. *Vaccine.* 2014; 32(33):4117-8.
 12. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014; 210(Suppl 1): S380-9.
 13. World Health Organization. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. [Consulta: 24 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Resourcelibrary/Strategyandwork.aspx>.
 14. Aylward B, Tangermann R. The global polio eradication initiative: Lessons learned and prospects for success. *Vaccine.* 2011; 29(Suppl 4):D80-5.
 15. Diop OM, Burns CC, Sutter RW, Wassilak SG, et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2014-March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(23):640-6.
 16. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(1):16-23.
 17. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2015 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90(50):681-99.
 18. Orenstein WA; Committee on Infectious Diseases. Eradicating Polio: How the World’s Pediatricians Can Help Stop This Crippling Illness Forever. *Pediatrics.* 2015; 135(1):196-202.

2. Rotavirus

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

El rotavirus es un virus que pertenece a la familia *Reoviridae*, género *Rotavirus*. Son virus sin envoltura, de 70 nm, con un genoma compuesto por 11 segmentos de *ácido ribonucleico* (ARN) de doble cadena rodeado de tres capas proteicas concéntricas. Posee capsómeros que se irradian desde la cápside más interna a la más externa como espículas y le dan la morfología característica de rueda en la microscopía electrónica a la que debe su nombre (*rota* `rueda'). Fue descubierto en humanos por Ruth Bishop en 1973, en muestras de biopsia duodenal realizadas en niños australianos con diarrea aguda. También puede infectar animales, como vacas y cerdos, pero, generalmente, las cepas son especie específicas.

Los segmentos genéticos codifican las proteínas virales estructurales VP1, VP4, VP6 y VP7, y las proteínas no estructurales NSP1-NSP6. La proteína VP6 es la responsable de los determinantes antigénicos específicos de grupo, mientras que las VP7 y VP4 son las proteínas principales de la cápside externa, que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y determinan el serotipo. La proteína NSP4 también es antigénica y actúa como enterotoxina.

Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan G y los definidos por la sensibilidad a las proteasas de la VP4 se denominan P. Por lo tanto, se establece un sistema de tipificación binario. De la combinación de los 11 segmentos de genes, se forman genogrupos; tres son los más frecuentemente encontrados. El grupo más común es el *Wa-like*, que comprende la mayoría de las cepas de rotavirus de los serotipos G1, G3, G4 y G9, mientras que el genogrupo *DS-1-like* está compuesto, principalmente, por la cepa G2. Estos serotipos, de manera conjunta con las proteínas P[8] o P[4], representan alrededor del 90 % de las cepas analizadas en el mundo. Además, esto es importante debido a que está bien establecida la protección cruzada contra las cepas del mismo genogrupo, pero no entre las cepas de diferentes genogrupos.

Existe una amplia diversidad de rotavirus, y se han identificado, al menos, 32 G y 47 P genotipos, pero solo un número reducido de cepas circulantes ocasionan enfermedad en los humanos.¹⁻³

La principal vía de transmisión es la fecal-oral. Puede ocurrir a través de fómites, de persona a persona, mediante la ingestión de agua o alimentos y por el contacto con superficies contaminadas. En la etapa aguda de la enfermedad, se excretan viriones infectivos durante, aproximadamente, 1 semana por la materia fecal; esta excreción puede ser más prolongada en los inmunocomprometidos. La dosis infectiva es de 10^3 - 10^7 /ml y, en una infección aguda, se encuentran más de 100 000 millones de viriones por ml de materia fecal, lo que facilita la diseminación.

La enfermedad presenta una marcada estacionalidad en los climas templados y es más prevalente durante los meses fríos del año, con una variación estacional menos pronunciada en los climas tropicales.

El primer episodio de gastroenteritis por rotavirus se presenta con mayor gravedad clínica y disminuye en los episodios subsiguientes.

La mayoría de las infecciones sintomáticas se observan entre los 3 meses y los 2 años, con una mayor incidencia entre los 7 y los 15 meses de edad. La protección clínica está relacionada con la respuesta inmunológica local y sistémica y/o la inmunidad celular.

La lactancia materna a través de la lactaderina protege contra la infección sintomática por rotavirus.

Algunas infecciones por rotavirus pueden ser asintomáticas, lo que sugiere que existen factores virales y del hospedero que se relacionan con la gravedad de la diarrea. Las condiciones que presentan mayor riesgo son la malnutrición y la edad en la que se adquiere la infección, ya que, en estas situaciones, la recuperación del epitelio intestinal es más lenta, con el consecuente trastorno en la absorción. Además, otro grupo para considerar son los niños con infección por VIH, que presentan una incidencia 3 veces mayor que los niños no infectados.

2. Epidemiología a nivel mundial

La OMS estimó que, en 2008, fallecían por diarrea en el mundo 752 000 niños menores de 5 años, de los cuales, aproximadamente, la mitad estarían relacionados con el rotavirus. Si bien

la mortalidad por diarrea fue descendiendo en los últimos años, el rotavirus continúa siendo el principal agente en este grupo de edad.⁴

También la detección de rotavirus fue disminuyendo desde 2008 globalmente, del 42,5 % al 37,3 % en 2013, y fue mayor en el Sudeste Asiático y menor en América Latina. Además, la mortalidad estimada por rotavirus en 2013 fue de 215 000 niños menores de 5 años, con la mayor frecuencia en el África subsahariana (121 000 niños).⁵

Los genotipos que circularon con más frecuencia durante los últimos años fueron G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y, recientemente, G9P[8] y G12P[8], que correspondían al 80-90 % de todas las infecciones por rotavirus en América, Europa y Australia. En África, se ha documentado la circulación en alta prevalencias de los genotipos G6 y G8. Además, en Sudamérica, el genotipo G5 fue detectado, sobre todo, en Brasil, en la década de los ochenta, y luego su prevalencia decayó y, en la actualidad, es reportado esporádicamente.

3. Epidemiología en América Latina

En América Latina, las infecciones por rotavirus causan alrededor de 15 000 muertes y 75 000 internaciones anuales. En pacientes internados o en consultas ambulatorias por diarrea, la mediana de detección de rotavirus fue del 31 %.

El riesgo de mortalidad relacionada con diarrea por rotavirus fue mayor en los países con menores recursos económicos, como Bolivia (1/1160 niños), Guyana (1/1296 niños) y Guatemala (1/1638 niños). Los genotipos detectados más frecuentemente fueron G1P[8] en el 32 %, G9P[8] en el 21 % y G2P[4] en el 18 %. Otros genotipos informados fueron G8P[8] casi en el 10 % y no tipificables en el 6 %. En el 4,4 %, se identificó una infección con dos genotipos diferentes.⁶

Las combinaciones poco habituales fueron distintas en los diversos países. La detección del serotipo del G9 fue variable y de aparición en los últimos años, como el genotipo G9P[4] identificado en la década de los noventa en Brasil y reportado luego, en 2009-2010, en Honduras, México y Guatemala. En algunos países, han surgido otros serotipos infrecuentes, posiblemente, por reordenamiento en el contacto con serotipos de animales.

4. Epidemiología en Argentina

La información disponible a través del sistema

de vigilancia epidemiológica refiere la notificación de 500 000 a 550 000 casos de diarrea en menores de 5 años con tasas de 1450-1650/10 000 por año. La mayor prevalencia se observa en las regiones del Noroeste Argentino (NOA) y Cuyo.⁷

Además, sobre la base de la información disponible de los centros centinelas de vigilancia de diarrea aguda, se ha estimado que 65 400 niños menores de 5 años se internan anualmente por diarrea aguda, con una incidencia anual de casos graves de 660/100 000 niños menores de 5 años y 90-130 niños fallecidos.⁸

Desde el año 2009, el Laboratorio Nacional de Referencia para Gastroenteritis Virales del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán) adoptó la estrategia de notificación a través del Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) con el objetivo específico de implementar la vigilancia de rotavirus a nivel nacional. Durante el período 2012-2014, de las muestras que ingresaron para estudio, resultaron positivas para rotavirus el 25 %. Considerando la prevalencia global desagregada por año, fue del 19,7 %, del 24,5 % y del 25,4 % para los años 2012, 2013 y 2014, respectivamente. La mayor proporción fueron muestras de niños menores de 2 años. La prevalencia de rotavirus para cada región del país se mantuvo con tasas relativamente constantes, excepto en la región Norte, donde se observó un incremento significativo entre 2012, con el 26,4 %, y el año siguiente, con el 38 %. La mayor prevalencia se presentó en la región del Norte (el 33,8 %), y la menor, en el Centro (el 20,5 %).^{9,10}

Los genotipos más prevalentes fueron variando. Se detectaron con mayor frecuencia G3P[8] y G2P[4] en el año 2012, con un incremento de este último al año siguiente y, además, del G1P[8] y G12P[8]. En 2014, los genotipos G1P[8] y G12P[8] fueron los más prevalentes (del 53,1 % y del 28,8 %, respectivamente), con un descenso sustancial del G2P[4]. Otro dato para destacar es que el patrón de distribución regional de los genotipos circulantes en cada año no fue homogéneo.^{10,11}

5. Composición de la vacuna

Actualmente, existen dos vacunas contra rotavirus licenciadas y disponibles para su uso en Argentina:

- Vacuna monovalente de virus humano (Rotarix®): Vacuna de virus vivos humanos

atenuados que contiene la cepa RIX4414. Monovalente, con especificidad G1P1A[8], derivada de la cepa de origen 89-12, que pertenece al genogrupo Wa.¹²

- Vacuna pentavalente reasociada de virus humano-bovino (RotaTeq®): Vacuna de virus atenuado reasociado con virus bovino (WC3) y genes VP7 de cepas de serotipos humanos G1, G2, G3 y G4, y el VP4 de una cepa serotipo P1[8].¹³

6. Manipulación y almacenamiento

Ambas son vacunas de virus vivos y atenuados, con formulación líquida para su administración por vía oral, y se almacenan en temperaturas de 2 °C a 8 °C protegidas de la luz.

7. Eficacia clínica

Los estudios de impacto de la vacunación contra el rotavirus han reportado una sustancial reducción de la carga de la enfermedad en aquellos países donde se implementó la vacuna.

Se ha reportado que la eficacia de la vacuna frente a las hospitalizaciones por rotavirus, en datos de Australia, Bélgica, Brasil, Francia, Alemania, Israel, México, España y Estados Unidos de América (EE. UU.), es de entre el 79 % y el 100 %, y similar para ambas vacunas.¹⁴ En estudios realizados en Finlandia, la eficacia fue del 100 % contra gastroenteritis por rotavirus grave y del 72 % contra la gastroenteritis por rotavirus de cualquier gravedad en el primer año de seguimiento. En el segundo año, la eficacia contra gastroenteritis por rotavirus grave se mantuvo en el 94 % y, contra la gastroenteritis por rotavirus de cualquier gravedad, disminuyó

al 58 %. Además, mostraron que la eficacia de la vacuna RV5 fue de entre el 95 % contra el serotipo G1 y el 82 % en contra de G2P[4], utilizando el criterio de evaluación combinado de la disminución de hospitalizaciones y visitas a Urgencias. Cabe destacar que la eficacia de la vacuna contra G9P[8] también fue alta (del 94 %), a pesar de que este serotipo no estaba incluido en la vacuna.¹⁵

Varios países de América Latina introdujeron la vacuna contra rotavirus tras la recomendación de la OMS de 2006 y han proporcionado estimaciones de eficacia posteriores a su implementación. En Nicaragua, la vacuna contra el rotavirus mostró una eficacia del 43-49 % contra la enfermedad por rotavirus que requería hospitalización o rehidratación por vía intravenosa. En Bolivia, fue del 69-77 % contra hospitalizaciones por rotavirus, con alta eficacia demostrada contra diferentes cepas circulantes.¹⁶

En la revisión realizada por Cochrane sobre la base de 11 ensayos controlados aleatorizados (ECA) de RV1 y 6 ECA de RV5, se observó protección contra gastroenteritis grave por rotavirus después de 1 a 2 años de seguimiento, que fue desde alrededor del 80-90 % en las regiones de baja mortalidad infantil, en comparación con, aproximadamente, el 40-60 % de eficacia de más de 2 años de seguimiento en las áreas con alta o muy alta mortalidad infantil. Sin embargo, ya que la incidencia de la enfermedad grave por rotavirus es significativamente mayor en las regiones con alta mortalidad infantil, es probable que el número de casos de enfermedades graves y muertes evitadas por las vacunas en estos entornos sea

TABLA 1. Impacto de la vacunación contra rotavirus en la disminución de las hospitalizaciones por diarrea, las hospitalizaciones por diarrea por rotavirus y la mortalidad por diarrea

	Hospitalizaciones por rotavirus	Hospitalizaciones por diarreas en general	Disminución de la mortalidad por diarrea
EE. UU. (Yen C, 2011. Begue RE, 2010)	60-83 % (< 5 años)	29-50 % (< 5 años)	
Austria (Paulke-Korinek M, 2013)	70-79 %		
Bélgica (Raes M, 2011. Zeller M, 2010)	4-77 %	33 % (< 5 años)	
Australia (Dey A, 2012. Lambert SB, 2009)	50-78 % (< 5 años)	20-40 %	
Finlandia (Vesikari T, 2012)	72-100 %		
El Salvador (Yen C, 2011)	69-81 % (< 5 años)	28-37 %	
Brasil (Do Carmo GM, 2011. Gurgel RG, 2009)	59 % (< 5 años)	17-55 % (< 5 años)	
Panamá (Molto Y, 2011)	37 % (< 5 años)		
México (Quintanar-Solares M, 2011. Richardson V, 2010)		40 %	41 % (< 1 año)
Nicaragua (Patel M, 2012)		29 % (< 1 año)	
Bolivia (De Oliveira LH, 2013)		9-11 %	36-46 % (< 5 años)
Honduras (De Oliveira LH, 2013)		12-18 %	16-20 %
Sudáfrica (Msimang VM, 2013)	54-58 %	32-33 %	38-43 %

más alto que en las áreas de baja mortalidad, a pesar de la menor eficacia.¹⁷

Ambas vacunas demuestran la eficacia en la prevención de la diarrea por rotavirus (casos graves y de cualquier grado de gravedad), como también la reducción de las diarreas graves en forma global (Tabla 1). Además, se observó la disminución de internaciones y atención médica en las diarreas por rotavirus. La vacuna contra rotavirus ha demostrado ofrecer protección indirecta a los niños mayores de la edad máxima para iniciar el esquema y a los adultos jóvenes. En este punto, se ha señalado que las hospitalizaciones por rotavirus en los niños de 2-4 años disminuyeron en un 41-80 % y todas las causas de hospitalizaciones por diarrea, en un 35-41 %.

Datos de los estudios de casos y controles muestran que la eficacia de RV1 y RV5 es mayor cuando se administra el esquema completo recomendado para cada vacuna, pero algunos muestran que también puede conseguirse protección después de un régimen mixto o de una serie incompleta.^{18,19}

En trabajos realizados en África para evaluar la eficacia de la vacuna contra rotavirus en poblaciones que también incluyeron a los niños con infección por VIH, los resultados de este estudio de casos y controles, con la participación de casi 2000 niños, muestran que la vacuna proporciona protección sostenida durante los primeros 2 años de vida, con eficacia del 57 % (intervalo de confianza -IC- del 95 %: 40-68) y similar en los niños expuestos al VIH (el 64 % -IC 95 %: 34-80-).^{20,21}

Un estudio en Canadá describió el impacto

positivo de un programa de vacunación contra rotavirus en una población de recién nacidos prematuros menores de 3 años de edad. Después de la introducción del programa de vacunación, se reportó una disminución de 2,6 veces (IC 95 %: 1,3-5,2) y un máximo de 11 veces (IC 95 %: 3,5-34,8) en el número de hospitalizaciones por rotavirus en esta población, en el período estudiado.²²

8. Riesgos y reacciones adversas

Los eventos adversos más frecuentemente informados son los siguientes:

- Vacuna de virus vivos atenuados humanos: Los síntomas evaluados dentro de los 8 días posteriores a la vacunación fueron similares en los niños vacunados que en aquellos que recibieron placebo. Fueron fiebre (el 42,3 %), solo el 1,4 % con registros > 39 °C; vómitos (el 18 %); irritabilidad (el 60,8 %); pérdida del apetito (el 34,3 %); diarrea (el 7,8 %).¹²
- Vacuna pentavalente de virus humano-bovino: Los eventos adversos observados fueron fiebre en el 32 %, irritabilidad en el 39 %, vómitos en el 27 % y diarrea en el 44 %, similar a los que presentaron los niños que recibieron placebo, en el 33 %, en el 42 %, en el 24 % y en el 36 %, respectivamente.¹³

En relación con la asociación con invaginación, en los estudios realizados para licenciar estas vacunas, se ha informado lo siguiente:

- Vacuna de virus vivos atenuados humanos: Se detectaron 25 casos de invaginación confirmados en 59 308 niños, de los cuales 9 fueron en los niños que recibieron la vacuna y 16 en los que recibieron placebo.¹²

Tabla 2. Riesgo-beneficio de la invaginación intestinal en relación con el evento evitado en las diarreas por rotavirus

Lugar	Evento	Evento evitado por la vacuna contra rotavirus (EVR)	Invaginación (I)	Relación EVR:I
México ^{23,24}	Internación	11 551	41	282:1
	Mortalidad	663	2	331:1
Brasil ²³	Internación	69 572	55	1265:1
	Mortalidad	640	3	213:1
Australia ^{25,26}	Internación	6528	14	466:1
	Mortalidad	NR	NR	NR
Estados Unidos ²⁷	Internación	53 444	35-166	322-1530:1
	Mortalidad	14	0,1-0,5	28-134:1
América Latina ²⁸	Internación	144 746	172	841:1
	Mortalidad	4124	10	395:1

Elaboración propia sobre la base de información bibliográfica.
NR: no registrado.

- Vacuna pentavalente de virus humano-bovino: Se evaluaron hasta 1 año después de haber recibido la primera dosis de la vacuna. Se confirmaron 27 invaginaciones en 56310 niños, 12 en el grupo de los niños vacunados y 15 en el grupo que recibió placebo.¹³

Diferentes evaluaciones realizadas después de la comercialización de ambas vacunas permiten estimar el riesgo vs. el beneficio de la implementación de la vacunación²³⁻²⁸ (Tabla 2).

9. Vía, dosis e intervalos

Recomendación

El esquema completo es de 2 dosis para la vacuna RV1 y de 3 dosis para la RV5. Por vía oral, administrando la primera dosis, como mínimo, a las 6 semanas y 0 días de vida y, como edad máxima, a las 14 semanas y 6 días (3 meses y medio), con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas. La edad máxima para la administración de la última dosis es de 8 meses y 0 días de vida.

Dosis

- **Vacuna de virus vivos atenuados humanos:** dos dosis por vía oral.
- **Vacuna pentavalente de virus humano-bovino:** tres dosis por vía oral.

En el año 2006, el Comité Asesor de Inmunizaciones en EE. UU. analizó la evidencia disponible sobre la implementación de la vacunación y modificó la recomendación relacionada con la edad máxima para la aplicación homologando ambas vacunas.²⁹

- Edad mínima para aplicar la primera dosis: 6 semanas.
- Edad máxima para aplicar la primera dosis: 14 semanas y 6 días.
- Edad máxima para aplicar la última dosis: 8 meses y 0 días.
- Intervalo mínimo entre dosis: 4 semanas.

En nuestro país, en el año 2015, se incorporó la vacuna contra rotavirus al Calendario Nacional y, considerando que se utilizaría la vacuna monovalente, se establecieron las recomendaciones basadas en los estudios del laboratorio productor, con lo cual la edad máxima para administrar la segunda dosis eran los 6 meses y 0 días de vida.^{30,31}

En la Tabla 3, se puede observar la comparación de los esquemas de administración de las vacunas contra rotavirus recomendados.

Hay datos insuficientes de seguridad con la administración de la primera dosis de vacuna en los niños mayores de 15 semanas.

En un modelo matemático, se evaluaron las muertes prevenidas por la vacunación y las muertes relacionadas con las invaginaciones por la vacuna contra rotavirus comparando un esquema restrictivo con un esquema permisivo hasta los 3 años de edad. Con el esquema tradicional, se podrían prevenir 155800 muertes por rotavirus (83300–217700) y causar 253 muertes por invaginación (76-689), mientras que, con el esquema sin restricción de la edad, se podrían evitar 203000 muertes por rotavirus (102000-281500) y causar 547 muertes (237-1160) relacionadas con la invaginación por la vacunación, con un riesgo-beneficio de 154 muertes prevenidas por cada muerte relacionada con la vacunación. Además, el esquema con una edad ampliada para la vacunación podría incrementar la vacunación a un 21-28 % de niños y podría considerarse en las áreas con bajos recursos.³²

El documento de posición de la OMS en 2013 establece la posibilidad de evaluar, en la población vulnerable, la administración de la primera dosis de la vacuna contra rotavirus

TABLA 3. Comparación de esquemas de vacunación contra rotavirus

	Argentina	Estados Unidos	Comunidad europea
Vacuna	RV1-monovalente de virus humano (Rotarix®)	RV1-monovalente de virus humano (Rotarix®) o RV5-pentavalente de virus humano-bovino (Rotateq®)	RV1-monovalente de virus humano (Rotarix®) o RV5-pentavalente de virus humano-bovino (Rotateq®)
N.º de dosis	2	2-3	2-3
Edad recomendada	2-4 meses de vida	2-4-(6) meses de vida	2-4-(6) meses de vida
Mínima edad de la 1.a dosis	6 semanas	6 semanas	6 semanas
Máxima edad de la 1.a dosis	14 semanas y 6 días	14 semanas y 6 días	14 semanas y 6 días
Intervalo mínimo entre las dosis	4 semanas	4 semanas	4 semanas
Máxima edad de la última dosis	24 semanas (6 meses)	8 meses	8 meses

con la de la vacuna contra difteria, tétanos y pertusis (DTP), aun fuera de la edad máxima recomendada, analizando el riesgo de mortalidad por diarrea en comparación al de invaginación.³³

En relación con la edad máxima para la administración de ambas vacunas, es la que se ha considerado como segura en los estudios clínicos y que fueron analizados para la autorización de la comercialización.^{12,13}

La vigilancia posterior a la comercialización no ha demostrado la necesidad de modificar las indicaciones de la vacuna contra rotavirus.

10. Indicaciones

La **vacuna contra rotavirus** fue incorporada al Calendario Nacional de Inmunizaciones de Argentina como obligatoria y gratuita el 1 de enero de 2015.³⁰

La introducción de la vacuna se basó en las siguientes consideraciones:

- Prevención de la enfermedad enteral por rotavirus y sus complicaciones como una prioridad en la salud pública.
- La vacuna contra rotavirus era efectiva para prevenir la enfermedad grave por rotavirus y sus complicaciones.
- Evidencia de que la estrategia de vacunación en el país constituía una medida costo-efectiva.

Recomendación

Los niños y las niñas con, al menos, 6 semanas de vida pueden recibir la primera dosis respetando los intervalos y la edad máxima de administración de la última dosis. Se deben completar las dosis de acuerdo con la vacuna utilizada respetando los intervalos y la edad máxima de administración de la última dosis.

Los niños prematuros (< 37 sem.) pueden y deben aplicarse la vacuna contra rotavirus según la edad cronológica y la dosis estándar, siempre que estén estables clínicamente. En los casos en que estos niños estuviesen internados, no se recomienda la administración en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En situaciones en que el niño se encuentre en una edad cercana a la máxima para poder administrar la primera dosis de la vacuna, se podría considerar la indicación y fortalecer las medidas de precaución de contacto para evitar la transmisión a los niños de alto riesgo en la Unidad.

Los niños prematuros tienen mayor riesgo de complicaciones e internaciones por rotavirus. La vacuna en este grupo ha mostrado ser efectiva y segura. No se indicó mayor proporción de efectos

adversos. Hay evidencia que demuestra que la vacuna es segura e inmunogénica en los niños prematuros nacidos a partir de las 25-27 semanas de edad gestacional, incluidos aquellos que estén internados.

En una revisión retrospectiva de niños internados en una UCIN que habían recibido la vacuna pentavalente durante la internación, se compararon con los que no la habían recibido y que habían estado cerca de ellos. La vacuna RV5 fue bien tolerada en el 75 % de los niños vacunados y el 25 % restante presentó síntomas gastrointestinales atribuidos a otras situaciones clínicas. Solamente el 1 % de los contactos de la Unidad tuvo manifestaciones gastrointestinales, pero no relacionadas con la infección por rotavirus vacunal.^{22,30,34-37} Es necesario disponer de mayor información en esta situación, por lo que no hay un aval uniforme para la administración de la vacuna en los niños internados.

- **No es necesario repetir la dosis de la vacuna, aunque el paciente regurgitara, escupiera o vomitara durante la administración o después de ella.**
- **Debe comenzarse o completarse el Calendario Nacional de Vacunación contra rotavirus independientemente del antecedente de gastroenteritis documentada por este patógeno antes de recibir la serie completa de vacunas.**

11. Precauciones y contraindicaciones

Precauciones

- Episodios febriles de más de 38 °C.
- Enfermedad moderada o grave: se recomienda postergar la vacunación hasta que el niño haya mejorado.
- Gastroenteritis aguda: se recomienda postergar la vacunación hasta que el niño mejore sus deposiciones.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad grave a cualquier componente de la vacuna. Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxia) después de una dosis previa de la vacuna.
- Inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency; SCID*, por sus siglas en inglés). Una patología rara, congénita, en quienes se detectó diarrea persistente después de la vacunación contra rotavirus.³⁸ Por ello, se determinó contraindicar esta vacuna en los niños en quienes se sospechara o confirmara, *SCID*.^{38,39}

En aquellos niños con antecedentes familiares de inmunodeficiencias, se sugiere diferir la vacunación si se descarta antes de la edad límite para la aplicación de la primera dosis.

- Antecedentes de invaginación intestinal. Si bien no hay información disponible sobre la vacunación en estos niños, se sabe que los que tuvieron invaginación intestinal tienen mayor riesgo de recurrencia.
- Antecedentes de malformación intestinal no corregida: por ejemplo, divertículo de Meckel, que tiene mayor riesgo de invaginación.

Situaciones especiales

- Enfermedad gastrointestinal crónica (intestino corto, colostomizados, atresia o estenosis, etc.): se deben evaluar los riesgos-beneficios, ya que los niños se podrían beneficiar con esta vacuna.
- Hijos de madres con infección por VIH: no es necesario postergar la vacunación hasta realizar la evaluación de la infección en el niño. Solo se recomienda reforzar las precauciones de contacto durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna. Si bien el número de niños evaluados es bajo, la información disponible evidencia que la vacuna es segura en este grupo, por lo que no es una contraindicación para su administración; incluso, estos niños podrían beneficiarse con la vacuna contra rotavirus.⁴⁰⁻⁴³
- Inmunocomprometidos: esta población puede presentar episodios de gastroenteritis por rotavirus de mayor gravedad o duración.

a. Niños con infección por VIH: se recomienda su administración en los niños asintomáticos. En los sintomáticos, se debe evaluar individualmente el riesgo-beneficio. Si bien, en los estudios realizados en países de África, con ambas vacunas, existió la limitación de haber evaluado un número bajo de niños con VIH, los resultados sugirieron que la respuesta inmunológica fue similar a la de los niños no infectados, que fue bien tolerada y que su administración no modificó la inmunosupresión.⁴⁰⁻⁴³

b. Niños con inmunodeficiencias congénitas: los niños con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) tienen una excreción de virus vacunal más prolongada y la respuesta inmunitaria podría ser baja, pero es poco probable que tengan diagnóstico al momento de la indicación de la vacuna.

12. Administración simultánea con otras vacunas

Recomendación

La vacuna contra rotavirus puede administrarse concomitantemente con otras vacunas y también con cualquier hemoderivado, que incluye los que contengan anticuerpos, sin necesidad de intervalos mínimos.

No se han observado alteraciones en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican junto con las correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación DTP, difteria, tétanos, pertusis acelular (DTPa), Hib, IPV, HB y antineumocócica conjugada.

En los estudios realizados con la vacuna de virus vivos atenuados humanos, no se observó la interferencia con los títulos de anticuerpos de ninguno de los tres serotipos de la VPO (Sabin). Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos contra el rotavirus, la seroconversión después de haber completado el esquema es alta y la eficacia para las gastroenteritis se mantiene. Esta puede ser administrada en forma simultánea o diferida con otras vacunas del Calendario Nacional, sin presentar interferencias entre sí.⁴⁴

13. Posibilidad de intercambio

Recomendación

Se debe completar el esquema de vacunación con el mismo producto siempre que sea posible.

No deberá diferirse la vacunación si el producto utilizado para dosis anteriores no estuviera disponible. En esta situación, se debe continuar el esquema con el producto disponible respetando la edad máxima para completarlo, con dos dosis del mismo producto.

Estudios publicados recientemente demostraron que la administración de esquemas mixtos de la vacuna contra rotavirus es segura, con una respuesta inmunológica no inferior a los esquemas con una misma vacuna y apropiada eficacia.^{19,45}

También se han evaluado esquemas incompletos y se ha observado una eficacia adecuada para la prevención de formas graves de diarrea por rotavirus.¹⁸

REFERENCIAS

1. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190:75-96.
2. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, et al. Uniformity of Rotavirus Strain Nomenclature Proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol.* 2011; 156(8):1397-413.
3. Trojnar E, Sachsenröder J, Twardziok S, Reetz J, et al.

- Identification of an avian group A rotavirus containing a novel VP4 gene with a close relationship to those of mammalian rotaviruses. *J Gen Virol.* 2013; 94(Pt 1):136-42.
4. Agócs MM, Serhan F, Yen C, Mwenda J, et al. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(29):634-7.
 5. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(Suppl 2):S96-105.
 6. De Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Fillipis AM, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in Latin America and Caribbean countries. *J Infect Dis.* 2009; 200(Suppl 1):S131-9.
 7. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Diarreas agudas. *Boletín Integrado de Vigilancia.* 2016; 296(SE 5):56-7.
 8. Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in Argentina. *Vaccine.* 2015; 33(Suppl 1):A126-34.
 9. Stupka JA, Carvalho P, Amarilla A, Massana M, et al. National Rotavirus Surveillance in Argentina: High incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. *Infect Genet Evol.* 2009; 9(6):1225-31.
 10. Degiuseppe JI, Reale EA, Stupka JA; Argentine Rotavirus Surveillance Network. Rotavirus epidemiology and surveillance before vaccine introduction in Argentina, 2012-2014. *J Med Virol.* 2017; 89(3):423-8.
 11. Mandile MG, Esteban LE, Argüelles MH, Mistchenko A, et al. Surveillance of group A Rotavirus in Buenos Aires 2008-2011, long lasting circulation of G2P[4] strains possibly linked to massive monovalent vaccination in the region. *J Clin Virol.* 2014; 60(3):282-9.
 12. Ruíz Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):11-22.
 13. Vesikari T, Matson D, Dennehy P, van Damme P, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):23-33.
 14. Tate J, Parashar U. Rotavirus Vaccines in Routine Use. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(9):1291-301.
 15. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(Suppl 5):57-63.
 16. Pringle KD, Patzi M, Tate JE, Iniquez Rojas V, et al. Sustained Effectiveness of Rotavirus Vaccine Against Very Severe Rotavirus Disease Through the Second Year of Life, Bolivia 2013-2014. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(Suppl 2):S115-20.
 17. Soares-Weiser K, Maclehoose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (5):CD008521.
 18. Wang F, Mast T, Glass R, Loughlin J, et al. Effectiveness of an Incomplete RotaTeq (RV5) Vaccination Regimen in Preventing Rotavirus Gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(3):278-83.
 19. Mohammed A, Immergluck L, Parker T, Jain S, et al. Association between mixed rotavirus vaccination types of infants and rotavirus acute gastroenteritis. *Vaccine.* 2015; 33(42):5670-7.
 20. Madhi S, Cunliffe N, Steele D, Witte D, et al. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med.* 2010; 362(4):289-98.
 21. Groome MJ, Zell ER, Solomon F, Nzenze F, et al. Temporal Association of Rotavirus Vaccine Introduction and Reduction in All-Cause Childhood Diarrheal Hospitalizations in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(Suppl 2):S188-95.
 22. Roué J, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, et al. Impact of Rotavirus Vaccine on Premature Infants. *Clin Vaccine Immunol.* 2014; 21(10):1404-9.
 23. Patel MM, López-Collada V, Bulhões MM, De Olivera L, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011; 364(4):2283-92.
 24. Velázquez FR, Colindres R, Grajales C, Hernández M, et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the attenuated human Rotavirus Vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(7):736-44.
 25. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin J, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011; 29(16):3061-6.
 26. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(10):1427-34.
 27. Rha B, Tate J, Payne D, Cortese M, et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccine in the United State – 2006-2012. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13(3):365-76.
 28. Desai R, Parashar UD, Lopman B, de Oliveira LH, et al. Potential Intussusception Risk Versus Health Benefits From Rotavirus Vaccination in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(10):1397-405.
 29. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of Rotavirus gastroenteritis among Infant and Children; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-2):1-25.
 30. Ministerio de Salud. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus al calendario nacional de inmunizaciones 2015. Lineamientos técnicos. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000586cnt-2014-12_lineamientos-rotavirus.pdf.
 31. Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regularización e Institutos ANMAT. Disposición n.º 0458. Buenos Aires, 24 de enero de 2012. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0458-12.pdf.
 32. Patel MM, Clark A, Sanderson C, Tate J, et al. Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. *PLoS Med.* 2012; 9(10):e1001330.
 33. World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper, January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88(5):49-64.
 34. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of Rotavirus Vaccine in the NICU. *Pediatrics.* 2014; 133(6):e1555-60.
 35. Goveia M, Rodríguez Z, Dallas M, Itzler R, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Prematures Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(12):1099-104.
 36. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Noqueira M, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(5):487-93.
 37. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe Update 2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34:635-43.

38. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the vaccine adverse events reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2010; 28(40):6609-12.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(22):687-8.
40. Steele A, Madhi SA, Louw CE, Bos P, et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(2):125-30.
41. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, Nyambane G, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq[®], in Kenya, including among HIV infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 1):A61-70.
42. Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J, Nyambane G, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 1):A52-60.
43. Groome MJ, Page N, Cortese M, Moyes J, et al. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhea in South African children: a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(11):1096-104.
44. Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, López P, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(6):e103-8.
45. Libster R, McNeal M, Walter E, Shane A, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016; 137(2):e20152603.

3. Neumococo

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

Streptococcus pneumoniae es un diplococo Gram-positivo, alfa-hemolítico, catalasa negativo. El neumococo produce diversos factores de virulencia; la cápsula polisacárida es importante por su actividad fagocítica. Se identificaron más de 90 serotipos capsulares; el último fue 6E. El polisacárido capsular es antigénico y el blanco de las vacunas desarrolladas. Se estima que los 10 serotipos más frecuentes producen el 62 % de las infecciones invasivas en el mundo, aunque la prevalencia difiere por edad y región. En Argentina, de acuerdo con los datos epidemiológicos de serotipos circulantes (*fuentes*: INEI-ANLIS), la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (VCN-13) otorga una cobertura en < de 2 años del 90 % y, entre 2 y 5 años, del 87,3 %.

Actualmente, se sabe que la bacteria tiene la habilidad de cambiar de serotipo capsular por recombinación si recibe el gen que codifica otro serotipo.¹

El neumococo es parte de la flora normal de la nasofaringe y se adquiere en los primeros meses de vida. La mayor tasa de colonización se observa en los niños que asisten a jardines maternos y preescolares. La portación nasofaríngea es el paso previo para la enfermedad invasiva, que ocurre por diseminación hematogena o extensión por vía mucosa. Factores como las edades extremas, inmunodeficiencias, infección por VIH y asplenia favorecen la ocurrencia de la enfermedad invasiva.^{2,3}

2. Epidemiología a nivel mundial

La enfermedad neumocócica es una causa mayor de morbilidad en el mundo. La OMS considera que el 5 % de los niños menores de 5 años mueren por infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*.⁴ En este grupo de edad, también se ha observado que produce 0,29 casos de neumonía/100 000/año en los países en vías de desarrollo y 0,05 en los países desarrollados.⁵

Luego de la introducción de la vacuna anti-Hib, el neumococo es también el principal germen causante de meningitis bacteriana.^{6,7}

3. Epidemiología en América Latina

3.1. Datos pre introducción de la vacunación antineumocócica

La incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), en estudios prospectivos realizados en Costa Rica, Brasil, Colombia (años 2006-2009), en niños de 28 días a 36 meses, varió entre 46,0 y 78,8/100 000.⁸⁻¹⁰

4. Epidemiología en Argentina

4.1. Datos pre introducción de la vacuna antineumocócica

Un estudio poblacional, en niños de 2 a 23 meses de edad (1999-2002, Córdoba),^{11,12} reveló una incidencia global de ENI de 206,8/100 000/año. El serotipo 14 fue el más frecuente, seguido del 6B y 1. En este estudio, la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) fue de 2422/100 000.

El estudio poblacional realizado en las localidades de Concordia, Paraná y Pilar mostró una carga de NAC en los niños menores de 5 años de 1189, 709,7 y 962,2/100 000, respectivamente.¹³

Se estima que la incidencia de meningitis bacteriana aguda (MBA) es 3,49/100 000, en los menores de 5 años, con una mortalidad del 14 %^{11,14} (Tabla 1).

Distribución de serotipos: El 84 % de los serotipos aislados en los menores de 5 años en la era prevacunación eran 14-1-5-7F-19-6A-6B-18C-3-23F-12F-9V-19F - SIREVA (Servicio de Bacteriología Clínica-ANLIS-Malbrán, 2000-2012).

5. Composición de la vacuna^{14,15}

En la actualidad, se comercializan dos tipos diferentes de vacunas antineumocócicas:

- a) Vacuna polisacárida neumocócica 23-valente (VPN-23).
- b) Vacunas conjugadas:

Tabla 1. Carga de enfermedad en Argentina: incidencia, mortalidad y secuelas en los menores de 5 años

	Neumonía	Bacteriemia	MBA
Incidencia/100 000/año	1256,3	50,6	3,49
Mortalidad (%)	1,1	1,5	14,34
Secuelas auditivas	----	----	27,7 %
Neurológicas	----	----	17,35 %

MBA: meningitis bacteriana aguda.

- Vacuna conjugada neumocócica decavalente (VCN-10).
- VCN-13.

5.1. Vacunas de polisacáridos capsulares (VPN-23):

Vacuna compuesta por los polisacáridos capsulares de los serotipos 1-2-3-4-5-6B-7F-8-9N-9V-10A-11A-12F-14-15B-17F-18C-19A-19F-20-22F-23F-33F.

Características de esta vacuna:

- Desarrolla anticuerpos protectores a las dos-tres semanas posvacunación.
- Se considera efectiva en prevenir la ENI, con porcentajes variables. De acuerdo con diferentes estudios, en el 60-70 % de los vacunados, demostró menor efectividad para proteger frente a NAC.
- Otorga una cobertura del 80 % en los individuos de 19 a 64 años y, en los mayores de 65 años, del 73 % (INEI-ANLIS, Inst. Malbrán).
- La respuesta inmunogénica puede ser menor en los adultos mayores de 65 años, en patologías crónicas o en inmunodeficiencias. El nivel de anticuerpos declina entre 5 y 10 años posvacunación, más rápidamente en los individuos con patología de base o con inmunodeficiencias.
- Al no ser una vacuna conjugada, no elimina la portación nasofaríngea (no da efecto rebaño).
- Dado que la vacuna induce la respuesta T-independiente:
 - Produce una respuesta de **anticuerpos inmunoglobulina M (IgM)** y no genera linfocitos B de memoria.
 - No es inmunogénica en los menores de 2 años.
 - El refuerzo no produce un aumento importante de anticuerpos.

5.1.1. Revacunación

- No hay datos de evidencia de mayor protección con múltiples dosis, por lo tanto, **la revacunación rutinaria no está recomendada** en los pacientes inmunocompetentes.

- Se puede revacunar solo una vez a pacientes con alto riesgo de padecer ENI, como asplenia funcional o anatómica (p. ej., anemia de células falciformes o esplenectomía), inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por VIH, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, corticoterapia).

- Los individuos que hayan sido vacunados por una comorbilidad no inmunosupresora antes de los 65 años (p. ej., enfermedad cardíaca o pulmonar) recibirán una dosis de VPN-23 después de los 65 años, respetando un intervalo de 5 años desde la dosis previa. En los pacientes de alto riesgo, la revacunación se efectuará a los 5 años de la 1^{ra} dosis. **No se deben administrar, en total, más de 2 dosis de VPN-23 antes de los 65 años de edad.**

Las VPN-23 disponibles en el mercado son las siguientes:

- Pneumo 23[®] (Sanofi).
- Pneumovax[®] (MSD).
- Ambas vacunas se consideran seguras respecto a las reacciones inmediatas graves como a largo plazo.
- **Pneumovax[®]**: NO se debe administrar conjuntamente con Zostavax[®] (vacuna contra el herpes zóster), ya que disminuye la inmunogenicidad de la vacuna contra el herpes zóster.

5.2. Vacunas conjugadas antineumocócicas

Las vacunas conjugadas unen los polisacáridos capsulares (T-independientes) a una proteína transportadora y los transforman en T-dependientes. Cada polisacárido capsular se une en forma covalente a la proteína de transporte y genera linfocitos B de memoria; el resultado es el siguiente:

- Adecuada respuesta en los niños menores de 2 años, no solo por el tenor de anticuerpos, sino por su avidéz.
- Genera inmunidad individual y, al disminuir

TABLA 2. Vacunas antineumocócicas conjugadas disponibles

Vacuna	Serotipos	Proteína de transporte
PREVENAR 13 [®]	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A	CRM197
SYNFLORIX [®]	1-5-6B-7F-9V-14-23F-4-18C-19F	Proteína D TT TD

TT: toxoide tetánico; TD: toxoide diftérico.

la portación nasofaríngea, confiere inmunidad de rebaño (efecto indirecto de inmunidad colectiva).

- Induce la respuesta de memoria inmunológica ante la reexposición al antígeno.

Desde el año 2009, se dispone de dos vacunas conjugadas (Tabla 2):

- **VCN-10** (Synflorix®-GSK) es una vacuna de polisacáridos capsulares purificados de 10 serotipos, conjugados con una proteína transportadora: proteína D (proteína de la membrana externa de *Haemophilus influenzae* no tipificable), toxoide tetánico (TT) y toxoide diftérico (TD). Tiene como adyuvante fosfato de aluminio.

Aprobada en Argentina para su aplicación desde las 6 semanas de edad a los 5 años, para la prevención de la ENI, la NAC y la otitis media aguda (OMA), producida por los serotipos incluidos en la vacuna y la reacción cruzada con serotipo 19 A (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT–: Resolución 6190/2015).

Vacuna aprobada en 133 países; en Latinoamérica, incluida en el calendario de Colombia, Ecuador, Brasil, Paraguay, Chile.

- **VCN-13** (Prevenar 13®-Pfizer) es una vacuna de 13 polisacáridos capsulares conjugados individualmente con una proteína transportadora diftérica atóxica: CRM197. Tiene como adyuvante fosfato de aluminio. Autorizada en Argentina (ANMAT: Resolución 1799/2015) en los siguientes:
 - Niños de 6 meses a 17 años, para prevenir la ENI, la NAC y la OMA.
 - Adolescentes y adultos con patologías de riesgo de enfermedad neumocócica de 18 a 49 años, para prevenir la ENI y la NAC.
 - Adultos ≥ 50 años, para prevenir la ENI y la NAC.
 - Otorga una cobertura en < de 2 años del 90 %; entre los 2 y los 5 años, del 87,3 %; de 19 a 64 años, del 51 %; y, en mayores de 65 años, del 47 % (datos del INEI-ANLIS, Inst. Malbrán).

Ambas vacunas:

- Dan coberturas de ≥ 80 % contra la ENI.
- Los datos epidemiológicos muestran su impacto en la disminución de la NAC.
- Producen respuesta inmune T-dependiente e involucran la colaboración de las células T CD4 y linfocitos B.

- Fueron avaladas en diferentes estudios clínicos, que demostraron similar inmunogenicidad comparadas con Prevenar 7® para los serotipos comunes e inmunogenicidad para los adicionales.
- Son comparables en seguridad y eficacia; son consideradas seguras en todos los grupos.
- Generan alto nivel de anticuerpos después de la 3ª dosis (refuerzo) en el esquema 2 + 1.
- La dosis de refuerzo tiene beneficios adicionales con respecto a la inmunogenicidad, la reducción de portación orofaríngea y la prevención de la ENI.
- Son libres de conservantes.
- Para medir su impacto, se deben tener datos de vigilancia 2 años antes de su introducción y 5 años posintroducción.

La VCN-13 es la vacuna del Calendario en Argentina desde el año 2012. Es fundamental la vigilancia epidemiológica para la detección de serotipos no vacunales emergentes.

La magnitud de la protección del “efecto rebaño” de las vacunas conjugadas en el marco de un programa regular de vacunación va a depender de las estrategias implementadas al incorporarla, con el *catch-up* para el grupo etario de 12 a 24 meses, de la cobertura lograda y de que se mantenga en el tiempo.

6. Manipulación y almacenamiento

Todas las vacunas deben conservarse entre +2 y +8 °C; no deben congelarse ni exponerse a la luz.

7. Seguridad y eficacia clínica

7.1. VPN-23: el 60-70 % en prevenir la ENI causada por serotipos incluidos en la vacuna; menos efectiva en prevenir la NAC neumocócica (bacteriémica).

7.2. VCN-10: eficacia en la NAC y la ENI¹⁶ (Tabla 3).

Tabla 3. Eficacia de la vacuna conjugada neumocócica decavalente en la neumonía adquirida en la comunidad y enfermedad neumocócica invasiva¹⁶

Patología	EV (%)
NAC	22,4
NAC consolidada	18,2
NAC bacteriémica	11,9
ENI (para los serotipos vacunales)	100

EV: eficacia vacunal; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ENI: enfermedad neumocócica invasiva.

7.3. VCN-13: licenciada basada en estudios que compararon la respuesta serológica en los niños vacunados con vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN-7) y VCN-13. Nivel inducido de anticuerpos semejante para ambas vacunas, para los serotipos compartidos, y niveles de inmunogenicidad elevados para los 6 adicionales.¹⁷ Estudio *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPITA) en adultos ≥ 65 años: efectiva en el 95 % frente a la ENI y el 25 % para la NAC.¹⁸

8. Riesgos y reacciones adversas

8.1. Vacuna polisacárida neumocócica 23-valente

- **Locales:** dolor, induración, eritema en el sitio de aplicación (en el 30-50 %), que se resuelven en menos de 48 h.
- **Sistémicas:** fiebre, mialgias (en el 1 %), dentro de las 24 h.
Las reacciones son más intensas después de la 2^{da} dosis.

8.2. Vacunas conjugadas

- **Locales:** reacción en el sitio de colocación (en el 5 %), dolor, induración, eritema en las primeras 48 h. Son más frecuentes en los niños $>$ de 1 año.
- **Sistémicas:** fiebre, irritabilidad, disminución del apetito, menos del 10 %; fiebre ≥ 38 °C, menos del 1 %.

9. Vía, dosis e intervalos

9.1. VPN-23: 0,5 ml por vía intramuscular.

9.2. Vacunas conjugadas: 0,5 ml. Se aplican por vía intramuscular en la región anterolateral

(externa) del muslo o en la parte superior del brazo (deltoides) según la edad. Los esquemas de administración pueden variar.

10. Indicaciones

La VCN-13 (Prevenar 13®) fue incorporada al Calendario Nacional en enero de 2012: en el primer año de su incorporación, se implementó el catch-up del grupo etario de 13 a 24 meses de edad.¹⁹

10.1. Esquema de la vacuna conjugada de 13 serotipos en los huéspedes inmunocompetentes

En el Calendario Nacional, los niños inmunocompetentes recibirán el esquema 2 + 1 (2-4-12 meses de edad), con un intervalo de 2 meses entre la primera y la segunda dosis; la tercera dosis se indicará al año de vida, con un intervalo mínimo de ocho semanas entre la segunda y la tercera dosis. Los niños inmunocompetentes comienzan tardíamente su esquema o presentan esquemas incompletos; deberán completarlo respetando el intervalo mínimo de aplicación entre la 1^{ra} y la 2^{da} dosis de 4 semanas y de 8 semanas entre la 2^{da} y la 3^{ra} dosis. El refuerzo deberá ser siempre aplicado después de los 12 meses. Los niños mayores de 12 meses con 2 dosis se consideran vacunados (*Tabla 4*).

Los recién nacidos pretérmino (RNPT) comenzarán su vacunación según la edad cronológica cuando alcancen los 1800 g de peso.

10.2. Esquema recomendado de vacunación con vacuna conjugada neumocócica 13-valente en huéspedes especiales (*Tabla 5*)

TABLA 4. Esquemas atrasados

Edad	Número de dosis
Entre 7 y 12 meses (inclusive)	2 dosis (intervalo mínimo de 4 semanas) + un refuerzo a los 12 meses de vida (intervalo mínimo de 8 semanas)
13-23 meses	2 dosis (intervalo mínimo de 8 semanas)

TABLA 5. Esquema recomendado de la vacuna conjugada de 13 serotipos según el 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 posteriormente a los dos meses de vida, se deberá respetar un intervalo mínimo de ocho semanas entre las dosis.
Entre 7 y 12 meses (inclusive)	2 dosis + un refuerzo a los 12 meses de vida. Intervalo mínimo entre dosis: Ocho semanas.
Entre 13 y 24 meses (inclusive)	1 dosis a los 12 meses + un refuerzo a los 15 meses.
Entre 25 y 59 meses (5 años)	1 dosis y deberán completar su esquema con una dosis de VPN-23.

VPN-23: vacuna polisacárida 23-valente.

En algunos huéspedes especiales, se realizan recomendaciones particulares porque tienen una menor respuesta de anticuerpos al ser inmunizados con esta vacuna si se los compara con los huéspedes inmunocompetentes.

a) Niños con inmunocompromiso

1. Neoplasias malignas, trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea.
2. Inmunodeficiencia congénita o adquirida.
3. Síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica.
4. Hemoglobinopatías graves.
5. Inmunosupresión por drogas en altas dosis por tiempo prolongado (ej., metilprednisolona a razón de 2 mg/kg/día o equivalente por un período mayor de 14 días).

b) Niños inmunocompetentes (con patologías crónicas de riesgo de ENI)

1. Cardiopatías cianóticas o insuficiencia cardíaca.
2. Fístula de LCR.
3. Enfermedad respiratoria crónica (asma grave, fibrosis quística, enfisema, malformación

adenomatosa quística, traqueostomizados crónicos).

4. Implante coclear.
5. Diabetes *mellitus*.

c) Niños con asplenia funcional o anatómica

Los pacientes con inmunodeficiencias no presentan contraindicaciones para la aplicación de las vacunas neumocócicas conjugadas, por lo cual la 1ª y la 2ª dosis serán aplicadas sin orden médica, por ser vacunas del Calendario Nacional. Se requerirá una orden médica exclusivamente para la 3ª dosis en los niños menores de 7 meses.

10.3. Esquemas secuenciales con vacuna conjugada neumocócica 13-valente/ vacuna polisacárida neumocócica 23-valente en los grupos de riesgo (Tabla 6)

Las recomendaciones de esquema secuencial en mayores de 5 años (VCN-13/VPN-23)²⁰⁻²² se basan en lo siguiente:

- VCN-13: da inmunidad de memoria y elimina el estado de portador orofaríngeo.

Tabla 6. Esquemas secuenciales con vacuna conjugada neumocócica 13-valente/vacuna polisacárida neumocócica 23-valente en los grupos de riesgo

Grupo de población	Esquema
Grupo 1: Inmunocomprometidos <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas • Infección por VIH • Insuficiencia renal crónica • Síndrome nefrótico • Leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin • Enfermedades neoplásicas • Inmunodepresión farmacológica • Trasplante de órgano sólido • Mieloma múltiple • Asplenia funcional o anatómica • Anemia de células falciformes • Implante coclear • Fístula de LCR 	1.ra dosis: VCN-13. 2.da dosis: VPN-23, con un intervalo mínimo de 8 semanas después de la VCN-13. 1.er refuerzo de VPN-23 a los 5 años de la dosis anterior de VPN-23. 2.do refuerzo de VPN-23 a los 65 años, si el 1.er refuerzo se aplicó antes de los 60 años.
Grupo 2: No inmunocomprometidos <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía crónica • Enfermedad pulmonar crónica • Diabetes mellitus • Alcoholismo • Enfermedad hepática crónica • Tabaquismo 	1.ra dosis de VCN-13. 2.da dosis: VPN-23, con un intervalo mínimo de 12 meses luego de la VCN-13. 1.er refuerzo: VPN-23 a los 65 años, que representa un intervalo mínimo de 5 años de la dosis anterior.
Grupo 4: Mayores de 65 años	1.ra dosis de VCN-13. 2.da dosis de VPN-23: intervalo mínimo de 12 meses de la dosis de VCN-13.

VCN-13: vacuna conjugada neumocócica 13-valente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPN-23: vacuna polisacárida neumocócica 23-valente; LCR: líquido cefalorraquídeo.

- VPN-23: adiciona 10 serotipos.

La vacuna VCN-13 debe ser indicada 2 semanas antes de la cirugía de implante coclear o esplenectomía. En caso de no haberse aplicado, debe hacerse lo más pronto posible después de la cirugía. El intervalo de 2 semanas previas debe ser respetado, de ser posible, antes del inicio de la terapia inmunosupresora.

10.4. Vacunación en mayores de 65 años²³

- 1) ≥ 65 años sin antecedentes de vacunación previa:
 - VCN-13 → 12 meses → VPN-23
- 2) ≥ 65 años con antecedente de vacunación previa con VPN-23:
 - VPN-23 ≥ 65 años (a los 5 años de la dosis anterior) → 12 meses → VCN-13

Se debe respetar el intervalo de 5 años entre las dosis de VPN-23.

10.5. Impacto de la vacunación en Argentina (vacuna conjugada neumocócica 13-valente)²⁴⁻²⁶ (Tablas 7, 8, 9, 10)

De acuerdo con los datos de SIREVA (INEI-ANLIS, Dr. Carlos Malbrán), en el período 2009/2014, en menores de 5 años, el serotipo 14 disminuyó un 75 %; el 5, un 98 %; el 23F, un 76 %, y el 6A, un 63 %.

TABLA 7. Impacto de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente en la incidencia de neumonía consolidante en los menores de 5 años, en el partido de Pilar, Buenos Aires²⁴

Año	Edad	Disminución de incidencia (%)
2012	< 1 año	33,9
2013	< 1 año	44,6
2013	< 3 años	57,0

TABLA 8. Estudio multicéntrico (10 hospitales) para evaluar la carga de meningitis neumocócica en la era de la vacunación antineumocócica en Argentina²⁵

Edad	Incidencia por 10 000 egresos prevacunación (2007-2011)	Incidencia por 10 000 egresos posvacunación (2013-2014)	Efectividad (%)
< 12 meses	11,98	5,34	55,4

TABLA 9. Tasas de neumonía en los períodos pre- (2010-2011) y posvacunación (2013-2015) con vacuna conjugada neumocócica 13-valente (tasa por 100 000)²⁶

Edad	Prevacunación	Posvacunación	% de disminución
< 1 año	3526,7	2565,9	27,4 % (24,8-29,5) - p < 0,001
1 año	4036,9	2836,0	29,7 % (27,6-31,8) - p < 0,001
< 5 años	2870,0	2090,2	27,4 % (24,8-29,9) - p < 0,001

Estudio multicéntrico (10 hospitales) para evaluar la carga de meningitis neumocócica en la era de la vacunación antineumocócica en Argentina (Tabla 8)

Se compararon los **datos de incidencia/10 000 egresos**, en el período prevacunación (2007-2011) y posvacunación (2013-2014): se observó una disminución significativa en la incidencia de meningitis en los menores de 12 meses.

Los serotipos vacunales disminuyeron del 40,0 % (2012) al 14,8 % (2013/14) (p = 0,014).²⁵

Estudio multicéntrico (10 hospitales de Argentina) para evaluar la efectividad de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente en la carga de enfermedad por neumonía de consolidación y neumonía neumocócica:

Se observó, en los menores de 5 años, una efectividad para neumonía consolidante en 2012 del 10,2 %; en 2013-2014, del 24,8 %, y, de neumonía neumocócica, la efectividad fue del 59,5 % en 2012 y, en 2013-2014, del 68,8 %.²⁷

11. Precauciones y contraindicaciones

Para la vacuna polisacárida y las vacunas conjugadas:

Precauciones: Enfermedad de moderada a grave, se debe diferir la vacunación.

Contraindicaciones: Reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.

TABLA 10. Tasas de meningitis por Streptococcus pneumoniae en el período pre- (2010-2011) y posvacunación (2013-2015) con vacuna conjugada neumocócica 13-valente (tasa por 100 000)²⁶

Edad	Prevacunación	Posvacunación
< 1 año	10,4	6,7
1 año	2,2	0,7
< 5 años	3,0	1,9

12. Administración simultánea

Pueden administrarse simultáneamente con todas las vacunas de la edad pediátrica: en caso de que esto no ocurra, no existe intervalo entre las vacunas.

13. Posibilidad de intercambio

Vacunas conjugadas: La intercambiabilidad no está documentada; por lo tanto, el esquema iniciado con una vacuna debe completarse con la misma.

REFERENCIAS

- Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(5):411-8.
- Levine O, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics.* 1999; 103(3):e28.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Kimberlin D, Brady M, Jakson M, Long S (eds.). *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.633-7.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Estimated Hib and Pneumococcal Deaths for children under 5 years of age, 2008. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5):408-16.
- Thigpen MC, Whitney CG, Meissner ME, Zell ER, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011; 364(21):2016-25.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in Children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009; 374(9693):893-902.
- Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jimenez E, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and Pneumonia in Children in San José, Costa Rica. *Vaccine.* 2012; 30(13):2342-8.
- Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal and pneumonia in infants and Young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine.* 2012;30(10):1901-9.
- Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(1):e5-15.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Peeters P, et al. Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación. *Arch Argent Pediatr.* 2006; 104(1):3-9.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Ussher J, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(4):370-2.
- Gentile A, Ruvinsky R. Surveillance of probably Bacterial Pneumonia in Children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004, Oct 30-Nov 2. Washington DC.
- Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C (eds.). *Epidemiology and prevention of vaccine - preventable disease.* 13th ed. Washington DC: CDC; 2015:279-96. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>.
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna antineumocócica. Documento de posición de OMS-2012. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2012; 87(14):129-44.
- Tregnaghi M, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *Plos Med.* 2014; 11(6):e1001657.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 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; 59(9):258-61.
- Isturiz R, Webber C. Prevention of adults pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine: CAPIA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(7):1825-7.
- Ministerio de Salud. Introducción de la vacuna conjugada contra el neumococo al calendario nacional de inmunizaciones de la República Argentina. Lineamientos técnicos manual del vacunador. Argentina 2011. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000438cnt-2011-10_lineamientos-neumococo-2011.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(25):521-4.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, et al. Use of 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine among adults aged ≥65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(37):822-5.
- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almdares O, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(34):944-7.
- Ministerio de Salud. Vacunación contra el neumococo. Lineamientos Técnicos manual del vacunador. [Consulta: 15 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf.
- Gentile A, Bakir J, Bialorus L, Caruso L, et al. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente en la incidencia de neumonía consolidada en menores de 5 años en el Partido de Pilar, Buenos Aires: estudio de base poblacional. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(6):502-9.
- Gentile A. The burden of meningitis and epidemiological-clinical pattern of pneumococcal meningitis in pcv13 era in Argentina: hospital-based study at 10 pediatric surveillance units. Poster 0147 presented at: 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease. 2016 Jun 26-30; Glasgow, Escocia.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Situación epidemiológica del neumococo. Impacto de la Vacunación. DiNaCEI: GeCO-C2 Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Marzo 2016.
- Gentile A, Bakir J, Firpo V, Casanueva E, et al. PCV13 vaccination impact: A multicenter study of Pneumonia in 10 pediatric hospital in Argentina. *PLoS One.* 2018; 13(7):e0199989.

4. Meningococo

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

Neisseria meningitidis (*Nm*) o meningococo pertenece al género *Neisseria*, aislado por primera vez en 1887. Es un diplococo Gram-negativo, aerobio estricto, inmóvil, de forma arriñonada, que se dispone en pares intra- y extracelular (tamaño de 0,6-0,8 μ). Es lábil a temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento. La virulencia está relacionada con la cápsula que lo protege de la fagocitosis, mediada por anticuerpos, y los pili, que le permiten unirse a receptores específicos y favorecer la colonización de la nasofaringe. Las endotoxinas son los mediadores de la mayoría de las manifestaciones clínicas.

***Nm* puede causar infección grave, potencialmente fatal (sobre todo, meningitis y sepsis) pese a un diagnóstico y tratamiento temprano. Se desarrolla rápido y constituye una emergencia infectológica.**

La tasa de letalidad varía entre el 6 % y el 10 % según la región y hasta un 25 % en los adolescentes. Los pacientes pueden presentar algún tipo de secuela, como sordera, trastornos neurológicos y circulatorios (el 11-19 % de los sobrevivientes). Estas características de la enfermedad provocan pánico en la población y en los profesionales de la salud.

El único reservorio de *Nm* es el hombre y se transmite de persona a persona a través de las gotas respiratorias.

Existen 12 serogrupos basados en la composición química y la especificidad inmunológica del polisacárido capsular (A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z). Seis de ellos (A, B, C, W, X e Y) causan la mayoría de las enfermedades en el mundo y son considerados epidemiológicamente importantes por la OMS. Los meningococos se clasifican, además, en serotipos (20) y serosubtipos (10), de acuerdo con la composición antigénica de las proteínas de la membrana externa PorB y PorA, respectivamente.

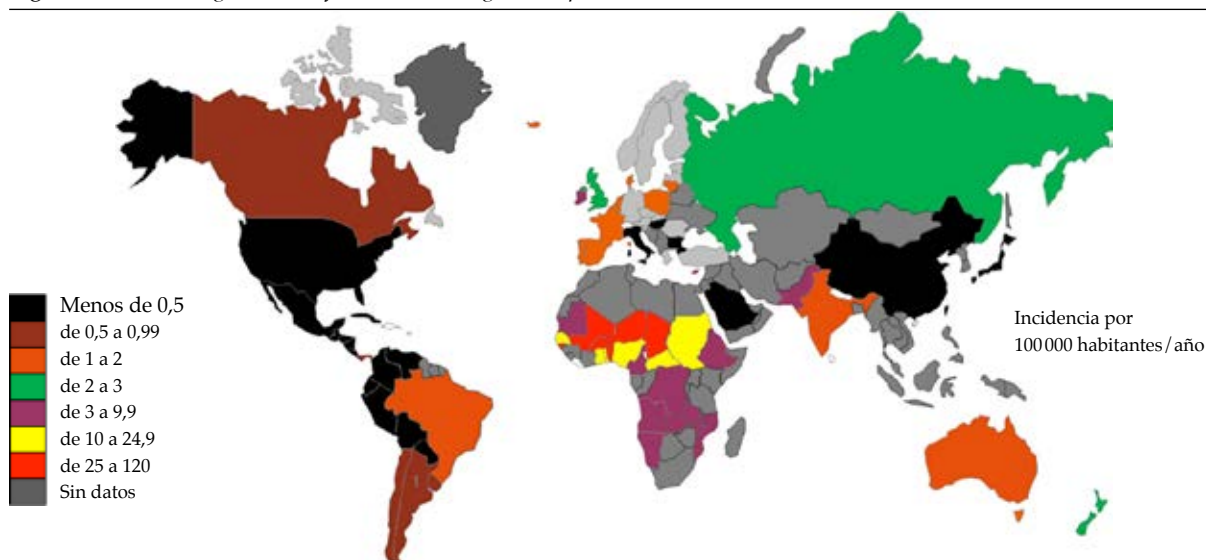
Los meningococos han demostrado tener capacidad de intercambio de material genético, responsable de la producción de la cápsula, y, por lo tanto, de cambiar el serogrupo B a C o viceversa.^{1,2}

2. Epidemiología a nivel mundial

La epidemiología de la enfermedad meningocócica (EM) cambia constantemente, con fluctuaciones importantes en la incidencia en las distintas regiones y en la distribución de los serogrupos.

La OMS estima 1,2 millones de casos de enfermedad invasiva y 135 000 muertes anuales. La mayor incidencia se da en los menores de

Figura 1. Incidencia global de enfermedad meningocócica por 100 000 habitantes



1. Efron A, et al. *J. Clin Microbiol.* June 2009;1979-1980. 2. Sáfadi M, et al. *Neurological Research.* 2010;32(3):263-71.

5 años, especialmente, en los menores de 1 año, con un pico entre los 3 y los 6 meses. En los países desarrollados, le siguen en frecuencia los adolescentes y los adultos jóvenes de entre 16 y 21 años. Sin embargo, en América Latina, no se observa ese segundo pico. En EE. UU., como en otros países industrializados, más del 98 % de los casos son esporádicos y se estiman entre 1400 y 2800 casos de EM por año, con una tasa de 0,5-1,1/100 000 habitantes. En Europa, la tasa promedio es 1,01/100 000 habitantes (0,25-4,4/100 000 en Italia y Malta, respectivamente). En España, en la temporada 2016 (semana epidemiológica –SE– 41) y 2017 (SE 15), se notificaron 135 casos con una tasa de 0,35/100 000 y una letalidad del 10,4 % (Figura 1).

Los serogrupos también varían geográficamente: el serogrupo A es prevalente en África y algunas áreas de Asia. Los serogrupos B, C e Y predominan en Europa y América.^{2,4}

3. Epidemiología en América Latina

En América Latina, hay diferencias entre los distintos países, con variaciones desde < 0,1 caso/100 000 habitantes en México a 1,5 casos/100 000 habitantes en Brasil (Figura 2).

En Chile, en el año 2012, se observó un aumento de casos de EM con relación a 2011. Se vieron afectados, principalmente, la región Metropolitana, los varones y los menores de 5 años de edad. El 80 % de los serogrupos correspondió al W; el 16 %, al B; el 4 %, al C, y

el 1,1 %, al Y. Durante el año 2015, el rango de edad osciló entre 2 meses y 89 años (el 60 % de sexo femenino). El serogrupo W representó el 69 %, seguido del B, con un 27 %, y los grupos C e Y concentraron el 4 % restante (1 caso cada uno). Hasta la semana 32 de 2016, se confirmaron 64 cepas de *Nm* invasivas. El 67,6 % fueron serogrupo W; el 29,7 %, serogrupo B; el 1,4 %, serogrupo Z, y el 1,4 %, serogrupo Y. Las cepas estudiadas en 2016 resultaron sensibles en el 100 % a ceftriaxona, rifampicina, cloranfenicol y ciprofloxacina. Hasta la SE 27 del año 2017, el laboratorio de referencia confirmó 32 casos de *Nm* invasora (22 cepas y 10 muestras de LCR por RT-PCR). El 62,5 % de ellos (20 casos) pertenecían al serogrupo W; el 18,8 % (6 casos), al serogrupo B; el 3,1 % (1 cepa), al serogrupo C, y el 15,6 % (5 casos) eran no tipificables.

En Brasil, entre 2007 y 2013, la tasa de incidencia media anual fue de 1,4 casos/100 000 habitantes y la de mortalidad fue de 0,3/100 000 habitantes. El 60 % de *Nm* serogrupo C, presente en casi todas las regiones geográficas, correspondió al grupo de menores de 1 año. En la región sur, predominó el serogrupo B⁵⁻⁹ (Figura 3).

