Sociedad Argentina de Pediatría

Por un niño sano
en un mundo mejor

PRIORIDADES PARA LA INCORPORACIÓN DE VACUNAS AL CALENDARIO NACIONAL

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría

Sociedad Argentina de Pediatría
Comité Nacional de Infectología

FUNDASAP
FUNDACION SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA
EDICIONES
Construyendo puentes con el niño, su familia y la comunidad

2011

Por un niño sano
en un mundo mejor

PRIORIDADES PARA LA INCORPORACIÓN DE VACUNAS AL CALENDARIO NACIONAL

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría

Sociedad Argentina de Pediatría
Comité Nacional de Infectología

FUNDASAP
FUNDACION SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA
EDICIONES
Construyendo puentes con el niño, su familia y la comunidad

2011

PRIORIDADES PARA LA INCORPORACIÓN DE VACUNAS AL CALENDARIO NACIONAL

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría

Coordinación General: ***Dra. Ángela Gentile***

Secretaria del Comité Nacional de Infectología: ***Dra. Carlota Russ***

Prosecretario del Comité Nacional de Infectología: ***Dr. Alejandro Ellis***

Secretaria técnica: ***Dra. Virginia Bazán***

1.	**Vacunas antipoliomielíticas**	**Coordinadora**:	*Dra. Andrea Uboldi*
2.	**Vacunas acelulares**	**Coordinadora**:	*Dra. Andrea Uboldi*
3.	**Vacuna hepatitis B**	**Coordinadora:**	*Dra. Julia Bakir*
4.	**Vacuna rotavirus**	**Coordinadora:**	*Dra. Miriam E. Bruno*
5.	**Vacuna neumocócica**	**Coordinador:**	*Dr. Raúl O. Ruvinsky*
6.	**Vacuna hepatitis A**	**Coordinador**:	*Dr. Alejandro Ellis*
7.	**Vacuna varicela**	**Coordinadora:**	*Dra. Gabriela Ensinck*
8.	**Vacuna meningocócica**	**Coordinador:**	*Dr. Héctor Abate*
9.	**Vacuna antigripal**	**Coordinadora:**	*Dra. Gloria Califano*
10.	**Vacuna virus papiloma humano (VPH)**	**Coordinadoras:**	*Dra. Carlota Russ* *Dra. María Alejandra Picconi* (Instituto Malbrán)

Participantes del Consenso de vacunas 2009-2010

Adriana Afazani, Alberto Aird, Alicia Aletti, Solange Arazi, Elizabeth Liliana Asis, Daniel Beltramino, Juan Carlos Beltramino, Liliana Benegas, Nancy Bidone, Elizabeth Bogdanovich, Emilio Boggiano, Virginia Bonardo, Patricia Caglio, Miriam Calvari, Aldo Cancellara, Alejandro Cané, Cristina Cañero Velazco, Mariel Caparelli, Martín Caruso, Lidia Carvajal, Enrique Casanueva, Ana Ceballos, Liliana Cecchi, Ana Chiossone, Mirta Ciocca, Ilide Selene DeLisa, María Paula Della Latta, Susana Devoto, Claudia Domínguez, Rosana Dutto, Mirta Garategaray, Daniela Di Giovanni, Andrea Falaschi, Claudia Ferrario, Silvia Ferreyra, Gladys Ferrucci, Verónica Firpo, Cecilia Freire, Alejandro Fuentes, Luis Flynn, Alejandra Gaiano, Andrea Gajo Gane, Emilio Galdeano, Gabriela Graña, Gabriela Gregorio, Mariana Lanzotti, Carmen Libonatti, Claudia Limpias, Marta Lucchini, Santiago López Papucci, Mirta Magariños, Cecilia Magneres, José Marcó del Pont, Zulma Martínez, María Silvia Maurizio, Graciela Morales, Rina Moreno, Lucas Navarro, Atilio Olivetta Cravero, Marcela Pacheco, Alejandra Pedreira, Patricia Pedrerol, Teresita Pistan, Adriana Posleman, Alicia Puscama, Margarita Ramonet, Eduardo Ramos, Mónica Ana Rodríguez, Pilar Rodríguez Alassia, Lía del Valle Ruiz, Fabiana Sardi, Juan A. Stupka, Gabriela Tapponier, Eugenia Tirao, Miguel Tregnaghi, Pablo Tregnaghi, Carolina Vanzo, Analía Vidal, Claudia Vratnica.

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
Comisión Directiva
(2008-2011)

Presidenta:	*Dra. Margarita D. Ramonet*
Vicepresidente Primero:	*Dr. Gustavo Cardigni*
Vicepresidente Segundo:	*Dr. Omar Tabacco*
Secretaria General:	*Dra. Angela Gentile*
Tesorera:	*Dra. Stella Maris Gil*
Pro-tesorero:	*Dr. Claudio R. Pedra*
Secretaria de Educación Continua:	*Dra. María del Carmen Toca*
Secretario de Actas y Reglamentos:	*Dr. Jorge L. Cabana*
Secretario de Relaciones Institucionales:	*Dr. Jesús María Rey*
Secretaria de Regiones, Filiales y Delegaciones:	*Dra. Ingrid Waisman*
Secretaria de Subcomisiones, Comités y Grupos de trabajo:	*Dra. Adriana Fernández*
Secretaria de Medios y Relaciones Comunitarias:	*Dra. Nélida C. Valdata*
Vocal Primera:	*Dra. Claudia M. Palladino*
Vocal Segunda:	*Dr. Guillermo T. Newkirk*
Vocal Tercera:	*Dra. Roxana Martinitto*
Coordinación Técnica:	*Dra. Adriana G. Afazani*

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
Comité Nacional de Infectología
(2009-2011)

Secretaria:	*Dra. Carlota Russ*
Prosecretario:	*Dr. Alejandro Ellis*
Vocales titulares:	*Dra. Ana Ceballos* *Dra. Miriam Bruno* *Dra. Rina Moreno*
Vocales suplentes:	*Dra. Gabriela Ensinck* *Dr. José Marcó del Pont* *Dr. Raul Ruvinsky*

ÍNDICE

Introducción 7

1. Vacunas antipoliomielíticas 9

2. Vacunas acelulares 25

3. Vacuna hepatitis B 39

4. Vacuna rotavirus 51

5. Vacuna neumocócica 63

6. Vacuna hepatitis A 83

7. Vacuna varicela 97

8. Vacuna meningocócica 109

9. Vacuna antigripal 123

10. Vacuna virus papiloma humano (VPH) 137

Introducción

La **inmunización** es una de las intervenciones de salud pública más eficaces en relación con el costo. En realidad, cuando reflexionamos en el marco de un programa de inmunizaciones, las vacunas no constituyen un costo sino fundamentalmente una inversión.

Desde el establecimiento del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en 1974, en las Américas se han evitado millones de defunciones y discapacidades causadas por enfermedades prevenibles por vacunación.

En Argentina, este programa se ha ido afirmando con el correr de los años.

En 1970, los esquemas de vacunación incluían cuatro vacunas que protegían contra seis enfermedades (formas graves de tuberculosis, difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis y sarampión). Las tasas de cobertura en esa época no superaban el 10%.

Con la vacunación sistemática y las campañas de erradicación de la poliomielitis, las coberturas aumentaron hasta alcanzar, en la década de 1980, un nivel promedio de 70% a 80%.

En la década de 1990, se incorporaron nuevas vacunas: vacunas combinadas, como triple viral o SRP (contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis), la vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), y la vacuna hepatitis B (HB). Este mayor número de vacunas no afectó los niveles de cobertura alcanzados, los cuales mantuvieron su tendencia al aumento, con un promedio superior al 90% en la década de los 2000.

Son varios los factores que concurren para sostener estos niveles de cobertura.

Nuestro propósito es llegar con las vacunas de Calendario a todas las poblaciones, especialmente a las poblaciones vulnerables.

Y esta es una tarea de todos. Si la asumimos con responsabilidad, podremos mantener los niveles alcanzados y enfrentar nuevos desafíos, como el que implica la introducción de nuevas vacunas.

Los pediatras, como médicos de cabecera de niños y adolescentes, tenemos un rol significativo en este quehacer. Nuestras recomendaciones son escuchadas y tienen impacto en toda la familia. En nuestro accionar diario, incorporando pautas e información adecuada, podemos evitar *oportunidades perdidas de vacunación.*

El desafío, ahora, es llegar con las nuevas vacunas a los niños que no pueden acceder a las mismas, los más necesitados.

Incorporar estas vacunas al Programa Nacional significa evitar desigualdades e inequidad en salud, propósito con el que estamos comprometidos.

Cada año, nuevas vacunas, seguras y eficaces, se licencian y comercializan en el mercado mundial. Los adelantos biotecnológicos permiten, además, perfeccionar las vacunas ya existentes mediante nuevas formulaciones, que, si bien están disponibles, no han sido incluidas aun en los calendarios oficiales de vacunación.

Comprendemos que se está realizando un esfuerzo importante para avanzar, pero debemos trabajar fuertemente no sólo en estas nuevas incorporaciones sino también en jerarquizar y fortalecer este tema en nuestra práctica.

Este documento reflexiona sobre *la factibilidad de la incorporación de nuevas vacunas, evalúa si pueden ser sostenibles, en base a criterios técnicos previamente definidos, y trata de aportar elementos y evidencia para determinar si constituyen realmente una inversión prioritaria en salud pública.*

Este Consenso ha llegado a las siguientes conclusiones:

- La Sociedad Argentina de Pediatría, dada la carga de enfermedad y la problemática de la infección respiratoria aguda baja, fundamentalmente neumonía, como causa de morbimortalidad en nuestros niños, prioriza como primer punto la incorporación al Calendario Nacional de una vacuna conjugada neumocócica que se adapte a la realidad epidemiológica local. Por otra parte analiza nuevas incorporaciones como vacuna VPH, varicela y antigripal y la administración de vacuna meningocócica con mayor cobertura de serogrupos para situaciones y grupos especiales.
- En relación a las vacunas del calendario existentes, creemos de fundamental importancia, dado los logros obtenidos en la coberturas de vacunación en el país y dada también la sostenibilidad de la vigilancia epidemiológica, un esquema de transición incorporando vacunas inactivadas para polio en forma combinada en el primer año de vida, y la posibilidad de favorecer la circulación de virus atenuado con las ventajas que ello ofrece, en los refuerzos del segundo año de vida e ingreso escolar.
- El Consenso también analiza nuevas estrategias en enfermedad *pertussis*, con el uso de vacunas acelulares y hepatitis B como antígeno fundamental en las vacunas combinadas. El documento reflexiona sobre la realidad actual en relación a hepatitis A y evalúa si es necesaria o no una 2ª dosis de esta vacuna; por otra parte, plantea la vacuna de rotavirus como una necesidad, sobre todo en regiones tales como el norte del país, con alta carga de enfermedad.

Estas recomendaciones y reflexiones deberían ser trabajadas con una adecuada difusión hacia la comunidad. Nuestras familias deben tener claro que la vacunación de sus niños es un derecho que deben ejercer y no una obligación. Para ello la difusión constante, no sólo en campañas sobre este tema, permitirá que los niños de Argentina estén adecuadamente protegidos.

Nuestra tarea como pediatras es participar activamente en este trabajo con un accionar comprometido, responsable y con una alta capacitación en el tema.

Es, evidentemente, un esfuerzo de todos...

Ángela Gentile

1. Vacunas antipoliomielíticas

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

La poliomielitis es una enfermedad prevenible por vacunación y con posibilidad de erradicarse. Esto se debe a que el virus afecta solamente a los seres humanos, no existe reservorio animal y existen vacunas altamente eficaces y seguras. La inmunidad es duradera, y hay que considerar que los pacientes inmunodeficientes pueden ser portadores crónicos.

B. Magnitud del problema

Durante el siglo XX se produjeron una gran cantidad de avances científicos que permitieron una mejor comprensión del poliovirus y contribuyeron al desarrollo de las vacunas que se emplean en la actualidad para controlar y eliminar la poliomielitis: la vacuna oral de polio (VOP) y la vacuna inactivada de polio (VIP).

La poliomielitis es una enfermedad de cuya existencia se sabe desde hace miles de años. Fue observada por los egipcios 1500 años antes de Cristo.

Desde entonces han ocurrido brotes y epidemias, pero fue a comienzos del siglo XX que el número de casos de parálisis alcanzó proporciones devastadoras.

Desde el lanzamiento de la iniciativa de erradicación de la poliomielitis en 1988, se ha reducido drásticamente el número de casos en relación a los 350.000 casos notificados ese año.

En noviembre de 2002 se notificaron 1.100 casos, representando una disminución superior al 99%. Paralelamente se redujo el número de países donde la poliomielitis es endémica, de 125 en 1988 a 7 en 2002.

En el año 2010 se notificaron 1.292 casos en el mundo, lo que muestra las dificultades en ciertos países del globo, que representa el último paso en la erradicación de esta enfermedad.

El último caso en América se registró en 1991 en la localidad de Pichuinaki, Junín, Perú.

Desde que en 1992 la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó la resolución de erradicar la poliomielitis se han certificado a tres regiones sin circulación de virus polio salvaje: La región de las Américas en 1994, la región del Pacífico Occidental en el 2000 y Europa en el 2002.

En 1998 la OMS fijó como objetivo mundial

la erradicación para el año 2000, hecho no logrado aún.

En muchos países del mundo (USA, Canadá, Holanda, China, Cabo Verde, Bulgaria, entre otros) se han detectados casos importados, y ningún país está libre de esta posibilidad.