4. Epidemiología en Argentina

En Argentina, se la considera una enfermedad endemoepidémica, englobada dentro del régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria, según la Ley Nacional 15465. En los últimos años, se han notificado 170-300 casos

FIGURA 2. Carga de enfermedad meningocócica en América Latina, en 2011



Los niveles de vigilancia varían entre los países, lo que puede limitar las comparaciones directas de la incidencia de la enfermedad.

Informe Regional de SIREV II, 2012, Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 2013.

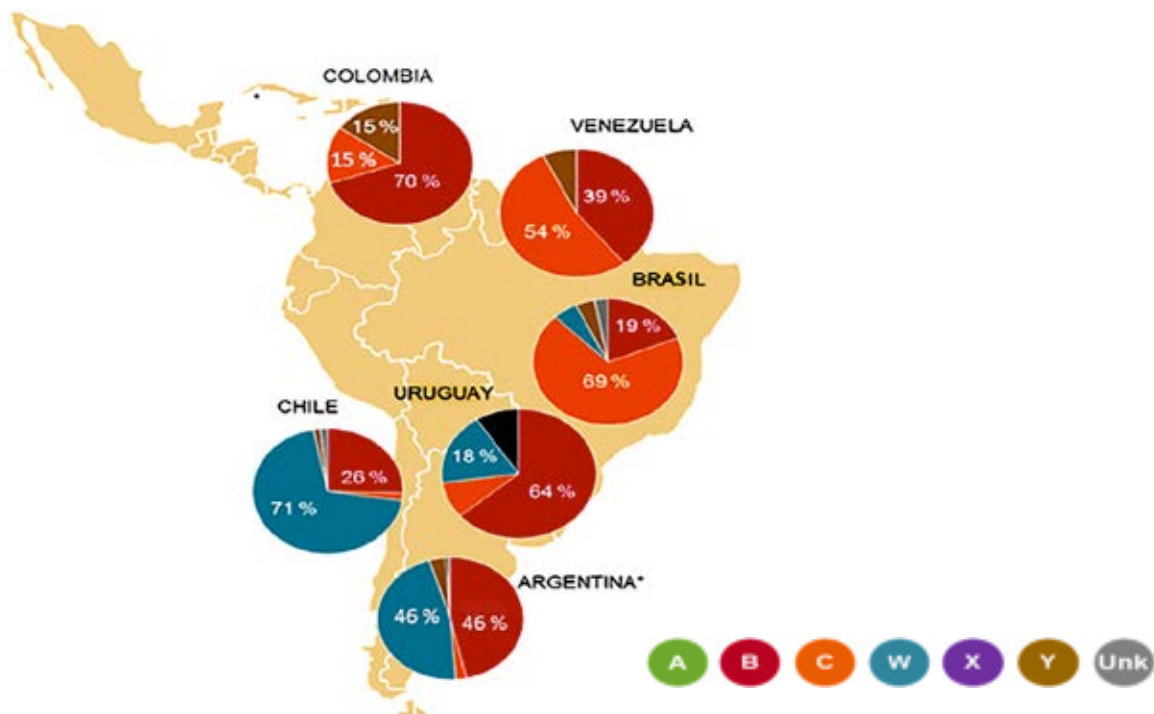
de EM por año (tasa de incidencia de 0,44 a 0,75 casos/año), que afectan, principalmente, a los niños menores de 5 años (Figura 4).

El mayor impacto se observa en la población infantil menor de un año (13,2 casos/100 000 habitantes), y el grupo de lactantes menor de 9 meses es el grupo etario más afectado (el 64%). A diferencia de lo que ocurre en otros países, en Argentina, no se observa un aumento de la incidencia en la población de adolescentes (Figura 5).

Según datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de la Nación, se registra un total de 20-30 fallecidos anualmente por EM (tasa de letalidad del 10%). El mayor impacto se observa en los menores de un año (Figura 6).

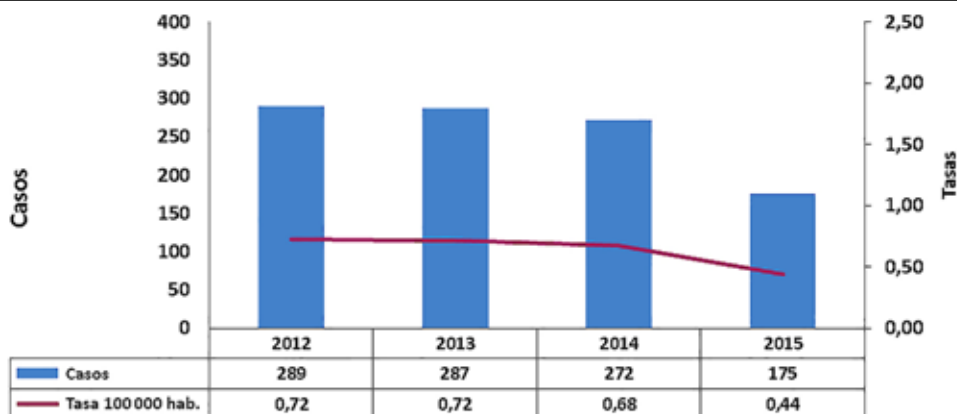
Si bien existen diferentes serogrupos de *Nm* circulantes a nivel mundial, los serogrupos B y W son los predominantes en Argentina, en los últimos años. Según datos del Servicio de Bacteriología Clínica INEI-ANLIS Dr. Carlos

FIGURA 3. Distribución de serogrupos en América Latina



Fuente: Informe regional de SIREVA II, Organización Panamericana de la Salud, 2013. UNK: serogrupo no definido.

FIGURA 4. Casos y tasa de enfermedad meningocócica. Argentina, 2012-2015



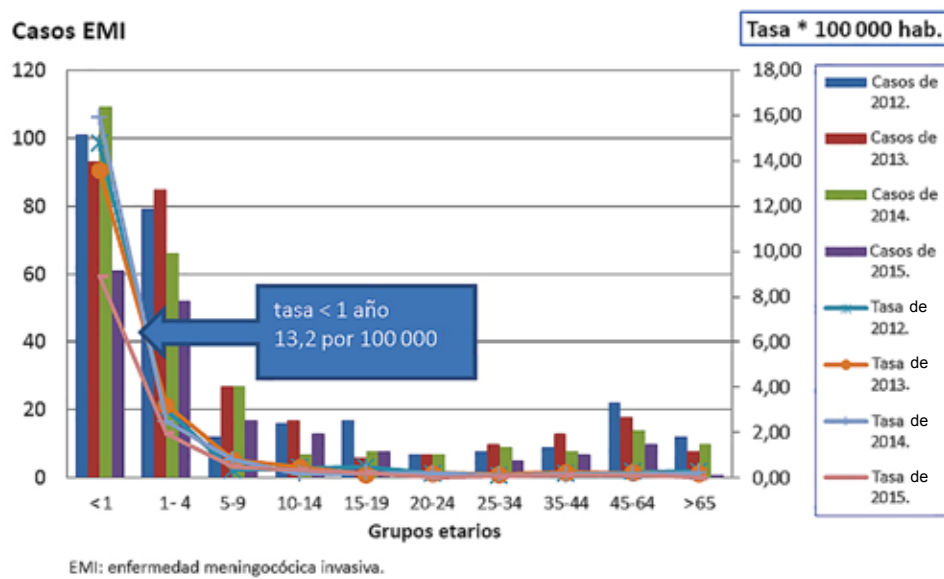
Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud, Comités de Ética de la Investigación (CEI), Ministerio de Salud de la Nación.

Malbrán del Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2015, sobre 99 aislamientos de *Nm*, el serogrupo B representó el 53 %; el W, el 36 %; el C, el 8 %; el Y, el 2 %, y el E, el 1 %. En el año 2016, sobre 80 cepas estudiadas, el serogrupo B se identificó en el 55 %; el W, en el 33 %; el C, en el 6 %, y el Y, en el 6 %.¹⁰ Datos no publicados, aportados por el mismo Servicio, en el año 2017, fueron el 57 % para B, el 25,3 % para W, el 11,4 % para C y el 6,3 % para Y.

5. Composición de la vacuna

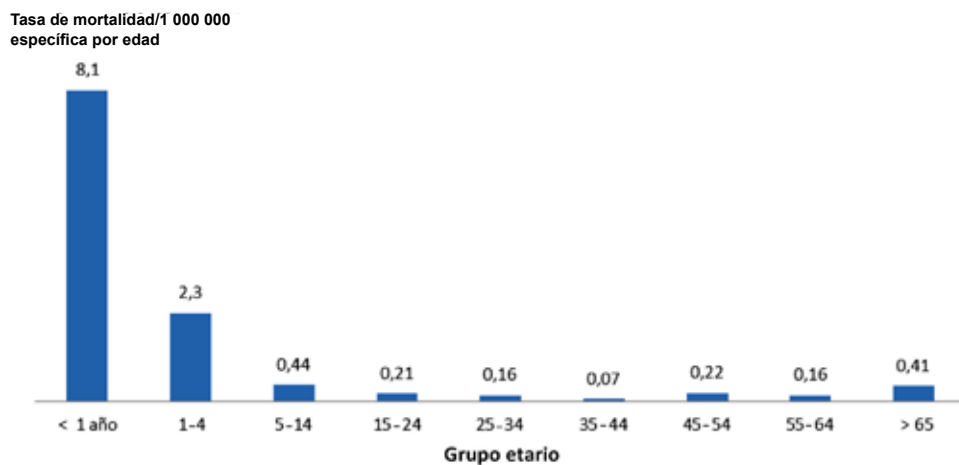
Años atrás, las vacunas disponibles frente a la EM eran las clásicas vacunas de polisacárido, bien bivalentes (A + C) o tetravalentes (A + C + Y + W). La respuesta poco satisfactoria obtenida con estas vacunas (mala respuesta en menores de 2 años, corta duración de la respuesta, ausencia de memoria inmunológica y fenómenos potenciales de hiporrespuesta tras la utilización de dosis de recuerdo) condujo al desarrollo de vacunas más

Figura 5. Notificación de enfermedad meningocócica según el grupo de edad. Argentina, 2012-2015



Fuente: Laboratorio de Bacteriología Clínica, Instituto “Carlos G. Malbrán”, Ministerio de Salud de la Nación.

FIGURA 6. Promedio de la tasa de mortalidad específica por enfermedad meningocócica según el grupo etario. Argentina, 2005-2013



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud, CEI, Ministerio de Salud de la Nación.

eficaces, siguiendo la estrategia de conjugación a proteínas transportadoras.^{11,12}

5.1. Vacunas de polisacáridos conjugados

La conjugación (unión covalente) del polisacárido con una proteína transportadora que contiene epítopes de células-T (mutante no tóxica de toxina diftérica-CRM197, TT, TD) cambia la naturaleza de la respuesta inmune al antígeno y lo transforma de célula T-independiente a célula T-dependiente. Por consiguiente:

- Se logra una respuesta primaria importante en < 2 años de edad.
- Induce memoria inmunológica a la reexposición del antígeno.
- Disminuye la portación nasofaríngea, lo que reduce la transmisión y logra inmunidad de grupo o rebaño.

La vacuna monovalente de polisacárido conjugado de *Nm* A, MENAFRIVAC[®], de Serum Institute, utiliza como proteína *carrier* el TT y fue autorizada para su comercialización en India, país de fabricación, en diciembre de 2009 e introducida en países de África en el año 2010.

En cuanto a la vacuna polisacárida de *Nm* C, conjugada con la proteína del TT, NEISVAC C[®], de Baxter, y la conjugada con CRM197, MENJUGATE[®], de Novartis, ha quedado reducida su indicación a países donde predomina el serogrupo C, como Brasil. Estas vacunas están siendo reemplazadas por las vacunas polisacáridas conjugadas tetravalentes (A-C-Y-W), teniendo en cuenta la mayor cobertura de serogrupos y la realidad epidemiológica regional.¹²⁻¹⁴

5.1.1. Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W conjugada con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*

- MENVEO[®], GSK

Aprobada por la ANMAT en octubre de 2013 a partir de los 2 meses de edad y el 25 de junio de 2016, por Resolución 6445, con esquema de 2 o 3 dosis para la serie primaria de 2 a < 7 meses de edad.

Se presenta como polvo liofilizado y solución transparente inyectable. Luego de su reconstitución, se debe usar inmediatamente.

Cada dosis de 0,5 ml contiene lo siguiente:

- ✓ Oligosacárido serogrupo A: 10 µg
- ✓ Oligosacárido serogrupo C-W-Y: 5 µg c/u
- ✓ Libre de timerosal^{13,15-17}

5.1.2. Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico

- MENACTRA[®], Sanofi Pasteur

La ANMAT la aprobó a partir de los 9 meses de edad hasta los 55 años, en enero de 2012.

Solución inyectable líquida para la administración intramuscular en viales monodosis. No requiere reconstitución.

Cada dosis de 0,5 ml contiene lo siguiente:

- ✓ Polisacárido meningocócico del serogrupo A, C, Y, W: 4 µg de c/u
- ✓ Proteína de TD: 48 µg/dosis
- ✓ Libre de timerosal^{18,19}

5.1.3. Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico

- NIMENRIX[®], Pfizer

No cuenta, en la actualidad, con la aprobación de la ANMAT. Se comercializa en Europa a partir de 2012. Es una vacuna conjugada con TT, frente a meningococo de los grupos A, C, W, Y. Está indicada a partir de los 12 meses de edad.²⁰

Cada dosis de 0,5 ml contiene lo siguiente:

- ✓ Polisacáridos de *Nm* del grupo A (5 µg), C (5 µg), W (5 µg) e Y (5 µg)

5.2. Vacuna contra *Neisseria meningitidis* grupo B recombinante

5.2.1. BEXSERO[®], GSK

Se aplica la vacunología reversa, que parte de la secuencia genómica del microorganismo.

Esta vacuna recombinante (4cmenb) fue autorizada por la European Medicines Agency (EMA), para su comercialización en toda la Unión Europea, el 14 de enero de 2013, y también en Australia y Canadá. La ANMAT la aprobó en 2015 para los mayores de 2 meses.

La suspensión de 0,5 ml, en jeringa precargada, incluye 4 componentes, para maximizar la cobertura de las diversas y cambiantes variedades genéticas de *Nm* B, producidos en células de *E. coli* mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg) como adyuvante. Los componentes son los siguientes:

- Proteína recombinante de fusión del antígeno de *Neisseria* de unión a heparina (*neisserial heparin binding antigen*; NHBA, por sus siglas en inglés) de *Nm* B: 50 µg
- Proteína recombinante adhesina A de *Neisseria* (*Neisseria adhesin A*; *NadA*, por sus siglas en inglés) de *Nm* B: 50 µg

- 3) Proteína recombinante de unión al factor H (*factor H binding protein; fHbp*, por sus siglas en inglés) de Nm B: 50 µg
- 4) Vesículas de la membrana externa (*outer membrane vesicles; OMV*, por sus siglas en inglés) de Nm B, cepa NZ98/254, medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µg²¹⁻²⁴

5.2.2. TRUMENBA®, Pfizer^{25,26}

La vacuna bivalente rLP2086 fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en EE. UU. para la prevención de la enfermedad meningocócica por serogrupo B (EM B) en personas de 10 a 25 años. No cuenta con la aprobación de la ANMAT. La vacuna incluye la lipoproteína de superficie *fHbp* obtenida por técnica recombinante. Existen dos familias de LP2086: A y B; la vacuna contiene una mezcla bivalente de ambas.

6. Manipulación y almacenamiento

Se debe conservar la vacuna a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, y no congelar. No debe utilizarse el producto si se expuso a la congelación. No hay que utilizarla luego de la fecha de vencimiento.

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución. En caso de observar algún material particulado extraño y/o variaciones en el aspecto físico, se debe descartar la vacuna.

7. Seguridad y eficacia clínica

7.1. Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W conjugada con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (MENVEO®, GSK)

La eficacia se determinó midiendo la producción de anticuerpos anticapsulares, específica por serogrupo, con actividad bactericida sérica, utilizando suero humano como fuente de complemento exógeno (*human serum bactericidal activity; hSBA*, por sus siglas en inglés, $\geq 1:8$).

Luego de una serie de 4 dosis, en lactantes de entre 2 y 16 meses de edad, en estudios realizados en EE. UU. y en América Latina (Argentina y Colombia), después de la 4.ª dosis, las proporciones de sujetos con *hSBA* $\geq 1:8$ fueron, para A, del 94 % (87-98), para C, del 98 % (92-100), para W, del 100 % (96-100) y, para Y, del 100 % (96-100).

En otro estudio (n: 386 sujetos), luego de una serie de 2 dosis en niños de 6 a 23 meses (7-9 m. y

12 m.), las proporciones para A, C, W e Y fueron, respectivamente, del 88 % (84-91), del 100 % (98-100), del 98 % (96-100) y del 96 % (93-99). En niños latinoamericanos que recibieron MENVEO® a los 12 y a los 16 meses (n: 106), los resultados fueron, para A, del 97 % (92-99), para C, del 100 % (96-100), para W-135, del 100 % y, para Y, del 100 % (96-100).

En el estudio V59_36, niños de 2 meses de edad al momento del enrolamiento recibieron 4 dosis a los 2, a los 4, a los 6 y a los 12 meses de edad o 3 dosis a los 2, a los 4 y a los 12 meses de edad. Alrededor de un mes después de la segunda vacunación (5 meses de edad), se observaron aumentos sustanciales en las respuestas inmunes para la totalidad de los 4 serogrupos. Se demostró que la serie de 3 dosis no fue inferior a las series de 4 dosis para los serogrupos C, W-135 e Y un mes después de la vacunación a los 12 meses. Los *geometric mean titres* (GMT) de *hSBA* a los 13 meses también fueron similares entre los grupos de 3 dosis y de 4 dosis para los serogrupos C, W-135 e Y. No se evaluó la no inferioridad para el serogrupo A.

En Argentina, se realizó un estudio aleatorizado, ciego para el observador, en el que se inmunizó a los niños de 2 a 10 años, con una dosis de MENVEO® (n: 949) o ACWY-PS (n: 551). Se observó que la respuesta inmune de MENVEO®, un mes después de la vacunación, no fue inferior a la de ACWY-PS, en términos de *hSBA* y GMT. También hubo resultados similares, para los cuatro serogrupos, en diferentes estudios con adolescentes, adultos y adultos mayores, al aplicar una dosis y comparar con ACWY-D o ACWY-PS.^{13,15-17}

7.2. Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico (MENACTRA®, Sanofi Pasteur)

Un estudio de M. Pina y colaboradores, en lactantes, midió la proporción de anticuerpos anticapsulares, específicos por serogrupo, con actividad bactericida sérica, empleando suero humano como fuente de complemento exógeno (*hSBA* $\geq 1:8$). Utilizó esquemas a los 9 y a los 12 meses de edad, a los 9 y a los 15 meses, a los 12 y a los 15 meses. Después de la segunda dosis de la vacuna, se alcanzaron títulos protectores para A: el 88,9 %, el 89,4 %, el 85,2 %, respectivamente para cada uno de los esquemas; para el serogrupo C: el 100 % en todos; para Y: el 94,6 %, el 94 % y el 96,3 %; y para W: el 91,7 %, el 99 % y el 96 %, respectivamente.

En estudios en los que se aplicó una dosis de refuerzo, 3 años después del esquema inicial, se obtuvieron altos títulos seroprotectores en más del 98 % de los lactantes y los niños.^{18,19}

7.3. Vacuna contra *Neisseria meningitidis* grupo B recombinante (BXSERO®, GSK)

Ha demostrado una potencial cobertura para la mayoría de las cepas de Nm B presentes. Teóricamente, cubriría el 80 % de las cepas circulantes en Argentina (medido por la hSBA) y en Brasil, el 76 % de las de Australia, el 78 % (66-92 %) de las europeas y el 66 % de las de Canadá y de EE. UU. En los países europeos, protegería contra el 68-88 % de las cepas de Nm B. Tiene un potencial de protección cruzada para otros serogrupos no B, como el X (demostrado *in vitro*, con tasas de neutralización cruzada de hasta un 80 %).

Mostró una respuesta inmune adecuada y segura.²¹⁻²⁴

8. Riesgos y reacciones adversas

En general, las reacciones son leves.

Se realizaron 4 estudios de seguridad con la vacuna tetravalente conjugada con TD y administrada con la vacuna contra sarampión, rubéola, paperas (SRP), varicela, VCN-7 y hepatitis A. Participaron 3721 niños de 9 a 23 meses de edad, en centros de EE. UU. y de Chile. Se presentaron eventos adversos serios en un 2-2,5 %. Dentro de los 7 días de aplicada la vacuna, se observó, con mayor frecuencia, irritabilidad y dolor ante la palpación en el lugar de la inyección. En otro estudio en niños de entre 2 y 10 años de edad, la irritabilidad fue del 62 % y el dolor en el sitio de la inyección, del 48 %. También apareció diarrea, somnolencia y anorexia. En adolescentes de 11-18 años y en adultos de hasta 55 años, fueron más frecuentes la presencia de dolor en el sitio de inyección, cefalea y fatiga.^{18,19}

En febrero de 2008, se notificaron 26 casos de SGB, temporalmente relacionados con MENACTRA®, en más de 15 millones de dosis aplicadas. Luego de analizar los datos, en junio de 2010, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) concluyeron que no se había detectado un riesgo incrementado de SGB (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-jun10.pdf>).

Con la vacuna tetravalente conjugada con CRM197, la mayoría de las reacciones adversas, en niños de 2 a 23 meses de edad, ocurrió dentro de los primeros días, después de su aplicación. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones adversas sistémicas y locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con MENVEO®.

Se observó lo siguiente:

- Muy frecuente: sensibilidad en el lugar de inyección, induración ≤ 50 mm y eritema ≤ 50 mm. Desórdenes alimentarios, llanto persistente, somnolencia, irritabilidad, diarrea y vómitos.
- Frecuente: fiebre, erupción cutánea.

En el grupo etario de 2 a 10 años (4 ensayos clínicos: 3181 sujetos), las reacciones no fueron graves, similares a los otros grupos estudiados, y se agregaron, en forma frecuente, cefalea, mialgias y artralgias. También fueron similares en 5 ensayos clínicos (6401 sujetos) realizados en el grupo de 11 a 65 años de edad.^{13,15-17}

Con BXSERO®, se observó con mayor frecuencia dolor y enrojecimiento local, fiebre, irritabilidad y cambios en el hábito alimentario. La fiebre se incrementó cuando se colocaba simultáneamente con otras vacunas. El paracetamol profiláctico disminuyó la fiebre, pero no hubo diferencia de niveles de anticuerpos protectores, como se vio con otras vacunas.

9. Vía, dosis e intervalos

9.1. MENVEO®

El Ministerio de Salud del Gobierno de Argentina, por Resolución 10/2015, resolvió incorporar al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, a partir del año 2015, la vacunación contra meningococo en los niños mayores de tres (3) meses de edad con esquema 2 + 1, a los 3, a los 5 y a los 15 meses de vida y, en los adolescentes, con esquema de dosis única a los once (11) años de edad. El objetivo de incorporar la vacunación antimeningocócica en los adolescentes se tuvo en cuenta para disminuir la portación orofaríngea de la bacteria en la población vacunada y, así, contribuir a la disminución de la incidencia de la enfermedad en el grupo más vulnerable (especialmente, en los niños menores de dos meses, para los cuales no se contaba con una vacuna).

La vacunación se hizo efectiva para los nacidos a partir de octubre de 2016, esquema 2 + 1 de la vacuna de polisacárido conjugado tetravalente A, C, W, Y (1.ª dosis a los 3 meses, 2.ª dosis a los 5 meses, refuerzo entre los 15 y los 18 meses) y, para los adolescentes nacidos en 2006, única dosis.

Esquema para el huésped especial:²⁷

- 2-5 meses: 4 dosis (2, 4, 6 meses y 12-16 meses).
- 6-23 meses: 2 dosis. La segunda dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (12-24 meses) y con un intervalo de, al menos, 2 meses respecto a la primera dosis.
- Mayores de 24 meses: una dosis. En niños asplénicos de entre 2 y 5 años de edad, quienes presentan un riesgo elevado y continuo de EM, se debe administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera.
- Revacunar: luego de 3 años en los pacientes menores de 6 años y a los 5 años en los mayores de 7 años de edad, en caso de mantenerse la situación que genera el riesgo.

Es importante destacar que el esquema de vacunación antimeningocócica del Calendario difiere de las recomendaciones del laboratorio productor para la indicación individual.

Esquema para indicación individual:

- De 2 a 6 meses: 2 o 3 dosis (intervalo mínimo de 2 meses) y la 4.ª dosis entre los 12 y los 16 meses.
- De 7 a 23 meses: una dosis y la 2.ª dosis entre los 12 y los 24 meses (al menos, 2 meses después de la primera dosis).
- -2 años, adolescentes y adultos: una dosis.

9.2. MENACTRA®

Se aplica por vía intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o del muslo anterolateral, según la edad y la masa muscular del individuo. No debe administrarse por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica.²⁰

Entre los 9 y los 23 meses de edad: 2 dosis, con un intervalo mínimo de 3 meses.

- Mayores de 2 años hasta 55 años: una dosis única.
- Alto riesgo: 2 dosis (intervalo de 2 meses).

9.3. BEXSERO®

Se administra por vía intramuscular profunda en la zona anterolateral del muslo en los niños pequeños menores de 2 años y en el músculo deltoides en los mayores. Puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las vacunas del Calendario, teniendo la precaución de usar zonas de inyección distintas.

Las dosis recomendadas por el fabricante se observan en la *Tabla 1*.

10. Indicaciones

El Ministerio de Salud de la Nación contempla la vacunación a huéspedes especiales, según los lineamientos técnicos de 2014, para los siguientes casos:

- Asplenia funcional o anatómica.
- Déficit de factores terminales del complemento (C5-C9).
- Personal de salud de laboratorios de microbiología que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a *Nm*.
- Niños con infección por VIH.

Tabla 1. Esquema de vacunación según la edad de la vacuna BEXSERO®

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
De 2 a 5 meses	3 dosis ^a	≥ 1 mes	1 dosis entre los 12 y los 23 meses de edad
De 6 a 11 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
De 12 a 23 meses	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
De 2 a 10 años	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
≥ 11 años y adultos*	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida

^a La primera dosis se debería administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y la eficacia de BEXSERO® en los lactantes menores de 8 semanas de edad no han sido establecidas todavía. No existen datos disponibles.

* La seguridad y la eficacia de BEXSERO® en los individuos mayores de 50 años de edad no han sido establecidas.

Fuente: última actualización el 22/9/2017. Disp. N.º DI-2017-10119-APN-ANMAT#MS.

En caso de indicación personalizada, para otros grupos de riesgo no cubiertos por el Ministerio, se aconseja también para personas con lo siguiente:

- Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.
- Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
- Niños, adolescentes y adultos alojados en instituciones semicerradas.
- Personal de las Fuerzas de Seguridad.
- Tripulación de aviones y navíos.
- Viajeros a las regiones epidémicas o hiperendémicas.

En situaciones epidémicas, se indicará la vacunación según las recomendaciones de la autoridad sanitaria, de acuerdo con la cepa circulante y el grupo etario más afectado.

Prematuros: hay pocos estudios publicados en este grupo de edad, que muestran la excelente inmunogenicidad, similar a los recién nacidos de término.

Embarazadas: no está establecida su inocuidad, pero tampoco su contraindicación. Se debe evaluar el riesgo-beneficio. Igual situación se plantea durante la lactancia, al no contar con datos de excreción de la vacuna por la leche materna.

Inmunocomprometidos: no han sido evaluados e incluyen VIH/sida, déficit de complemento y asplénicos anatómicos o funcionales. Pueden ser vacunados teniendo en cuenta que la respuesta puede ser menor.

Trasplantados de órganos sólidos: pueden recibir la vacuna 6 meses después de la fecha del trasplante (2 dosis con un intervalo de 2 meses).

Asplenia anatómica o funcional o déficit de complemento: se pueden administrar 2 dosis, con un intervalo de 2 meses.

• *Revacunación*

Se recomienda en caso de mantenerse la situación que genera el riesgo de EM:

- En niños de 2 a 6 años de edad: cada 3 años.
- En mayores de 7 años de edad: cada 5 años.²⁷

En el caso de BEXSERO®, se recomienda su indicación acorde a la epidemiología local, para lograr la protección contra *Nm B*. No proporciona protección frente a todas las cepas de *Nm B* circulantes.

11. Precauciones y contraindicaciones

En el caso de las vacunas tetravalentes conjugadas, hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Antecedente de reacción alérgica grave a una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.
- Procesos febriles (> 38 °C en las últimas 24 horas) o enfermedades agudas que impliquen compromiso del estado general. Se debe postergar la administración hasta la mejoría clínica del sujeto.
- Se ha observado una relación causal entre la administración de la vacuna meningocócica C conjugada y la recaída del síndrome nefrótico. La estimulación de las células T, generada por la vacuna, determina la producción de citoquinas que podrían mediar el comienzo de la proteinuria.
- No hay datos acerca de la administración subcutánea de la vacuna C conjugada, por lo que no se conoce la posibilidad de alguna toxicidad o una reducción de la eficacia utilizando esta vía de administración. Con relación a BEXSERO®, se deben tener en cuenta las siguientes situaciones:
 - No se debe administrar en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar inyecciones intramusculares.
 - No hay datos suficientes en pacientes inmunocomprometidos, en el embarazo y durante la lactancia.²²⁻²⁴

12. Administración simultánea con otras vacunas

Deben usarse sitios de inyección separados en caso de administrar más de una vacuna a la vez.

MENVEO® se administró a los 2, a los 4 y a los 6 meses concomitantemente con vacunas de rutina para los lactantes, que incluyeron la VCN-13. No se observó la interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante, con excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica en un estudio y contra el serotipo 19A en otro estudio, ambas después de la dosis 3. No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica. Puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra dTpa y virus del papiloma humano (VPH) cuádrivalente en los adolescentes entre los 11 y los 18 años.^{13,15-17}

Con la información disponible sobre MENACTRA®, se puede aplicar concomitantemente con VCN-13, en sitios separados. En los sujetos con alto riesgo de enfermedad neumocócica, es decir, inmunocomprometidos del grupo I del Ministerio,

el ACIP sugiere un intervalo de un mes entre ambas. Se puede administrar concomitantemente con otras vacunas del Calendario.^{18,19}

En relación con BEXSERO[®], no se dispone de datos de administración simultánea con las vacunas antimeningocócicas conjugadas del serogrupo C ni con vacunas antineumocócicas conjugadas de más amplio espectro. No se puede dar concomitantemente con la vacuna contra pertusis celular. En varios ensayos clínicos, se demostró que la respuesta inmune frente a las vacunas habituales administradas conjuntamente con BEXSERO[®] no resultaba inferior a la obtenida tras la administración de las vacunas habituales administradas solas. Esta vacuna se puede aplicar también en forma simultánea con la vacuna MENVEO[®], con buena respuesta antigénica a todos los componentes y eventos adversos iguales a los esperados.²⁸

13. Posibilidad de intercambio

En la actualidad, no hay datos que avalen el intercambio de vacunas cuadrivalentes conjugadas en los lactantes.

En caso de que el niño hubiese recibido alguna dosis de vacuna antimeningocócica C conjugada y se indicara una vacuna tetravalente para ampliar la protección contra los serogrupos W e Y, se debe respetar el esquema aconsejado, de acuerdo con la edad cronológica del niño. El intervalo mínimo para tener en cuenta, luego de la última dosis de la vacuna meningocócica C, es de 2 meses.

REFERENCIAS

- Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg.* 2015; 56(3):E121-4.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl 2):B51-63.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, et al. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 49(6): 817-40.
- Rivero Calle I, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. Vacunas antimeningocócicas. Situación epidemiológica mundial y estrategias de prevención mediante la vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(4):257-67.
- Rüttimann R, Gentile A, Macías Parra M, Sáez-Llorens X, et al. A Consensus Statement: Meningococcal Disease Among Infants, Children and Adolescents in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(3):284-90.
- Sáfadi M, O’Ryan M, Valenzuela Bravo M, Brandileone M, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine.* 2015; 33(48):6529-36.
- Chile. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad invasora *Neisseria meningitidis* 2014. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20Neisseria%20meningitidis%20%20SE%204%202014.pdf>.
- Chile. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad invasora *Neisseria meningitidis* 2016. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20Neisseria%20meningitidis%20%20SE%201-22%202016.pdf>.
- Sáfadi MA, Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res.* 2010; 32(3):263-71.
- Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, Abad R, et al. W135 Invasive Meningococcal Strains Spreading in South America: Significant Increase in Incidence Rate in Argentina. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(6):1979-80.
- Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(Suppl 2):S45-53.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(3):52-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(9):273.
- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccines. The experience in England and Wales. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl 2):B20-9.
- Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, et al. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(4):537-44.
- Klein N, Reisinger K, Johnston W, Odrliin T, et al. Safety and Immunogenicity of a Novel Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine Given Concomitantly with Routine Vaccinations in Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1):64-71.
- Johnston W, Essink B, Kirstein J, Forleo-Neto E, et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2-10 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(1):e19-27.
- Pina M, Bassily E, Machmer A, Hou V, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers: Three Multicenter Phase III Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(11):173-83.
- Jackson L, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, et al. Phase III Comparison of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine with the Licensed Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Adolescents. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(1):e1-e10.
- Klein NP, Baine Y, Bianco V, Lestrate P, et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(7):760-7.

21. Gossger N, Snape M, Yu LM, Finn A, et al. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(6):573-82.
22. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.
23. Serruto D, Bottomley M, Ram S, Giuliani M, et al. The New Multicomponent Vaccine Against Meningococcal Serogroup B, 4cMenB: Immunological, Functional and Structural Characterization of the Antigens. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 2):B87-97.
24. Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, et al. Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. Poster presented at: 17th International Pathogenic Neisseria Conference. 2010 Sept 11-16. Banff, Canada. P180:167. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf.
25. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*. 2016; 34(12):1465-71.
26. Reiner D, Bhuyan P, Eiden J, Ginis J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine*. 2016; 34(6):809-13.
27. Argentina. Ministerio de Salud. Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn). Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos, Actualización. Argentina 2014. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf.
28. Vázquez Narváez JA, Gentile A, Macías Parra M, Capdevila A, et al. Immunogenicidad de las vacunas MenB-4C y Men ACWY-CRM administradas conomitante a niños sanos. Estudio aleatorizado, controlado, de fase 3B. Póster presentado en XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica - SLIPE 2017. 8-11 noviembre 2017. Cancún, México. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: www.amipmx.com/congresoslipe2017/trabajos/IC129.pdf.

5. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

Es una infección de transmisión sexual; el VPH es responsable de 500 000 casos de cáncer de cuello uterino (CCU) por año. Es una patología que afecta, mayoritariamente, a gente joven y ha motivado especial atención en la prevención primaria y secundaria.^{1,2}

En los últimos años, se ha observado un aumento porcentual significativo del cáncer orofaríngeo y en otros órganos, por lo que la vacuna puede jugar un rol importante en su prevención. El 70 % de las mujeres en edad fértil presentan una infección por VPH en el transcurso de su vida y el 70 % se cura espontáneamente.³⁻⁵

La principal vía de transmisión es sexual, a través del contacto íntimo de epitelios, aun sin penetración. La transmisión vertical de mujeres infectadas a recién nacidos está demostrada y su persistencia, en el niño, por meses.⁶

El cáncer en los hombres incluye el de ano, pene y orofaríngeo, principalmente, asociados al VPH tipo 16.^{2,7,8}

2. Epidemiología a nivel mundial

El CCU constituye la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. Su incidencia es de 530 000 casos por año y 275 000 muertes. 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 20 % del orofaríngeo. Tiene mayor incidencia en el África subsahariana, Oceanía, América Latina, el Caribe, Sudeste y Centro Asiático.

3. Epidemiología en América Latina

En América Latina y el Caribe, se estima que más de 30 000 mujeres mueren anualmente por CCU. La prevalencia de genotipos en América Latina y el Caribe muestra VPH16 (el 53,2 %), VPH18 (el 13,2 %), VPH31 (el 7,5 %), VPH45 (el 4,6 %), VPH33 (el 4,3 %).⁹⁻¹¹

4. Epidemiología en Argentina

Según las estadísticas del Ministerio de Salud, en Argentina, se diagnostican, cada año, aproximadamente, 4000 casos nuevos de CCU y

mueren 1800 mujeres. La tasa de incidencia era, en 2010, de 17,5/100 000 y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7,1/100 000.^{9,10} Las regiones del Noreste Argentino (NEA) y NOA son las más afectadas.

5. Composición de la vacuna

El VPH produce una pobre respuesta de anticuerpos ante la infección natural; en cambio, la vacuna induce la síntesis de altos títulos de anticuerpos neutralizantes capaces de evitar la infección inicial. Se trabajó en el desarrollo de *vacunas a subunidades*. Dentro de estas, el sistema más avanzado es el de las *partículas semejantes al virus* (del inglés *virus-like particles*). Por ingeniería genética, se hace el clonado del gen o de los genes que codifican las proteínas de la cápside viral (L1, L2) en un vector de expresión, que, cultivado en un sistema adecuado, produce dichas proteínas similares al virus (*Tabla 1*).¹⁻³

6. Manipulación y almacenamiento

Forma farmacéutica: suspensión inyectable por vía intramuscular.

Presentaciones: vial monodosis de 0,5 ml. Con aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos ni detergentes. Se debe mantener entre 2 °C y 8 °C hasta su aplicación.

7. Seguridad y eficacia clínica

No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos protectores. La inmunogenicidad y seguridad de la **vacuna bivalente** ha sido demostrada en las mujeres de entre 9 y 55 años,¹²⁻¹⁴ mientras que, para la **vacuna cuadrivalente**, fue demostrada en los niños de 9 a 15 años de edad, en las mujeres de 9 a 26 años y de 24 a 45 años.^{1,7,15}

La inmunogenicidad de la **vacuna nonavalente** no es inferior a la vacuna cuadrivalente para los tipos 6-11-16 y 18, y los títulos de anticuerpos para el resto de los genotipos tienen su expresión máxima a los 7 meses.

Hasta 2014, la duración de la protección de la vacuna **cuadrivalente** ha sido establecida, por lo menos, durante 10 años con robusta respuesta ante dosis de refuerzo, mientras que, con la **vacuna bivalente**, la duración es de 8,9 años, siempre que se considere neoplasia cervical intraepitelial (*cervical intraepithelial neoplasia*; CIN, por sus siglas en inglés) 2/3 o adenocarcinoma *in situ* (AIS). Las investigaciones indican que

TABLA 1. Características de las distintas vacunas contra el virus del papiloma humano

Vacuna	Vacuna bivalente Cervarix [®] (GSK) ⁽⁴⁾	Vacuna cuadrivalente Gardasil [®] (Merck)	Vacuna nonavalente Gardasil 9 [®] (Merck)	
Tipos incorporados	16-18**	6-11-16-18**	6-11-16-18-31-33-45-52-58*	
Dosis en mcg	20-20	20-40-40-20	30-40-60-40-20-20-20-20-20	
Tecnología para producir VLP	Células de insecto: vector baculovirus recombinante que codifica L1	Levadura: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , que expresa L1	Levadura: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , que expresa L1	
Adyuvante	500 mcg-50 mcg AS04D (compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	225 mcg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de aluminio	500 mcg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de aluminio	
Indicaciones y eficacia	<p>Prevención de infección persistente VPH16 y 18 del 98,2 % para 6 meses y del 96,9 % para 12 meses</p> <p>Prevención de CIN por VPH16 y 18 (eficacia del 96,7 %)</p> <p>Prevención de CIN 2/3 o AIS por 16 y 18 (eficacia del 100 %)</p>	<p>Prevención de infección persistente VPH6 (el 88 %) y 11 (el 93,4 %); para 6 meses, 16 (el 98,7 %) y 18 (el 100 %); para 12 meses, 16 y 18 (el 100 %)</p> <p>Prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal por VPH16-18</p>	<p>Prevención de infección persistente VPH6-11-16-18 y VPH31-33-45-52-58 para 6 meses (el 96,2 %) y para 12 meses (el 96,1 %)</p> <p>Prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal por VPH16-18-31-33-45-52-58</p> <p>Prevención de CIN 1 por VPH6-11-16-18* y 31-33-45-52-58 (eficacia del 98,6 %)</p> <p>Prevención de CIN 2/3 o AIS por VPH6-11-16-18* y 31-33-45-52-58 (eficacia del 96,3 %)</p> <p>Prevención de VIN grado 2, 3 (ca. vulvar) por VPH16-18 y 31-33-45-52-58 (eficacia del 96,7 %)</p> <p>Prevención de VaIN grado 2, 3 (ca. vaginal) por VPH16-18* y 31-33-45-52-58 (eficacia del 96,7 %)</p>	
		<p>Prevención de CIN 1 por VPH6, 11, 16 y 18 (eficacia del 95,9 %)</p> <p>Prevención de CIN 2/3 o AIS por 6, 11, 16 y 18 (eficacia del 96,0 %)</p>		<p>Prevención de VIN grado 1, 2, 3 (ca. vulvar) por 16 y 18 (eficacia del 100 %)</p> <p>Prevención de VaIN grado 1, 2, 3 (ca. vaginal) por 16 y 18 (eficacia del 100 %)</p>
		<p>Prevención de condilomas por VPH6, 11, 16 y 18 (eficacia del 99 %)</p>		<p>Prevención de VIN grado 2, 3 (ca. vulvar) por VPH16-18 y 31-33-45-52-58 (eficacia del 96,7 %)</p> <p>Prevención de VaIN grado 2, 3 (ca. vaginal) por VPH16-18* y 31-33-45-52-58 (eficacia del 96,7 %)</p>

		Prevención de ca. anal causado por los tipos 16-18 de VPH Prevención de AIN grados 1, 2 y 3 (eficacia del 77,5 %)	Prevención de condilomas por VPH6, 11 Prevención de AIN grados 1, 2 y 3
Edad	A partir de los 9 años	A partir de los 9 años	Mujeres de 9-26 años Varones de 9-15 años
Duración de la inmunidad	Protección de más de 8,9 años para CIN 2/3 o AIS (en las mujeres de 15-25 años con 3 dosis).	Protección de más de 5 años para CIN 2/3 o AIS. Ya hay trabajos que demuestran protección de 10 años en las mujeres de 9 a 26 años con 3 dosis.	Hasta el momento (2016), hay datos de protección hasta 4 años, pero sigue en evaluación.
Tolerancia	Efectos de leves a moderados en los sitios de inyección	Efectos de leves a moderados en los sitios de inyección	Efectos de leves a moderados en los sitios de inyección
Dosis	0-1-6 meses 0-6 meses en los menores de 14 años	0-2-6 meses o 0-6 meses en los menores de 14 años	0-2-6 meses 0-6 meses en los menores de 15 años
Aprobaciones	9/2007, aprueba EMA. 4/2008, aprueba ANMAT. 16/10/2009, aprueba FDA. 12/2013, EMA aprueba 2 dosis en las mujeres de 9-14 años.	6/2006, aprueba FDA. ^(a) 6/2006, ACIP ^(c) propone la incorporación al Calendario obligatorio a los 11-12 años en las mujeres. 9/2006, aprueba EMA. ^(b) 9/2006, aprueba ANMAT. ^(d)	12/2014, aprueba FDA. ^(a) 3/2015, recomendaciones de ACIP. ^(c) 6/2015, aprueba EMA. ^(b)

la protección que ofrece la vacuna es de larga duración. En cuanto a la **vacuna nonavalente**, hay datos parciales, pero, hasta los 6 años, persisten títulos de anticuerpos adecuados.¹⁶⁻¹⁸

Los datos de seguridad que surgen de 11 ensayos clínicos incluyen a 11 778 personas de 9-26 años que recibieron el esquema de vacunación completo con 3 dosis. La reactogenicidad local más frecuente fue dolor, hinchazón y eritema local. Los síntomas sistémicos presentados con mayor frecuencia fueron fiebre (el 13 %), náuseas (el 6,7 %) mareos (el 4 %), diarrea (el 3,6 %), vómitos (el 2,4 %), mialgias (el 2 %), artralgias, decaimiento e insomnio. La lipotimia o el colapso vasovagal se observan en ocasiones.^{17,18}

8. Riesgos y reacciones adversas

En 5 ensayos clínicos (4 controlados con placebo), se les administró a los sujetos **vacuna cuadrivalente** o placebo el día de reclutamiento y, aproximadamente, 2 y 6 meses después. Los efectos adversos fueron, en su mayoría, mínimos y limitados al sitio de inoculación. En la **vacuna bivalente**, también se evaluaron los efectos adversos serios (el 4 %) comparado con placebo (el 3,5 %).¹²

En junio de 2009, la FDA requirió que se incluyera en el prospecto de la vacuna cuadrivalente (Gardasil) una advertencia sobre la posibilidad de síncope posvacunación. Por esa razón, se sugiere que la persona permanezca sentada o acostada, al menos, 15 minutos después de ser vacunada para prevenir desmayos y consecuencias de posibles caídas.

Actualmente, esta recomendación es para todos los adolescentes.

En la vacuna **nonavalente**, se evaluaron los eventos adversos en 6 estudios clínicos, que fueron leves en su mayoría. Solo fueron serios en el 2,3 %.^{17,18}

9. Vía, dosis e intervalos

Vacunación: 3 dosis administradas según el esquema de 0-2-6 meses para las vacunas cuadrivalente/nonavalente y 0-1-6 meses para la vacuna bivalente.¹⁹⁻²⁰

Si es necesario un esquema alternativo, la segunda dosis debe ser administrada, al menos, 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis, al menos, 3 meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben ser administradas dentro del período de 1 año.⁵

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea, la parte superior del brazo o la zona anterolateral superior del muslo.

10. Indicaciones

Esquema de 2 dosis

Las conclusiones de numerosos trabajos que comparan 2 vs. 3 dosis muestran que los niveles de inmunogenicidad no son inferiores.^{21,22} No hay trabajos a largo plazo que demuestren la duración de una adecuada inmunogenicidad y también es probable que la inmunidad cruzada sea menor. Ya hay varios países que adoptaron esquemas de 2 dosis en sus calendarios, en las niñas de 9 a 14 años. En el documento de posición de la OMS, en octubre de 2014,¹⁸ el cambio más importante fue la disminución de dosis, de 3 a 2, con un intervalo no menor de 6 meses, y la recomendación de un intervalo no mayor de 12-15 meses.

Es muy importante que los países que apliquen el esquema de 2 dosis tengan un buen tamizaje en las mujeres, ya que no se sabe de la protección conferida por la vacuna a largo plazo.²³

En Argentina, por Resolución 265/2015, se adoptó el esquema de dos dosis, con un intervalo de 6 meses. También se están llevando a cabo, en el país, estudios para evaluar la eficacia de la vacuna y la prevalencia de los genotipos en las niñas y en las mujeres, una vez que se incluyó en el Calendario. Estos permitirán sacar

conclusiones para el país y evaluar nuestros esquemas en terreno.

- Si la segunda dosis fue administrada antes de los 6 meses, deberá aplicarse una tercera dosis respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre la 1ª y la 2ª dosis, 12 semanas entre la 2ª y la 3ª dosis).
- Este esquema se indicará si se inicia antes de los 14 años. En caso de iniciar un esquema atrasado en las niñas mayores de esa edad, deberán recibir tres dosis (0-2-6 meses).
- Se debe continuar con el esquema de tres dosis en las personas de cualquier edad que vivan con VIH y trasplantados (0-2-6 meses).⁵

Vacunación contra el virus del papiloma humano en los hombres

A nivel mundial, está en debate la administración de la vacuna a los varones, atendiendo las razones de costo-beneficio y las coberturas subóptimas en las niñas, aun con indicación por calendario. No obstante, es importante destacar que países como EE. UU., Australia, Austria, Canadá, Nueva Zelanda recomiendan la vacunación a los varones preadolescentes.²⁴

La edad ideal para aplicar la vacuna es entre los 11 y los 12 años, por las mismas razones mencionadas para las niñas. Estas son la elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes y la máxima eficacia, antes del inicio de la actividad sexual.

En Argentina, dentro del Programa de Vacunación en Huéspedes Especiales, en el año 2014, el Ministerio de Salud de la Nación dispuso incorporar la vacuna tetravalente en el esquema de 0-2-6 meses para los hombres o las mujeres con las siguientes condiciones:

- Pacientes que vivían con el VIH desde los 11 hasta los 26 años.
- Trasplantados de órganos sólidos y/o hematopoyéticos desde los 11 hasta los 26 años.

A partir del 1.º de enero de 2017, se incorporó la vacunación contra VPH a los varones nacidos a partir de 2006 en un esquema de 2 dosis con los siguientes objetivos:

- a) Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU mediante el efecto indirecto (protección de rebaño).
- b) Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH en los varones, sus complicaciones y

la mortalidad mediante el efecto directo de la vacunación.

- c) Contribuir con la equidad de género. Ambos son responsables de la transmisión del VPH, por lo que deberían asumir la carga de reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas, así como tener el mismo acceso a los beneficios directos de la vacunación.²⁵

11. Precauciones y contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Esta vacuna debe ser indicada con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación por una eventual hemorragia después de su administración intramuscular.

12. Administración simultánea con otras vacunas

La vacuna contra VPH puede ser coadministrada con vacunas del Calendario Nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre ellas. Ya hay estudios disponibles en los que se comprueba que esta vacuna se puede administrar con otras sin disminuir la respuesta de anticuerpos.²⁶

13. Posibilidad de intercambio

Se debe completar el esquema con la misma vacuna. No hay datos sobre la intercambiabilidad de las vacunas disponibles contra VPH.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(50):1705-8.
- Petrosky E, Bocchini J Jr, Hariri S, Chensson H, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(11):300-4.
- Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine.* 2013; 31(37):3786-804.
- Han JJ, Beltran TH, Song JW, Klaric J, et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Vaccination Rates Among US Adult Men National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol.* 2017; 3(6):810-6.
- Resolución 563/2011. Boletín Oficial de la República Argentina (32149), Buenos Aires. 13 de mayo de 2011.
- Comité de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Virus Papiloma Humano. En *Libro azul de Infectología Pediátrica*. 4.ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.346-58.
- 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; 59(20):630-2.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365(17):1576-85.
- Picconi MA. Vacunas contra el virus papiloma humano asociado al cáncer de cérvix: estado actual y perspectivas futuras. *Boletín AAM.* 2010; 189:7-11.
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Alberto G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases Report. Argentina. 2017. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf>.
- Kahn JA, Widdice LE, Ding L, Huang B, et al. Substantial Decline in Vaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) Among Vaccinated Young Women During the First 8 Years After HPV Vaccine Introduction in a Community. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(10):1281-7.
- 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 Rep.* 2010; 59(20):626-9.
- Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT. Disposición 1187 Cervarix. Buenos Aires, 14 de febrero de 2011. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2011/Dispo_1187-11.pdf.
- Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT. Disposición 5.941 Cervarix. Buenos Aires, 2 de junio de 2016. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2016/Dispo_5941-16.pdf.
- Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT. Disposición 5598 Gardasil. Buenos Aires, 25 de septiembre de 2012. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5598-12.pdf.
- Fryhofer SA. HPV 9: The Latest ACIP Guidance. *Medscape Internal Medicine.* 2015 March 23. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/841676>.
- Markowitz LE. 9-valent HPV vaccine. Background, transition issues and additional vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices. June 25, 2015.
- Huh W, Joura E, Giuliano A, Iversen O. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 390(10108):2143-59.
- Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(8):2147-62.
- Tjalma WA. There are two prophylactic human papillomavirus vaccine against cancer and they are different. *J Clin Oncol.* 2015; 33(8):964-5.
- Markowitz LE, Meites E, Unger ER. Two vs Three Doses of Human Papillomavirus Vaccine: New Policy for the

- Second Decade of the Vaccination Program. *JAMA*. 2016; 316(22):2370-2.
22. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(49):1405-8.
 23. Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, Lofters A, et al. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and anogenital warts. *Pediatrics*. 2015; 135(5):e1131-40.
 24. Graham DM, Isaranuwatthai W, Habbous S, de Oliveira C, et al. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2015; 121(11):1785-92.
 25. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 2017. Incorporación de la vacunación contra VPH en varones. Fortalecimiento de la vacunación contra VPH en mujeres. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPH.pdf.
 26. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pfletschinger U, et al. An Open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(4):314-8.

6. VARICELA

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

Es una enfermedad infectocontagiosa provocada por el virus varicela zóster (VVZ), de transmisión respiratoria y alta contagiosidad. Fue considerada por años como una enfermedad benigna; sin embargo, actualmente, se sabe de sus complicaciones en algunas etapas de la vida y en los pacientes con enfermedades de base. Es la infección exantemática más frecuente de la infancia; solo el 10 % de los adultos jóvenes son susceptibles. La vacuna ha demostrado alta efectividad al disminuir los casos por virus salvaje en todos los grupos etarios, y, si bien han aparecido casos en la población vacunada, no se han reportado formas graves.

Aunque la varicela no suele ser considerada un problema de salud pública, representa una considerable carga de enfermedad prevenible en la población, con un peso significativo en atención de salud, costos sociales y económicos derivados del ausentismo y de la pérdida de productividad laboral de las personas encargadas de cuidar a los niños enfermos.¹⁻³

2. Epidemiología a nivel mundial

Según los datos de la OMS, se dispone de escasa información sobre la carga de enfermedad de varicela y herpes zóster en los países en desarrollo, así como de la incidencia y de las consecuencias de las infecciones secundarias. Sobre la base de las estimaciones realizadas por la OMS, la carga de enfermedad mundial y anual por varicela incluiría 4 200 000 complicaciones graves con requerimiento de hospitalización y 4200 muertes.

Los datos obtenidos de la etapa prevacunación, en los países desarrollados, mostraban tasas de letalidad para esta enfermedad de, aproximadamente, 3/100 000 casos. En EE. UU., se comunicó que, entre 1990 y 1994 (antes de la incorporación de la vacuna al Calendario), se registraban alrededor de 4 millones de casos por año. De ellos, 10 000 requerían hospitalización y 100 fallecían.⁴⁻⁹

3. Epidemiología en América Latina

La OMS recomienda evaluar la posibilidad de incorporar la vacuna contra varicela a los

FIGURA 1. Países de América Latina con Programas de Vacunación contra Varicela 2015



Fuente: Prevención de Varicela en América Latina y el Caribe. Documento de Posición de SLIPE 2016.

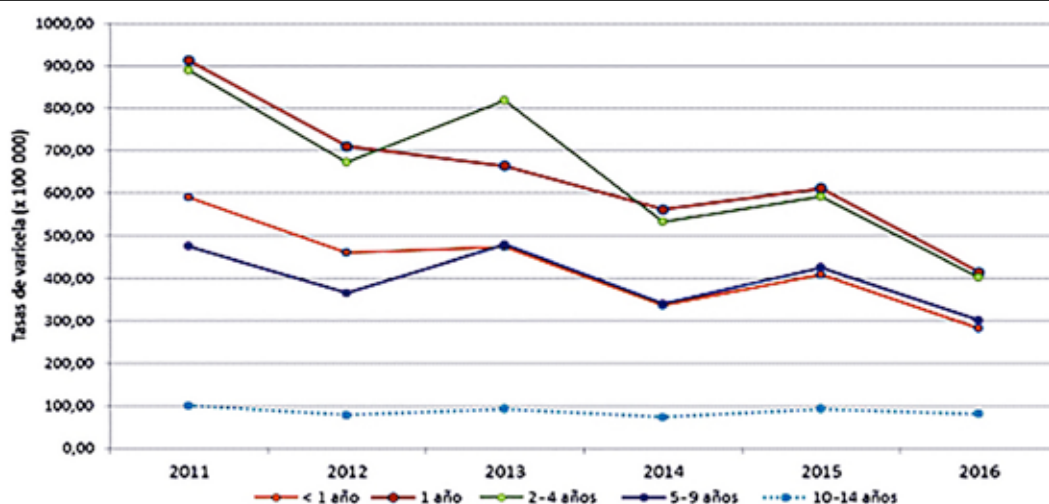
programas nacionales de vacunación, teniendo en cuenta la epidemiología local de la enfermedad, así como sus repercusiones socioeconómicas. Se sugiere considerar la inmunización infantil sistemática contra varicela en los países en los que la vacuna sea asequible y en los que se pueda alcanzar una cobertura elevada y sostenida de vacunación (el 85-90 %). Distintos países de la región ya han evaluado esta circunstancia y han decidido incorporar la vacuna contra varicela a sus calendarios nacionales: Brasil, Perú, Ecuador, Bahamas, Santa Lucía, Barbados, Costa Rica, Canadá, EE. UU., México, Panamá y Uruguay (Figura 1).⁹⁻¹⁴

4. Epidemiología en Argentina

El Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) registra entre 150 000 y 180 000 casos anuales de varicela, con una tasa aproximada de 250-450 casos/100 000 habitantes en la era prevacunal (Figura 2). Sin embargo, debido a que existe una importante subnotificación de las consultas ambulatorias, se estima que ocurrirían alrededor de 350 000 a 400 000 casos nuevos de varicela por año en Argentina.

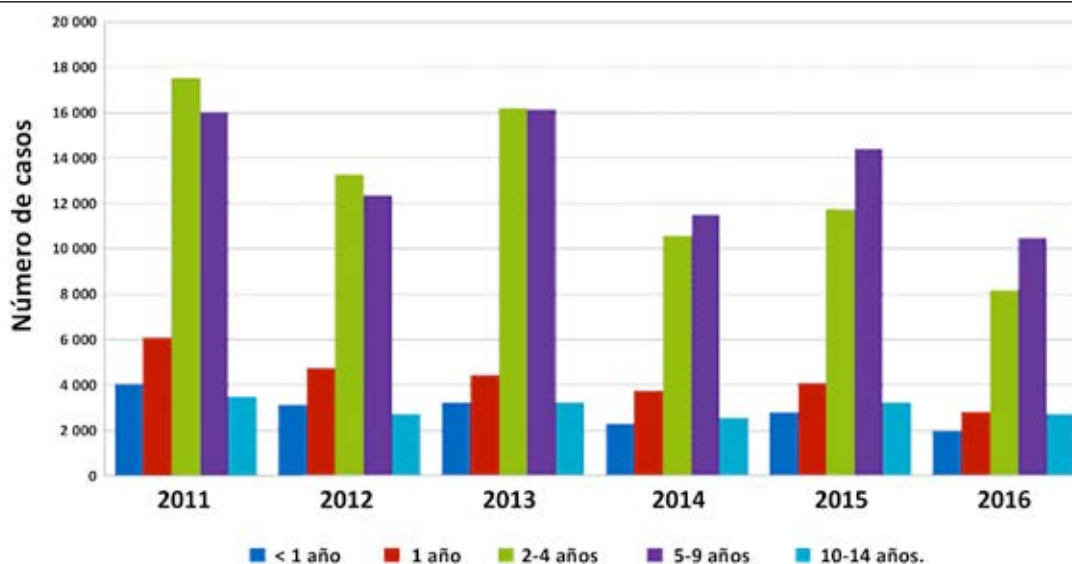
La epidemiología de la varicela varía en cada país según su clima, la densidad de población y el riesgo de exposición. En los países con climas templados, como Argentina, prácticamente, todos

FIGURA 2. Tasa de casos de varicela por grupo etario (x 100 000). Período 2011-2016. Argentina



Fuente: Generador de Consultas (GeCO)-C2, Ministerio de Salud de la Nación.

FIGURA 3. Casos de varicela según el grupo etario. Período 2011-2016. Argentina



Fuente: GeCO-C2, Ministerio de Salud de la Nación.

los individuos han padecido la infección hacia la edad adulta joven (solo entre un 10 % y un 15 % permanecen susceptibles), con la incidencia más alta de enfermedad entre los niños en edad preescolar o escolares primarios, lo que muestra, además, un patrón estacional característico, con una incidencia máxima durante el invierno y la primavera (Figuras 3 y 4).¹⁵⁻¹⁸

5. Composición de la vacuna

Es una vacuna viral atenuada que utiliza el VVZ cepa OKA Japón (aceptada por la OMS), obtenida en cultivos de células diploides humanas WI-38 y MRC5.

Todos los tipos de vacuna contienen sucrosa y sales *buffer*, que varían según sus productores. Las variaciones entre los distintos tipos de vacunas son mínimas y se basan en lo siguiente:

- Dosis: oscila entre 1000 y 3500 unidades formadoras de placas (UFP).
- Antibióticos: según la procedencia, contienen sulfato de neomicina o kanamicina.

6. Manipulación y almacenamiento

Las vacunas de origen europeo permiten una conservación entre 2 °C y 8 °C, en la parte central de la heladera, la que debe tener un sistema de control de temperatura de máxima seguridad. Bajo estas condiciones, la vacuna se mantiene estable durante 2 años. La cepa OKA/Merck (EE.UU.) es una vacuna liofilizada que no se ve afectada en caso de congelamiento. Debe conservarse a una temperatura de -15 °C a -20 °C; en estas condiciones, se conserva durante

18 meses. El diluyente puede conservarse en el refrigerador o a temperatura ambiente. Una vez reconstituida, debe ser aplicada dentro de los 30 minutos.

El traslado debe realizarse de acuerdo con las exigencias de cada fabricante.

7. Seguridad y eficacia clínica

Los niños mayores de 12 meses de edad, con una única dosis de vacuna, desarrollan una respuesta humoral en el 76-85 % de los casos, asociada a protección (> 5 U/ml, ensayo inmunoabsorbente que usa una glicoproteína – *enzyme immunsorbent assay using glycoprotein; gp ELISA*, por sus siglas en inglés–). Con dos dosis, los índices de seroprotección llegan a casi el 100 %. La respuesta inmune celular también es mayor con la aplicación de dos dosis.

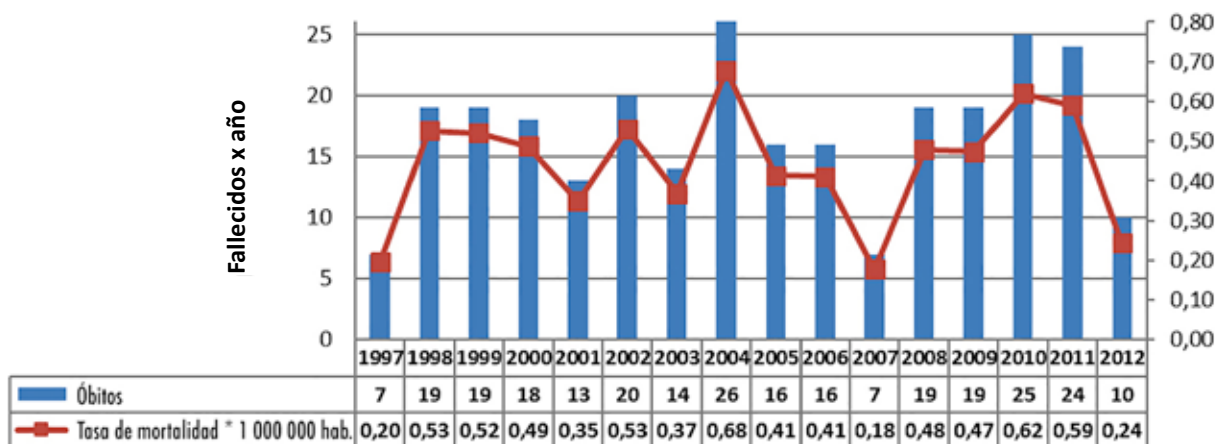
En niños de 1 a 12 años

La **eficacia clínica** de 1 dosis de vacuna contra varicela varió entre el 70 % y el 90 % contra cualquier tipo de infección y fue del 95 % contra la enfermedad grave. La eficacia clínica con dos dosis de vacuna fue del 98,3 % contra cualquier tipo de enfermedad y del 100 % contra la enfermedad de moderada a grave.

En cuanto a la **efectividad**, con 1 sola dosis de vacuna, fue del 70 % al 86 % contra todo tipo de enfermedad y del 86 % al 100 % contra la enfermedad de moderada a grave.

Con dos dosis de vacuna, la efectividad fue del 95 % al 98 % contra cualquier tipo de enfermedad y del 100 % contra la enfermedad de

FIGURA 4. Tasa de mortalidad por varicela. Período 1997-2012. Argentina



Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (PRONACEI)-SNVS, Ministerio de Salud de la Nación.

moderada a grave. Los receptores de 2 dosis de vacuna tuvieron 7 veces menos probabilidad de padecer varicela por falla de la vacuna durante los primeros 10 años después de la vacunación que los que recibieron 1 dosis.

Los niños prematuros deben y pueden aplicarse la vacuna según la edad cronológica y en dosis estándar, al cumplir 15 meses de edad.

Una dosis de vacuna contra varicela reducirá el número de casos y la morbimortalidad de la enfermedad, mientras que dos dosis reducirán la circulación del virus, el número de casos y brotes de varicela en comunidades altamente vacunadas.¹⁹⁻²⁵

En los niños ≥ 13 años

La seroconversión es del 78 % después de la primera dosis y del 99 % luego de la segunda dosis, aplicada de 4 a 8 semanas después de la primera.

En los niños de alto riesgo

La seroprotección es del 80 % después de la primera dosis y supera el 90 % cuando se administra la segunda, en un intervalo comprendido entre 1 y 3 meses.

8. Riesgos y reacciones adversas

a) En personas con inmunidad normal: son inusuales.

Locales:

- Del 10 % al 20 % de los niños y del 20 % al 30 % de los adultos sufren eritema, tumefacción y dolor en el sitio de aplicación.
- < 2 % de los vacunados presentan vesículas en número de 1 a 5, en la primera semana de la vacunación.

Generales:

- El 4 % de los niños y el 8 % de los adultos presentan un *rash* variceliforme con escasas lesiones (de 2 a 15 vesículas), de 3 a 4 semanas después de la vacunación. El virus vacunal puede ser aislado de las lesiones, pero su riesgo de transmisión es extremadamente raro.

La tasa de incidencia de herpes zóster posvacuna es 2,6/100 000 dosis aplicadas y aparece luego de 25 a 722 días. La incidencia de herpes zóster pos infección natural en las personas sanas menores de 20 años es 68/100 000 personas/año, y, para todas las edades, la tasa global es 215/100 000 personas/año.

b) En pacientes inmunocomprometidos:

Generales:

- Del 20 % al 40 % de los vacunados presentan un *rash* variceliforme. El virus vacunal puede ser aislado de las lesiones. No se ha observado diseminación visceral.
- El 5-10 % de los vacunados presentan fiebre.

9. Vía, dosis e intervalos

La vía de aplicación es subcutánea y se da en la parte superior del brazo.

Esquema recomendado

- **Niños de 12 meses a 12 años:** dos dosis, la 1ª se aplicará entre los 12 y los 15 meses de vida y la 2ª podría aplicarse entre los 4 y los 6 años al ingreso escolar si se piensa en una introducción al Calendario Nacional de una 2ª dosis. Esta puede ser aplicada más temprano en forma individual, separada, preferentemente, por 3 meses de la 1ª dosis. Si se aplicará la 2ª dosis entre los 30 días y los 3 meses, no debe repetirse, ya que el intervalo entre dos dosis de vacuna viral atenuada parenteral debe ser de, por lo menos, un mes. La Academia Americana de Pediatría y el ACIP aprobaron la aplicación de 2 dosis de vacuna contra varicela en el año 2006 en EE. UU. Esta indicación se sustentó en que continuaban produciéndose casos nuevos de varicela en niños vacunados con una sola dosis, generalmente, en formas leves, pero que seguían transmitiendo la enfermedad y produciendo brotes en jardines maternos o guarderías.²⁶⁻³¹
- **Personas > 13 años:** se aplicarán 2 dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre ellas. En este grupo, se debe considerar la necesidad de un test serológico previo para probar la susceptibilidad si la persona refiere no haber padecido la enfermedad.

- **Pacientes inmunocomprometidos:** leucemia linfocítica aguda (LLA) en remisión y VIH (que reúnan las condiciones para recibir la vacuna). Se aplicarán 2 dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 3 meses entre ellas.

El Ministerio de Salud de Argentina incorporó la vacuna contra varicela en el Calendario Nacional de Inmunizaciones, en el año 2015, con el siguiente propósito:^{17,32}

- Controlar la enfermedad causada por VVZ en los niños de Argentina a fin de disminuir los casos de varicela, la internación, la morbilidad y la mortalidad de la varicela y sus complicaciones.

Esquema recomendado

- Lactantes de 15 meses de edad: se aplicará 1 dosis de 0,5 ml.

Se comenzó con todos los niños y las niñas que cumplían 15 meses a partir del inicio de la estrategia (1 de enero de 2015). Ello se basó en optimizar su administración en un grupo etario en el cual se obtenía mayor inmunogenicidad en respuesta al esquema de dosis única.³²

En los niños menores de 1 año que han padecido varicela, se recomienda su vacunación, ya que, a esta edad, los anticuerpos maternos pueden interferir en la respuesta inmune del niño y tener una respuesta incompleta. No obstante, se pueden evaluar los casos de forma individual, atendiendo, fundamentalmente, a la edad y a la seguridad del profesional respecto al diagnóstico de varicela.

Algunos conceptos para tener en cuenta al respecto:

- Es probable que los lactantes de más de 6 meses de edad que sufren una varicela clínicamente clara desarrollen una inmunidad completa y duradera. Pueden ser considerados inmunes y, por tanto, omitir en ellos la vacunación.
- Los lactantes que padecen la varicela con una edad inferior a 6 meses y los menores de 1 año en los que la enfermedad sea leve o muy leve, de tal modo que su diagnóstico dé lugar a dudas, deberán vacunarse a la edad indicada con carácter general, sin tener en cuenta el antecedente citado.
- Los niños que han padecido la varicela o un herpes zóster, con posterioridad a la administración de la primera dosis de la vacuna, no necesitan recibir la segunda dosis.
- Los niños que, al llegar a la edad de la vacunación del adolescente susceptible (12 años), refieren haber recibido una sola dosis con anterioridad deben recibir la segunda, observando los intervalos mínimos mencionados más arriba.

10. Indicaciones

- Todos los niños a partir del año de edad, los adolescentes y los adultos susceptibles.
- Personas susceptibles, con alto riesgo de exposición o transmisión:
 1. Trabajadores de la salud susceptibles.
 2. Contactos cercanos susceptibles de pacientes inmunocomprometidos.
 3. Personal de guarderías, jardines, colegios e instituciones.

4. Mujeres en edad fértil (se debe evitar el embarazo por 1 mes después de la vacunación). En caso de vacunación accidental, el riesgo sobre el feto es teórico.

Se consideran susceptibles aquellas personas que, por interrogatorio, refieran no haber padecido la enfermedad o cuya respuesta sea dudosa, no estén vacunadas o sean serológicamente negativas para el VVZ. En las personas mayores de 13 años, sin historia previa de varicela, es conveniente efectuar la serología y vacunar a los seronegativos, si bien la vacunación directa sin conocimiento de serología previa no aumenta los efectos adversos (costo-beneficio). El 70-90 % de los adultos con antecedente negativo de varicela, por interrogatorio, tiene serología positiva.

- Vacunación posexposición y control de brotes: la vacuna es efectiva en alrededor del 90 % para prevenir o modificar la gravedad de la varicela, si es aplicada a una persona susceptible, dentro de los 3 días y, posiblemente, hasta el 5.º día de la exposición al caso de varicela.^{33,34}

- Situaciones especiales en las que podrán recibir la vacuna contra varicela:^{35,36}

1. Pacientes con LLA: 3 meses después de finalizada la quimioterapia, podrán recibir la vacuna.

2. Pacientes con enfermedades crónicas que no reciban inmunosupresores o corticoides en dosis ≥ 2 mg/kg/día o 20 mg/día de metilprednisona o su equivalente por menos de 15 días. En aquellos que reciban dosis inmunosupresoras por más de 15 días, se debe esperar 1 mes para aplicar la vacuna.

3. Pacientes en programa de trasplante:

Órganos sólidos: se debe vacunar, por lo menos, de 2 a 4 semanas antes del tratamiento inmunosupresor. Hay poca evidencia para vacunar con vacunas de virus vivos en el pos trasplante de órganos sólidos.

- En los pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas o células madres, se deberá administrar 24 meses postrasplante en el paciente sin enfermedad injerto vs. huésped.

4. Infección por VIH asintomática o sintomática con recuento de CD4+T > 15 % (específicamente, CDC clase N1, N2, A1, A2, B1 o B2 con recuento de CD4+T > 15 %) y los adolescentes y adultos con recuentos de CD4+T linfocitos > 200 cel./ μ l. En estas circunstancias, la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura, y debe ser considerada su aplicación.

11. Precauciones y contraindicaciones

Contraindicaciones

- Reacción alérgica grave (anafilaxia) a la vacuna o a alguno de sus componentes (neomicina, gelatina).
- Inmunodeficiencias celulares (congénitas, adquiridas, procesos tumorales, tratamiento con inmunosupresores o radioterapia).
- Pacientes con VIH con alteraciones inmunológicas graves.
- Altas dosis de corticoterapia (dosis ≥ 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de 15 días).
- Embarazo o posibilidad de embarazo dentro del mes.
- Durante los 3 meses posteriores a la radioterapia.

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre (ej., tuberculosis activa no tratada): se debe postergar la vacunación.
- Reciente administración de sangre y hemoderivados que contienen anticuerpos: se debe postergar la vacunación, por lo menos, durante 5 meses (por riesgo de interferencia de anticuerpos adquiridos pasivamente).
- Tratamiento con salicilatos: se debe evitar el uso por 6 semanas. Sin embargo, deberá evaluarse la aplicación de esta vacuna en pacientes que reciben tratamiento crónico con salicilatos, ya que el riesgo de complicaciones serias parece ser mayor en los niños con varicela salvaje que en los que reciben la vacuna contra varicela.
- El tratamiento antiviral contra el virus del herpes (ej., aciclovir, famciclovir o valaciclovir) puede reducir la eficacia de la vacuna. Estas drogas deben ser discontinuadas ≥ 24 horas antes de la administración de la vacuna contra varicela y, si es posible, hasta 21 días después de aplicada.
- Falsas contraindicaciones
 - Embarazo de la madre del vacunado o de otro conviviente cercano.
 - Mujeres en edad fértil.
 - Convivientes de pacientes inmunosuprimidos.
 - Infección por VIH asintomática o sintomática con recuento de CD4+T > 15 % (específicamente, CDC clase N1, N2, A1, A2, B1 o B2 con recuento de CD4+T > 15 %) y los adolescentes y los adultos con recuentos de CD4+T linfocitos > 200 cel./ μ l. En estas circunstancias, la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura, y debe ser considerada.
 - Inmunodeficiencia humoral (ej., agammaglobulinemia).

12. Administración simultánea con otras vacunas

La vacuna contra varicela se puede aplicar simultáneamente con otras vacunas del Calendario Nacional recomendadas a los niños de 15 a 18 meses y de 4 a 6 años. Se debe recordar que puede aplicarse en forma simultánea o separada por 1 mes de la vacuna triple viral (SRP) por tratarse de dos vacunas de virus vivos atenuados.³²

La 2ª dosis de vacuna de varicela podría aplicarse como vacuna cuádruple viral (SRPV), siendo esta una alternativa válida que evitaría en el niño una nueva inyección y presentaría escasos efectos adversos.²³

13. Posibilidad de intercambio

Aunque siempre es deseable utilizar el mismo preparado, dada la gran similitud entre las vacunas contra varicela, la intercambiabilidad no resulta un inconveniente y es una práctica aceptada.³⁷

14. Conclusiones

- La vacuna contra varicela es una vacuna de virus vivos atenuados.
- La inmunogenicidad, eficacia y efectividad de 1 sola dosis oscila entre el 70 % y el 90 %, por lo cual se observa varicela en los vacunados. La inmunogenicidad, eficacia y efectividad de 2 dosis es cercana al 100 % y evita la aparición de varicela en los vacunados.
- Las dos dosis pueden aplicarse separadas por 2 o 3 meses. Si la vacuna se incorpora al Calendario Nacional, podría aplicarse una dosis a los 15 meses y otra al ingreso escolar.
- Los niños que padecieron varicela, sobre todo, antes de los 6 meses de edad, deben recibir la vacuna por una menor respuesta inmune.
- La aplicación después de los 15 meses de vida evita la interferencia de la respuesta inmune con los anticuerpos maternos.
- Los niños de 15 a 18 meses, los trabajadores de la salud, las mujeres en edad fértil y los contactos de inmunocomprometidos deben recibir la vacuna.
- La vacuna contra varicela puede utilizarse para evitar o controlar brotes.
- Los niños que han padecido varicela o herpes zóster con posterioridad a la administración de la primera dosis de la vacuna no necesitan recibir la segunda dosis.
- La vacuna contra varicela está contraindicada en reacciones alérgicas graves a la vacuna o a alguno de sus componentes, durante el embarazo, en los huéspedes con inmunodeficiencias celulares, tratamientos con corticoides en altas dosis, pacientes con

VIH con inmunodeficiencias graves y durante la radioterapia.

- La vacuna contra varicela es segura, y el efecto adverso más frecuente es la tumefacción y el dolor en el sitio de aplicación.

REFERENCIAS

1. Academia Americana de Pediatría. Infecciones por varicela zóster. En: Kimberly D, Long S, Brady M (eds.). *Informe del Comité sobre Enfermedades Infecciosas*. 30.ª ed. 2015. Págs.846-59.
2. Wharton M. The epidemiology of varicella – zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10(3):571-81.
3. Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, et al. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl 2):S94-100.
4. Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics*. 2011; 128(2):214-20.
5. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005; 352(5):450-8.
6. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008; 122(3):e744-51.
7. Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, Jumaan AO, et al. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl 2):S120-6.
8. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014; 89(25):265-87.
9. Unim B, Saule R, Boccalini S, Taddei C, et al. Economic evaluation of Varicella vaccination: results of a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(9):1932-42.
10. Ruocco G. Vacuna para varicela en Uruguay. *Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr*. 2007; 14(81):70-3.
11. Quian J, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, et al. Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna varicela en Uruguay. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74(4):259-67.
12. Quian J, Rüttimann R, Romero C, Dall'Orso P, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008; 93(10):845-50.
13. Quian RJ, Potasio PA, Dall'Orso VP, Mas GM, et al. Estudio de un brote de varicela en un pueblo del Uruguay. *Rev Chil Infectol*. 2010; 27(1):47-51.
14. Kroger A, Atkinson W, Marcuse E, Pickernhg L. General Recommendations on Immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR15):1-48.
15. Gentile A, Fay O, Manterola A, et al. Varicella-zoster virus prevalence in argentine children. 8th International Congress on Infectious Diseases. May 15-18, 1998. Boston, USA. Abstract N° 60.019.
16. Bodino J, Gentile A, Rivas NA. Diálogo con expertos: Vacuna antivarielosa. *Rev Hosp Niños BAires*. 1996; 170:281-6.
17. Argentina. Ministerio de Salud. ProNaCEI. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
18. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, et al. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean--a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(12):1263-8.
19. Fridman D, Monti A, Bonnet M, Armoni J, et al. Safety of a second dose of varicella vaccine administered at 4 to 6 years of age in healthy children in Argentina. *Hum Vaccin*. 2011; 7(10):1066-71.
20. Helmutha I, Poulsen A, Suppli C, Mølbak K. Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine*. 2015; 33(21):2406-13.
21. López AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics*. 2006; 117(6):e1070-7.
22. Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, Von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in Varicella Outbreaks. *Vaccine*. 2007; 25(37-38):6655-60.
23. Prymula R, Bergsaker M, Esposito S, Gotheford L, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014; 383(9925):1313-24.
24. Tugwell B, Lee L, Gillette H, Lorber E, et al. Chickenpox outbreak in highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004; 113(3 Pt 1):455-9.
25. Thomas C, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, et al. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(11):1164-8.
26. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics*. 2007; 120(1):221-31.
27. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl 2):S165-9.
28. Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol*. 2005; 33(2):89-95.
29. Marin M, Güris D, Chaves S, Schmid S, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56(RR-4):1-40.
30. Leung J, Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994-2012. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015; 5(4):395-402.
31. Silber J, Chan I, Wang W, Matthews H, et al. Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12-14 months of age versus 15-23 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(7):572-6.
32. Argentina. Ministerio de Salud. DINACEI. Fundamentos de la introducción de la vacuna de varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000774cnt-2015-04_lineamientos-varicela.pdf.
33. Gentile A, Marco del Pont J, Martínez Iriart E, Pueta G, et al. Efectividad de la vacuna anti varicela zoster como profilaxis post exposición. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 100(1):25-30.
34. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD001833.
35. Levin MJ. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl 2):S200-6.
36. Rubin L, Levin M, Ljungman P, Grahani D, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18.
37. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Varicela. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul./2018. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>.

7. GRIPE

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

La gripe, enfermedad prevenible por vacuna, es un problema de salud pública mundial y causa de enfermedad grave y muerte, sobre todo, en las poblaciones de alto riesgo.¹⁻³ Puede confundirse clínicamente con otras virosis respiratorias y su diagnóstico preciso no es de fácil acceso a todos los laboratorios.^{4,5}

Todos los años, ocurren brotes y situaciones de epidemia a lo largo del mundo. Ocasionalmente, pandemias. Las epidemias pueden ejercer gran presión sobre la capacidad de atención adecuada de los servicios de salud y, además, producir importantes repercusiones económicas debido a la reducción de la productividad laboral.⁶

2. Epidemiología a nivel mundial

Cada año, se producen hasta 650 000 defunciones por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional, según las nuevas estimaciones de los CDC de EE. UU., la OMS y asociados para la salud mundial.

La actividad de la influenza se mantuvo alta en la zona templada del hemisferio norte, mientras que, en la zona templada del hemisferio sur, la actividad se mantuvo en niveles interestacionales. En todo el mundo, la gripe A representó la mayoría de las detecciones de influenza, pero la influenza B (principalmente, del linaje Yamagata) aumentó en las últimas semanas del año.

Hasta ahora, la mayoría de los países que se encuentran en la temporada de influenza informaron que la enfermedad similar a la gripe alcanzó niveles moderados en comparación con años anteriores, con pocos niveles que los superaban. Sin embargo, algunos países han informado niveles de hospitalización y admisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que alcanzan o superan los niveles máximos de temporadas de influenza previas. La OMS recomienda a los países con actividad gripal actual o que ingresan a su estación que adopten las medidas necesarias para garantizar el manejo adecuado de casos, el cumplimiento de las medidas de control de infecciones y la vacunación estacional contra la influenza para los grupos de alto riesgo.

Para ver la hoja informativa sobre la influenza (estacional), haga clic aquí. (link a [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)))

- En América del Norte, la actividad general de la influenza se mantuvo alta, con detecciones de virus, predominantemente, de influenza A (H3N2).
- En Europa, la actividad de la influenza se mantuvo alta en el norte y el sudoeste, y alcanzó su punto máximo en algunos países, pero comenzó a aumentar en Europa del Este. La influenza B siguió siendo el virus más frecuentemente detectado y el subtipo de virus de influenza A detectado varió según el país y el sistema de vigilancia.
- En Asia Occidental, se informó de un aumento de la actividad de la influenza en algunos países, con virus de la influenza A (H1N1) pdm09 y B presentes en la región.
- En Asia Central, la actividad de la influenza aumentó ligeramente, aunque se mantuvo baja en toda la región.
- En Asia Oriental, se notificaron altos niveles de indicadores de enfermedad y actividad de influenza en la mayoría de los países. Los virus del linaje influenza A (H1N1) pdm09 e influenza B-Yamagata fueron detectados predominantemente.
- En el sudeste de Asia, se informaron bajos niveles de actividad de la influenza.
- En el sur de Asia, la actividad de la influenza continuó siendo alta en Irán y Pakistán, con la detección de todos los subtipos de influenza estacional.
- En el norte de África, las detecciones de influenza se mantuvieron altas en Argelia, Egipto y Marruecos, mientras que disminuyeron en Túnez. El virus de la influenza A (H1N1) pdm09 y el de la influenza B se detectaron predominantemente en la región.
- En África Occidental, se informó poca o nula actividad de influenza en toda la región. En África Central, no hubo actualizaciones disponibles para este período de informe. En África Oriental, se informó de un aumento de la actividad de influenza en Madagascar.
- En la zona templada del hemisferio sur, la actividad de la influenza se mantuvo, en general, en niveles interestacionales.
- Los Centros Nacionales de Influenza (National Influenza Centres, NIC) y otros laboratorios nacionales de influenza de 101 países, áreas o territorios informaron datos a FluNet durante

el período comprendido entre el 8 de enero de 2018 y el 21 de enero de 2018 (datos a partir de 2018-2-1, 18:2:14 UTC). Los laboratorios de *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) de la OMS analizaron más de 277 231 especímenes durante ese período. 88 612 fueron positivos para virus de la influenza, de los cuales 53 213 (el 60,1 %) se tipificaron como influenza A y 35 399 (el 39,9 %), como influenza B. De los subtipos de virus de influenza A, 9745 (el 50,3 %) fueron influenza A (H1N1) pdm09 y 9642 (el 49,7 %) fueron influenza A (H3N2). De los virus B caracterizados, 7778 (el 90,8 %) pertenecían al linaje B-Yamagata y 786 (el 9,2 %), al linaje B-Victoria.^{2,3,7}

Datos europeos (*European Centre for Disease Prevention and Control*) 2017/2018

- En la región europea global, hubo mayor proporción del tipo B comparado con el tipo A, documentado en los centros centinela. Fuera de ellos, la proporción de A y B fue similar. De las detecciones del tipo A de los centros centinelas, fue mucho mayor la frecuencia del serotipo A (H1N1) pdm09 pandémico que el A (H3N2).
- De los virus B, tanto de centros centinelas como no centinelas, el linaje B-Yamagata fue mayor que el linaje B-Victoria. El virus B-Yamagata no está incluido en la vacuna estacional trivalente.
- La mayoría de los casos graves fueron en adultos infectados por el virus influenza A (H1N1) pdm09 o por el tipo B.
- Si bien disminuyó en número de casos, el 58 % de los virus A (H3N2) fueron genéticamente relacionados con el clado 3C.2a, indicado en las recomendaciones de la OMS para la composición de la vacuna para el hemisferio norte 2017-2018, y el 37 % del clado 3C.2a1, en células de cultivos de mamíferos, fueron antigénicamente similares.
- La oficina regional de la OMS para Europa describió su patrón epidemiológico en enero de 2018. Se observó una alta circulación del virus influenza B, comparado con las estaciones anteriores.
- Hubo un incremento del riesgo basado en datos de los países de la European Union (EU)/*European Economic Area* (EEA) publicados en el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), en diciembre de 2017.
- La efectividad (interina) de la vacuna para la temporada 2017-2018 en Canadá, Estocolmo y Finlandia sugirió una efectividad global del 17 % al 31 %, dependiendo de la proporción de la circulación de los subtipos. La efectividad para influenza B osciló en el rango de 37-55 %, a pesar de la circulación del linaje no incluido en las más comunes vacunas trivalentes utilizadas.
- Sobre la base de los datos enviados al Proyecto *European Monitoring of Excess Mortality for Public Health Action* (Euro MOMO), hubo un aumento de mortalidad en los ancianos, principalmente, en el sur de Europa y el Reino Unido (Gran Bretaña y Escocia).
- La información adicional sobre la actividad de la influenza puede encontrarse en las actualizaciones globales de la OMS.
- Los virus de la gripe B se identifican, con mayor frecuencia, desde mediados de abril hasta mediados de mayo.^{2,3,8,9}
- Un número muy bajo de los virus de influenza A mostró pruebas de susceptibilidad reducida a inhibidores de la neuraminidasa.¹⁰⁻¹²

3. Epidemiología en América Latina

América del Norte: En general, la actividad de influenza continuó en aumento según lo esperado para el período en Canadá, México y EE. UU. Influenza A (H3N2) e influenza B cocircularon en la subregión.

En EE. UU. y Canadá, la actividad de enfermedad tipo influenza (ETI) aumentó por encima de los umbrales estacionales, en tanto, en México, se registró un incremento de actividad de infección respiratoria aguda grave (IRAG)/ETI dentro de lo esperado.

Caribe: La actividad de influenza aumentó y se reportó una actividad moderada del virus sincicial respiratorio (VSR) en la mayoría de la subregión. La actividad de influenza continuó elevada en Haití, territorios franceses, Jamaica y Puerto Rico en semanas recientes, con predominio de influenza B.

América Central: Los indicadores epidemiológicos permanecieron en niveles moderados y se informó que la circulación de influenza y de VSR se encontraba en descenso en toda la subregión. En Panamá, la actividad persistente de VSR fue reportada con disminución de las neumonías y las hospitalizaciones asociadas con IRAG desde las últimas semanas. Se reportó actividad ligeramente aumentada de influenza en Guatemala, en semanas recientes.

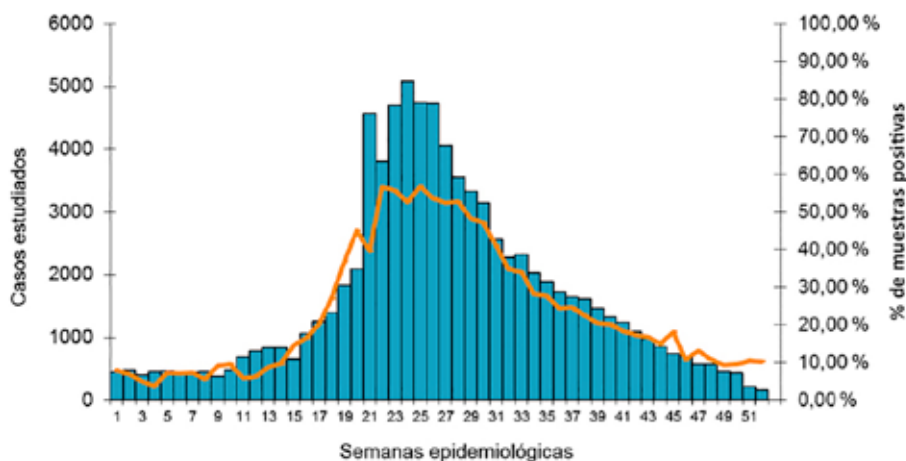
Subregión andina: La actividad general de influenza y otros virus respiratorios permaneció estable en la subregión. No obstante, se registró una elevada actividad de IRAG asociada a influenza en Ecuador. En Colombia, se reportó actividad alta pero estable de influenza, mientras que, en Perú, la actividad de infección respiratoria aguda (IRA) y neumonía permaneció dentro de lo

esperado, con menores detecciones de influenza en general. En Brasil y el Cono Sur, los niveles de influenza y VSR reflejaron una tendencia al descenso a niveles estacionales en toda la subregión, con predominancia de influenza B.

La actividad de ETI y de IRAG continúan en descenso, con predominio de influenza B.

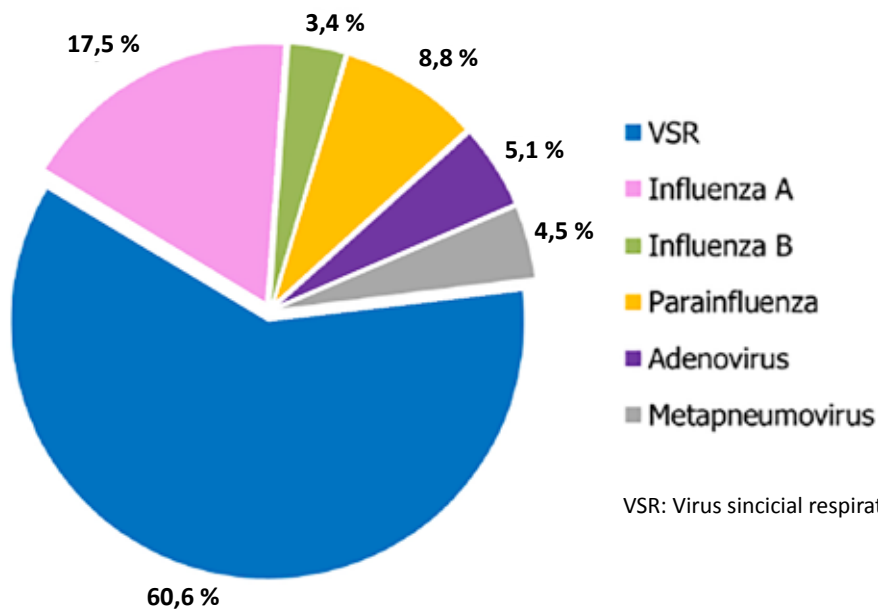
Los informes especiales se pueden obtener en areavigilanciamsal@gmail.com.¹³⁻¹⁷

FIGURA 1. Muestras analizadas por semana epidemiológica y porcentaje de positividad general. De la 1 a la 52 de 2017. Muestras estudiadas = 84437



Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, Ministerio de Salud, República Argentina.

FIGURA 2. Distribución proporcional de virus respiratorios identificados. Argentina. De la semana epidemiológica 1 a la 52 de 2017. N = 31300



VSR: Virus sincicial respiratorio.

Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, Ministerio de Salud, República Argentina.

4. Epidemiología en Argentina

Hasta la SE 52 de 2017, se registraron 1095862 casos de ETI, con una incidencia acumulada de 2462,9 casos cada 100 000 habitantes, un 9 % menos que la incidencia acumulada hasta la misma SE de los últimos 6 años. De acuerdo con las estimaciones realizadas, la curva de casos se encontraría, actualmente, entre las zonas de seguridad y éxito. El pico de notificaciones de 2017 tuvo lugar en las SE 24 y SE 25, luego del cual se produjo un marcado descenso de casos hasta la semana actual.

En cuanto a la neumonía, hasta la SE 52 de 2017, se registraron 184 502 casos con una tasa de 414,7 casos por 100 000 habitantes, un 21 % menos que la incidencia acumulada hasta la misma SE de los últimos 6 años. Según las estimaciones realizadas, la curva de casos estaría, en la actualidad, entre las zonas de seguridad y éxito. El pico estacional se alcanzó alrededor de las SE 24 y SE 26. En cuanto a las bronquiolitis en menores de dos años, hasta la SE 52 de 2017, se registraron 283 082 casos, con una tasa de 18 949,1 casos por 100 000 habitantes, el 19 % menos que la incidencia acumulada hasta la misma SE de los últimos 6 años. La curva de

casos transitó durante todo el año por las zonas de seguridad y éxito, y alcanzó el pico estacional en la SE 24. Según las estimaciones realizadas, en el momento actual, los casos se ubicarían en la zona de éxito. Con respecto a la IRAG, hasta la SE 52, se registraron 59 450 casos con una tasa acumulada de 137,8 casos por 100 000 habitantes, lo que representa una tasa un 19 % mayor que la correspondiente a la misma SE de los últimos 5 años. El pico de la curva de casos notificados se registró en la SE 26 y, según las estimaciones, la curva estaría en descenso y se ubicaría, a fines de año, entre las zonas de alerta y éxito.

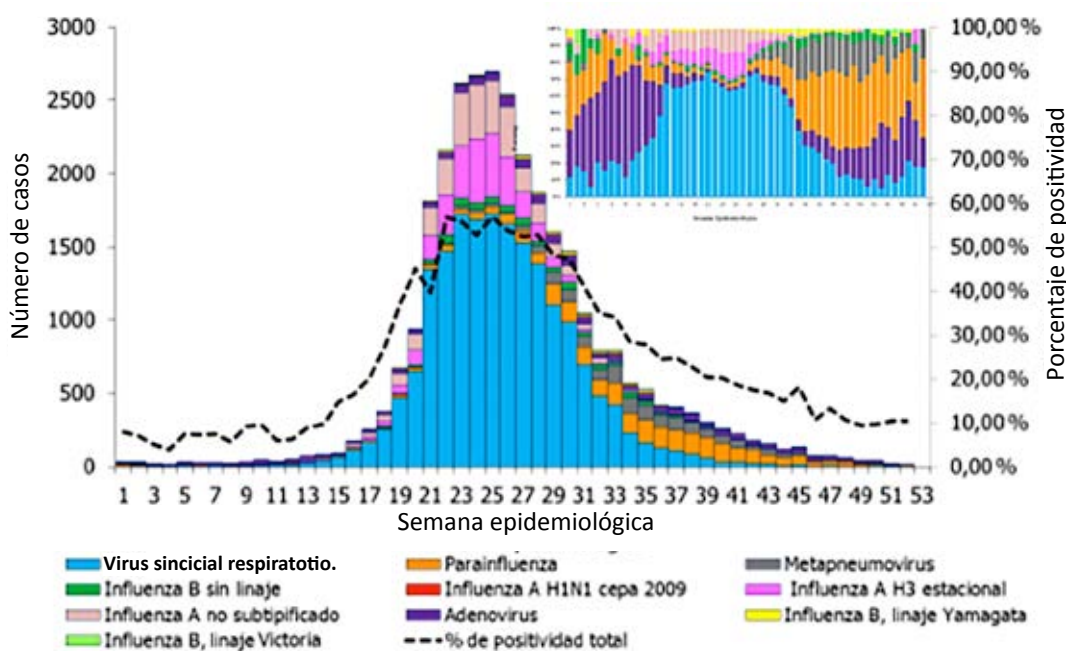
En las siguientes figuras y tablas, se muestra la actividad de este virus hasta el año 2017, considerando períodos completos. Las Figuras 1, 2 y 3 y las Tablas 1, 2 y 3 muestran los datos epidemiológicos del año 2017 y su comparación con años anteriores, hasta la SE 50-52.¹⁸ Las Tablas 4 y 5 y las Figuras 4 y 5 muestran datos correspondientes de fallecidos hasta la SE 52 de 2017.

5. Composición de la vacuna

A) Vacuna trivalente

Una dosis de vacuna trivalente, 2017, disponible en Argentina (0,5 ml), contiene lo siguiente:

FIGURA 3. Distribución de virus respiratorios identificados por semana epidemiológica y porcentaje de positividad. De la 1 a la 52 de 2017. Argentina. N = 31 300



Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, Ministerio de Salud, República Argentina.

Ingredientes activos. Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivadas con formaldehído a partir de las siguientes cepas:

- A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus

B/Brisbane/60/2008-like virus

Una dosis de vacuna trivalente, 2018, disponible en Argentina (0,5 ml), contiene lo siguiente:

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus

A/Singapur/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus

B/Phuket/3073/2013-like virus. B/Brisbane/60/2008-like virus

B) O, alternativamente, puede contener las siguientes cepas:

- 2 virus influenza B
- B/Phuket/3073/2013-like virus
- * 15 microgramos HA*
- * hemaglutinina viral.

Se le suman a ello los excipientes correspondientes a cada marca comercial.

TABLA 1. Enfermedad tipo influenza: casos y tasas c/100 000 habitantes acumulados hasta la semana epidemiológica 52 según provincia. De 2011 a 2016, 2016 y 2017

PROVINCIA	2011/2016		2016		2017		Diferencias de tasas del periodo 2017	Diferencias de tasas del periodo 2016/2017
	Casos	Tasas del periodo 2011/2016	Casos	Tasas	Casos	Tasas		
Buenos Aires	2 119 295	2 156,4	349 394	2 074,6	319 004	1 855,1	🟢 -14%	🟢 -11%
Total CABA	194 627		40 677		34 652			
No residentes	62 709		14 567		9 988			
Residentes	131 918	721,7	26 110	853,5	24 664	803,9	🟡 11%	🟡 -6%
GBA*	1 115 554	1 378,5	169 866	1 228,5	147 581	1 084,8	🟢 -21%	🟢 -12%
Córdoba	534 584	2 539,0	99 430	2 756,9	79 032	2 145,3	🟢 -16%	🟢 -22%
Entre Ríos	414 537	5 307,8	77 701	5 822,5	80 381	5 908,4	🟢 11%	🟡 1%
Santa Fe	396 322	1 968,6	40 305	1 176,6	23 119	664,1	🟢 -66%	🟢 -44%
Centro	3 659 365	2 210,4	607 507	2 149,2	536 188	1 862,4	🟢 -16%	🟢 -13%
Mendoza	161 440	1 452,4	28 832	1 511,9	26 160	1 342,0	🟡 -8%	🟢 -11%
San Juan	137 014	3 145,0	25 101	3 358,0	18 216	2 382,8	🟢 -24%	🟢 -29%
San Luis	56 035	2 001,4	10 279	2 129,1	13 226	2 668,5	🟢 33%	🟡 25%
Cuyo	354 489	1 940,1	64 212	2 046,7	57 602	1 794,8	🟡 -7%	🟢 -12%
Comrientes	327 725	5 179,7	64 481	5 966,8	56 284	5 111,7	🟡 -1%	🟢 -14%
Chaco	357 276	5 296,6	59 330	5 133,6	55 926	4 737,6	🟢 -11%	🟡 -8%
Formosa	198 249	5 786,5	31 770	5 434,4	31 341	5 266,3	🟢 -9%	🟡 -3%
Misiones	489 197	6 987,9	85 100	7 067,0	88 454	7 172,9	🟢 3%	🟡 1%
NEA	1 372 447	5 840,4	240 681	5 979,4	232 005	5 645,1	🟡 -3%	🟡 -6%
Catamarca	150 951	6 432,0	28 296	7 062,0	36 608	8 969,2	🟢 39%	🟢 27%
Jujuy	186 641	4 353,6	33 962	4 611,0	43 513	5 771,8	🟢 33%	🟢 25%
La Rioja	84 369	3 904,7	23 084	6 190,7	30 560	7 974,5	🟢 104%	🟢 29%
Salta	220 737	2 818,7	32 434	2 399,2	30 855	2 222,1	🟢 -21%	🟡 -7%
Santiago del Estero	182 744	3 334,8	31 237	3 329,8	23 394	2 441,3	🟢 -27%	🟢 -27%
Tucumán	234 511	2 502,6	40 368	2 501,9	31 902	1 928,3	🟢 -23%	🟢 -23%
NOA	1 059 953	3 367,5	189 381	3 498,3	196 832	3 548,8	🟡 5%	🟡 1%
Chubut	90 880	2 749,3	16 584	2 871,9	15 443	2 580,8	🟡 -6%	🟢 -10%
La Pampa	61 457	3 028,0	8 119	2 345,2	6 960	1 975,2	🟢 -35%	🟢 -16%
Neuquén	99 899	2 749,6	18 226	2 898,1	17 177	2 655,8	🟢 -3%	🟡 -8%
Río Negro	129 064	3 146,0	23 559	3 323,8	23 215	3 187,1	🟡 1%	🟡 -4%
Santa Cruz	42 975	2 333,5	10 004	3 036,1	7 471	2 149,4	🟢 -8%	🟢 -29%
Tierra del Fuego	19 199	2 190,3	3 420	2 185,2	2 969	1 800,0	🟢 -18%	🟢 -18%
Sur	443 474	2 808,7	79 912	2 908,7	73 235	2 580,1	🟡 -8%	🟢 -11%
Total del país ARGENTINA	6 889 728	2 706,2	1 181 693	2 710,9	1 095 862	2 462,9	🟡 -9%	🟡 -9%

Los círculos verdes significan disminución de casos o tasas respecto a año o periodo anterior, lo que representa una mejoría de los índices de salud. Los círculos naranja no muestran diferencias significativas en casos o tasas respecto a año o periodo anterior. Los círculos rojos significan un aumento en los casos o tasas respecto al año o periodo anterior, lo que representa peores índices de salud.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; GBA: Bran Buenos Aires; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste argentino.