En la actualidad, en los países con una amplia cobertura de vacunación, los casos son esporádicos y afectan a grupos no vacunados a través de casos importados.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

El agente causal es poliovirus que pertenece a la familia Picornaviridae.

Es un virus RNA, desnudo, resistente al éter, al cloroformo y al alcohol, rápidamente inactivado por la temperatura superior a 50ºC, las radiaciones ionizantes, el formaldehído y el fenol. El virus salvaje sobrevive en el medio ambiente durante un corto período de tiempo.

La VOP deriva de cepas atenuadas vivas y fue desarrollada por Albert Sabin, provocando inmunidad similar a la infección natural. Al igual que otros virus ARN, el virus polio tiene la capacidad de mutar en cultivos celulares y también durante su replicación en el intestino de las personas vacunadas, recuperando así su neurovirulencia.

El serotipo 3 es el de mayor labilidad genética. El serotipo 1 es el más estable. El inconveniente del serotipo 2 es que, independientemente de su variabilidad genética, tiene tendencia a producir viremia en los pacientes inmunocomprometidos. Como consecuencia de la recuperación de la patogenicidad, estos virus pueden producir parálisis asociada a la vacuna.

Los virus que provienen de la mutación del virus de la vacuna VOP son:

Figura 1. Poliovirus salvaje 02 feb 2010-01 feb 2011

- virus salvaje tipo 1
- virus salvaje tipo 3
- virus salvaje tipo 1/3

Países con polio endémica: Nigeria, Afganistán, Pakistán, India.
Países con casos importados: Namibia, República de Congo, Bangladesh, Nepal, Somalia, Níger, Etiopía, Indonesia, Yemen.
WHO 1-2-2011

a) Los llamados similar a VOP cuando presentan una secuencia idéntica en más del 99% al virus de la vacuna oral correspondiente.
b) Los Virus Sabin Derivados (VDPV) que son virus derivados de la vacuna oral con una homología menor o igual al 99% respecto de la cepa vacunal lo cual implica una prolongada replicación viral, que ha mutado en más de 1% respecto de la cepa original Sabin (VDPV) y que ha revertido a la neurovirulencia. Se los divide en:
   - Virus polioderivados en inmunodeficientes (VDPVi): El reservorio son personas inmunodeficientes. Hay detectados 48 en todo el mundo, incluyendo los excretores crónicos.
   - Los que circulan en comunidades con inadecuadas coberturas de VOP (VDPVc) que ha sido aislado en brotes y ha mostrado tener las mismas características epidemiológicas y biológicas de los virus salvajes.
   - Los que no se conoce su origen llamados ambiguos (VDPVa).

Características de la enfermedad

Es una enfermedad infecciosa viral aguda de distribución mundial:

- Afecta principalmente a niños pequeños.
- El único reservorio del virus es el ser humano.
- Hay tres tipos antigénicos de poliovirus 1, 2 y 3. Los tres tipos pueden causar parálisis.
- La vía de transmisión es fecal-oral.
- En los países templados las infecciones se producen con mayor frecuencia en verano y otoño.
- Período de incubación: 7-14 días (hasta 35 días).

El tipo 1 es el que se encuentra con mayor frecuencia en los casos paralíticos y el que más a menudo causa epidemias, el tipo 2 no se aísla desde 1999 (erradicado) y junto con el tipo 3, son generalmente los responsables de las parálisis asociadas a la vacuna.

Manifestaciones clínicas

90 a 95% de las infecciones son asintomáticas.

5% son abortivas, simulan un cuadro gripal con recuperación completa.

1% de los pacientes padecen formas de poliomielitis no paralítica, restableciéndose totalmente en una semana.

0,1 al 1% de los infectados desarrolla parálisis aguda.

La parálisis es fláccida, asimétrica, con predilección por los miembros inferiores y los músculos proximales. Se resuelve dejando secuela permanente (hipotrofia-atrofia) del miembro afectado.

La letalidad de las formas paralíticas varía entre un 2 y un 20% pero puede llegar al 40% cuando existe afectación bulbar.

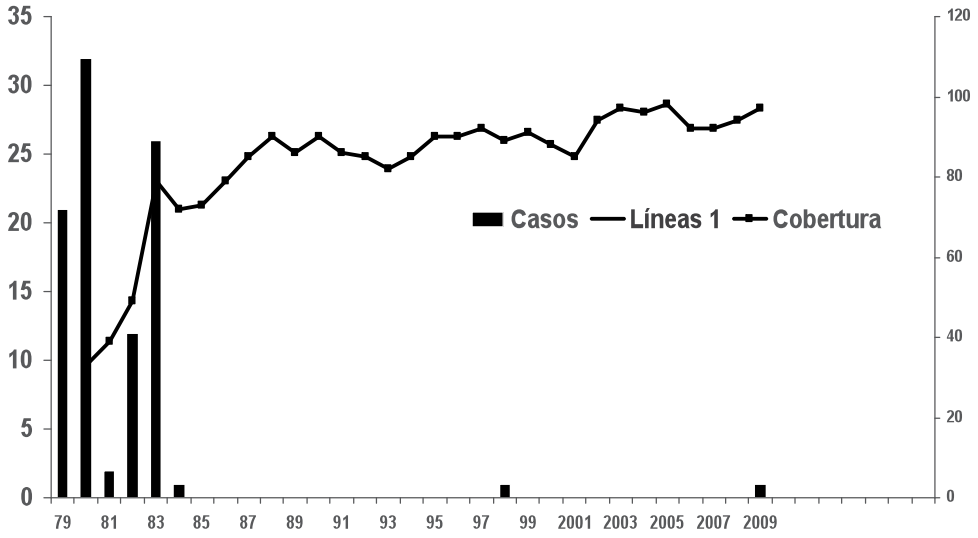
D. Situación epidemiológica en Argentina

- Argentina sufrió el impacto de los brotes de poliomielitis del siglo XX.
- Epidemia 1953: 2700 casos.
- Epidemia 1956: 6490 casos, con tasa de mortalidad mortalidad de 33,7/100.000 habitantes.
- Fines de los 50 comienza a usarse la vacuna Salk (VIP), que actuó de barrera para detener la epidemia y en 1964 se instituye la vacuna Sabin (VOP).
- 1970/1971: brote de polio 1 en el noroeste del país.
- 1971: se implementaron operativos masivos de vacunación Sabin junto con vigilancia de la enfermedad, consiguiendo el control de la misma hacia 1977.
- 1984: en Orán, Salta se registra el último caso y desde entonces no se ha registrado poliomielitis por virus salvaje en el país.

En 1998 se documenta el primer caso de parálisis aguda fláccida (PAF) a virus Sabin derivado en un paciente de 2 años no vacunado previamente inmunocomprometido y en mayo de 2009 se documenta otro caso de parálisis aguda fláccida (PAF) a virus Sabin derivado en un paciente proveniente de San Luis, inmunocomprometido. El virus es un virus Sabin derivado tipo 1 con 3,6% de distancia genética con respecto a la cepa Sabin vacunal. Esto implica que el virus habría estado circulando en la población por un plazo no menor a tres años. Se realizaron las acciones de bloqueo locales.

Posteriormente del 28 de septiembre al 31 de octubre de 2009, se realizó una campaña nacional de vacunación con el objeto de lograr 95% de cobertura de vacunación homogénea a nivel nacional con una dosis adicional de vacuna Sabin en los niños y niñas de 2 meses a 4 años, 11 meses con 29 no convivientes con inmunocomprometido, independientemente de su estado vacunal alcanzándose una cobertura del 98% total país.

Figura 2. Coberturas para VOP3 en menores de 1 año. Argentina, 1990-2010

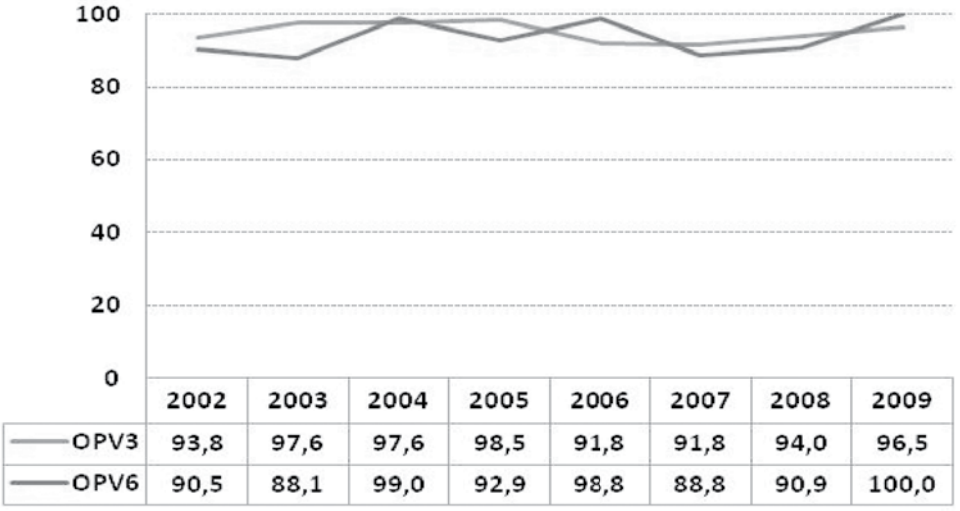


*Sabin derivado tipo 1 en 1998 y 2010: 2 casos importados.
Fuente: Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010.

Coberturas de vacunación en el país

En el año 1980 en Argentina las coberturas con vacuna antipoliomielítica eran de 33%. A partir de 1995 aumentaron a valores próximos al 90%, pero aún siguen siendo inferiores a la meta de 95%.

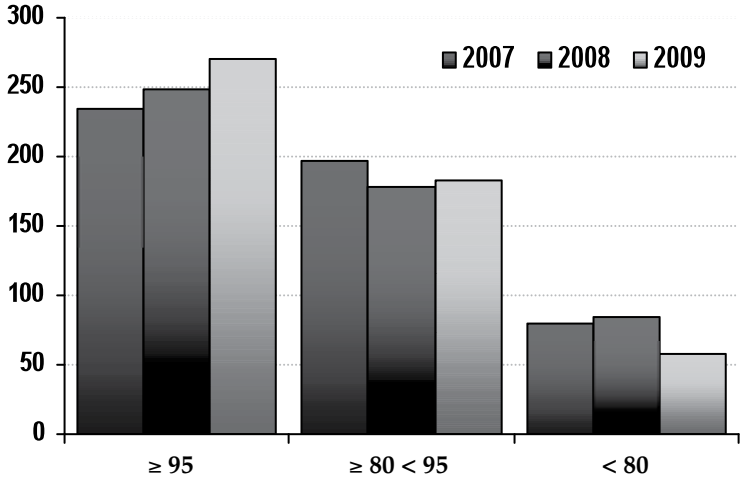
Figura 3. Tendencia en las coberturas de vacunación con Sabin. Total País 2002-2009



	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
OPV3	93,8	97,6	97,6	98,5	91,8	91,8	94,0	96,5
OPV6	90,5	88,1	99,0	92,9	98,8	88,8	90,9	100,0

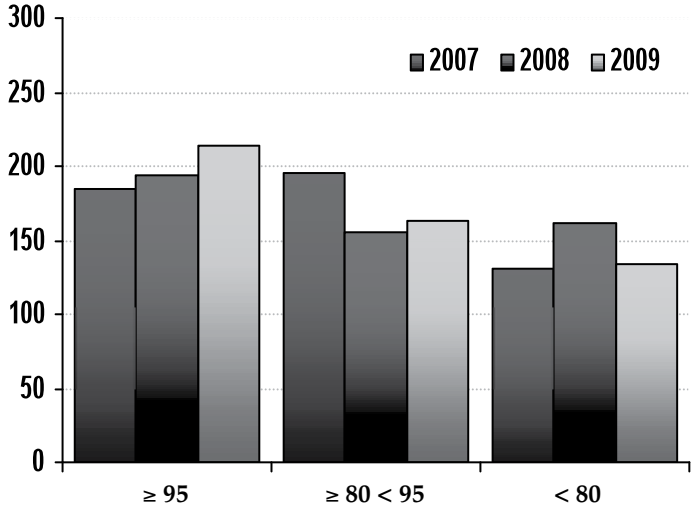
Fuente: Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010.

Figura 4. Departamentos de Argentina según cobertura de vacunación con OPV a 3 dosis. Años 2007-2009



Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010, Ministerio de Salud.
Fuente: Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010.

Figura 5. Departamentos de Argentina según cobertura de vacunación con OPV al Ingreso Escolar. Años 2007-2009



Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010, Ministerio de Salud.

Vigilancia epidemiológica

Para garantizar el éxito de las actividades de erradicación es indispensable que todos los casos de parálisis aguda fláccida en menores de 15 años de edad sean exhaustivamente investigados, y se excluya la posible etiología por poliovirus.

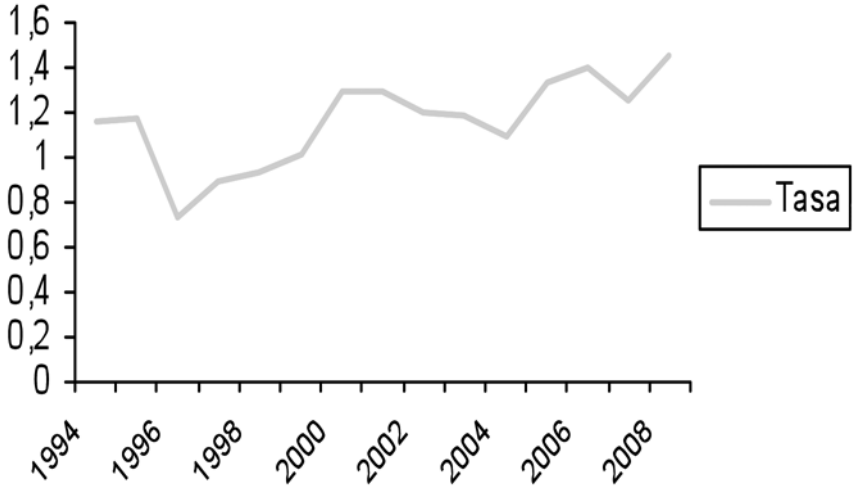
Existen varias enfermedades o síndromes que pueden confundirse con poliomielitis paralítica aguda: el Síndrome de Guillain-Barré (SGB), la mielitis transversa, parálisis traumáticas, neuropatías, enfermedades neuromusculares, meningoencefalitis, tumores y enfermedades producidas por toxinas (*ver Anexo*).

Los indicadores epidemiológicos que se vigilan en Argentina y en las Américas son:

- Cobertura con 3 dosis de vacuna Sabin: debe ser mayor o igual a 95%.
- Tasa de notificación de PAF: debe ser mayor a 1 caso por cada 100.000 habitantes menores de 15 años.
- Investigación de los casos dentro de las 48 horas de la notificación: este indicador debe superar el 80%.
- Toma de muestras de materia fecal del caso dentro de los 14 días del inicio del cuadro clínico: este indicador debe ser superior al 80%.
- Notificación negativa de PAF: todas las jurisdicciones deben informar si hubo o no casos de PAF. Deben informar semanalmente al menos el 80% de las jurisdicciones.

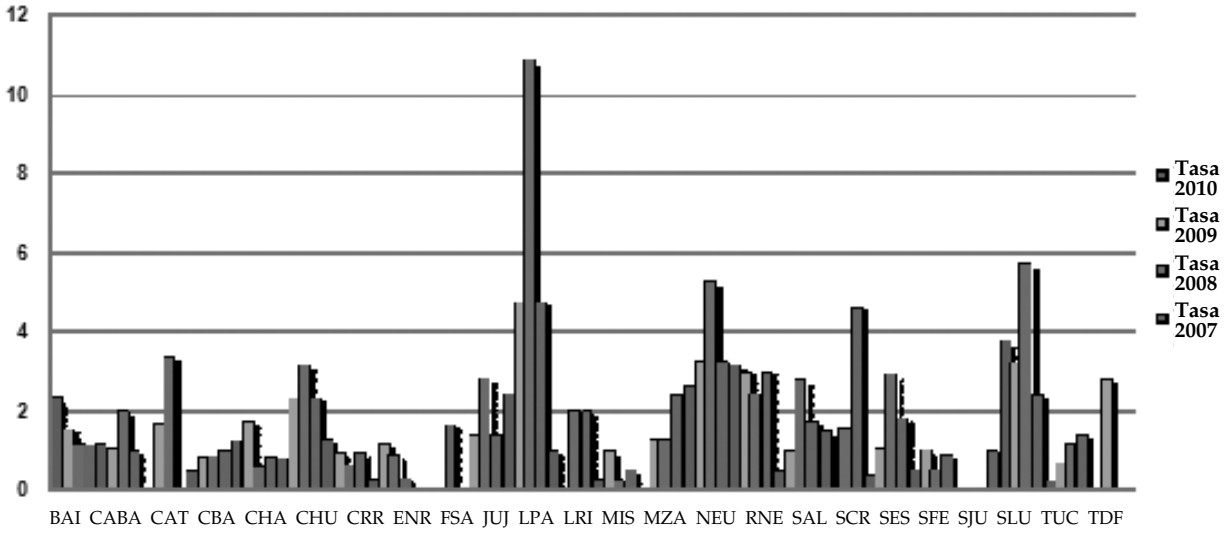
Los resultados del país en relación a estos indicadores son presentados en las *Figuras 6 y 7*.

Figura 6. Notificación de parálisis flácida aguda (tasa por 100 000 menores de 15 años). Argentina-1994-2010



Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010.

Figura 7. Tasa de notificación de PFA, en Argentina, se ha mantenido > 1 por cien mil menores de 15 años durante los últimos 14 años



Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina 2010.

E. Inmunización comparada a otras intervenciones

En la era prevacunal la enfermedad estaba distribuida universalmente.

Desde el empleo generalizado de las vacunas con virus polio atenuados o inactivados y la vigilancia epidemiológica sostenida, se ha logrado una espectacular disminución de la incidencia mundial de la poliomielitis, consiguiendo una reducción del 99% de los casos.

La OMS ha establecido cuatro estrategias diferentes para alcanzar la erradicación de la poliomielitis:

1. **Programas de inmunización rutinaria**
   Consiste en vacunación masiva de la población infantil a través de los calendarios de vacunación sistemáticos. El objetivo es alcanzar altas niveles de cobertura (> 95%).
2. **Días nacionales de inmunización**
   Se establecen cortos períodos de tiempo (1-2 días) en los que se vacuna masivamente con VOP a la población infantil, generalmente menores de 5 años, independientemente de la situación de vacunación.
   El objetivo es vacunar al mayor número posible de niños en un corto período y en un área geográfica amplia (países donde la enfermedad es endémica o países con bajas coberturas de vacunación, focos endémicos de poliovirus o que han sido recientemente endémicos) a fin de interrumpir la circulación de poliovirus salvaje.
3. **Actividades de inmunización de barrido**
   Se fijan 2 períodos de tiempo con intervalo de 4-6 semanas de búsqueda activa casa por casa o puerta a puerta en zonas o lugares de alto riesgo de infección, procediendo a la vacunación de los menores de 5 años con VOP.
   El objetivo es a corto plazo interrumpir y luego eliminar la circulación de poliovirus en lugares concretos.
4. **Sistema de vigilancia de la parálisis aguda fláccida**
   La finalidad es demostrar la capacidad de detectar y descartar en forma rápida y con criterios de calidad adecuados la posible existencia de casos de poliomielitis tanto salvajes como por virus derivados de la vacuna VOP.

F. Costo efectividad

Se estima que se han evitado más de 1 millón de muertes infantiles y 5 millones de casos de poliomielitis desde el lanzamiento de la actividad mundial de erradicación en 1998.

Se ha comprobado que la erradicación de la poliomielitis es factible en el futuro próximo pero exige un compromiso nacional e internacional suficiente y continuo. El mayor inconveniente para alcanzar esta meta es la falta de fondos.

Un estudio de análisis económico de erradicación versus control concluyó que focalizarse sólo en el alto costo de la erradicación sin calcular los beneficios potenciales de ésta y los enormes costos a largo plazo del efectivo control podrían afectar inapropiadamente la meta de erradicación.

La decisión de cambiar de erradicación a control representa una opción más costosa que no considera las implicancias a largo plazo pero que se está planteando en este momento.

2. Características de las vacunas

Se dispone de dos tipos de vacuna antipoliomielítica:

- Vacuna parenteral inactivada (VIP), obtenida en1952 por Jonas Salk.
- Vacuna oral de virus vivos atenuados (VOP) obtenida por Albert Sabin en 1961.

Vacuna oral de poliovirus trivalente/VOP/Sabin

Agente inmunizante

La vacuna antipoliomielítica oral (VOP) es una suspensión acuosa de cepas de virus polio vivos y atenuados de los tipos 1, 2 y 3 obtenidas en cultivos de tejidos de riñón de mono o de células diploides humanas.

Composición y características: cada dosis debe contener como mínimo:

- 1 x 1 6 DICC/5 para polio virus tipo 1
- 1 x 1 5 DICC/5 para polio virus tipo 2
- 1 x 1 5,5 DICC/5 para polio virus tipo 3

DICC/5 = dosis infectante en cultivo celular/5%

Presentación: viales de 10 ó 20 dosis.

Conservación: La vacuna conservada a –20°C (congelada) permanece viable durante 2 años desde la fecha de expedición del laboratorio productor y entre 2°C y 8°C durante 6 meses a 1 año (según fabricante).

Es muy sensible al calor por lo que en trabajo de terreno, deberá desecharse después de una jornada de labor por no ofrecer seguridad su conservación.

Los frascos multidosis, una vez abiertos, se podrán utilizar por el término de 4 semanas (1 mes) refrigerados.

Inmunogenicidad y eficacia

En países en desarrollo, la respuesta a la VOP es bastante variada y los estudios realizados en los últimos 25 años han mostrado un amplio rango de niveles de seroconversión aún después de 3 dosis:

- 73% para el tipo 1 (rango de 36-99%),
- 90% para el tipo 2 (rango de 71-100%), y
- 70% para el tipo 3 (rango de 40-100%).

La inmunogenicidad de la OPV, en general medida por anticuerpos específicos, es mayor del 90% y la eficacia estimada oscila entre el 95 y el 98% para los tres serotipos, después de la tercera dosis.

La duración de la inmunidad conferida por la vacuna se estima igual o mayor a 15 años después de completado el esquema básico de inmunización.

Luego de administrada la vacuna durante unas semanas, el antígeno vaccinal se elimina con las deposiciones y se postula que por esta característica se crea una barrera epidemiológica que por un lado interfiere con el poliovirus salvaje (el que produce la enfermedad natural) evitando su desarrollo, y por otro inmuniza a los contactos no vacunados, alcanzándose coberturas "de hecho" superiores a las administrativas.

En condiciones ideales, una serie primaria de tres dosis de VOP produce la seroconversión para los tres tipos de virus en más del 90% de los vacunados con una eficacia clínica cercana al 100%. En los países de clima tropical suele haber inconvenientes para alcanzar una protección adecuada con la vacuna oral. Esto podría deberse a factores como la pérdida de la eficacia del virus vaccinal a temperaturas elevadas (35-45º C durante largos períodos), la interferencia con otros virus que afectan la mucosa intestinal, frecuentes en países tropicales, y a factores propios de los huéspedes en países subdesarrollados como la desnutrición.

Indicación y esquemas de vacunación

- Programa regular.
- Acciones de bloqueo.
- Ante brotes.

Programa regular: todos los niños se vacunarán a partir de los 2 meses de vida, de acuerdo con la situación epidemiológica existente en el país, se fija como límite los 18 años de edad.

Esquema

- Los menores de un año requieren tres dosis: 2, 4 y 6 meses.
- Un refuerzo a los 18 meses y otro previo al ingreso escolar.
- Si se vacuna por primera vez después del año deberá recibir 3 dosis, y un refuerzo previo al ingreso escolar.
- Cuando el niño recibe la tercera dosis después de los 4 años, puede no recibir la cuarta dosis.
- Si la 3ª dosis se administró entre los 4 y 6 años, no debe aplicarse la dosis del ingreso escolar.
- Los esquemas incompletos deben ser actualizados en todos los pacientes menores de 18 años.
- Los adultos con riesgo de exposición por viaje a países endémicos para poliovirus, que no recibieron una serie primaria de tres dosis de Sabin (o Sabin/VIP), deberán ser vacunados con las dosis necesarias para completar el esquema con VIP en la mayoría de los casos.

Dosis: 2 gotas vía oral.

Si el niño vomita o regurgita durante los 20 minutos siguientes a la vacunación, repetir la dosis.

Eventos adversos

- Fiebre, diarrea, cefalea y mialgias (< 1%)
- Parálisis asociada a vacuna (PAV) en vacunados y en personas que han estado en contacto con ellos. No todas las cepas son estables y, especialmente el serotipo 3, pueden mutar dando lugar a la aparición de cepas virulentas produciendo parálisis posvaccinal, especialmente en contactos adultos susceptibles e inmunocomprometidos.
  El riesgo en vacunados es mayor con la primera dosis (1 caso por 1.400.000 -3.400.0000 dosis) y menor para las subsiguientes (1 caso por 5.900.000 dosis) y para los contactos (1 caso por 6.700.000 dosis).
  Desde el último caso de polio en Argentina (1984) hasta la actualidad se han detectado 7 casos de PPAV y 2 casos de poliomielitis por virus Sabin derivado.
  El riesgo de parálisis en inmunodeficientes es de 3.200 a 6.800 veces más alto que en inmunocompetentes.

Contraindicaciones

- Vómitos.
- Diarrea moderada a grave.
- Inmunocomprometidos por deficiencia primaria o secundaria, terapia con corticoides u otros inmunosupresores y/o radioterapia, afecciones proliferativas del tejido linforreticular, trasplantados.
- Enfermedades febriles con compromiso del estado general.
- Convalecencia inmediata de intervenciones quirúrgicas (orofaríngeas y digestivas).
- Reacción anafiláctica a algunos de los componentes de la vacuna (neomicina, polimixina B y estreptomicina).
- Embarazo.
- Pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Se recomienda no administrar VOP a los convivientes de todos estos grupos. Reemplazar por VIP.

Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, actualmente en uso.

No hay evidencia de que la VOP interfiera con las vacunas vivas parenterales.

La VOP puede administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo antes o después de las vacunas vivas parenterales.

Datos disponibles de investigaciones recientes sugieren que no existe interferencia de la inmunogenicidad cuando VOP se aplica junto con vacunas contra el rotavirus.

Inmunoprofilaxis

La administración de inmunoglobulina estándar o específica no parece interferir la respuesta inmunitaria de aquellas personas que reciben vacuna VOP.

Recordar que los pacientes en tratamiento con inmunoglobulina endovenosa por inmunodeficiencias primarias tienen suspendida la administración de VOP.

Vacuna de poliovirus inactivados parenteral/VIP/Salk

Agente inmunizante

La vacuna antipoliomielítica inactivada (VIP) es una suspensión acuosa de cepas (Salk o Lepine) de virus poliomielíticos tipo 1, 2 y 3 obtenidas en cultivos de células de riñón de mono y luego inactivados con formaldehído. La vacuna en uso desde 1987 es de potencia incrementada con respecto a las preparaciones utilizadas previamente.