Fuente: SNVS, Módulo C2.

* Incluye CABA + 24 partidos del Gran Buenos Aires, Ministerio de Salud, República Argentina.

Tabla 2. Bronquiolitis en los menores de 2 años. Casos y tasas c/100000 habitantes acumulados hasta la semana epidemiológica 52 según provincia. De 2011 a 2016, 2016 y 2017

PROVINCIA	2011/2016		2016		2017		Diferencias de tasas del periodo 2017	Diferencias de tasas del periodo 2016/2017
	Casos	Tasas del periodo 2011/2016	Casos	Tasas	Casos	Tasas		
Buenos Aires	875 475	25 074,0	125 212	21 798,7	107 063	18 753,4	✓ -25%	✓ -14%
Total CABA	161 298		24 054		20 875			
No residentes	70 177		10 061		8 744			
Residentes	91 121	17 939,0	13 993	16 666,3	12 131	14 540,5	✓ -19%	✓ -13%
Gran Buenos Aires*	720 936	25 854,6	106 068	23 034,5	87 369	19 950,5	✓ -23%	✓ -13%
Córdoba	104 256	14 844,2	21 709	18 372,7	16 662	14 090,5	⚠ -5%	✓ -23%
Entre Ríos	54 630	20 610,5	9195	20 702,5	8 866	19 952,7	⚠ -3%	⚠ -4%
Santa Fe	70 355	10 924,0	9739	9041,4	7980	7417,3	⚠ -32%	⚠ -18%
Centro	1 266 014	22 563,3	189 909	20 450,0	161 446	17 461,2	✓ -23%	✓ -15%
Mendoza	52 855	13 043,7	8960	13 314,3	8076	12 037,0	⚠ -8%	⚠ -10%
San Juan	69 705	43 412,6	11 790	44 088,0	6889	25 715,8	✓ -41%	✓ -42%
San Luis	14 962	15 508,7	2720	16 690,2	3181	19 430,7	⚠ 25%	⚠ 16%
Cuyo	137 522	20 765,7	23 470	21 271,6	18 146	16 458,5	✓ -21%	✓ -23%
Comientes	34 164	13.957,5	5275	12 888,2	3859	9436,1	✓ -32%	✓ -27%
Chaco	84 959	31.223,1	11 363	24 984,1	11 771	25 912,5	✓ -17%	⚠ 4%
Formosa	37 549	27.169,5	4570	19 836,8	4200	18 261,7	✓ -33%	⚠ -8%
Misiones	55 012	18.827,9	7364	15 176,0	6026	12 452,0	✓ -34%	✓ -18%
NEA	211 684	22 347,0	28 572	18 086,7	25 856	16 394,1	✓ -27%	⚠ -9%
Catamarca	17 239	20 987,8	2105	15 266,9	1962	14 218,4	✓ -32%	⚠ -7%
Jujuy	51 184	32 080,6	7220	26 959,4	7485	27 928,1	✓ -13%	⚠ 4%
La Rioja	9 280	12 172,6	2770	21 257,0	3186	24 242,9	⚠ 99%	⚠ 14%
Salta	107 968	32 723,4	17 805	32 343,9	17 067	31 026,4	⚠ -5%	⚠ -4%
Santiago del Estero	111 806	52 941,5	15 587	43 531,8	14 701	40 852,0	✓ -23%	⚠ -6%
Tucumán	77 286	21 535,6	14 000	23 243,8	12 509	20 754,9	⚠ -4%	✓ -11%
NOA	374 763	30 770,5	59 487	29 062,6	56 910	27 760,2	✓ -10%	⚠ -1%
Chubut	18 691	15 482,7	4262	21 018,9	3965	19 535,9	⚠ 26%	⚠ -7%
La Pampa	11 052	16 848,8	2383	21 794,4	2291	20 960,7	⚠ 24%	⚠ -4%
Neuquén	33 946	24 393,0	6646	28 978,8	5016	21 991,3	⚠ -10%	✓ -24%
Río Negro	30 742	21 465,2	5388	22 437,8	5303	22 076,5	⚠ 3%	⚠ -2%
Santa Cruz	15 354	20 672,9	2245	17 710,6	2486	19 462,9	⚠ -6%	⚠ 10%
Tierra del Fuego	9 017	29 007,6	1280	23 607,5	1663	30 203,4	⚠ 4%	⚠ 28%
Sur	118 802	20 695,3	22 204	23 067,7	20.724	21 512,4	⚠ 4%	⚠ -7%
Total del país ARGENTINA	2 109 180	23 403,0	323 642	21 606,4	283 082	18 949,1	✓ -19%	✓ -12%

Los círculos verdes significan disminución de casos o tasas respecto a año o periodo anterior, lo que representa una mejoría de los índices de salud. Los círculos naranja no muestran diferencias significativas en casos o tasas respecto a año o periodo anterior. Los círculos rojos significan un aumento en los casos o tasas respecto al año o periodo anterior, lo que representa peores índices de salud.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; GBA: Bran Buenos Aires; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste argentino.

Fuente: SNVS, Módulo C2.

* Incluye CABA + 24 partidos del Gran Buenos Aires, Ministerio de Salud, República Argentina.

Tabla 3. Casos y porcentajes de positividad según los grupos de edad. De la semana epidemiológica 1 a la 52 de 2017. Argentina

Grupos de edad (años)	Muestras analizadas	Muestras positivas	% de positividad	% de positivos para influenza/total de positivos	% de positivos para parainfluenza / total de positivos	% de positivos para VSR/ total de positivos	% de positivos para adenovirus/ total de positivos	
Menores de 2	46 597	20 694	44,4%	8,1%	10,1%	72,3%	4,1%	
2-64	2-14	16 308	4459	27,3%	29,9%	9,6%	40,3%	12,4%
	15-64	6882	2491	36,2%	82,5%	2,0%	6,2%	4,6%
Mayores de 65	3939	1590	40,4%	88,0%	2,3%	5,0%	1,1%	

VSR: Virus sincicial respiratoria.

Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, Ministerio de Salud, República Argentina.

Durante muchos años, se ha producido la vacuna inactivada contra la influenza.

Actualmente, las siguientes están disponibles en el mundo:

- Vacuna trivalente.
- Vacuna trivalente adyuvantada.
- Vacuna cuadrivalente (2 cepas A, una que incluye la pandémica –AH1N1– y 2 cepas de linaje B).

- Vacunas monovalentes para epidemias específicas (H5N1).

- Vacunas de virus vivos intranasales (*live attenuated influenza vaccine; LAIV*, por sus siglas en inglés) solo para mayores de 2 años.

La vacuna antigripal adyuvantada con MF59, de mayor inmunogenicidad que las vacunas trivalentes clásicas, está licenciada en pocos sitios del mundo. No está aprobada aún para su utilización en Argentina.¹⁹⁻²¹

TABLA 4. Casos fallecidos notificados según el diagnóstico de influenza por provincia de residencia. De la semana epidemiológica 1 a la 50 de 2017. Argentina. N = 105

Provincia de residencia	Casos fallecidos confirmados para influenza	Influenza A	Influenza A sin subtipificar	Influenza A H1N1 pdm	Influenza A H3	Influenza B	Tasa de notificación de fallecidos con influenza/100 000 hab
Bs. As.	29	27	9	0	18	2	0,17
CABA	32	30	7	0	23	2	1,04
Córdoba	4	4	0	0	4	0	0,11
Entre Ríos	2	2	0	0	2	0	0,15
Santa Fe	11	11	1	0	10	0	0,32
REGIÓN CENTRO	78	74	17	0	57	4	0,27
Chaco	0	0	0	0	0	0	0,00
Corrientes	0	0	0	0	0	0	0,00
Formosa	0	0	0	0	0	0	0,00
Misiones	2	2	2	0	0	0	0,16
REGIÓN NEA	2	2	2	0	0	0	0,05
Catamarca	0	0	0	0	0	0	0,00
Jujuy	0	0	0	0	0	0	0,00
La Rioja	0	0	0	0	0	0	0,00
Salta	4	4	2	0	2	0	0,42
Sgo. del Estero	2	2	2	0	0	0	0,12
Tucumán	1	1	1	0	0	0	0,02
REGIÓN NOA	7	7	5	0	2	0	0,14
Mendoza	2	2	0	0	2	0	0,10
San Juan	0	0	0	0	0	0	0,00
San Luis	1	1	0	0	1	0	0,20
REGIÓN CUYO	3	3	0	0	3	0	0,08
Chubut	1	1	0	0	1	0	0,17
La Pampa	1	1	0	0	1	0	0,29
Neuquén	2	2	2	0	0	0	0,30
Río Negro	10	10	4	0	6	0	1,39
Santa Cruz	1	1	1	0	0	0	0,30
T. del Fuego	0	0	0	0	0	0	0,00
REGIÓN SUR	15	15	7	0	8	0	0,53
Total de país	105	96%	30%	0%	67%	4%	0,24

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; GBA: Bran Buenos Aires; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste argentino. pdm: virus pandémico.

Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, C2, Unidad Centinela de IRAG (UCIRAG), Ministerio de Salud, República Argentina.

La vacuna antigripal cuadrivalente incrementa la cobertura de esta vacuna frente a la posibilidad de la circulación conjunta en la comunidad de dos cepas distintas del virus de influenza B. Además, el incremento de una segunda cepa de B, que representa, históricamente, alrededor del 15-20 % de las cepas circulantes en Argentina, daría un crecimiento marginal en la eficacia y, de forma eventual, efectividad de la vacuna. Desde el punto de vista individual, esto puede considerarse. Desde el punto de vista de salud pública, debe analizarse el aspecto costo-efectividad dado su mayor costo.²² Todavía no se dispone de ella en Argentina al momento de la elaboración de este documento.

Las vacunas de virus vivos, de aplicación intranasal, ampliamente utilizadas en otros países, tales como Canadá y Gran Bretaña, tienen eficacia similar a las vacunas inactivadas. No pueden utilizarse en niños menores de 2 años. No están disponibles en Argentina.^{23,24}

6. Manipulación y almacenamiento

La vacuna antigripal no debe exponerse a la luz solar. Se debe mantener a temperatura entre 2 °C y 8 °C. Permanece activa durante 12 meses desde la fecha de expedición del laboratorio productor.

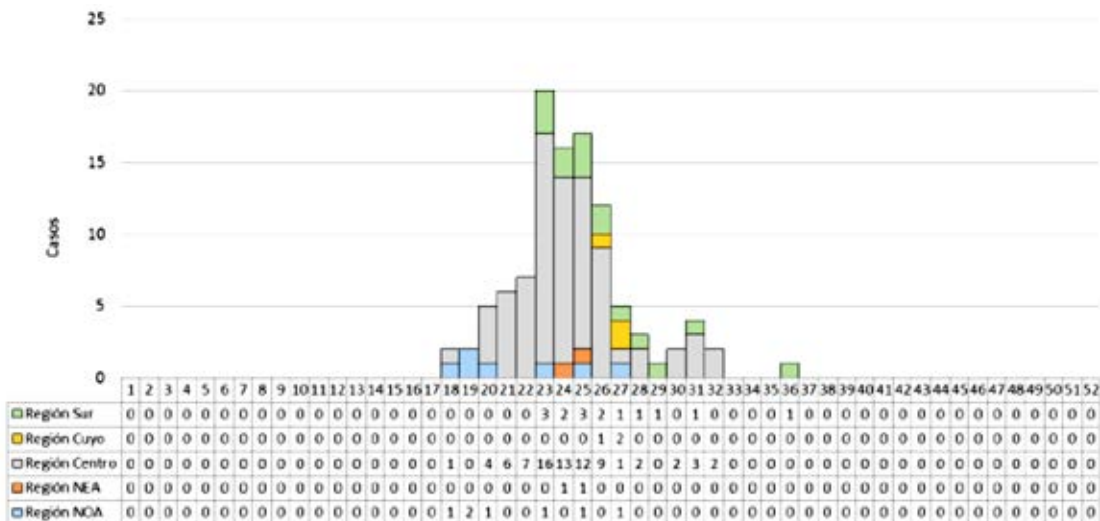
Se debe evitar que la vacuna se congele, por lo que, antes de preparar la conservadora, hay que

Tabla 5. Casos fallecidos notificados con diagnóstico de influenza según la presencia de factores de riesgo y antecedente de vacunación antiviral. Argentina. De la semana epidemiológica 1 a la 50 de 2017. N = 105

Presencia de factores de riesgo*	Antecedente de vacunación antigripal			Total
	SÍ	NO	Sin datos	
SÍ	16	57	24	97
NO	0	3	0	3
Sin datos	0	1	4	5
Total	16	61	28	105

Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, C2, UCIRAG, Ministerio de Salud, República Argentina.

Figura 4. Casos fallecidos con diagnóstico de influenza por semana epidemiológica y región. De la 1 a la 50 de 2017. Argentina. N = 105



NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste Argentino.

Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, C2, UCIRAG, Ministerio de Salud, República Argentina.

realizar el acondicionamiento de los paquetes fríos (no deben tener escarcha por encima). Se debe verificar esto antes de armar la conservadora o termo. Hay que considerar que los paquetes fríos pueden exponer las vacunas a temperaturas inferiores a 2 °C, lo cual no es adecuado. Se debe mantener el termo a la sombra y en el lugar más fresco posible. Al terminar la jornada, se debe vaciar, lavar y secar el termo. El frasco multidosis debe descartarse a las 6 h de su apertura.

La vacuna debe alcanzar la temperatura ambiente antes de usarla y debe agitarse antes de su aplicación; la apariencia es la de un líquido transparente. Si se observaran partículas o decoloración antes de la administración, no se debe usar el contenido.²⁵

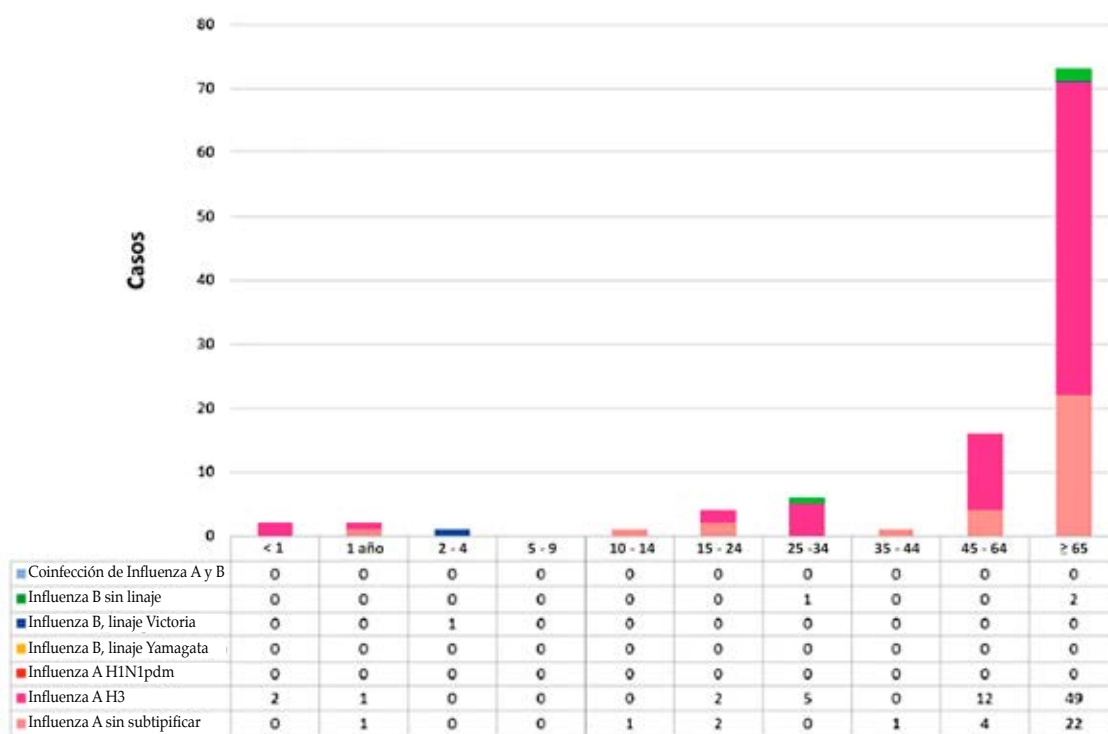
7. Seguridad y eficacia clínica

Las vacunas utilizadas son seguras y eficaces; sin embargo, pueden presentarse eventos adversos después de la administración, los cuales son, generalmente, leves. Los beneficios de la inmunización son mayores que los posibles riesgos. Durante el año 2015, sobre un total de

5225026 dosis aplicadas de vacuna antigripal, se notificaron 92 eventos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización (ESAVI) (tasa de notificación de 1,76 eventos cada 100 000 dosis aplicadas). El 79 % de los eventos relacionados con la vacuna antigripal fueron de leves a moderados; el 21 % restante (n = 12) se clasificaron como graves (tasa de ESAVI grave de 0,23 por cada 100 000 dosis aplicadas). Los pacientes con eventos graves requirieron hospitalización y todos se recuperaron *ad integrum*. El análisis de los eventos demostró un perfil adecuado de seguridad de la vacunación antigripal. Los eventos graves se encontraron dentro de la frecuencia esperada para la población general (Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas del Ministerio de Salud, Co. Na. Se. Va., MSAL, 2016).

La eficacia de la vacuna depende de la edad y del estado inmunitario de la persona. La seroprotección se obtiene, generalmente, en 2-3 semanas. Con las vacunas inactivadas en pediatría, la eficacia varía entre el 50 % y el 60 %. La nueva vacuna adyuvantada con MF59, recientemente aprobada para niños en algunos

FIGURA 5. Casos fallecidos con diagnóstico de influenza por grupo de edad de la semana epidemiológica 1 a la 50 de 2017. Argentina. N = 105



pdm: virus pandémico.

Fuente: elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud, de la Dirección de Epidemiología sobre la base de información proveniente del SNVS, SIVILA, C2, UCIRAG, Ministerio de Salud, República Argentina.

países, tales como Canadá y Australia, tiene una inmunogenicidad significativamente mayor.²⁶

La duración de la inmunidad después de la vacunación a las cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas con las contenidas en la vacuna varía, pero, por lo general, es de 6 a 12 meses.

Hay datos que indican que la vacunación de los niños y los adolescentes, de las comunidades cerradas, puede conferir protección no solo a los vacunados, sino que genera también la protección indirecta de los miembros del hogar no vacunados y de la comunidad (protección de rebaño).¹³

8. Riesgos y reacciones adversas

Como todos los medicamentos, puede tener

efectos indeseables. Los aquí indicados han sido observados durante estudios clínicos con diferente frecuencia (Tabla 6).

Reacciones adversas poscomercialización

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización son, junto con las reacciones que también se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes: alteraciones de la sangre y del sistema linfático, trombocitopenia (algunos casos, muy raros, fueron graves, con recuento plaquetario inferior a 5000 por mm³), linfadenopatía, alteraciones generales y del estado

Tabla 6. Efectos adversos de la vacuna antigripal y su frecuencia

Efecto adverso	Característica	Frecuencia
Alteraciones del sistema nervioso central	Cefaleas*	Frecuentes
Alteraciones dérmicas y del tejido subcutáneo	Sudoración*	Frecuentes
Alteraciones músculo-esqueléticas y del tejido conectivo	Dolor muscular (mialgia) y dolor de las articulaciones (artralgia)*	Frecuentes
Alteraciones generales y estado local en el lugar de administración	Fiebre, malestar, escalofríos, fatiga	Frecuentes
Reacciones locales	Enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis (moretones), induración*	Frecuentes

* Estas reacciones, habitualmente, desaparecen tras 1-2 días sin necesidad de tratamiento.

Referencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), que incluyen informes aislados.

Tabla 7. Eventos supuestamente atribuibles a la vacuna antigripal, Argentina, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015**
Dosis aplicada	4 936 090	4 442 724	5 505 674	4 463 457	5 225 026
Tasa de ESAVI notificados	72	44	101	91	92
Tasa de notificación	1,46	0,99	1,83	2,04	1,74
ESAVI relacionados con vacunación o inmunización*	54	35	67	49	58
Tasa de ESAVI relacionados con vacunación o inmunización	1,03	0,78	1,22	1,10	1,11
ESAVI relacionado grave	7	7	6	6	12
Tasa de ESAVI grave*	0,14	0,15	0,10	0,13	0,23
Total de ESAVI notificados en embarazadas	0	1 (leve)	4 (leves)	5 (errores programáticos)	1 (en estudio)
Tasa en embarazadas*	0	0,27	1,05	1,42	0,27

* Tasas calculadas por cada 100 000 dosis aplicadas. ** 2015 Datos preliminares al 14/1/16.

Fuente: Ministerio de Salud, República Argentina.

del sitio de administración, como reacción similar a la celulitis en el sitio de inyección, alteraciones del sistema inmune, reacciones alérgicas, que, raramente, desencadenan *shock* o angioedema.

Se ha observado, en raros casos, neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos, como encefalomiелitis, neuritis y SGB, alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo.

Los efectos adversos notificados en Argentina, en los últimos años, se señalan en la *Tabla 7*. Se debe considerar que la notificación es siempre inferior a la producción del hecho, pero esto se repite de manera constante año a año.¹⁵

9. Vía, dosis e intervalos

La vía, las dosis y los intervalos se representan en la *Tabla 8*.

La vacuna debe inyectarse, en los mayores de 1 año de vida, preferentemente, a nivel del músculo deltoides y, en los niños menores de 12 meses, en la zona anterolateral del muslo.

En los pacientes con trombocitopenia o alteraciones de la coagulación, es oportuno suministrar la vacuna por vía subcutánea.¹⁵

10. Indicaciones

Profilaxis de la gripe, particularmente en sujetos que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas.

La vacuna se puede suministrar a cualquier persona con criterio de protección individual; sin embargo, es particularmente recomendada para los siguientes grupos de riesgo.¹⁵

Grupo 1: enfermedades respiratorias.

a) Enfermedad respiratoria crónica (hernia

diafragmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica –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 oncohematológicas). a) Infección por VIH. b) Utilización de medicación inmunosupresora o corticoides en altas dosis (mayor de 2 mg/kg/día de metilprednisona o más de 20 mg/día o su equivalente por más de 14 días). c) Inmunodeficiencia congénita. d) Asplenia funcional o anatómica (incluida la anemia drepanocítica). e) Desnutrición grave.

Grupo 4: pacientes oncohematológicos y trasplantados. a) Tumor de órgano sólido en tratamiento. b) Enfermedad oncohematológica, hasta seis meses después de la remisión completa. c) Trasplantados de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos.

Grupo 5: otros. a) Obesos con índice de masa corporal (IMC) mayor de 40. b) Diabéticos. c) Personas con insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar a diálisis en los siguientes seis meses. d) Retraso madurativo grave en los 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 los menores de 18 años. g) Convivientes con enfermos oncohematológicos. h) Convivientes

Tabla 8. Esquema de vacunación antigripal de 2018

Grupo de edad	Dosis	N.º de dosis	Vía
6-24 meses	0,25 ml	1 o 2*	IM o SC profunda
25-35 meses con factores de riesgo	0,25 ml	1 o 2*	IM o SC profunda
36 meses - 8 años (inclusive) con factores de riesgo	0,5 ml	1 o 2*	IM o SC profunda
9-64 años (inclusive) con factores de riesgo	0,5 ml	1	IM o SC profunda
Mayores de 65 años	0,5 ml	1	IM o SC profunda

IM: intramuscular. SC: subcutánea.

* Los niños menores de 9 años deberán recibir dos dosis de vacuna antigripal, con la excepción de los que hubieran recibido, al menos dos dosis de vacuna antiaripal, en los cuales sería suficiente solo UNA DOSIS.

Fuente: Ministerio de Salud, República Argentina.

con prematuros menores de 1500 g.

Las acciones recomendadas para la vacunación antigripal se señalan en la *Tabla 9*.

Si bien la indicación de vacunas por parte del Calendario Nacional en pediatría, en los niños previamente sanos, acota la aplicación gratuita a los niños de 6 a 24 meses de vida, el pediatra puede, con criterio individual, indicar la vacuna a los niños mayores de 2 años si, por razones de disminución de transmisibilidad familiar de la enfermedad, así lo aconsejara.

Las edades de indicación de la vacuna pueden ir modificándose según las recomendaciones nacionales o internacionales vigentes o de instituciones científicas.^{16,17,27-30}

Otro tema que hay que tener en cuenta es que el porcentaje real de la población y de la población de mayor riesgo recibe la vacuna según indicaciones.^{31,32}

11. Advertencias

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

Como para todas las vacunas, es posible que la vacunación no proteja al 100 % de los sujetos susceptibles.

No se debe suministrar la vacuna por la vía endovenosa.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, que incluyen reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (véase la sección de reacciones adversas).

12. Precauciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes y a los residuos (por ejemplo, huevo o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o antecedente de reacción anafiláctica en una vacunación previa contra la influenza.

La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias, como sulfato de kanamicina y neomicina, formaldehído, sulfato de bario, bromuro de cetiltrimetilamonio (*Cetyl Trimethyl Ammonium Bromide; CTAB*, por sus siglas en inglés) y polisorbato 80.

Deberá posponerse la vacunación en personas con enfermedad febril o infección aguda.

Antes de suministrar cualquier vacuna, es necesario adoptar todas las precauciones útiles para prevenir reacciones secundarias y, en particular, se debe recoger información precisa sobre la historia del paciente con relación a eventuales reacciones de hipersensibilidad a esta u otras vacunas, información sobre el estado de salud reciente y sobre las inmunizaciones

Tabla 9. Acciones recomendadas para la vacunación antigripal

Población	Acciones
Personal de salud	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal.
Embarazadas	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal en cualquier momento de la gestación.*
Puérperas hasta el egreso de la maternidad (máximo de 10 días)	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal, si no han sido vacunadas durante el embarazo.
Niños de 6 a 24 meses inclusive	Aplicar dos dosis de 0,25 ml de vacuna antigripal. Los menores de 24 meses que hubieran recibido dos dosis de vacuna antigripal con anterioridad deberán recibir solo una dosis.
Niños mayores de 25 a 35 meses, inclusive con factores de riesgo	Aplicar dos dosis de 0,25 ml de vacuna antigripal. Los niños de entre 25 y 35 meses que hubieran recibido dos dosis de vacuna antigripal con anterioridad deberán recibir solo una dosis.
Niños mayores de 36 meses a 8 años inclusive, con factores de riesgo	Aplicar dos dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal. Los niños de entre 36 meses y 8 años inclusive que hubieran recibido dos dosis de vacuna antigripal con anterioridad deberán recibir solo una dosis.
Niños y adultos de 9 a 64 años inclusive con factores de riesgo	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal.
Adultos de 65 años de edad o mayores	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal.* Siempre y cuando el embarazo ocurra durante la temporada de otoño e invierno.

Fuente: Ministerio de Salud, República Argentina.

precedentes. Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada deben estar siempre disponibles en caso de alguna reacción anafiláctica luego de la administración de la vacuna.¹⁵

13. Administración simultánea con otras vacunas

Puede administrarse junto con otras vacunas. La vacunación se deberá llevar a cabo en diferentes extremidades del cuerpo. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

La respuesta a la vacuna puede ser menor que la esperada en pacientes sometidos a terapia con agentes inmunosupresores.

14. Posibilidad de intercambio

Las vacunas antigripales de igual composición pueden ser intercambiadas cuando se requieran dos dosis.

REFERENCIAS

- Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud. Actualización Regional Influenza y otros virus respiratorios. Reporte de Influenza SE 5. Febrero, 2018. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: www.paho.org/reportesinfluenza.
- Organización Mundial de la Salud. Gripe (estacional). [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Davlin S, Blanton L, Kniss K, Mustaquim D, et al. Influenza Activity - United States, 2015-2016 season and composition of the 2016-2017 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(22):567-75.
- Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378(9807):1917-30.
- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):31-40.
- Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among school children during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(10):986-91.
- World Health Organization. Influenza Update N° 260. April 4th, based on data up to March 20, 2016. [Consulta: 4 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2016_04_04_surveillance_update_260.pdf.
- World Health Organization. Influenza Update N° 308. 05 February 2018, based on data up to 21 January, 2018. [Consulta: 4 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2018_02_05_surveillance_update_308.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. Reunión de la OMS de los Centros Nacionales de referencia. Ginebra, Suiza. 17-19 de julio 2017. Consulta Regional Formal sobre el Reglamento Sanitario Internacional. [Consulta: 13 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/disasters/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=meetings-3&alias=2524-informe-consulta-formaal-regional-sobre-reglamento-sanitario-internacional-rsi-sao-paulo-brasil-17-19-julio-2017-524&Itemid=1179&lang=en
- European Centre for Control of Infectious Diseases. Seasonal influenza - Annual Epidemiological Report for 2016-17 season [Consulta 13 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2016-17-season>.
- Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, et al. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012; 12:968.
- Cromer D, Van Hoek AJ, Jit M, Edmunds W, et al. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect*. 2014; 68(4):363-71.
- PAHO interactive data Influenza y OVR análisis acumulado por país. PAHO FluNet: [Consulta 13 de octubre de 2018]. Disponible en: http://ais.paho.org/phis/viz/ed_flu.asp
- Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud. Actualización regional: Influenza y otros virus respiratorios. Reporte de Influenza SE 52, 11 de enero de 2018. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: www.paho.org/reportesinfluenza.
- Pan American Health Organization/World Health Organization. Influenza vaccine coverage in countries and territories of the Americas, 2015-2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016. Updated May 2016. [Consulta: 28 de julio de 2016]. Disponible en: <http://ais.paho.org/imm/influenzacoveragemap.asp>.
- SARInet. La red de las infecciones respiratorias agudas graves en las Américas. OPS. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.sarinet.org/>.
- Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud. Actualización regional: Influenza y otros virus respiratorios. Reporte de Influenza SE 3, 31 de enero de 2018. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: www.paho.org/reportesinfluenza.
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. 2016; 323(SE33). [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N322-SE32.pdf>.
- Nolan T, Bravo L, Ceballos A, Mitha E, et al. Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59 - adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine*. 2014; 32(46):6146-56.
- O'Hagan DT, Ott GS, Van Nest G, Rappuoli R, et al. The history of MF59® adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013; 12(1):13-30.
- Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011; 365(15):1406-16.
- Innis BL. Immunogenicity and Safety of GSK's FluLaval™ Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children 6-35 Months of Age. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/03/5b9919da1c218175bd113030a9c984e86a1e7f0d.pdf>.
- Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illness with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (LAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005; 23(13):1540-8.
- Pebody RG, Green HK, Andrews N, Boddington N, et al. Uptake and impact of vaccination school age children against influenza during a season with circulation of drifted Influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill*.

- 2015; 20(39):30029.
25. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación antigripal Lineamientos técnicos y Manual del vacunador 2016. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000790cnt-lineamientos-gripe-2016.pdf>.
 26. Moore DL, Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. Vaccine Recommendation for children and youth for the 2015/2016 influenza season. *Paediatr Child Health*. 2015; 20(7):389-91.
 27. Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT. Disposición N.º 1239. Buenos Aires: 12 de febrero de 2016. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1239-16.pdf
 28. Falleiros Arlant L, Ferro Bricks L. Hacia un mejor control de la influenza mediante la vacunación. *Rev Chil Infectol*. 2015; 32(2):198-204.
 29. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017 southern hemisphere influenza season. Septiembre 26, 2016. [Consulta: 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201609_recommendation.pdf?ua=1
 30. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2015-2016. *Pediatrics*. 2015; 136(4):792-808.
 31. Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, Kelly H, et al. Influenza Vaccine Effectiveness and Uptake in Children at Risk of Severe Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(3):309-15.
 32. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu): Parents, Children, the flu, and the flu vaccine. Frequently Asked Flu Questions 2017-2018. [Consulta: 5 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2017-2018.htm>

8. DENGUE

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

Es la infección viral transmitida por vector más ampliamente diseminada en el mundo, que representa un grave problema de salud pública con alto impacto económico y social. La infección es causada por el virus del dengue, del cual se conocen 4 serotipos (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). El vector más importante en las Américas es el mosquito *Aedes aegypti*. No existe, al momento, un tratamiento antiviral específico, y el abordaje diagnóstico y terapéutico representa un desafío en salud pública.¹

Aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, el comienzo de las actividades para registrar todos los casos de dengue explica, en parte, el pronunciado aumento del número de casos notificados en los últimos años. Otra característica de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular, la hiperendemicidad de los múltiples serotipos del virus del dengue en muchos países y la alarmante repercusión en la salud humana y en la economía nacional y mundial.²

La distribución etaria de los casos de dengue varía en los países de la región, si bien cerca del 70 % de la carga se encuentra en los adolescentes y en los adultos jóvenes.²

2. Epidemiología a nivel mundial

En las últimas décadas, ha aumentado la incidencia de dengue en el mundo. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo creíble del 95 %: de 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (de 67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente, cualquiera sea la gravedad de la enfermedad. En otro estudio sobre la prevalencia del dengue, se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue.³

La OMS estima que se presentan, anualmente, 3,2 millones de casos de dengue grave, que generan, al menos, medio millón de hospitalizaciones. Se estima que entre 13 000 y 20 000 personas mueren cada año por dengue, de las cuales, al menos, 6 000 son niños.⁴

Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Sin embargo,

ahora la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Europa ya se enfrenta con la posibilidad de brotes de dengue, y la transmisión local de la enfermedad se notificó, por vez primera, en Francia y Croacia en el año 2010. En 2012, un brote de dengue en el archipiélago de Madeira (Portugal) ocasionó más 2000 casos, y se registraron casos importados en otros 10 países europeos.