Composición y características cada dosis debe contener como mínimo:

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

(U.D.= Unidad de antígeno D)

Contiene vestigios de polimixina B, neomicina y estreptomicina.

Se presenta sola o combinada:

- DPT/DTPa + Hib + (VIP) (vacunas quíntuples).
- DTPa + Hib + Hepatitis B + (VIP) (vacuna séxtuple).
- DPTa + (VIP) ingreso escolar.

Conservación

La vacuna conservada entre 2° C y 8° C permanece viable durante 2 años desde la fecha de expedición del laboratorio productor. No debe ser congelada.

Inmunogenicidad y eficacia

Ambas vacunas, VOP y VIP de potencia aumentada, han demostrado producir una inmunidad elevada semejante entre ellas, con valores cercanos al 100% para las tres serotipos de poliovirus.

En diversos estudios se demostró que la vacuna de virus inactivada puede tener una capacidad inmunógena incluso mayor a la de la VOP. Los datos de Suecia, país en el que siempre se ha vacunado con VIP, demuestran que la seroprotección persiste a los 18 años de la vacunación tras la dosis inicial de VIP. La eficacia es superior al 99%.

La producción local a nivel orofaríngeo de anticuerpos Ig A secretores es baja. Esto se traduce en una menor protección de la VIP en países donde haya una importante circulación del virus salvaje. Por lo tanto, en los lugares que utilice VIP, las tasas de cobertura deben ser muy elevadas para reducir la posibilidad de padecer una infección por virus salvaje.

Indicación y edad para la vacunación

La vacuna está especialmente indicada en:

- Pacientes con inmunodeficiencia primaria ó secundaria.
- Contactos familiares de inmunocomprometidos cercanos ante el riesgo de parálisis asociada a la vacuna oral.
- Personas mayores de 18 años que requieren completar esquemas o reforzar el mismo ante situaciones de riesgo (viajeros, epidemias).
- Pacientes hospitalizados.

La vacunación anterior con vacuna oral no es contraindicación, puede utilizarse un esquema secuencial (VIP, VOP).

A nivel individual puede ser administrada a todo paciente a partir de las 6 semanas de edad, siguiendo el calendario habitual de vacunación.

Dosis y vía de administración

Esquema

En Argentina se usa para VIP el mismo esquema que para la VOP que es la vacuna del calendario oficial.

- La primera dosis de esta vacuna se puede dar a partir de las 6 semanas de vida y la edad mínima para la tercera es de 18 semanas.
- Si la vacunación se inicia antes del año de vida requiere de tres dosis: 2, 4 y 6 meses, un refuerzo a los 18 meses y otro previo al ingreso escolar.
- Si se vacuna por primera vez después del año deberá recibir 3 dosis y refuerzo previo al ingreso escolar.
- Cuando el niño recibe la tercera dosis después de los 4 años, puede no recibir la cuarta dosis.
- Si la 3ª dosis se administró entre los 4 y 6 años, no debe aplicarse la dosis del ingreso escolar.
- Los esquemas incompletos deben ser actualizados en todos los pacientes menores de 18 años.
- Los adultos con riesgo de exposición por viaje a países endémicos para poliovirus, que no recibieron una serie primaria de tres dosis de Sabin (o Sabin/VIP), deberán ser vacunados con las dosis necesarias para completar el esquema.
- El intervalo recomendado es de dos meses pe-

ro puede acortarse a 4 semanas (útil en esquemas atrasados).

Vía: intramuscular.

Sitio de aplicación: región anterolateral (externa) del muslo en menores de 1 año o parte superior del brazo (músculo deltoides) en niños mayores, adolescente y adultos.

Eventos adversos

Dolor en el sitio de la inoculación.

Contraindicaciones

Reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna (ej. estreptomicina, neomicina).

Precauciones

Embarazo (primer trimestre).

Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.

Cuando se la utiliza combinada con la DPT (triple bacteriana), DPT-Hib, DPT-Hib-HB, las contraindicaciones son las que presentan los otros componentes.

Uso simultáneo con otras vacunas

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

No mezclar en una misma jeringa vacunas de diferentes productores.

Inmunoprofilaxis

La administración de inmunoglobulina estándar o específica no afecta la respuesta inmunitaria producida por la vacuna antipoliomielítica inactivada (VIP).

Uso de las dos vacunas en pacientes con enfermedades base

Inmunocomprometidos

El niño infectado HIV, asintomático y sintomático, debe cumplir el esquema de vacunación antipoliomielítica inactivada (VIP).

Otras inmunodeficiencias

En aquellos pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor se deberá considerar un tiempo prudencial entre la finalización del mismo y la aplicación de la vacuna, a fin de asegurar una respuesta inmune adecuada. Para ello se sugiere un intervalo aproximado de:

- 12 meses en trasplantados
- 3 meses posquimioterapia
- 1 mes poscorticoterapia
- 3 meses postradioterapia total

Inmunodeficiencias primarias

- En niños con este diagnóstico (inmunodeficiencia primaria humoral, celular o combinada) y que se encuentran en tratamiento con gammaglobulina endovenosa queda suspendida la administración de VOP y deben recibir (VIP).
- En pacientes candidatos a trasplante de médula ósea. Se contraindica VOP.

Uso de la vacuna en situación de brote y manejo de contactos

Un caso de parálisis aguda fláccida (PAF), se considera una poliomielitis hasta que se demuestre lo contrario.

Cada caso de PAF deberá ser notificado e investigarse dentro de las primeras 48 horas, sin esperar la confirmación diagnóstica. Se debe concurrir al domicilio del caso y controlar el carnet de todos los menores de 18 años, ***aplicando VOP*** a aquellos en los que no se constate con carnet de vacunas esquema completo para la edad.

La vacuna oral induce inmunidad local mediante la producción de anticuerpos Ig A secretores a nivel orofaríngeo e intestinal. Como la inmunidad intestinal se instaura rápidamente e interrumpe la diseminación del virus en la población, la VOP es la vacuna de elección para el control de brotes epidémicos y manejo de contactos de parálisis fláccida.

No está indicado el uso de VIP para las "acciones de bloqueo" del Programa de Erradicación de la Poliomielitis ya que no induce respuesta local intestinal y por lo tanto no impide la colonización de cepas salvajes.

Vacunación en adultos

Las personas de 18 años o más deben ser vacunadas sólo si tienen riesgo de infección por poliovirus superior al de la población general:

- Viajeros a áreas en donde la poliomielitis es endémica o hay epidemia, iniciando el esquema un mes antes.
- Miembros de comunidades o grupos de población en donde se han producido recientemente casos de infección por poliovirus salvaje.

- Trabajadores de laboratorio que manipulan muestras que puedan contener poliovirus.
- Personas no vacunadas correctamente que tienen estrecho contacto con niños que reciben VOP (personal de guardería, personal sanitario, convivientes).
- En los adultos es preferible el empleo de VIP, ya que el riesgo de PaV es superior al de los niños.

El esquema recomendado (3 dosis) es 0, 2 y 6 a 12 meses.

Esquemas acelerados

En ocasiones el riesgo de exposición al virus está aumentado, como por ejemplo en viajeros a zonas en donde la poliomielitis sigue siendo endémica.

Si el tiempo que transcurrirá hasta la posible exposición no permite que las 3 dosis de vacuna se suministren con el intervalo habitual, se recomienda alguna de las siguientes alternativas:

- Si la protección será necesaria en 8 o más semanas, se indican 3 dosis de vacuna con intervalo de un mes entre ellas.
- Si debe estar protegido en 4 a 8 semanas se darán 2 dosis con intervalo de un mes entre ellas.
- Si la protección se necesita antes de las próximas 4 semanas se recomienda 1 dosis de vacuna antipoliomielítica (se prefiere VOP porque actúa más rápido).

Si la persona continúa teniendo riesgo se deben completar los esquemas con los intervalos recomendados.

3. Factibilidad programática

En la Argentina, dado la situación epidemiológica actual y las coberturas obtenidas en los últimos años están dadas las condiciones para programar el inicio de una transición en el esquema de vacunación contra poliomielitis a un esquema combinado (VIP-VOP) de acuerdo a los documentos técnicos desarrollados por OMS.

La VOP es bien aceptada por el equipo de salud y la comunidad porque es fácil de administrar, no riesgosa y tiene bajo costo.

La VIP como monovalente implica un inyectable más, con mayor espacio para almacenamiento, incremento del tiempo de personal de enfermería para su aplicación y costo más elevado.

Las dos vacunas se reciben desde el Programa Nacional según las indicaciones vistas previamente.

Al analizar la perspectiva de la comunidad, es importante apreciar que en ella influye el entorno creado por la información que reciba sobre el tema inmunizaciones. Cuando ciertas enfermedades eran endémicas y se logró obtener vacunas para prevenirlas, se incrementó la cobertura de vacunación y esto permitió la desaparición de las mismas. De modo que la percepción fue que las vacunas tenían un profundo efecto benéfico y que salvaban vidas y prevenían enfermedades. A medida que desaparece la enfermedad, disminuye el temor a ella y la seguridad de las vacunas se convierte en una nueva preocupación.

La VOP es oral, lo que facilita su aplicación, no provoca dolor y tiene pocos eventos adversos, salvo la posibilidad de desarrollo de parálisis asociada a la vacuna. Actualmente frente a la ausencia de casos de enfermedad por virus salvaje, no existe la percepción de enfermedad y es por ello que este riesgo potencial desencadenado por la vacuna cobra importancia.

Esto se evitaría al utilizar una vacuna que evite la enfermedad y no presente riesgo de las complicaciones.

Plan de acción futuro en la post-erradicación

Los dos tipos de vacuna antipoliomielítica disponibles (VOP y VIP) son efectivos para la prevención de la poliomielitis.

La vacuna antipoliomielítica sigue siendo uno de las vacunas obligatorias en el calendario regular de cualquier país, ya que el virus polio no ha sido aún erradicado.

Aunque en numerosos países la primera opción es la VIP, ya sea sola o combinada con VOP, la VOP es la vacuna recomendada para la erradicación del virus. En Argentina la vacunación con VOP sigue siendo considerada la estrategia de elección para el control de la poliomielitis. Sin embargo, el país está comenzando a planificar una estrategia de transición en esta era pre-erradicación que consiste en la introducción de la vacuna inactivada en el esquema primario de vacunación. Los pasos planteados por las autoridades sanitarias a través de la Comisión para la Erradicación de la Poliomielitis y del Programa Nacional de Inmunizaciones (Resolución del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Nº 2002-4688/02-5) serían:

- Convocatoria a expertos para iniciar propues-

ta técnica de transición de la estrategia de vacunación en Argentina.
- Definir pasos a seguir y plazos para lograr los objetivos.
- Articulación permanente con OPS/OMS.
- Articulación con los países limítrofes en pos de una estrategia regional.
- Articulación con países de la región que implementaron la estrategia para capitalizar experiencias y lecciones aprendidas.
- Prioridad avanzar en la toma de decisiones consensuadas basadas en la evidencia local.

Elección del esquema de inmunización

La selección de qué vacuna y qué esquema de vacuna adoptar durante el período previo a la erradicación debe incluir VOP o VIP, o una combinación de ambos, y dicha elección debe basarse en la evaluación de las probabilidades y las consecuencias de la importación en cada país del poliovirus salvaje (principalmente determinado por las malas condiciones de higiene y saneamiento del país y bajas tasas de cobertura). Altas tasas de coberturas son necesarias para garantizar la inmunidad adecuada de una población.

- **Esquemas con solamente VOP**: recomendados en todos los países con poliomielitis endémica y en países de alto riesgo para la importación y posterior propagación del poliovirus salvaje. *En los países con elevado riesgo de transmisión el esquema secuencial VIP VOP no debe ser introducido* a menos que las coberturas alcancen aproximadamente el 95% o tengan un bajo riesgo de transmisión con coberturas cercanas a aproximadamente 90%.

- **Esquema secuencial VIP-VOP:** Cuando se utiliza un programa secuencial VIP-VOP, la administración inicial de 1 o 2 dosis de VIP debe ser seguido por ≥ 2 dosis de VOP para garantizar tanto un nivel suficiente de protección de la mucosa intestinal como una disminución de la carga de PFAV.

- **Esquema VIP exclusivo**: solo deben utilizarse en aquellos países con bajo riesgo de importación y propagación del poliovirus salvaje.

Por el momento, mientras el país se encuentra en una situación de transición, con posibilidades de cambio en el esquema primario con VIP, los pediatras que como indicación individual indican VIP deberían dar por lo menos 1 dosis de VOP luego de la serie primaria de VIP, a fin de evitar que estos niños sin inmunidad intestinal pudieran ser el "crisol" para que un virus vaccinal pueda derivar, además de la fuente ya conocida de los inmunodeficientes, donde esto ocurre. Hasta que no se incorpore el esquema secuencial VIP-VOP al Calendario Nacional el equipo de salud deberá continuar con la administración de la vacuna VOP a partir de los 2 meses de vida.

CONCLUSIONES

En Argentina el uso de un esquema combinado es adecuado debido a que se cumplen con las condiciones requeridas por OMS para realizar la transición de un esquema con VOP exclusivo a un esquema secuencial VIP-VOP.

Por lo tanto el Consenso considera que el país estaría preparado para *iniciar la transición a vacuna inactivada en el esquema primario de vacunación en el primer año de vida* ya que:

1. Las coberturas con Vacuna Sabin global país superan el 95%, si bien hay departamentos con coberturas menores al 95%, la última campaña de vacunación con polio oral en el año 2009 permitió lograr una mayor equidad en este aspecto. El riesgo de importación y diseminación del virus salvaje a nuestro país es de bajo a moderado con porcentajes de cobertura con tres dosis de VOP de 90 a 95% en la mayoría de los municipios.

2. El sistema de Vigilancia epidemiológica esta fortalecido y los indicadores muestran la sostenibilidad del programa.

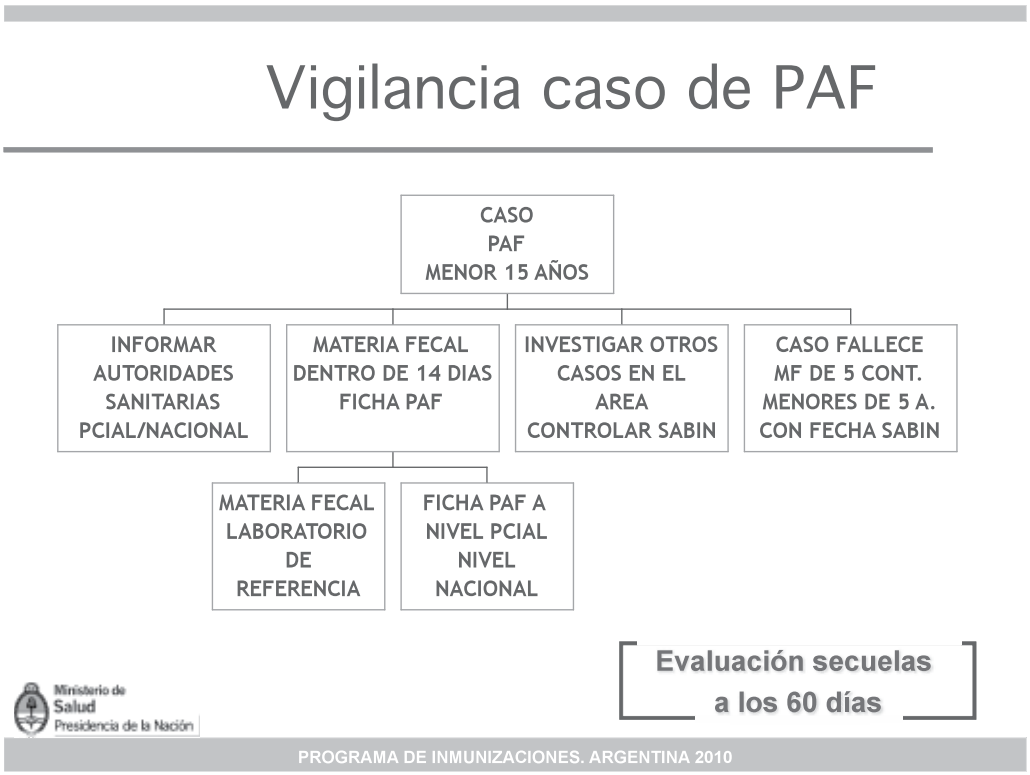
Se sugiere el uso de vacunas combinadas en el esquema primario que contengan el mayor número de antígenos posible (que incluya VIP) manteniendo el refuerzo con VOP a los 18 meses e ingreso escolar.

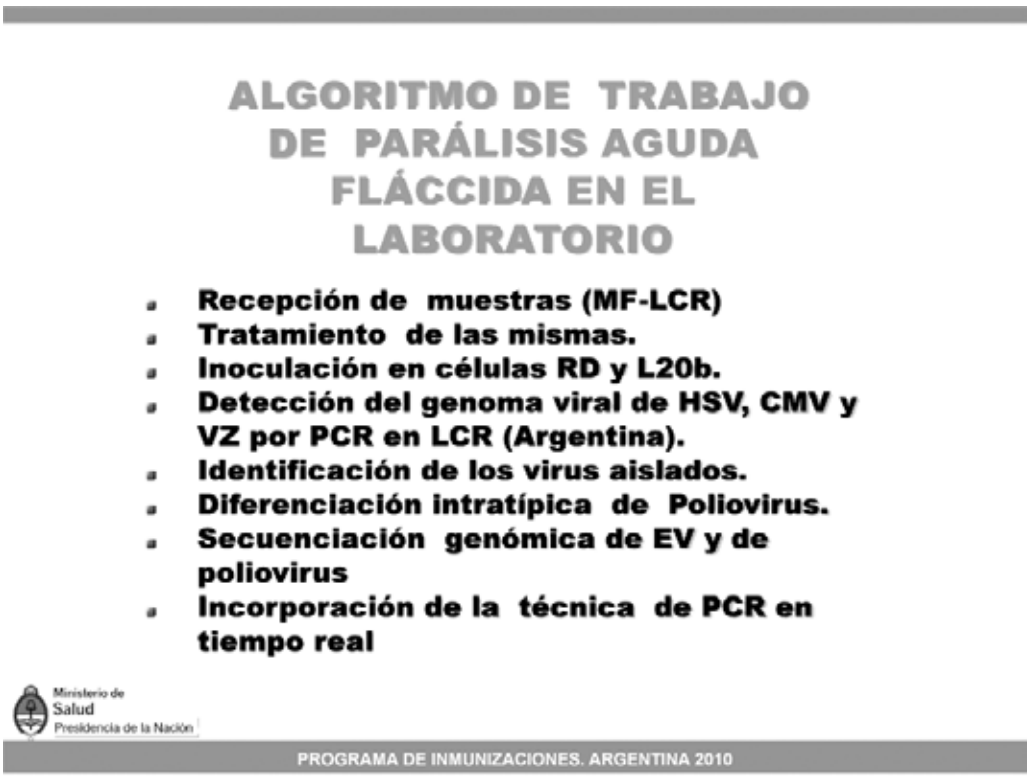
Los pediatras deben participar activamente en esta transición notificando los casos de parálisis fláccida y siguiendo los pasos de la Vigilancia epidemiológica planteados.

Por otra parte evitar las oportunidades perdidas de vacunación a los fines de mejorar las coberturas de país, especialmente de los municipios con menor cobertura.

Anexo. Vigilancia de parálisis aguda fláccida

Figura 8. Anexo -Vigilancia de parálisis aguda fláccida





- **Caso probable:** toda persona menor de 15 años que presente parálisis fláccida aguda por cualquier razón excepto traumatismo. Toda persona de cualquier edad en que se sospeche poliomielitis.

- **Poliomielitis confirmada:** enfermedad paralítica aguda asociada con el aislamiento de poliovirus salvaje, exista parálisis residual o no.

- **Poliomielitis compatible:** enfermedad paralítica aguda con parálisis residual compatible a los 60 días, muerte o falta de seguimiento, en la cual no se tomaron por lo menos 2 muestras de heces en los primeros 15 días del inicio de la parálisis, que hayan sido subsecuentemente avalizadas por 3 laboratorios.

- **No poliomielitis**: enfermedad paralítica aguda en la que se han obtenido por lo menos 2 muestras de heces adecuadas en las semanas posteriores al inicio de la parálisis, que han resultado negativas para virus polio.

Una PAF para ser definida como ***asociada a la vacuna (PaV)*** debe:

- Iniciarse entre 4 y 40 días luego de recibir vacuna Sabin.
- El virus vaccinal debe ser aislado de la muestra de heces.
- Debe presentar parálisis residual y/o atrofia compatibles con poliomielitis a los 60 días del comienzo del cuadro.

Para ser definida como PaV en *contactos* la parálisis debe*:*

- Presentarse en un individuo que tuvo contacto en los 4 a 40 días previos con un individuo que había recibido Sabin hace 4 a 85 días.
- Ser aislado el virus vaccinal de la muestra de heces.
- Presentar parálisis residual y/o atrofia compatibles con poliomielitis a los 60 días del comienzo del cuadro.

Indicadores del Programa

Los indicadores que se emplean para poder evaluar el correcto funcionamiento del programa son:

- Coberturas ≥ 95% con vacuna Sabin en todas las localidades.
- Notificación de todos los casos de PFA en menores de 15 años. Esta debe ser por lo menos 1/100.000 Hab. Por año.
- Porcentaje* de investigación dentro de las 48 hs de notificación de todos los casos de PFA.
- Porcentaje* de casos con muestra adecuada de materia fecal.
- Porcentaje* de aislamiento viral.
- Porcentaje* de unidades que notifican semanalmente.

* El porcentaje debe ser 80% o más.

Bibliografía

1. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years. United States, 2011; *MMWR*, Feb 11 2011;60(5).
2. Center for Disease Control and Prevention. Recomendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. *MMWR* 2011;60(RR02):1-60.
3. Dowdle W. Perspectiva para la eliminación y erradicación de enfermedades usando vacunas en Ciro de Quadros. *Vacunas Prevención de Enfermedades de la Salud OPS* 2004;VIII:367-376.
4. Fernández J. Erradicación de la poliomielitis. *An Pediatria* (Barc) 2003;58:2-11.
5. García Giménez S. Vacunación Contra la Polio en América. Etapa final de la erradicación mundial. *OMS-OPS* 2006.
6. Griffith UK. The cost-effectivess of alternative polio inmunization policies in South Africa. *Vaccine* 2006;17;24 (29-30):5670-8.
7. Infecciones por Poliovirus. En: *American Academy of Pediatrics*. Red Book 28ª ed. 2009;541-545.
8. Marc;o del Pont, J Poliomielitis. ¿ Qué tipo de vacunas debemos utilizar? *Arch Argent Pediatr* 2002;100(1):3-7.
9. Ministerio de Salud de la Nación. Normas Nacionales de Vacunación. 6ª ed. 2008:Pag.70-75;157-160.
10. Ministerio de Salud de la Nación - Dirección de Epidemiología. Programa Nacional para la erradicación de la poliomielitis-plan de Contención de Poliovirus salvaje en los laboratorios. Situación de la Vigilancia de las parálisis Fláccidas Agudas. Argentina 2007.
11. Minor P. Posibilidad de circulación de los poliovirus derivados de las vacunas en Ciro de Quadros. *Vacunas Prevención de Enfermedades de la Salud OPS* 2004;I:33-36.
12. Mora J, Tapia R, Santos J. Una visión acerca de la sostenibilidad futura del financiamiento nacional de los Programas de inmunización en Ciro de Quadros. *Vacunas Prevención de Enfermedades de la Salud OPS* 2004;VIII:367-375.
13. Nolte F. Vacunas antipoliomieliticas: VPO y VIP

Curso a distancia. "Actualidad en inmunizaciones 2010" Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
14. Plotkin SA, Vidor M. Poliovirus Vaccine-Inactivated. En: *Plotkin.Orestein*, eds. Vaccines 5th ed. 2008;605:630
15. Salisbury D. La pespectiva del consumidor en Ciro de Quadros. *Vacunas Prevención de Enfermedades de la Salud OPS* 2004;VII:341-349.
16. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 5th ed. Saunders Elsevier, Inc, 2008. Págs.631-685.
17. Tarantola D. Poliomielitis: situación actual y políticas posteriores a la erradicación-en Ciro de Quadros. *Vacunas Prevención de Enfermedades de la Salud OPS* 2004;I:25-33.
18. Thompson K Eradication versus control for poliomielitic: an economic analysis. *Lancet* 2007;369:1363-71.
19. Tucker A. Cost-effectiveness análisis of changing from live oral poliovirus vaccine y/o inactivated poliovirus vaccine in Australia. *Aust NZJPublic Health* 2001;25:411-6.
20. WHO, Weekly Epidemiological Record (WER), Vol 85, Nº 23; 4 de Junio 2010, pp. 213-228.

2. Vacunas acelulares

1. Prioridad de la enfermedad y su control

La tos convulsa o coqueluche, es una enfermedad bacteriana respiratoria altamente contagiosa, endemoepidémica, de distribución universal y de notificación obligatoria.

- En 1578, Guillaume De Baillou, describe una epidemia en París.
- 1906, Jules Bordet y Octave Gengou aíslan la *B. pertussis.*
- Según la OMS hay 40 millones de casos anuales.
- 355.000 muertes cada año; 1 deceso cada 100 casos.

Una de las diez enfermedades infecciosas más mortales del mundo.

La enfermedad pertussis (coqueluche-tos convulsa-tos ferina) se caracteriza por presentarse en forma de ciclos epidémicos y los brotes se producen por acumulación de susceptibles.

Desde que la vacunación se generalizó, la enfermedad pareció limitarse a la infancia; sin embargo, continúa habiendo casos en niños escolares aun con esquemas completos para la edad, adolescentes y adultos jóvenes quienes actúan como reservorio y fuente de infección presentándose en general con formas leves o atípicas.

La inmunidad conferida por las vacunas es más corta y, luego de 6 años, la protección comienza a disminuir. La efctividad de la vacuna se estima luego de la 3ra dosis en un 80%.

A. Definición del problema

Si bien siempre se conoció la existencia de la enfermedad en adolescentes y adultos, existe un creciente número de estudios que confirman su importancia como causa de tos persistente, que al no ser diagnosticada ni tratada se convierte en una importante fuente de transmisión a sus contactos, siendo relevante esto en padres, trabajadores de salud, cuidadores y educadores.

Múltiples estudios prospectivos en adolescentes y adultos han demostrado que, de aquellos que consultan por tos inespecífica de más de 1 semana de evolución entre un 13-20% tienen enfermedad *pertussis.*

Se estima que la incidencia anual de enfermedad *pertussis* clínica en mayores de 15 años es aproximadamente 370-500 casos por 100.000 personas/año, representando un millón de casos de *pertussis* en Estados Unidos cada año en

esta edad. Recientes estudios estiman que la incidencia de *B. pertussis* en adolescentes y adultos es cercana al 1% con un rango de (0,4-2,7%) por año.