En 2013, ha habido casos en Florida (EE. UU.) y en la provincia de Yunnan (China). Además, el dengue sigue afectando a varios países de América Central, especialmente Costa Rica, Honduras y México.

En Asia, se ha notificado un aumento del número de casos al cabo de varios años en Singapur y también se han informado casos en Laos. Las tendencias observadas en 2014 indican un aumento del número de casos en China, Fiyi, las islas Cook, Malasia y Vanuatu. Se ha detectado el DEN 3 circulando nuevamente en los países insulares del Pacífico tras un período de 10 años. El dengue se ha notificado también en Japón tras un lapso de más de 70 años. Se han seguido registrando casos en estados insulares del Pacífico: Fiyi, Tonga y Polinesia francesa.

En la región del Pacífico Occidental, se reportaron más de 375 000 casos. En la región de África, Burkina Faso, se notificó un brote localizado con 1700 casos probables.

Hasta la SE 11 de 2017, la región de las Américas había informado 50 172 casos, cifra inferior a la registrada en el mismo período en años anteriores (según datos de la OMS).³

3. Epidemiología en América Latina

En 2013, se notificaron 2,35 millones de casos tan solo en la región de las Américas; 37 687 de ellos fueron de dengue grave.

En **Brasil**, se comunicaron, hasta la SE 51 de 2016, 1 496 282 casos probables en todo el país, cifra inferior en un 11 % a la registrada en 2015 hasta la misma SE (1 677 013). Se confirmaron 629 fallecidos por dengue, lo que representó una reducción del 36 % con respecto al mismo período en 2015 (984 óbitos). En Brasil, se realizó

el aislamiento virológico de los 4 subtipos de dengue (DEN 1, 2, 3, 4).

En **Bolivia** (SE 36/2016), se notificaron 3552 casos confirmados (DEN 1 y 4) y, en **Paraguay** (SE 52/2016), 2556 casos notificados de DEN 1, 4 y 3.

En **Uruguay**, en la SE 6, se confirmó el primer caso autóctono de dengue; a la semana 51 de 2016, se han notificado 60 casos (serotipo 1). **Chile** no ha notificado casos (Tabla 1).^{3,4}

Hasta la SE 11 de 2017, la región de las Américas había reportado 50 172 casos, cifra inferior a la registrada en el mismo período en

años anteriores. Además de que el número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, se están produciendo brotes epidémicos de carácter explosivo.¹

4. Epidemiología en Argentina (Figura 1)

El **dengue** es la principal arbovirosis de Argentina. Se cuenta con un registro de epidemias desde 1916. En 1997, 50 años después de la erradicación del *A. aegypti* de las Américas (año 1947), se evidenció la reintroducción del virus del dengue en Salta. La extensión de los brotes que se sucedieron a través de los años no

TABLA 1. Número de casos reportados de dengue y dengue grave en las Américas, semana epidemiológica 15 (20 de abril, 2017)

Subregiones	Dengue*	Tasa de incidencia x 100 000 habitantes	Dengue grave**	Muertes	Tasa de letalidad
Norteamérica, Centroamérica y México	23 021	4,6	237	12	0,05
Andina	29 557	21,3	177	47	0,16
Cono Sur	80 633	29,4	21	6	0,01
Caribe hispano	6 316	24,7	6	0	0,00
Caribe inglés y francés	371	1,9	2	0	0,00
TOTAL	139 898	14,6	443	65	0,05

* Suma de dengue + dengue grave.

** Incluye síndrome de choque por dengue y/o todas las formas de dengue grave

Fuente: Epidemiological Week/EW 15, 20 de abril, 2017, OPS, OMS.

FIGURA 1. Casos de dengue circulante por año en Argentina, 1998-2016 (SE 19)



SE: semana epidemiológica.

Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia N.º 310SE202016. Pág. 10 de 132.



fue homogénea ni espacial ni temporalmente. Un estudio de Giovacchini y col. muestra los brotes registrados en nuestro país a través del tiempo (Tabla 2).

En 2016, se registró un período epidémico de dengue, que comenzó en la SE 44 de 2015 y se extendió hasta la SE 26 de 2016, que afectó a 15 jurisdicciones del país. El total de casos autóctonos registrados durante ese período fue de 41 207 casos confirmados o probables (por nexos epidemiológico o laboratorio). El DEN 1 correspondió al 98 % de los casos en los que se pudo identificar el serotipo y el DEN 4, con menor intensidad. En ese período, se produjeron 10 fallecimientos. Luego de ese período epidémico de 2016 (desde la SE 27) y hasta fin del año 2016, se registraron 4 casos confirmados autóctonos. En la SE 14 de 2017, se identificó la circulación autóctona de DEN 1 en las provincias de Formosa, Santa Fe y Buenos Aires. Además, se encuentran en investigación conglomerados de casos en Corrientes y en Chaco.

Buenos Aires: En la SE 14, se confirmó la

circulación de DEN 1 en un área ubicada entre San Francisco Solano, partido de Quilmes, y la localidad adyacente de Florencio Varela, partido de Florencio Varela. Hasta la SE 15, son 27 los casos positivos notificados al SNVS, cuyas fechas de inicio de síntomas (FIS) se encuentran entre el 4 de marzo (SE 9) y el 8 de abril (SE 13). Están en investigación otros 5 casos. La FIS del primero de los casos (probable) fue el 14 de febrero (SE 7) y la del último caso notificado a la fecha fue el 12 de abril (SE 15), con la confirmación de DEN 1. Además, fueron reportados, en Buenos Aires, otros 11 casos confirmados –6 confirmados de DEN 1 y 5 sin serotipo– en Almirante Brown (1), Florencio Varela (1), Ituzaingó (1), La Matanza (2), Quilmes (2), Tres de Febrero (2) y Vicente López (1), y 51 casos probables sin antecedente de viaje que se encontraban bajo investigación en distintos lugares de la provincia.

Santa Fe: En la SE 11, se confirmó la circulación de DEN 1 en la ciudad de Rosario. Hasta la SE 16, se registraron, en esa localidad, 81 casos autóctonos entre confirmados y probables, con FIS entre las

TABLA 2. Características epidemiológicas de los brotes epidémicos de dengue registrados en Argentina entre 1916 y 2017

Año	Jurisdicciones afectadas	Casos	Graves y fallecidos	Serotipo
1916	Corrientes, Entre Ríos	El 50 % de la población		
1926	Mesopotamia y Rosario			
1997	Salta			
1998	Salta	330		DEN 2
1999	Salta			DEN 2
2000	Salta, Formosa, Misiones	445		DEN 1
2002-2003	Salta			DEN 1, DEN 2, DEN 3
2004	Salta, Jujuy, Formosa	1491		DEN 3
2006-2008	Salta, Misiones, Formosa, Corrientes			DEN 2, DEN 3
2009	Salta, Jujuy, Catamarca, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja, Formosa, Corrientes, Chaco, Misiones, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y CABA	26 923	3 dengues hemorrágicos, 5 fallecidos (letalidad: 1,85 casos por 10 000 casos autóctonos confirmados)	DEN 1
2009-2010	Misiones, Chaco, Jujuy, Santiago del Estero, Santa Fe, Buenos Aires, Salta	1338		DEN 2, DEN 4
2011	Misiones, Santa Fe, Salta, Chaco	332		DEN 1
2012	Salta, CABA	275		DEN 1, DEN 2, DEN 3
2013	Salta, Córdoba, Corrientes, Buenos Aires, Chaco, Formosa, Misiones	2922		DEN 1, DEN 2, DEN 4
2014	Salta, Córdoba	463		DEN 1, DEN 4
2015	Córdoba, CABA			DEN 4
2015-2016	Salta, Jujuy, Catamarca, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja, Formosa, Corrientes, Chaco, Misiones, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y CABA	41 207	10 fallecidos	DEN 1 (el 99 %), DEN 4
2017*	Formosa, Santa Fe, Buenos Aires, Chaco, Corrientes	254		DEN 1

* Hasta la SE 26.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

SE 6 y 15. Además, se notificó 1 caso probable en Gdor. Gálvez, correspondiente a la SE 14.

Formosa: En la SE 6, se confirmó, en la ciudad de Formosa, la circulación viral autóctona de DEN 1. En total, se notificaron por laboratorio 17 casos, el último de los cuales fue informado el 14 de febrero. Luego de ese momento y hasta la SE 15, se notificaron solo casos sospechosos.

Corrientes: En la ciudad de Corrientes, se encuentran en investigación 4 casos relacionados sin antecedente de viaje con FIS en la SE 12, en uno de los cuales se confirmó DEN 1.

Chaco: En la localidad de Santa Sylvina, en el sudoeste de la provincia del Chaco, se registraron 10 casos probables de dengue (3 casos confirmados de DEN 1 y 7 probables). Comenzaron con síntomas entre el 25 de marzo (SE 12) y el 18 de abril (SE 16). Además, se detectaron otros 12 casos probables en distintas localidades: Resistencia, Castelli, Campo Largo, Presidencia Roque Sáenz Peña, Villa Ángela (Tabla 3).^{3,5,6}

Hasta octubre de 2017, el número de casos confirmados por laboratorio, que incluían dengue grave y hemorrágico, ascendía solo a 253 y los serotipos predominantes eran el 1 y el 3.⁷ Debido a estos registros del comportamiento de la enfermedad, Argentina no se considera país endémico de dengue.

5. Composición de la vacuna

Nuevas técnicas moleculares de vacunas contra el dengue, como la adaptación en cultivos celulares, la quimerización, mutagenesis, recombinación de subunidades e inactivación, han mejorado las perspectivas de controlar esta enfermedad.

Existen 5 vacunas actualmente en desarrollo: tetravalente quimérica de Sanofi Pasteur (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*), tetravalente quimérica de Takeda (*Live attenuated – chimera DENV-2 + DENV 1, 3, 4*), Butantan-

TABLA 3. Notificaciones de dengue por provincia de residencia. De la semana epidemiológica 1 a la 26 de 2016, Argentina

PROVINCIA	Casos autóctonos confirmados	Casos importados confirmados
Buenos Aires	3658	441
CABA	4771	292
Córdoba	683	108
Entre Ríos	166	18
Santa Fe	1448	129
TOTAL DEL CENTRO	10726	988
Chaco	2378	81
Corrientes	387	44
Formosa	1629	10
Misiones	21483	39
TOTAL DEL NEA	25877	174
Catamarca	6	8
Jujuy	865	29
Salta	1432	34
Sgo. del Estero	290	15
Tucumán	59	9
TOTAL DEL NOA	2652	95
La Rioja	5	1
San Luis	0	7
Mendoza	0	10
San Juan	0	3
TOTAL DE CUYO	5	21
Chubut	0	4
La Pampa	0	1
Río Negro	0	0
Santa Cruz	0	2
Neuquén	0	5
Tierra del Fuego	0	0
TOTAL DEL SUR	0	12

Fuente: adaptado de la tabla 3. Notificaciones de dengue según la clasificación por provincia de residencia. SE 27 de 2016. Boletín Integrado de Vigilancia N.º 27, 2016, Argentina. Pág. 11 de 129.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; NOA: Noroeste Argentino; NEA: Noreste Argentino.

NIH (*DENV attenuated -mutations + DENV/DENV chimera*), vacuna GlaxoSmithkline-WRAIR (*Cell culture derived, inactivated*) y MERCK (*Hawaii Biotech*).

A la fecha, solo la vacuna Sanofi Pasteur (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*) ha completado las fases de investigación clínica necesarias para su comercialización.⁸

La información sobre la eficacia y la seguridad de esta vacuna se sostiene sobre la base de 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III, de acuerdo con los criterios de diseño de la OMS. Dichos estudios pivotaes fueron desarrollados en Tailandia (CYD23), cinco países de Asia (CYD14) y cinco de América Latina (CYD15). Además, una vez finalizados los estudios de fase III, se realizó un metaanálisis de los ensayos anteriores. Todos estos estudios presentaron resultados globales y estratificados sobre la base del punto final primario de eficacia (dengue virológicamente confirmado que ocurría en los 28 días posteriores a la dosis 3) y puntos

finales secundarios, como eficacia de la vacuna contra dengue grave, hospitalizaciones, serotipos y exposición previa a dengue salvaje. En todos los casos, se evaluó, además, la seguridad de la vacuna.⁹⁻¹² En la *Tabla 4*, se describen los resultados asociados al punto final primario en los diferentes estudios y, en la *Tabla 5*, los resultados de acuerdo con la edad de los sujetos incorporados en los diferentes ensayos clínicos.

Ninguna de estas vacunas ha sido aprobada aún por la FDA. En nuestro país, en noviembre de 2016, la ANMAT comunicó su inscripción en el registro de especialidades medicinales, que sería efectivo por un año bajo condiciones especiales y renovables, según la disponibilidad de los datos emanados de la vigilancia farmacológica del producto posterior a la liberación para su uso, solo para los individuos de entre 12 y 45 años. Ha sido licenciada (hasta octubre de 2016) en México, Brasil, El Salvador, Filipinas, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia y Singapur.

TABLA 4. Resultados asociados al punto final primario en los diferentes estudios clínicos

Estudio	CYD23		CYD14		CYD15	
	Porcentaje	IC 95 %	Porcentaje	IC 95 %	Porcentaje	IC 95 %
General	30,2	(de -13,4 a 56,6)	56,5	(de 43,8 a 66,4)	60,8	(de 52,0 a 68,0)
1	55,6	(de -21,6 a 84,0)	50,0	(de 24,6 a 66,8)	50,3	(de 29,1 a 65,2)
2	9,2	(de -75,0 a 51,3)	35,0	(de -9,2 a 61,0)	42,3	(de 14,0 a 61,1)
3	75,3	(de -375,0 a 99,6)	78,4	(de 52,9 a 90,8)	74,0	(de 61,9 a 82,4)
4	100	(de 24,8 a 100)	75,3	(de 54,5 a 87,0)	77,7	(de 60,2 a 88,0)

* > 28 días después de tres dosis (análisis por protocolo). Eficacia de la vacuna contra dengue virológicamente confirmado que ocurre en los 28 días posteriores a la dosis 3.

IC: intervalo de confianza; CYD: vacuna contra dengue Sanofi Pasteur.

TABLA 5. Resultados de acuerdo con la edad de los sujetos incorporados en los diferentes ensayos clínicos

Grupo de edad	EV (%) - IC 95 %
<i>Todas las edades (PP)*</i>	
N: CYD*** 293 casos / 19282 personas por año	59,2 (52,3-65,0)
N: Placebo 354 casos / 9611 personas por año	
<i>Todas las edades (ITT)**</i>	
N: CYD*** 563 casos / 20767 personas por año	60,3 (55,7-64,5)
N: Placebo 694 casos / 10364 personas por año	
<i>9-16 años (ITT)**</i>	
N: CYD*** 367 casos / 17230 personas por año	65,6 (60,7-69,9)
N: Placebo 521 casos / 8596 personas por año	
<i>< 9 años (ITT)**</i>	
N: CYD*** 196 casos / 3532 personas por año	44,6 (31,6-55,0)
N: Placebo 173 casos / 1768 personas por año	

* PP (análisis según el protocolo).

** ITT (análisis por intención de tratar).

*** CYD (vacuna contra dengue Sanofi Pasteur).

IC: intervalo de confianza; EV: eficacia de la vacuna.

Es una vacuna de virus vivo atenuado, tetravalente, quimérica, producida por ingeniería genética, que contiene los genes de envoltura de los 4 serotipos de dengue (que permiten el reconocimiento por anticuerpos neutralizantes), integrados en un clon de vacuna contra fiebre amarilla. Esta vacuna contiene una dosis de 5,0 log₁₀ dosis infecciosa de cultivo celular por serotipo y, como excipientes, aminoácidos esenciales (entre ellos, fenilalanina), aminoácidos no esenciales, clorhidrato de L-arginina, sacarosa, D-trehalosa dihidrato, D-sorbitol, trometamol, urea. Formulada como polvo y solvente (cloruro de sodio al 0,4 %) para suspensión.

Presentación

Monodosis:

- 1 vial monodosis con polvo + 1 jeringa prellenada de 0,5 ml de disolvente.
- 10 viales monodosis con polvo + 10 jeringas prellenadas de 0,5 ml de disolvente.
- 1 vial monodosis con polvo + 1 jeringa prellenada de 0,5 ml de disolvente (con 2 agujas separadas).
- 10 viales monodosis con polvo + 10 jeringas prellenadas de 0,5 ml de disolvente (con 20 agujas separadas).

Multidosis:

- 5 viales con polvo (5 dosis cada vial) + 5 viales de 2,5 ml de disolvente (5 dosis cada vial): los viales con la vacuna y el disolvente se suministran en el mismo estuche.
- 10 viales con polvo (5 dosis cada vial) + 10 viales de 2,5 ml de disolvente (5 dosis cada vial): los viales con la vacuna y el disolvente se suministran en estuches separados.

6. Manipulación y almacenamiento

Se almacena a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C; se reconstituye inmediatamente antes de la administración y se debe proteger de la luz. Si la vacuna reconstituida no se usa antes de las 6 horas, debe ser desechada.

7. Seguridad y eficacia clínica

Dengvaxia[®] fue ensayada en dos estudios aleatorizados de fase III, en más de 31 000 niños totales de entre 2 y 14 años de edad en 5 países de Asia y de entre 9 y 16 años de edad en 5 países de América Latina, donde el dengue era endémico. Se administraron 3 dosis a los 0, a los 6 y a los 12 meses. La eficacia y la seguridad fueron evaluadas durante 4 años de seguimiento.¹¹⁻¹³

El Grupo Asesor de Expertos de la OMS, en abril de 2016, revisó la evidencia de estos estudios y concluyó que la eficacia de la vacuna entre los 9 y los 16 años de edad, a partir de datos extraídos de ambos ensayos, fue del 65,6 % (IC 95 %: 60,7-69,9). El beneficio por subgrupos mostró que la eficacia de la vacuna varió por serotipos (el 50,3 % para el serotipo 1, el 42,3 % para el serotipo 2, el 74 % para el serotipo 3 y el 77,7 % para el serotipo 4), la edad (mayor protección en los niños mayores de 9 años), la gravedad de la enfermedad (mayor protección contra el dengue hospitalizado y el dengue grave) y el estado serológico en el momento de la vacunación (protección mayor en los participantes que ya habían estado expuestos al virus del dengue previamente, seropositivos). En aquellos niños vacunados por primera vez en las edades de 2-5 años en Asia, se observó un aumento del riesgo estadísticamente significativo de hospitalización por dengue, en el tercer año después de la primera dosis, aunque esto se disipó en los años posteriores. Hubo acuerdo en que, en las áreas de alta transmisión, la introducción de la vacunación de rutina en la adolescencia temprana podría reducir las hospitalizaciones por dengue en el 10-30 % durante el período de 30 años, lo que representaba un beneficio sustancial de salud pública. El modelo predijo que la vacuna sería menos beneficiosa en las poblaciones con transmisión baja, por la mayor proporción de individuos seronegativos, en las que la vacuna tenía un efecto menos protector. Debido a un mayor riesgo de hospitalización por dengue y dengue grave identificado en el grupo de edad de 2-5 años, sumado a la menor eficacia en los más pequeños, la vacuna no está recomendada para usar en los niños menores de 9 años de edad.^{14,15}

Por lo expuesto, se recomienda a los países considerar la introducción de la vacuna solo en escenarios geográficos (nacional o subnacional) con alta endemicidad, como se indica por la seroprevalencia de, aproximadamente, el 70 % o mayor en el grupo de edad objetivo para la vacunación u otros marcadores epidemiológicos adecuados. La vacuna no se recomienda cuando la seroprevalencia es inferior al 50 %.

La edad objetivo para la vacunación de rutina debe ser definida por cada país sobre la base de una evaluación de endemicidad del dengue y la viabilidad programática de aplicarla a determinadas edades. Para las áreas con alta endemicidad (por ejemplo, de seroprevalencia

a los 9 años de edad de, aproximadamente, el 90 % o más), la vacunación a los 9 años de edad maximizaría el impacto. En los lugares donde la seroprevalencia a los 9 años de edad está por debajo del 90 % (pero por encima del 50 %), la vacunación a los 11-14 años de edad sería más adecuada.^{14,15}

Argentina presenta lo siguiente:

- Circulación predominante y exclusiva de DEN 1 y DEN 4.
- Ausencia de reportes de casos de dengue grave a la fecha de esta actualización.
- Hasta el momento, no hay evidencia clara de transmisión sostenida durante todo el año en ningún lugar del país.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reafirmó la necesidad de contar con más datos sobre la seguridad y la eficacia. Mencionó la escasa eficacia contra DEN 1 y 2, predominantes en la región. Por lo expuesto, este organismo, a la fecha, no la recomienda para ser incorporada a los programas de inmunizaciones. La indicación que presentó estaba dirigida a personas de 9 a 60 años residentes de áreas endémicas.

A nivel local, la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn), en su reunión del 8 de noviembre de 2016, consideró lo siguiente:

- Sobre la base de la epidemiología global del dengue en Argentina, según datos disponibles a la fecha, una vacuna contra el dengue no era una herramienta preventiva para incorporar en el calendario de vacunación de la totalidad de las jurisdicciones del territorio nacional.
- El perfil epidemiológico del país se correspondía, a la fecha, con el de un país con brotes epidémicos e interrupción de la circulación en todas las áreas de transmisión, aunque se reconocía que era necesario obtener datos más oportunos de algunas jurisdicciones.
- Debido a la heterogeneidad de la distribución de la carga de enfermedad en Argentina, podría considerarse su uso en áreas definidas (subnacionales), siempre que la dinámica de la carga de enfermedad (incidencia, gravedad, letalidad u otros indicadores que las autoridades de salud consideraran válidos) lo justificara.
- En aquellos sitios donde se considerara llevar a cabo programas de vacunación, sobre la base de lo expresado antes, era necesario que, inicialmente, fueran acompañados del relevamiento local de datos que permitieran

caracterizar mejor la epidemia (antecedentes de enfermedad, muestras poblacionales para evaluar la seroprevalencia, etc.).

- La implementación de una vacuna contra el dengue debía formar parte de una estrategia integral de control de la enfermedad (y de ninguna manera reemplazarla), que contemplara otros aspectos fundamentales, como la vigilancia, el manejo del vector transmisor, la movilización y el compromiso, la educación para la salud y la optimización de la atención de los casos.^{16,17}

Recomendación del Grupo Asesor de Expertos de la OMS

La Introducción de la vacuna del dengue debe ser parte de una estrategia global de control de la enfermedad, junto con una estrategia de comunicación bien ejecutada, el control de vectores sostenido, la atención clínica basada en la evidencia y la vigilancia epidemiológica sólida.

Las decisiones sobre la introducción requieren una evaluación cuidadosa en el plano nacional, incluida la consideración de las prioridades locales, nacionales y subnacionales, de la epidemiología del dengue, el impacto previsto, el costo-efectividad con tasas específicas de cada país, los costos de hospitalización y el impacto económico.^{14,15}

La OMS había planteado la posibilidad de riesgo para las personas seronegativas en su documento de posición, en julio de 2016, pero, como este riesgo, en ese momento, no se había observado en los grupos de edad para los que se autorizaba la vacuna, emitió una recomendación condicional, en la que se enfatizaba el uso de la vacuna en poblaciones previamente infectadas con virus del dengue.¹⁴

A la fecha y de acuerdo con los nuevos resultados de aumento de hospitalizaciones en los pacientes seronegativos vacunados, la OMS ha recomendado, hasta que se interpreten los últimos resultados del aumento de hospitalizaciones, mejorar las medidas que reducen la exposición a la infección por dengue en las poblaciones donde ya se administró la vacuna. Para los receptores de vacunas que presentan síntomas clínicos compatibles con la infección por el virus del dengue, se debe agilizar el acceso a la atención médica para permitir una evaluación, identificación y tratamiento adecuados de las formas graves de la enfermedad.¹⁵

El SAGE, en su declaración del 19 de abril de 2018, plantea que la vacuna Dengvaxia® tiene

un perfil de seguridad diferente en las personas seropositivas en relación con las seronegativas. Existe un mayor riesgo de hospitalización por dengue grave en las personas seronegativas a partir de, aproximadamente, 30 meses después de la primera dosis. En las áreas del 70 % de seroprevalencia del dengue, durante un seguimiento de 5 años, por cada 4 casos graves evitados en seropositivos, habría un caso grave en los seronegativos por 1000 vacunados; por cada 13 hospitalizaciones prevenidas en vacunas seropositivas, habría 1 exceso de hospitalización en las personas seronegativas por cada 1000 vacunados.

Las pruebas serológicas convencionales (por ejemplo, ELISA IgG) podrían usarse para identificar a las personas que han tenido infecciones previas por dengue. La sensibilidad y especificidad del ELISA IgG para dengue se debe evaluar en un contexto local y dependerá de la prevalencia de otros flavivirus y del uso anterior de vacunas contra flavivirus (como la encefalitis japonesa y las vacunas contra la fiebre amarilla). Las pruebas de diagnóstico rápido actualmente disponibles, a pesar de su menor sensibilidad y especificidad para detectar una infección por dengue pasada en comparación con el ELISA IgG convencional para dengue, podrían considerarse en los entornos de transmisión alta hasta que haya mejores pruebas disponibles.

En los entornos con alta transmisión de dengue (altos números de seropositivos), una prueba con menor especificidad podría ser aceptable. Una estrategia de evaluación previa a la vacunación también se puede considerar en los entornos de transmisión de baja a moderada. En los entornos con baja transmisión (altos números de seronegativos), se necesita una prueba con alta especificidad.

Las decisiones sobre la implementación de una estrategia de "prueba previa a la vacunación" con las pruebas disponibles actualmente requerirán una evaluación cuidadosa a nivel nacional, que incluya la sensibilidad y especificidad de las pruebas disponibles y las prioridades locales, la epidemiología del dengue, las tasas de hospitalización por dengue específicas del país y la asequibilidad tanto de CYD-TDV como de las pruebas de detección.

8. Riesgos y reacciones adversas

La tasa de reacciones adversas graves fue igual para el grupo vacunado y para el placebo (el 0,6 %). Se observaron 4 eventos adversos

graves posiblemente relacionados con la vacuna (crisis asmática, urticaria, polineuropatía aguda periférica con meningitis viral y convulsiones). En ningún caso, se identificó el virus vacunal en las muestras clínicas; todos se recuperaron sin secuelas.⁸ Otros efectos adversos fueron las complicaciones locales (dolor, eritema, hinchazón). Reacciones sistémicas: fiebre, dolor de cabeza, malestar general, astenia.⁹

9. Vía, dosis e intervalos

Se administra por vía subcutánea, por encima del deltoides. 3 dosis con 6 meses de intervalo cada una.

10. Indicaciones

Dengvaxia® se ha aprobado en algunos países endémicos de dengue (México, Brasil, El Salvador y Filipinas) para su uso en las personas de 9 a 45 años.

En relación con el uso de esta vacuna para los viajeros y para el control del brote, según la información disponible al momento, teniendo en cuenta el esquema de vacunación registrado (0-6-12 meses), la escasa eficacia en las personas seronegativas, la ausencia de datos en la población adulta y la baja frecuencia de dengue grave en los viajeros, la vacunación en estas situaciones no está recomendada por el momento.¹⁴

11. Precauciones y contraindicaciones

No debe administrarse a embarazadas, mujeres en período de lactancia ni a huéspedes inmunosuprimidos. No se debe administrar a las personas con antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna o tras la administración previa de Dengvaxia® o de una vacuna que tenga los mismos componentes.

12. Administración con otras vacunas

No se dispone de datos sobre la seguridad e inmunogenicidad con la coadministración con las vacunas del Calendario (en particular, el VPH y dTpa) en el grupo de edad de los adolescentes. Debido a que el riesgo de interferencia inmunológica entre vacunas atenuadas y vacunas inactivadas se considera bajo, la coadministración con estas y otras vacunas inactivadas es admisible.¹²

13. Posibilidades de intercambio

Por tratarse Dengvaxia® de la única vacuna en fase III licenciada por el momento, no hay posibilidad de intercambio.

PUNTOS PARA TENER EN CUENTA

Conocer la carga de enfermedad ocasionada por dengue en Argentina es el factor más importante para considerar la incorporación a los programas nacionales de inmunización.

Nuestro país presenta zonas, como el NEA y el conurbano de la Ciudad de Buenos Aires, donde se ha registrado la mayor cantidad de casos de dengue. De todas formas, es posible que exista un subregistro o subnotificación que no permita estimar el impacto real que tendría la vacuna contra el dengue en estas regiones. En ausencia de esta información, los responsables de la formulación de políticas y los grupos consultivos de salud pública de los países afectados pueden tener dificultades para formular recomendaciones y decisiones racionales sobre la forma de introducir nuevas vacunas.

Por ello, es fundamental lo siguiente:

- Incrementar la calidad de vigilancia epidemiológica para tener una mejor estimación de la carga de enfermedad.
- Realizar una evaluación de los costos de la enfermedad sobre la base de todas las formas de presentación clínica de la enfermedad de dengue.
- Estimar, de acuerdo con los valores de eficacia, el número de casos prevenidos por la vacunación, así como desarrollar un análisis de costo-efectividad y un análisis de modelos predictivos de impacto de un programa de vacunación.

Teniendo en cuenta que la eficacia de la vacuna varió entre las personas primoinfectadas y no infectadas, la recomendación es iniciar la vacunación en las zonas donde la seroprevalencia se encuentre por encima del 70 %.¹⁴

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas: Dengue. Guía para el equipo de salud n° 2. 4ª ed. Buenos Aires. MINSAL; 2015. [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>.
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(8):e1760.
3. Pan American Health Organization-World Health Organization. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2015 (to week noted by each country). Epidemiological week 52, 2016. [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32910&lang=en.
4. World Health Organization. Dengue and severe dengue. 13 september 2018. [Consulta: 14 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
5. Argentina. Ministerio de Salud. Dengue: Chaco. *Boletín Integrado de vigilancia*. 2017;357(SE17):10. [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N357-SE17.pdf.
6. Comité Nacional de Infectología. Dengue: Situación actual, clínica, criterios de internación y organización de los servicios en pediatría. Sociedad Argentina de Pediatría. Marzo de 2016. http://www.sap.org.ar/docs/comisiones_sub_grupos/Microsoft%20Word%20-%20Organizaci%C3%B3n%20de%20Servicios%20por%20Dengue.pdf.
7. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2017;366(SE26). [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_Vigilancia_N366-SE26.pdf.
8. McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccines*. 2013; 12(8):933-53.
9. Wilder-Smith A, Yoon IK. Edging closer towards the goal of a dengue vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15(4):433-5.
10. Ochoa Ortega M, Casanova Moreno M, Díaz Domínguez M. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. *AMC*. 2015; 19(2):189-202.
11. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015; 372(2):113-23.
12. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015; 373(13):1195-206.
13. Carvajal Encina F, Cuesta E. Se observan avances en el desarrollo de una vacuna contra el dengue. *Evid Pediatr*. 2015; 11:31.
14. World Health Organization. Summary of the April 2016 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE). [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/SAGE_April_2016_Meeting_Web_summary.pdf.
15. World Health Organization. Addendum to Report of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 10-11 June 2015. Safety of CYD-TDV dengue vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015; 90(34):421-32.
16. Bonvehi P, Gentile A, González Ayala S, López E, et al. Acta Reunión Extraordinaria de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn). Vacuna contra el dengue. Buenos Aires, 4 de febrero de 2016. [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001103cnt-2016-02-04_acta-reunion-conain_extraordinaria.pdf.
17. Bonvehi P, Gentile A, González Ayala S, López E, et al. Acta III Reunión Comisión Nacional Inmunizaciones (CoNaIm). Buenos Aires: Ministerio Salud Nación Argentina, noviembre de 2016. [Consulta: 14 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001107cnt-2016-11-08_acta-reunion-conain.pdf

9. COQUELUCHE

1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

La infección por *Bordetella pertussis* o tos convulsa es una enfermedad infecciosa aguda que genera *elementos biológicamente activos, como la toxina pertusis (TP), la hemaglutinina filamentosa (filamentous hemagglutinin adhesin; FHA, por sus siglas en inglés), aglutinógenos, pertactina, toxina traqueal*. Estos antígenos son los responsables de las características clínicas de la enfermedad y de la respuesta inmune.¹

El período de incubación de la tos convulsa es de 7 a 10 días aproximadamente. El curso clínico de la enfermedad se divide en tres estadios: fase catarral de 1 a 2 semanas de duración (el paciente presenta tos inespecífica, fiebre mínima o ausente a través de todo el curso de la enfermedad); fase paroxística de 1 a 6 semanas de duración con accesos de tos paroxística, estridor inspiratorio comúnmente seguido de vómitos, y un tercer período, de convalecencia, cuando los síntomas disminuyen gradualmente (esta fase puede durar semanas o meses).