El diagnóstico es problemático. En general, estos individuos son parcialmente inmunes como resultado de una inmunización previa o la enfermedad natural. También hay patrones inespecíficos de aumento en los niveles de anticuerpos presumiblemente asociados a otros organismos con similares antígenos (especialmente anticuerpos para PRN y FHA).

Las razones para la reemergencia de *B. pertussis,* más marcada en adolescentes y adultos, aún en países con alta cobertura de vacunación, parecen ser complejas. Entre los factores que podrían influenciar la situación actual se destacan:

- Las coberturas de vacunación sub-óptimas (< 95%) con acumulación de susceptibles.
- La eficacía de la vacuna, luego de la 3ra dosis, se estima entre el 70 y 90%.
- La inmunidad tanto por la enfermedad natural como por la vacuna,se perdería considerablemente tras 5 a 8 años posteriores al último refuerzo de vacunación. Dado que el último refuerzo antigénico es a los 6 años (vacuna DPT), quedan un número de niños susceptibles que son el real reservorio de la enfermedad y fuente de trasmisión para los no vacunados.
- Cambios en la edad de afectación de casos, con cuadros clínicos atípicos, sin diagnóstico o con diagnóstico tardío.
- Falta de efectividad en la protección cruzada entre las diferentes especies del género *Bordetella.*
- Deficiencias en el control de focos y tratamiento de contactos.

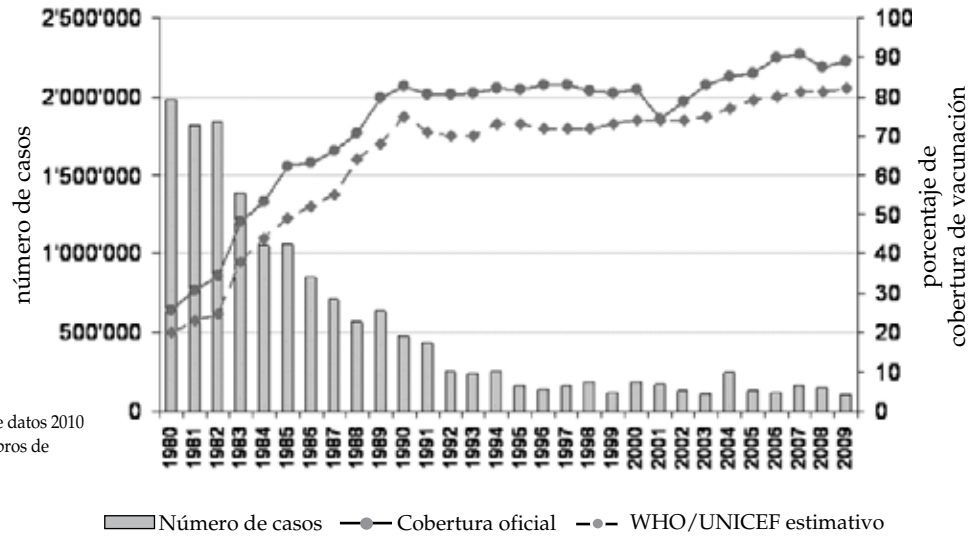
Ni la inmunización ni la infección confieren inmunidad de por vida

B. Magnitud del problema

Se estima que se producen 50 millones de casos y 350.000 muertes cada año, y que las tasas de letalidad en los países en desarrollo pueden alcanzar hasta un 4% en los menores de un año. Hay evidencia de alta carga de enfermedad en los países en desarrollo en los cuales sigue siendo una de las principales causas de muertes prevenibles por vacunación. La adecuada vigilancia epidemiológica de la enfermedad, la detección de casos, la identificación de áreas de alto riesgo, la detección de brotes y el mantenimiento de altas coberturas de vacunación son los pilares de la prevención. En los países donde la cobertura es de moderada a baja se debe promover y supervisar la mejora de las mismas, y disminuir la incidencia de tos ferina tomando como objetivo el control de la enfermedad. Una vez que la cobertura de vacunación es alta y la incidencia de la tos ferina es menor, la vigilancia debe ser fortalecida con el objetivo de detectar los cambios epidemiológicos y orientar así la política de vacunación.

En el año 2009 se reportaron en el mundo 106.207 casos de por *Bordetella pertussis*, siendo la cobertura en ese mismo período de 82%.

Figura 1. Reporte mundial de casos anuales de *B. pertussis* y cobertura DTP 3 dosis 1980-2009



Fuente:
WHO/IVB base de datos 2010
193 Estados miembros de WHO sep 2010.
Fecha: 8/9/2010

Figura 2. Cobertura de vacunas DTP 3 dosis 2009

Fuente: WHO/UNICEF estimativo. 1980-2009.
193 Estados miembros de WHO. Fecha: 22/7/2010

En el año 2009 se notificaron en la Región de las Américas 17.248 casos de los cuales correspondieron a la Región de Latinoamérica y el Caribe 5.671 casos.

Las coberturas totales de DPT3 para la región alcanzaron al 88%; la cobertura para la Argentina en ese mismo período fue de 94%.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

La coqueluche o tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias, más grave en niños pequeños. El agente causal es la bacteria *Bordetella pertussis* (Bp); patógeno humano obligado, cocobacilo gramnegativo, no esporulado, inmóvil, aerobio, se presenta solo o en pares y para su cultivo se requieren condiciones especiales. Se utiliza el medio Bordet y Gengou (glicerina-patatas-sangre) al que se le agrega penicilina cristalina para inhibir el desarrollo de microorganismos contaminantes.

Una enfermedad clínicamente similar a la coqueluche (síndrome coqueluchoide) puede ser causada por: *Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma pneumoniae, Clamydia trachomatis, Clamydia pneumoniae, virus sincicial respiratorio y adenovirus. B. pertussis* produce factores biológicamente activos responsables de los signos y síntomas propios de la enfermedad y con clara capacidad inmunogénica, que son la base de las vacunas acelulares: toxina pertussis (TP), hemaglutinina filamentosa, adenilciclasa, citotoxina traqueal, aglutinógeno fimbrial, toxina dermonecrótica, pertactina. Como otras bacterias gramnegativas, posee una endotoxina que es probablemente responsable de la fiebre. Después de la exposición a *B. pertussis*, la patogénesis de la enfermedad depende de cuatro etapas: fijación, evasión de defensas del huésped, daño local y enfermedad sistémica. La bacteria no atraviesa las capas epiteliales, es la TP la que ingresa al torrente sanguíneo y produce efectos locales y/o sistémicos propios de esta patología.

B. pertussis es un patógeno de distribución universal y el ser humano es el único reservorio. Es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en convivientes susceptibles.

La transmisión del agente es máxima en el período catarral y durante las dos primeras semanas desde el inicio de la tos; el período de transmisibilidad se abrevia a 5 días si se administran macrólidos. El contagio sería por contac-

to con individuos sintomáticos, la diseminación de la enfermedad través de personas asintomáticas sería de escasa importancia. El período de incubación es generalmente de 7 a 10 días, con un rango de 5 a 21 días. De todas las enfermedades inmunoprevenibles, la coqueluche es una de las que demandan mayores esfuerzos para su control.

La tos ferina empieza con síntomas leves de las vías respiratorias similares a los del resfriado común (fase catarral) y va avanzando por lo general a paroxismos de la tos (fase paroxística), caracterizada por estridor inspiratorio y comúnmente seguido por vómitos. La fiebre está ausente o es mínima. Los síntomas disminuyen gradualmente durante semanas o meses (período de convalecencia).

La enfermedad en niños menores de 6 meses de edad puede ser atípica, con una fase catarral corta, náuseas, jadeo o apnea. Suelen tener manifestaciones tempranas y convalecencia prolongada, inclusive la muerte súbita puede ser causada por la tos ferina. La duración de la tos ferina clásica es de 6 a 10 semanas. Aproximadamente la mitad de los adolescentes con tos ferina cursan su sintomatología 10 semanas o más.

Las complicaciones entre los adolescentes y adultos incluyen síncope, alteraciones del sueño, incontinencia, fracturas de costilla y neumonía.

La tos ferina es más grave cuando se produce durante los primeros 6 meses de vida, sobre todo en los recién nacidos prematuros y no vacunados. En este grupo el 70% requiere hospitalización y la tasa de letalidad varía desde 0,04% en países desarrollados a 1% en los países en vías de desarrollo.

Figura 3. Coqueluche. Casos y tasas por 100.000 habitantes. República Argentina. Años 2008/2010, acumulado hasta la semana epidemiológica 19. Discriminado por provincia y región.

Provincia/Región	2008		2009		2010	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Ciudad de Buenos Aires	3	0,10	-	-	-	-
Buenos Aires	185	1,23	70	0,46	41	0,27
Córdoba	99	2,96	61	1,81	18	0,53
Entre Ríos	16	1,27	2	0,16	-	-
Santa Fe	209	6,45	50	1,53	25	0,76
Centro	**512**	**1,97**	**183**	**0,70**	**84**	**0,32**
Mendoza	49	2,83	23	1,32	35	1,98
San Juan	2	0,29	1	0,14	4	0,56
San Luis	-	-	1	0,22	-	-
Cuyo	**51**	**1,59**	**25**	**0,77**	**39**	**1,18**
Corrientes	1	0,10	5	0,49	-	-
Chaco	9	0,86	6	0,57	1	0,09
Formosa	7	1,30	3	0,55	-	-
Misiones	16	1,48	7	0,64	2	0,18
NEA	**33**	**0,90**	**21**	**0,56**	**3**	**0,08**
Catamarca	-	-	-	-	2	0,49
Jujuy	1	0,15	2	0,29	-	-
Salta	1	0,08	5	0,40	-	-
Santiago del Estero	6	0,69	2	0,23	-	-
Tucumán	19	1,29	37	2,48	18	1,19
NOA	**27**	**0,58**	**46**	**0,98**	**20**	**0,42**
Chubut	16	3,47	1	0,21	-	-
La Pampa	-	-	1	0,30	-	-
Neuquén	208	37,97	46	8,27	36	6,37
Río Negro	31	5,19	9	1,50	11	1,82
Santa Cruz	-	-	2	0,87	-	-
Sur	**255**	**11,13**	**59**	**2,54**	**47**	**2,00**
Total Argentina	**878**	**2,21**	**334**	**0,83**	**193**	**0,48**

Fuente: Dirección de Epidemiologia del Ministerio de Salud de la Nación.

Las complicaciones incluyen neumonía entre los niños (22%), convulsiones (2%), encefalopatía (menos del 0,5%), y la muerte. Las tasas de letalidad son de aproximadamente 1% en niños menores de 2 meses de edad y menos de 0,5% en niños de 2 a 11 meses de edad.

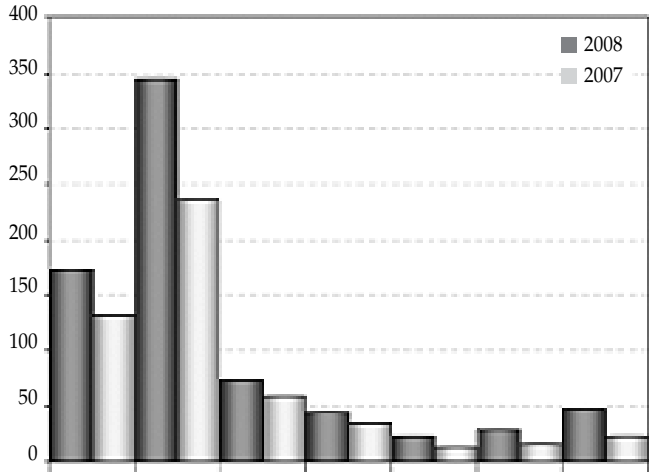
Como aún no se puede predecir quienes tendrán una evolución grave, es fundamental tener un alto índice de sospecha.

D. Situación epidemiológica de Argentina

En la Argentina al igual que en otros países del mundo, la enfermedad se presenta con ciclos epidémicos cada 3 a 5 años.

A partir de la introducción de la vacuna contra tos convulsa a células enteras en el calendario oficial, en la década del 60 se produjo un marca-

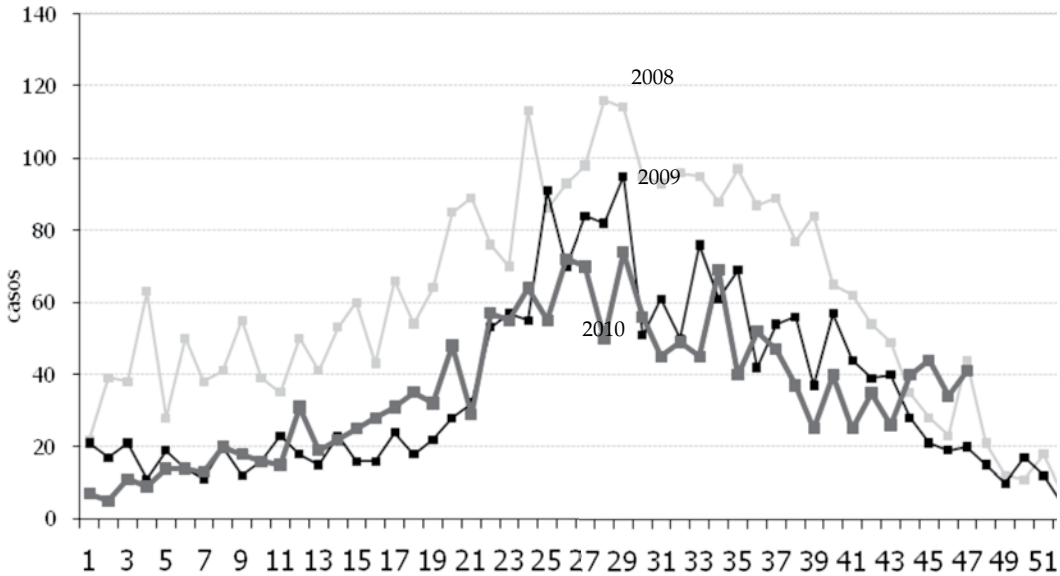
Figura 4. Casos de coqueluche confirmados según grupo de edad. Argentina 2007-2008



	0-2 m	2-6 m	6-18 m	18 m-6 a	6-16 a	> 16 a	sin datos
2008	173	345	74	44	23	29	46
2007	132	236	59	35	13	17	22

Fuente: Laboratorios Nacionales de Referencia Pertussis. IBBM FCE-UNLP ANLIS, Malbrán.

Figura 5. Coqueluche. Casos por semana. Total país. 2008-2010



do descenso en el número de casos notificados a nivel nacional. Hasta el año 1984, el esquema básico consistió en 3 dosis (aplicadas a los 2, 4, y 6 meses) y un refuerzo a los 18 meses. Pese a este esquema implementado se registraron brotes en los años 1972, 1976, 1980 y 1984. Para superar este problema en 1985 se agregó al esquema oficial un segundo refuerzo al ingreso escolar, situación que cambió el patrón cíclico de los brotes de coqueluche. Con dicha intervención, la incidencia de casos de coqueluche notificados se redujo en forma constante hasta el año 2003 (639 casos/1,8/100.000), año en el que comienza la re-emergencia hasta llegar al 2005 donde los casos ascendieron a 2060 con una tasa de notificación de 5,7/100.000 habitantes). En el año 2009 se reportaron 1743 casos.

Si bien la mayor tasa de notificación se mantiene en los menores de 1 año, cabe destacar que el mayor incremento, desde la re-emergencia, se observó en los preescolares (2 a 4 años), y adolescentes y adultos jóvenes (15 a 49 años). El aumento se registró en forma de brotes en localidades de 11 de las 23 provincias. (2003-2006). Ver *Figuras 3, 4 y 5.*

2. Características de la vacuna

Vacunas acelulares

Agente inmunizante

Las formulaciones acelulares para adolescentes y adultos contienen una dosificación menor tanto del componente *pertussis* (específicamente de la toxina *pertussis)* como del componente diftérico, comparadas con las formulaciones acelulares pediátricas. Por ello, y para diferenciarlas de las pediátricas, se las designa con letras minúsculas.

(Las vacunas en su componente diftérico y *pertussis* en dosificación adulto se designa d y ap respectivamente, y combinadas con tétanos se designan dTpa).

En 1981 se aprobaron las primeras vacunas acelulares.

Las vacunas acelulares (Pa) pueden contener algunos de los siguientes componentes de *Bordetella pertussis:* TP (toxina *pertussis*), HAF (hemaglutinina filamentosa), Pn (pertactina) y aglutinógenos de por lo menos dos tipos de fimbrias.

La vacunas acelulares aprobadas por ANMAT que se pueden administrar a partir de los siete años de edad, contienen un menor tenor de toxoide diftérico que la dosis pediátrica. Las disponibles en la actualidad son:

1. **Vacuna dTpa (BUSTRIX):** contiene no menos de 2,5 Lf de Toxoide Diftérico (TD); 5 Lf de Toxoide Tetánico (TT); Toxina Pertusis (TP) 8 µg; Hemaglutinina Filamentosa (FHA) 8 µg; Pertactina (Proteína de Membrana Externa 69 kDa) (PRN) 2,5 µg;
2. **Vacuna dTpa (ADACEL):** contiene 2 Lf de Toxoide diftérico, 5 Lf de Toxoide Tetánico (TT); Toxoide pertussico 2,5 mcg; Hemaglutinina filamentosa(FHA) 5 mcg; Fimbrias (AGG2+3) 5 mcg; Pertactina (Proteína de Membrana Externa 69 kDa) (PRN) 3 mcg.

Dosis y vía de administración: 0.5 ml, administrada intramuscular. En el deltoides.

Intercambiabilidad con otras vacunas: una única dosis de dTpa puede ser administrada en adolescentes que completaron o no su serie primaria con DTP/DTPa independientemente de la marca comercial utilizada previamente.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

Cada uno de los dos productos de dTpa aprobados demostró seguridad e inmunogenicidad en adolescentes y adultos no inferior comparado con las vacunas existentes.

Las concentraciones de anticuerpos alcanzadas en adolescentes luego de un mes de aplicada una única dosis fueron no inferiores a aquellas obtenidas con 3 dosis de la vacuna combinada utilizada en la edad pediátrica. 1 mes posterior a la inmunización los títulos protectores ($\geq$ 0,1 IU/mL) y la respuesta "booster" fue semejante entre adolescentes que recibieron dT y dTpa. La **eficacia protectora para contactos con casos índice fue del 88,7%.**

Ambas vacunas dTpa mostraron que las respuestas inmunes a la difteria y el tétanos no fueron inferiores a las respuestas producidas por dT. En ambas vacunas dTpa, se observó respuesta inmune para los antígenos de *B. Pertussis* Ambas vacunas dTpa proporcionaría protección contra la pertusis en personas mayores de 65 años de edad.

Indicaciones y esquema

En el Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina se indican:

- Vacuna pentavalente (difteria, tétanos, *pertussis* celular, *Haemophilus influenzae* b y hepatitis B) a los **2-4 y 6 meses** de vida;
- Vacuna cuádruple (difteria, tétanos, *pertussis*

celular y *Haemophilus influenzae* b (DPT-Hib) a los **18 meses** que corresponde el primer refuerzo;

- Vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos y pertussis celular) DPT **al ingreso escolar** (**5-6 años**) como una quinta dosis o segundo refuerzo;
- Vacuna triple bacteriana con componente pertussis acelular **dTpa** (desde el segundo semestre del año 2009) **a los 11 años**. Dada la aparición de brotes epidémicos en el país que afectan a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes se incorporó una dosis de vacuna triple bacteriana con componente pertussis acelular y formulación para adultos y adolescentes con contenido reducido de toxoide diftérico (difteria, tétanos y *pertussis* acelular).
- Vacuna doble adultos (dT adultos difteria y tétanos) a los **16 años** y luego cada 10 años en aquellos niños que no recibieron componente *pertussis* acelular por estar fuera de la cohorte de los nacidos a partir del 1 de enero de 2009.

En aquellos niños **menores de 7 años** en que el componente *pertussis* celular está contraindicado se dispone de vacunas con componente *pertussis* acelular de formulación pediátrica DTPa-Hib-HBV-IPV (séxtuple); DTPa-Hib-IPV (quíntuple); DTPa-IPV, las cuales también pueden ser administradas en el ámbito privado como indicación individual de pediatra.

Uso simultáneo con otras vacunas: administrar todos las vacunas necesarias durante la visita garantiza disminuir las oportunidades perdidas.

Intervalo entre dosis

Según las nuevas recomendaciones de ACIP del 2010, la vacuna dTpa se debe administrar con independencia del tiempo transcurrido desde la última vez de recibidas vacunas que contengan los toxoides tetánico o diftérico. Aunque los intervalos más largos entre la dT y dTpa podrían reducir la incidencia de reacciones locales, los beneficios de la protección contra coqueluche superan el riesgo potencial de reacciones adversas.

Indicación y esquemas de la vacuna dTpa para adolescentes y adultos

Indicaciones actuales del Calendario Nacional:

- **Adolescentes de 11 años:** dTpa acelular y luego cada 10 años dT adultos. (Es decir la próxima dosis a los 21 años).

  Este cambio implica que van a superponerse dos poblaciones, los niños que comienzan esquema con esta vacuna este año y aquellos mayores de 11 años que continuaran con las indicaciones actuales de recibir la vacuna dT a los 16 años.
- **Personal de Salud:** como única dosis independientemente del tiempo transcurrido de la última dosis de doble adultos recibida.

Indicaciones individuales fuera del Calendario Nacional

Entre los 12 y los 18 años: Se recomienda para uso rutinario de los adolescentes de 12 a 18 años como dosis única de dTpa en vez de dT como refuerzo en aquellos que no hubiesen recibido una dosis previamente. Puede ser administrada independientemente del intervalo desde la última dosis de vacuna doble (antitetánica- antidiftérica pero con un intervalo mínimo de 30 días).

Vacunación de rutina en el grupo de 19 a 64 años: única dosis; los refuerzos posteriores deben realizarse cada 10 años con dT. En el caso de este grupo haya recibido dT pero no dTpa se podría recomendar que reciba una única dosis de dTpa para tener protección para *pertussis*. Puede ser administrada independientemente del intervalo desde la última dosis de vacuna doble (antitetánica- antidiftérica con un intervalo mínimo 30 días).

Adultos ≥ 65 años

Se recomienda que los adultos mayores que nunca recibieron la vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina reciban una dosis de dTpa. Puede ser administrada independientemente del intervalo desde la última dosis de vacuna doble (antitetánica-antidiftérica con un intervalo mínimo de 30 días).

Antecedentes de vacunación incompleta

- **Niños de 7 a 10 años:** Los niños que nunca recibieron la vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina o su estado de vacunación es desconocido, deben recibir una serie de tres vacunas que contienen toxoides tetánico y diftérico; se recomienda que la primera de estas tres dosis sea dTpa.
- **Adolescentes de 11 a 18 años**: se recomienda que aquellos que nunca han sido vacunados contra tétanos, difteria o tos ferina o su calendario de vacunación es desconocido reciban una serie de 3 vacunas que contengan toxoides diftéricos y tetánicos, una de las cuales

debería ser dTpa. El calendario sugerido es 1ro dTpa seguida de dT al mes y una 3a dT entre los 6 y 12 meses. La dTpa puede sustituir a cualquiera de las tres dosis de la serie.

- **Adultos 19 a 64 años y adultos ≥ de 65 años:** Los adultos que nunca recibieron la vacuna contra tétanos, difteria o su estado de vacunación es desconocido deben recibir una serie de tres vacunas que contienen toxoides de tétanos y difteria. La primera de estas tres dosis debe ser dTpa.

La dosis única de dTpa puede ser administrada independientemente del intervalo desde la última dosis de vacuna doble (tétanos-difteria) y con un mínimo de 4 semanas de intervalo).

Situaciones especiales

a) **Profilaxis antitetánica en el manejo de las heridas.** Los adolescentes de 11 a 18 años que requieren vacuna antitetánica como parte del manejo de una herida con riesgo de tétanos deben recibir una sola dosis dTpa en lugar de dT, si no han recibido antes dTpa.
b) **Antecedentes de tos ferina**. Los adolescentes de 11 a 18 años con antecedentes de tos ferina deben recibir dTpa de acuerdo con las recomendaciones habituales.
d) **Vacunación de las madres en el post parto inmediato o de ambos padres, llamada también estrategia "capullo".** La madre, padres o incluso abuelos pueden ser fuente de trasmisión para el neonato, algunos países tales como Costa Rica han comenzado a vacunar con dTpa a las mujeres en el post parto inmediato con buenos resultados.

Eventos adversos

En los últimos 20 años se desarrollaron vacunas acelulares protectoras y con menor porcentaje de eventos adversos.

Los efectos locales son comunes (dolor 71-78%, enrojecimiento 20-23%, tumefacción 18-21%). Durante los estudios las tasas de dolor intenso (1-4%), enrojecimiento intenso (2-6%) o tumefacción intensa (2-6%) fueron similares después de la administración de vacuna dTpa o de vacuna dT.

El perfil de seguridad de la vacuna dTpa y la frecuencia de reacciones locales en niños no vacunados es probable que sean similares a los observados en los niños que recibieron 4 dosis de DTPa.

En los adolescentes son comunes los eventos adversos sistémicos tras la administración de vacuna dT o dTpa: fiebre (3-14%) cefalea (40-44%) cansancio (27-37%) y pueden ser algo más frecuentes después de la vacunación con dTpa que con dT. También son frecuentes los síntomas gastrointestinales leves, las artralgias y dolores corporales. A veces suele ocurrir síncope postvacunación que puede ser más común en adolescentes y en adultos jóvenes.

Para ambas vacunas dTpa, la frecuencia y severidad de eventos adversos en personas de 65 años de edad fueron comparables a los de personas menores de 65 años. Se observó que no hay aumento de las reacciones locales o generalizadas en los receptores de la vacuna dTpa, en comparación con las personas que recibieron la dT. No se presentaron eventos adversos graves relacionados con la vacunación.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son las mismas para la DPT y DTPa:

- Reacción anafiláctica inmediata.
- Encefalopatía no atribuible a otra causa dentro de los 7 días de la vacunación, definida como enfermedad neurológica aguda grave, que puede manifestarse por crisis comiciales prolongadas, alteraciones graves de la conciencia o signos neurológicos focales. Los estudios indican que estos acontecimientos asociados con DPT son evidentes dentro de las 72 hs. de la inmunización; sin embargo, se justifica generalmente considerar a esta enfermedad como ocurrida dentro de los 7 días de la vacuna DPT o DTPa, como posible contraindicación para nuevas dosis de vacuna contra la tos ferina.
- Enfermedad neurológica no clarificada, se debe aclarar diagnóstico y estabilizar el daño neurológico.