La tos convulsa es más grave cuando ocurre en los primeros 6 meses de vida, en particular, en los lactantes pretérminos y no inmunizados. En los lactantes en el primer semestre de la vida, se presenta, típicamente, con una fase catarral muy corta seguida de náuseas, agitación, bradicardia y apnea como manifestaciones tempranas más importantes (el 67 %) y ausencia de estridor y una prolongada convalecencia. En esta edad, se puede presentar un cuadro de muerte súbita. Las complicaciones más frecuentes son neumonía e hipertensión pulmonar, la presencia de hemorragia subdural y el sangrado conjuntival a partir de los graves ataques de tos, hernias, hipoxia, convulsiones, encefalopatía, apnea y muerte. Más de dos tercios de los lactantes con tos convulsa se internan. La tasa de mortalidad en los menores de dos meses es del 1 % y, entre los dos y los once meses, del 0,5 %. La vacunación reduce la morbimortalidad.²

Los adultos y los adolescentes, al igual que los niños más grandes, presentan un cuadro clínico más clásico y, muchas veces, con tos persistente, que dura semanas sin que medien los rasgos típicos de esta enfermedad. Los adolescentes con tos convulsa tosen durante 10 semanas o más. Las complicaciones incluyen síncope, pérdida de peso, trastornos del sueño, incontinencia,

fractura de costillas y neumonía. En los adultos, las complicaciones se incrementan con la edad.

Los adolescentes, los adultos y los niños parcialmente protegidos por la vacuna pueden afectarse, pero la enfermedad suele ser más moderada que en los lactantes y los niños pequeños. Aun con un cuadro clínico leve o moderado, los pacientes pueden transmitir la enfermedad a otras personas susceptibles, incluidos los lactantes incompletamente inmunizados o no inmunizados.

La tos convulsa es una enfermedad mediada por toxinas. La bacteria se adhiere a las células epiteliales, produce toxinas que paralizan las cilias y causa inflamación del tracto respiratorio, lo cual impide la eliminación de las secreciones pulmonares. Luego de la infección natural por *pertussis*, los anticuerpos antitoxina se detectan entre el 80 % y el 85 % de los pacientes. Ni el tipo ni la concentración de anticuerpos tiene un buen correlato con la protección clínica y, hasta ahora, no se ha identificado en humanos la protección mediada por la inmunidad celular. La infección natural no confiere protección a largo plazo. Se pueden producir reinfecciones en los adolescentes, en los adultos y también se han reportado en los niños. La duración de la protección conferida por la inmunidad natural, así como por la inmunidad inducida por la vacuna, ha sido difícil de determinar. Es por ello por lo que no es posible distinguir entre la inmunidad inducida por la infección primaria y la inducida por reinfecciones sintomáticas o asintomáticas.

Aunque hay pasaje transplacentario de anticuerpos antipertusis, la mayoría de los lactantes no están protegidos contra la enfermedad en los primeros meses de vida, a menos que la madre haya sido recientemente vacunada.³⁻⁵

2. Epidemiología a nivel mundial

En 2013, de acuerdo con las estimaciones de la OMS, la tos convulsa causó 63 000 muertes en los niños menores de 5 años, aunque existe una considerable incertidumbre sobre estas previsiones en vista de la escasez de datos de vigilancia epidemiológica fiables, en particular, de los países en vías de desarrollo. En el año 2015, se reportaron 142 512 casos, 89 000 muertes por

pertusis con una cobertura de tercera dosis de DTP (DTP3) del 86 %¹ (Figuras 1 y 2).

3. Epidemiología en América Latina

Durante el año 2015, se reportaron, en la región de las Américas, 32 116 casos de enfermedad pertusis con coberturas globales de DTP3 del 91 %.⁶

4. Epidemiología en Argentina

Entre las semanas 1 y 52 del año 2016, se registraron 11 337 casos sospechosos de coqueluche, de los cuales se confirmaron 1686 (el 14,9 %), lo que superó el total de los casos

ocurridos en 2015 (975). El aumento de la incidencia de la enfermedad, observado en el período invernal de 2015, se repitió en forma bimodal durante los meses correspondientes a la época invernal y estival de 2016 (Figura 3).

El análisis unificado de la información proveniente de los módulos de notificación clínica (C2) y de laboratorio (SIVILA), durante 2016, muestra una incidencia de la enfermedad de 3,9/100 000 habitantes, lo que duplicó la incidencia del año 2015. Se confirmó el 14,9 % de los casos sospechosos. En 2016, se notificó un 72 % de casos más que en 2015.

FIGURA 1. Reporte anual de casos y cobertura con la tercera dosis contra difteria, tétanos y pertusis, 1980-2015, global, Organización Mundial de la Salud/Unicef (accedido en enero de 2017)

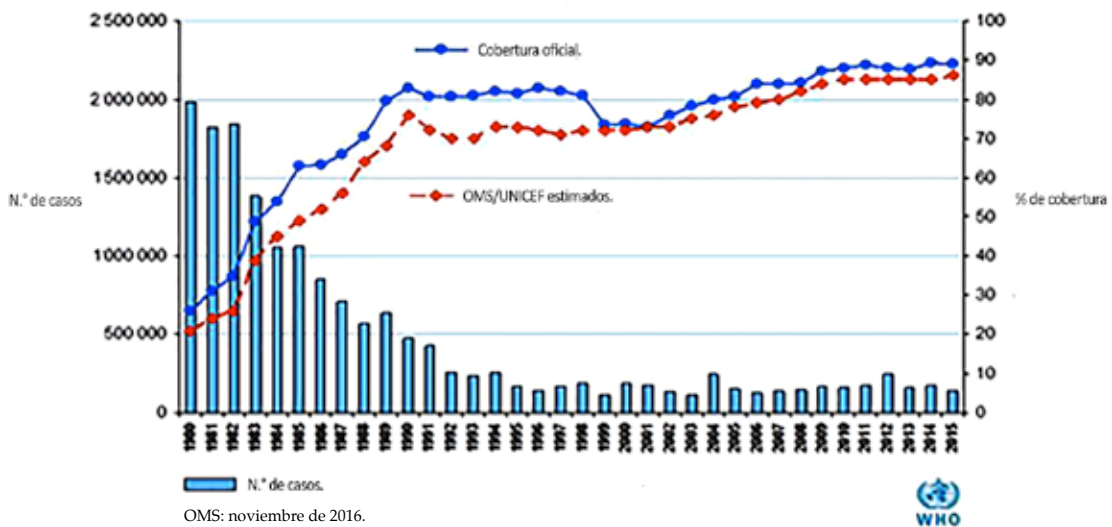
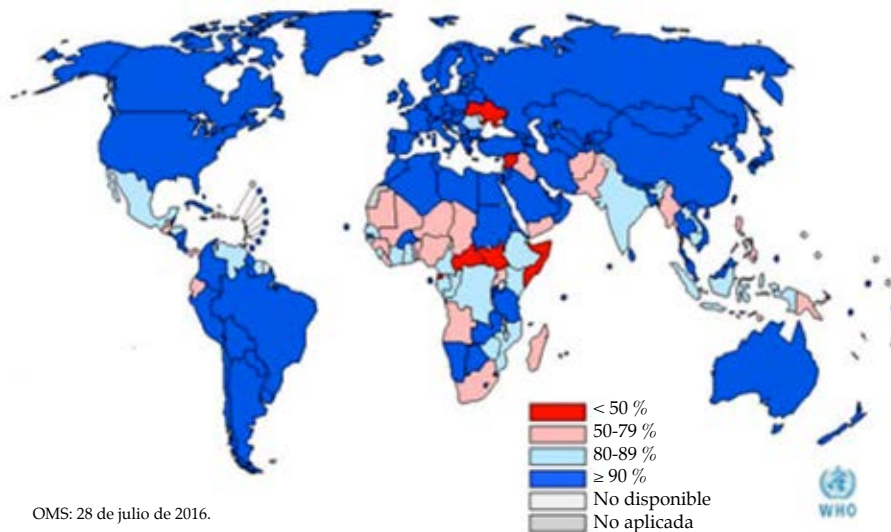


FIGURA 2. Coberturas con la tercera dosis contra difteria, tétanos y pertusis, 2015



Los casos confirmados se presentaron en un rango etario amplio, entre los primeros días de vida y los 61 años. La tos convulsa puede presentarse en cualquier etapa de la vida, por lo cual se debe reforzar la vigilancia epidemiológica en los adolescentes y en los adultos para acercarse a la incidencia real y, probablemente, detectar la fuente de infección de los niños menores de 1 año (Figuras 4 y 5).

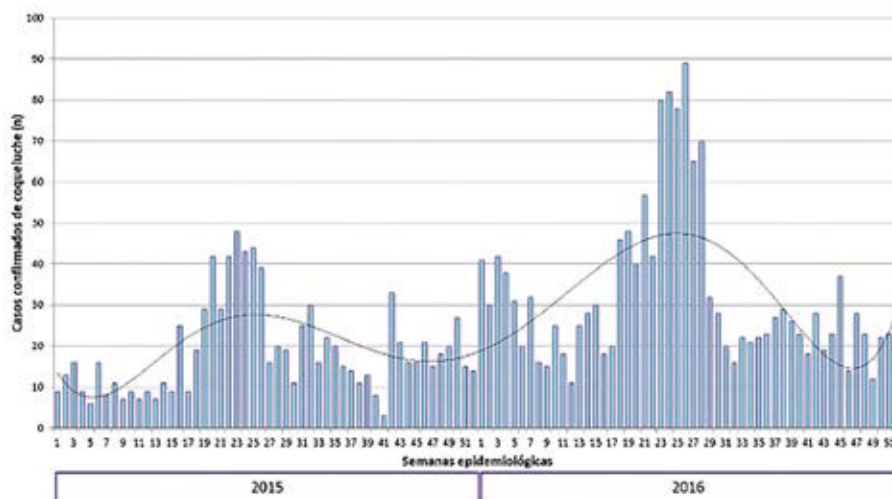
En 2016, se registró un aumento en la incidencia de la enfermedad respecto al año anterior; sin embargo, la letalidad se mantuvo en descenso. Esta tendencia en descenso de

la letalidad se observa desde 2013 y hasta la actualidad, pos introducción de la vacunación con dTpa en las embarazadas⁷ (Figura 6).

5. Composición de la vacuna

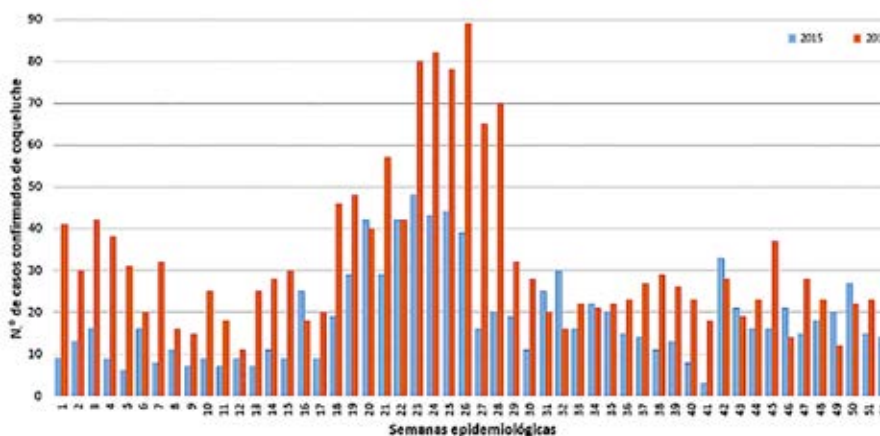
En la actualidad, se dispone de dos tipos de vacunas contra pertusis: las vacunas de células enteras basadas en células muertas de *B. pertussis* y las vacunas acelulares basadas en antígenos de *B. pertussis* altamente purificados. Las vacunas de células enteras fueron introducidas ampliamente en los países industrializados en la mitad del siglo XX y están incluidas en el programa de

FIGURA 3. Curva epidémica de casos confirmados de coqueluche. Argentina, 2015-2016



Fuente: Datos C2-SIVILA (SNVS) extraídos el 19 de enero de 2017.

FIGURA 4. Coqueluche confirmado, 2015-2016



inmunizaciones desde 1974. Muchos países desarrollados han reemplazado estas vacunas por vacunas acelulares a partir de la década de los ochenta como una estrategia para disminuir la reactividad.^{1,5}

5.1. Vacunas celulares

La vacuna triple DTP celular es una combinación de TD y TT purificado y una suspensión de bacilos muertos de *Bordetella pertussis* (inactivados con formalina o calor). Esta mezcla es adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio.

- TD: debe contener entre 10 y 30 unidades de floculación (Lf)/dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método de la OMS) o 2 UIA/ml de suero (método National Institutes of Health –NIH–).

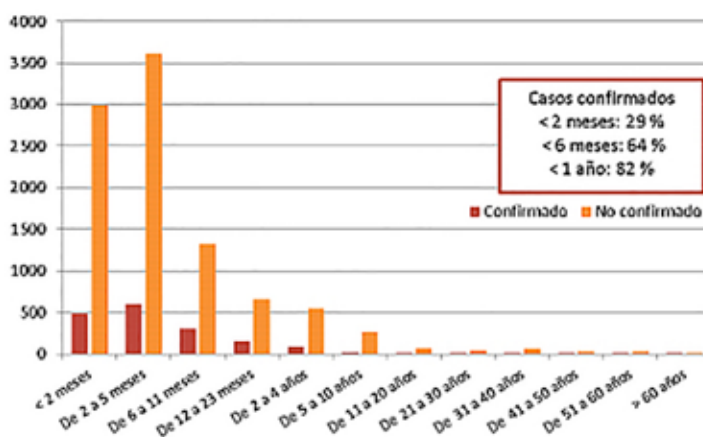
- TT: debe contener entre 5 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de ≥ 40 UI/dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH).
- *Bordetella pertussis*: elaborada según criterios de la OMS, de 1979 a partir de células completas. Con potencia de 4 UI y debe contener hasta 16 unidades opacimétricas de gérmenes muertos por dosis individual.

La vacuna DTP puede combinarse con otros antígenos (DTP-HB-Hib, DTP-Hib) y, de hecho, la vacuna quintuple con componentes de HB y Hib es la actual vacuna del Calendario.

5.2. Vacunas acelulares

Las vacunas acelulares (pertusis para niños acelar –Pa–) pueden contener algunos de los siguientes componentes de *Bordetella pertussis*:

Figura 5. Coqueluche, casos sospechosos y confirmados según la edad, Argentina, año 2016



Fuente: Datos C2-SIVILA (SNVS) extraídos el 19 de enero de 2017.

FIGURA 6. Tasa de incidencia (100 000 hab.) y letalidad por (%) por coqueluche. Argentina, 2011-2016



Fuente: Datos C2-SIVILA (SNVS). Informes oficiales de jurisdicciones.

TP, FHA, pertactina y aglutinógenos de, por lo menos, dos tipos de fimbrias. Se dispone de vacunas con componente pertusis acelular de formulación pediátrica (DTPa-Hib-HBV-IPV, séxtuple), DTPa-Hib-IPV (quíntuple), DTPa-IPV (cuádruple) y DTPa (triple), y de formulación para los adolescentes y los adultos (dTpa). Las formulaciones acelulares para los adolescentes y los adultos contienen una dosificación menor tanto del componente pertusis (específicamente, de la TP) como del componente diftérico, comparadas con las formulaciones acelulares pediátricas. Por ello, y para diferenciarlas de

las pediátricas, se las designa con las letras minúsculas (dTpa).

Las vacunas acelulares aprobadas por la ANMAT y la FDA que se pueden administrar a los adolescentes y a los adultos contienen un menor tenor de TD que la dosis pediátrica. (Tabla 1).

6. Manipulación y almacenamiento

Las vacunas con componente pertusis celular o acelular deben ser almacenadas entre 2 °C y 8 °C (parte central de la heladera) para evitar la congelación (fundamental en los toxoides),

Tabla 1. Vacunas con componente pertusis celular y acelular

Vacuna Composición	Difteria	Tétanos	Pertusis	Hib	HB	IPV
DTP-Hib-HB • Heberpenta®	≥ 25 Lf	10 Lf	Células enteras inactivadas de <i>B. pertussis</i> : 16 UO	PRP-T 10 µg	10 µg	-Esquema: 2-4-6 y ref. a los 15-18 meses
DTP-Hib	10-30 Lf	5-30 Lf	Células enteras inactivadas de <i>B. pertussis</i> : 16 UO	10 µg		No disponible en la actualidad
DTP	10-30 Lf	5-30 Lf	Células enteras inactivadas de <i>B. Pertussis</i> : 16 UO			Ingreso escolar
dT	1-3 Lf	5-30 Lf				Calendario Nacional
DTPa-Hib-HB-IPV • Infanrix®	≥ 30 UI	≥ 40 UI	TP pertusis: 25 µg FHA: 25 µg Pertactina: 8 µg	PRP-TT: 10 µg	10 µg	IPV: I 40 UD, II 8 UD, III 32 UD 2-4-6 meses
• Hexaxim®			TP pertusis: 25 µg FHA: 25 µg	PRP-TT: 10 µg	10 µg	IPV: I 40 UD, II 8 UD, III 32 UD 2-4-6 meses
DTPa-Hib-IPV • Pentaxim®	≥ 30 UI	≥ 40 UI	TP pertusis: 25 µg FHA: 25 µg	PRP-TT: 10 µg	10 µg	IPV: I 40 UD, II 8 UD, III 32 UD 2-4-6 y ref. a los 15-18 meses (requiere HB)
DTPa-IPV • Tetraxim®	≥ 30 UI	≥ 40 UI	TP pertusis: 25 µg FHA: 25 µg			IPV: I 40 UD, II 8 UD, III 32 UD Hasta los 13 años
DTPa • Actacel®	≥ 30 UI	≥ 40 UI	TP: 10 µg. Fimbrias: 5 µg FHA: 5 µg Pertactina: 3 µg			No disponible
dTpa • Bustrix®	≥ 2 UI	20 ≥ UI	TP: 8 µg. FHA: 8 µg Pertactina: 2,5 µg			Calendario Nacional Embarazadas
• Adacel®	≥ 2 Lf	5 Lf	TP: 2,5 µg. FHA: 5 µg Pertactina: 3 µg Fimbrias: 5 µg			Calendario Nacional Embarazadas

UO: unidades opacimétricas.

DTP-Hib-HB: difteria, tétanos, tos convulsa celular, hepatitis B.

DTP-Hib: difteria, tétanos, tos convulsa celular, *Haemophilus influenzae*.

DTP: difteria, tétanos, tos convulsa celular.

dT: doble adultos (difteria, tétanos).

DTPa-Hib-HB-IPV: difteria, tétanos, tos convulsa acelular, *Haemophilus influenzae*, hepatitis B, polio inactivada.

DTPa-Hib-IPV: difteria, tétanos, tos convulsa acelular, *Haemophilus influenzae*, polio inactivada.

DTPa: difteria, tétanos, pertusis acelular pediátrica.

dTpa: difteria, tétanos, pertusis acelular en adolescentes y adultos.

aun transitoria, por debajo de los -2 °C. Esta puede producir precipitación de los geles de aluminio, con la posible pérdida de potencia. En estas condiciones, la vacuna mantiene su eficacia durante 18-36 meses según el fabricante.

Una vez abierto, el frasco se puede usar durante 4 semanas, conservándolo entre 2 °C y 8°C, si el componente anti-Hib es líquido. Si la vacuna se hubiera mantenido en la conservadora y/o transportado para usar en terreno, debe ser descartada al término de la jornada.^{5,8-10}

7. Seguridad y eficacia clínica

La inmunización con vacunas de células enteras es efectiva y la vacuna tiene relativamente bajo costo, pero, a menudo, la inmunización se ha asociado con efectos adversos menores, como enrojecimiento, hinchazón en el sitio de la inyección, junto con fiebre y agitación. Las reacciones locales tienden a aumentar con la edad y el número de inyecciones; por lo tanto, no se recomiendan las vacunas de células enteras para la inmunización de los adolescentes y los adultos. Para hacer frente a estas reacciones, se desarrollaron las vacunas acelulares. Al igual que con las vacunas de células enteras, existe una amplia variación entre los clones bacterianos usados, el número y la cantidad de componentes, los métodos de purificación e inactivación, y la formulación, lo cual hace complicadas las comparaciones entre los diferentes tipos de vacunas. Para la serie primaria de vacunación, las vacunas acelulares no tienen mayor frecuencia de eventos adversos que los controles, aunque, en las dosis posteriores, se observa una mayor tasa de hinchazón, que lleva a utilizar vacunas con menor contenido de antígeno para los adolescentes y los adultos. Dado que la eficacia protectora de las mejores vacunas de células enteras y de las vacunas acelulares antipertusis es comparable y los eventos adversos de ambas vacunas son relativamente menores, las vacunas de células enteras siguen siendo las de elección en muchos países en desarrollo.

La vacuna protege contra coqueluche por un período de tres años aproximadamente; de hecho, aparecen cuadros de *enfermedad pertusis* en niños bien vacunados. Se registró una eficacia clínica del 70 % al 90 % en los primeros 3 años luego de cuatro dosis y, para las formas graves, fue mayor del 91,4 %.

- La inmunogenicidad de las vacunas acelulares es comparable a la de las de células enteras. La respuesta de anticuerpos es principalmente

mayor para la *FHA*. El componente TP modificaría la calidad de la respuesta a otros componentes en las diferentes combinaciones o asociaciones.

- Se ha observado en las vacunas combinadas con Hib que disminuye el tenor de anticuerpos PRP, pero esto no se traduce en una disminución de la eficacia clínica.
- La eficacia clínica de la vacuna DTPa es mayor del 84 % y comparable con la DTP celular. Luego de la aplicación de la primera dosis de vacunas pertusis tanto celular como acelular, se obtiene un 50 % de eficacia contra las formas graves de la enfermedad y, después de la segunda dosis, el 80 % de protección. Sin embargo, ya que la evidencia es consistente con respecto al incremento de la protección después de cada dosis adicional, es esencial completar una serie primaria y los respectivos refuerzos para obtener los efectos protectores conferidos por esta vacuna.¹

La vacunación con vacunas de células enteras es frecuentemente asociada con reacciones adversas menores a nivel local y sistémico (1 de cada 10 vacunados); el llanto prolongado y las convulsiones febriles son frecuentes (< 1 %); los episodios de hipotonía e hiporrespuesta son infrecuentes (< 1-2 cada 0,1-0,2 %). Las reacciones locales tienden a incrementarse con la edad y con el número de inyecciones, y no se recomienda la utilización de vacunas celulares a los ≥ 7 años de edad, a los adolescentes y a los adultos.^{3,5,11} A pesar de que se demostró que no había asociación entre la vacunación contra pertusis y la encefalopatía, todavía se continúa asociando este evento adverso grave. Los métodos diagnósticos cada vez más sofisticados han permitido demostrar un número de causas alternativas, incluido el síndrome de Dravet, para muchos de los graves desórdenes neurológicos que siguen a la vacunación de los lactantes y han sido falsamente atribuidos a las vacunas.

La evidencia no apoya una relación causal entre la vacunación con DTP de células enteras y el síndrome de muerte súbita del lactante, los espasmos infantiles o la enfermedad neurológica aguda grave que provoque una lesión neurológica permanente.

La vigilancia activa realizada por la red IMPACT de los centros pediátricos de Canadá, que evaluó más de 12 000 internaciones por trastornos neurológicos entre 1993 y 2002, no

detectó ningún caso de encefalopatía atribuible a la DTPa tras la administración de más de 6,5 millones de dosis.¹²

8. Vía, dosis e intervalos

La vacuna pertusis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de vida. Ni la enfermedad natural ni la inmunización proveen protección de por vida; por lo tanto, el antecedente de haber tenido la enfermedad no debe ser tenido en cuenta y deben ser vacunados.^{3-5,8-10}

Dosis y vía de administración: 0,5 ml por vía intramuscular; lactantes: preferentemente, en la región anterolateral (externa) del muslo; ≥ 12 meses: en el brazo (músculo deltoides).

La vacuna no puede mezclarse en la misma jeringa con otros inmunobiológicos administrados simultáneamente.^{13,8}

Esquema regular

Niños menores de 1 año: se pueden aplicar tanto vacunas celulares (Calendario Nacional, vacuna DTP-Hib-HB) como acelulares (con sus diferentes combinaciones). Se aplicarán tres dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 4 a 8 semanas, comenzando a los 2 meses de edad.

Niños mayores de 1 año: la 4^{ta} dosis (1.^{er} refuerzo) a los 15-18 meses de vida (esquema básico); se aplicará al ingreso escolar un 2.^{do} refuerzo de DTP (esquema completo). Si la 4^{ta} dosis se administra entre los 4 y los 6 años, no debe aplicarse la dosis al ingreso escolar.

Niños de 11 años (dTpa): los refuerzos posteriores, cada 10 años con doble bacteriana dT.

Personal de salud: una dosis de dTpa a los que atiendan a niños menores de 12 meses; se debe aplicar una dosis de refuerzo cada 5 años (CoNaIn, junio de 2016).¹⁴

Prematuros: el Programa Nacional de Inmunizaciones provee la vacuna DTPa-Hib-HB-IPV para administrar a todos los RNPT menores de 1500 g.

Embarazadas: la vacunación durante el embarazo tiene como objetivo que la mujer genere anticuerpos que sean transferidos al recién nacido y lo protejan de la enfermedad, como así también que la madre no se enferme durante el período de lactancia y no transmita la tos convulsa. Es importante **vacunar con dTpa en cada embarazo, independientemente de la edad, antecedente de vacunación con dTpa u otras vacunas con componente antitetánico y del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior, luego de la vigésima semana de gestación.**

La vacunación de la embarazada a partir de la semana 20 de cada embarazo es la estrategia más útil en la prevención de la enfermedad pertusis grave en los lactantes pequeños y la evidencia científica así lo ha demostrado.^{15,16}

Esquemas incompletos

Cuando se interrumpe el esquema de vacunación, debe completarse con las dosis faltantes, con los intervalos recomendados mínimos posibles, sin interesar el tiempo transcurrido desde la última dosis. Se recomienda no demorar su cumplimiento.

- En los niños de 1 a 6 años que no han recibido dosis anteriores de DTP, deben administrarse 3 dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas (tanto vacunas celulares como acelulares), seguidas por una cuarta dosis (refuerzo) 6 o 12 meses más tarde para completar el esquema básico.
- En los niños de 1 a 6 años que han recibido 1 o 2 dosis de DTP en el primer año de vida, se debe completar el esquema de 5 dosis, a menos que la 4^{ta} la hayan recibido teniendo 4 años o más, en cuyo caso se omite la dosis del ingreso escolar.
- En los niños mayores de 7 años que nunca hubieran recibido protección contra pertusis, difteria y tétanos, el esquema recomendado consiste en la aplicación de dTpa, seguida de una dosis de dT a las 4 semanas y otra de dT de 6 a 12 meses más tarde.
- A partir de los 7 años, se contraindica el uso de DTP por el componente pertusis; en caso de esquemas atrasados, deberán utilizarse vacunas dTpa.

Revacunación con vacuna contra difteria, tétanos, pertusis acelular

En la actualidad, la revacunación con dTpa solo está indicada en el embarazo. En aquellos niños que hubiesen recibido una dosis de dTpa al ingreso escolar o una dosis para completar un esquema incompleto entre los siete y los diez años, en consenso de expertos, se recomienda que reciban la dosis de los 11 años de acuerdo con el calendario vigente.¹⁷

9. Riesgos y reacciones adversas

Los efectos adversos de esta vacuna están asociados al componente pertusis. La incidencia de efectos adversos aumenta con la edad y el número de dosis administradas. El componente pertusis es el que puede causar, con mayor

frecuencia, reacciones locales y generales, que suelen producirse en las 48 horas posteriores a la vacunación. No obstante, la mayoría de ellas son leves y transitorias, y desaparecen de manera espontánea.

1. Locales

- Tumefacción y dolor.
- Rara vez, abscesos estériles o quistes (de 6 a 10 por millón de dosis).

Estas lesiones pueden persistir hasta semanas o meses, pero, la mayor parte de las veces, no requieren otro tratamiento que el sintomático.

2. Generales

En orden de frecuencia, las más comunes son estas:

- Fiebre mayor de 38 °C.
- Malestar / irritabilidad.
- Somnolencia.
- Anorexia.
- Vómitos.
- Llanto persistente (más de tres horas de duración).
- Episodio hiporreactivo-hipotónico.
- Convulsiones: suelen ser de origen febril y la incidencia depende de los antecedentes personales y familiares. Estos efectos posvacunales no contraindican nuevas dosis de vacuna.
- DTP; los niños pueden continuar con normalidad su programa de vacunación.
- Anafilaxia, en la primera hora posterior a la vacunación (20 por millón de dosis aplicadas).

10. Precauciones y contraindicaciones

Contraindicaciones

Absolutas: no deben indicarse vacunas con componente pertusis celular o acelular.

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

Precauciones

Si se produce alguno de los siguientes eventos luego de la administración de DTP/ DTPa, se debe evaluar el riesgo-beneficio previo a la administración de dosis posteriores: fiebre de 40,5 °C o más que no se explique por otra causa y que ocurra dentro de las 48 h de la vacunación, colapso o cuadro de *shock* (episodio de hipotensión sin respuesta) dentro de las 48 h posvacunación, llanto persistente o inconsolable dentro de 3 o más horas, dentro de las 48 h posvacunación, convulsión con o sin fiebre que ocurra dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

No se han comprobado secuelas permanentes como consecuencia de estas reacciones adversas. El Programa Nacional de Inmunizaciones dispone de vacunas con componente pertusis acelular para estos casos. En los niños con un trastorno neurológico en evolución, por lo general, se retrasa la vacunación con DTPa temporalmente hasta que esté estabilizado. En estos pacientes, en el caso de que los beneficios de la vacunación sean mayores que los riesgos, se pueden administrar vacunas con componente pertusis acelular.^{3,5,8-10}

Otras situaciones para considerar como precauciones son los pacientes que presentan SGB por dosis previa de antitetánica o trombocitopenia hasta su reversión.

Falsas contraindicaciones

- Temperatura menor de 40,5 °C, malestar o leve mareo posterior a una dosis anterior de DTP/ DTPa.
- Historia familiar de convulsiones.
- Historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o de un evento adverso posterior a la administración de DTP.
- Condiciones neurológicas estables (por ej., parálisis cerebral, síndrome convulsivo controlado, retardo de crecimiento).
- Antecedente de difteria y tétanos: estas no dejan inmunidad de por vida, por lo que las personas con antecedente de la enfermedad deben continuar su esquema de vacunación con DTP o dT, según la edad.
- Antecedente de enfermedad por *B. pertussis*: los niños que han padecido tos convulsa adecuadamente documentada (cultivo positivo para *B. pertussis* o nexo epidemiológico con un caso documentado por cultivo o PCR positiva) desarrollan inmunidad natural, aunque se desconoce su duración, por lo cual deben continuar con el esquema de vacunación con el componente pertusis en la forma indicada por el Calendario Nacional de Vacunación.
- Inmunocomprometidos.
Los pacientes inmunocomprometidos deben cumplir con el esquema regular de vacunación de coqueluche.

11. Administración simultánea con otras vacunas

Se puede administrar junto con otras vacunas en uso. Deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes. Los inmunocomprometidos deben seguir con el esquema regular de vacunación contra difteria, tétanos y tos convulsa.

12. Posibilidad de intercambio

Todas las vacunas con componente pertusis celular o acelular autorizadas pueden ser intercambiadas tanto en la serie primaria como en los refuerzos.¹

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. Pertussis*. [Consulta: 26 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/.
- World Health Organization. *Global and regional immunization profile*. [Consulta: 15 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gloprofile.pdf.
- American Academy of Pediatrics. *Pertussis (Whooping Cough)*. In: Kimberlin D, Brady M, Jakson M, Long S (eds.). *Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:608-21.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis*. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C (eds.). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015:261-78. [Consulta: 1 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>.
- Edwards KM, Decker MD. *Pertussis vaccines*. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 6th ed. Scotland: Saunders; 2012:447-92.
- World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. Región de las Américas. Data and Statistics. Pertussis* [Consulta: 26 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/AMR/en/.
- Argentina. Ministerio de Salud. *Situación epidemiológica de coqueluche en Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia*. 2017; 348(SE07):16-20.
- Argentina. Ministerio de Salud. *PRONACEI. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012*. [Consulta: 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/files/2014/05/Recomendaciones-Nacionales-de-VACUNACION-ARGENTINA-_2012.pdf.
- WHO Policy Statement: *Multi-dose Vial Policy (MDVP). Revisión 2014. Handling Of Multi-Dose Vaccine Vials After Opening*. [Consulta: 19 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135972/WHO_IVB_14.07_eng.pdf;jsessionid=0691EB4CC2153B1E854CA8A3821BD257?sequence=1.
- Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. *General Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. [Consulta: 25 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>.
- Kovac M, Rathi N, Kuriyakose S, Hardta K, et al. *Immunogenicity and reactogenicity of a decennial booster dose of a combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus booster vaccine (dTpa-IPV) in healthy adults*. *Vaccine*. 2015; 33(22):2594-601.
- Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: CEECD/SKC-ECD; 2013:1-5. [Consulta: abril de 2013]. Disponible en: <http://www.child-encyclopedia.com/sites/default/files/textes-experts/en/902/what-else-could-it-be-when-neurologic-disorders-follow-immunization.pdf>.
- Argentina. Ministerio de Salud. *Manual del Vacunador*. 2011. [Consulta: 12 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000437cnt-2011-10_biblio-manual-vacunador_2011.pdf.
- Argentina. Ministerio de Salud. *CONAIN junio 2016. Personal de salud dTpa. Calendario Nacional de Inmunizaciones*. [Consulta: 19 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001210cnt-2018_calendario-nacional-vacunacion_alta.jpg.
- Argentina. Ministerio de Salud. *DiNaCEI. Memorandum-Vacunación de embarazadas con triple bacteriana acelular (dTpa)*. 10 de marzo de 2016. [Consulta: 19 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/files/2016/03/Memo-vacunacion-dTpa-embarazadas-2016.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(7):131-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, UNITED STATES, 2018*. [Consulta: 12 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-combined-schedule-bw.pdf>.