Precauciones

Se debe evaluar la continuación del esquema dTpa en aquellos que han presentado:

- Fiebre > 40ºC dentro de las 48 hs posvacunación y sin otra causa identificada
- Síndrome de hipotonía-hiporrespuesta, dentro de las 48 h posvacunación.
- Llanto persistente > 3 h dentro de las 48 h de administrada la vacuna

- Convulsión febril o afebril dentro de los 3 días de la vacunación.
- Antecedente de Síndrome de Guillain Barre dentro de las 6 semanas de haber recibido toxoide tetánico.
- Antecedente de reacción de Arthus siguiendo a la vacunación con toxoide antidiftérico o antitetánico.

Falsas contraindicaciones

- Temperatura < 40,5º C, malestar o leve mareo posterior a una dosis previa de vacuna DTP/DTPa.
- Historia familiar de convulsiones.
- Historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante.
- Historia familiar de un evento adverso posterior a la administración de DTP o DTPa.
- Condiciones neurológicas estables (ej. parálisis cerebral, síndrome convulsivo controlado, retardo de crecimiento).
- Antecedente de difteria y tétanos: la difteria y el tétanos no dejan inmunidad de por vida, por lo que las personas con antecedentes de haber padecido la enfermedad deben continuar su esquema de vacunación con DTP/a o dT/a según la edad.
- Antecedente de enfermedad *pertussis*: los niños que han padecido coqueluche bien documentada (cultivo positivo para *B. pertussis* o nexo epidemiológico con un caso con cultivo positivo) presentan inmunidad para la enfermedad; se desconoce la duración de dicha inmunidad, por lo tanto se recomienda continuar con el esquema DTP/a o dT/a según la edad.

Vacunación en situaciones de brote

- Los contactos estrechos no vacunados o incompletamente vacunados deben iniciar o completar el esquema con cuádruple o DPT según corresponda.
- Los niños que recibieron la tercera dosis de vacuna 6 meses o más antes de la exposición, y son menores de 7 años deben recibir la cuarta dosis (cuádruple o DPT celulares o acelulares según corresponda).
- Aquellos que recibieron su cuarta dosis tres o más años antes de la exposición y son menores de 7 años, deben recibir la quinta dosis (cuádruple o DPT según corresponda).
- En el caso de ser mayor de 7 años de edad puede recibir vacuna dTpa si pasaron tres o más años antes de la exposición desde la última dosis de DPT/DTPa.

Quimioprofilaxis

En situaciones de brote o bien frente al contacto con un caso se recomienda para todos los contactos familiares o aquellos que estando en otras situaciones cumplan con la definición independientemente del estado de inmunización. Su

Tabla 1. Antibióticos recomendados para el tratamiento y la profilaxis post-exposición de *pertussis* en lactantes, niños, adolescentes y adultos

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

* Macrólido de elección en esta edad por el riesgo de hipertrofia pilórica asociado a eritromicina.

administración debe ser rápida y oportuna para evitar la transmisión. Se administrará dentro de las tres semanas de la exposición al caso.

Los antibióticos usados (macrólidos) son los mismos, tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis.

3. Factibilidad programática

Impacto en los Programas de inmunización

Para lograr el control o eliminación y erradicación de una enfermedad, las coberturas deben ser elevadas. En general se pide que superen el 95% no sólo en forma global sino en cada unidad geográfica, por ejemplo, un municipio o departamento.

La vacuna, en nuestro país, está provista de acuerdo a las indicaciones del Calendario Nacional a través del Fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud.

Los cambios epidemiológicos en las enfermedades inmunoprevenibles dependen de su transmisibilidad, de la eficacia y efectividad de las vacunas y de la cobertura alcanzada.

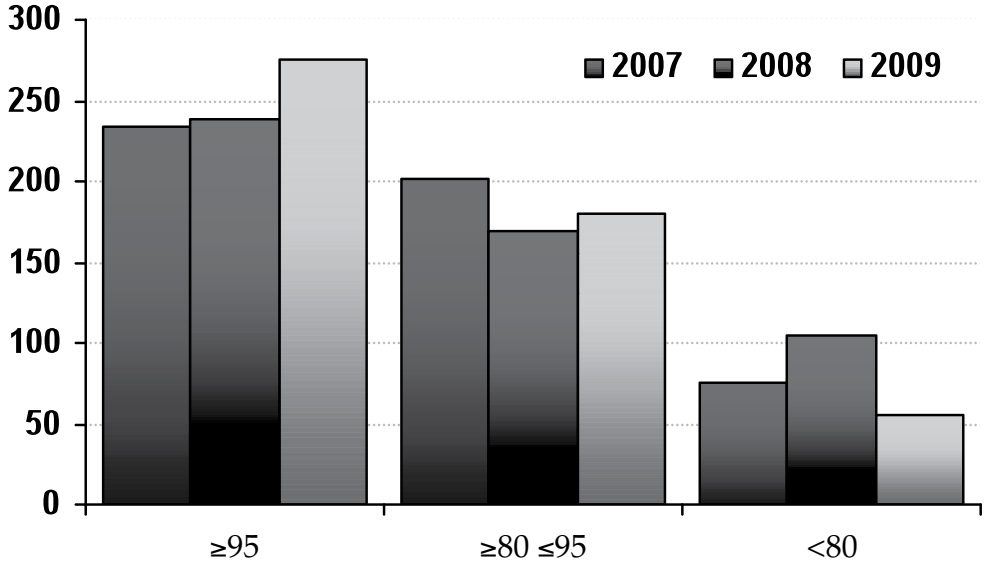
Las estrategias para el Control de la enfermedad *pertussis* incluyen:

- Alcanzar coberturas mayores al 95% con 5 dosis.
- Lograr vacunas más eficaces y con menores eventos adversos.
- Intensificar la vigilancia epidemiológica.
- Lograr una confirmación diagnóstica rápida, sensible y específica.
- Mejorar las estrategias de quimioprofilaxis.

De lo anterior se desprendería que la vacunación a partir de los dos meses de vida y hasta los seis años es un factor importante de protección y que es fundamental mantener elevadas coberturas de vacunación. Sin embargo, esto no es suficiente, ya que se registra una caída natural de anticuerpos a lo largo del tiempo (alrededor del 50% a los cinco años post vacunación) aún en los completamente vacunados; se acumulan así susceptibles en edades mayores, que actúan como verdaderos reservorios de la enfermedad y contagian a los niños menores incompletamente vacunados.

La incorporación en el calendario nacional de vacunas con componente *pertussis* acelular para

Figura 6. Departamentos de Argentina según cobertura de vacunación con cuádruple 3ª dosis. Años 2007-2009



Fuente: Ministerio de Salud Argentina, Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, año 2010.

adolescentes y adultos es una nueva herramienta para contribuir al control de la enfermedad, actuando sobre el reservorio que representan los adolescentes y adultos.

Si bien es cierto que el país ha logrado alcanzar altas coberturas de vacunación, cuando este dato se desagrega por provincia o bien por departamento las coberturas son francamente menores.

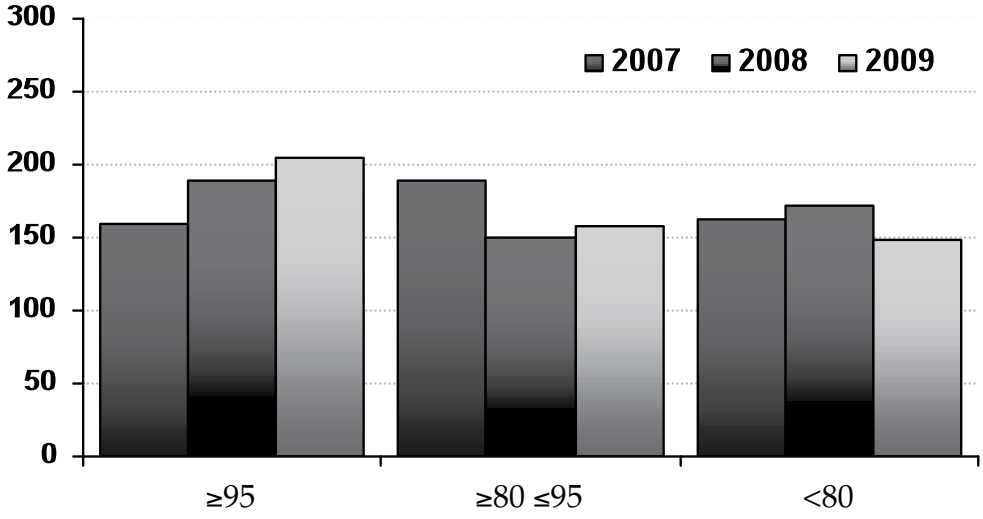
Conclusiones

1. **Mejorar las coberturas de vacunación para *B. pertussis* en todos los grupos etarios**
   - Lograr una cobertura continua igual o mayor al 95% con las 5 dosis de la vacuna específica especialmente refuerzo de 18 meses, 6 y 11 años.
   - Estimular la vacunación en el personal de salud, los grupos de riesgo y durante los brotes.
   - Monitorear y realizar cálculos de susceptibilidad en las jurisdicciones más pequeñas para implementar acciones eficientes.
   - Trabajar estimulando las actualizaciones de todo el Calendario Nacional, para evitar las oportunidades perdidas.
   - Realizar búsqueda activa, además del llamado, la vacunación casa por casa, en refugios y comedores, especialmente en los barrios donde las condiciones de vida son menos propicias para la accesibilidad a los establecimientos de salud.

2. **Intensificar la vigilancia epidemiológica, incluyendo a adolescentes y adultos**
   - Involucrar a todo el equipo de salud, con el fin de indicar oportunamente las medidas de control de foco y notificación.
   - Vigilar la adherencia al tratamiento y quimioprofilaxis y probar la eficacia de otros macrólidos con menores tiempos de tratamiento y eventos adversos.

3. **Optimizar el rol de laboratorio**
   - Lograr un medio diagnóstico rápido con alta sensibilidad y especificidad, tenga características que lo hagan operativo, con baja complejidad y costo.
   - Facilitar la utilización de los recursos de los laboratorios existentes mediante redes de derivación de las muestras.
   - Incentivar la realización del cultivo para conocer las variaciones genotipicas de la *Bordetella* circulante.

Figura 7. Departamentos de Argentina según cobertura de vacunación con DPT ingreso escolar. Años 2007-2009



Fuente: Ministerio de Salud Argentina, Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, año 2010.

ANEXO

Definiciones

• **Caso sospechoso en los menores de 6 meses:** infección respiratoria aguda, tos, cianosis, eventualmente convulsiones, independientemente del tiempo de evolución.

• **Caso sospechoso: mayores de 6 meses:** persona de cualquier edad (especialmente niños de corta edad) que presenta tos de más de dos semanas, con alguno de los siguientes síntomas:

- Tos paroxística, estridor inspiratorio, expectoración mucosa y filante, con vómitos posterior al acceso de tos.
- Tos asociada a apnea, cianosis y eventualmente convulsiones, en menores de 1 año de cualquier duración.
- Tos de cualquier duración y antecedente de contacto con caso sospechoso.

Puede observarse leucocitosis con linfocitosis en el laboratorio.

- Las fases de la enfermedad no siempre se distinguen fácilmente.
- Los niños pueden presentar neumonías graves.
- Los adolescentes y adultos pueden presentar tos no característica.
- La tos puede perdurar de semanas a meses.
- Por lo general no puede reconocerse la enfermedad.
- El 25% de los niños pequeños con coqueluche la adquieren a través de adolescentes y adultos. Acceso de tos, sin otra causa aparente.

•**Caso confirmado:** es el caso sospechoso con PCR y/o aislamiento de *Bordetella pertussis* en secreción respiratoria o nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio. (PCR, positiva en aspirados nasofaríngeo o traqueal).

Clasificación final de los casos

• **Caso clínico**

Un caso que cumple con la definición de caso clínico y no fue confirmado por laboratorio. Para que un médico pueda diagnosticar clínicamente un caso como *pertussis* éste tiene que cumplir con la clínica clásica de tos ferina, especialmente en niños.

• **Caso confirmado por laboratorio**

- Todo caso clínico confirmado por:
- Cultivo (+) o
- PCR (+) o
- Sero-conversión demostrada por:
  - aumento 4 veces el titulo de anticuerpos en serología pareada.
  - 1 solo alto título de IgG anti toxina *pertussis* en no vacunados durante el año previo.

• **Caso confirmado por nexo epidemiológico**

Todo caso clínico, que fue contacto de un caso confirmado por laboratorio.

• **Caso descartado**

Todo caso que no llene los criterios de caso clínico y que no fue confirmado por laboratorio.

Desde el año 2010 en el SIVILA (Sistema Nacional de Vigilancia basada en el Laboratorio) se discriminan claramente *casos en estudio* (marcan que el caso todavía requiere del resultado del laboratorio), *casos probables, casos confirmados* (con distinción del agente etiológico en ambas clases), *casos no conclusivos* (son los que ya han pasado por el laboratorio pero están a la espera de la evaluación clínica epidemiológica para el cierre del caso).

Es importante recordar que un test de diagnóstico negativo no descarta el caso. *Caso descartado* sería aquel caso que presenta clínica incompleta o datos insuficientes, laboratorio negativo y sin nexo epidemiológico con un caso confirmado.

> El laboratorio por sí mismo no descarta un caso, es necesaria la integración clínica + epidemiológica + los datos de laboratorio para su clasificación final y posterior conducta.

Se considera *contacto:*

- A todo paciente con contacto directo cara a cara por un período no definido con el caso sintomático.
- Compartir espacio reducido (la misma habitación) por más de una hora con el caso sintomático.
- Contacto directo (sin protección) con secreciones respiratorias orales o nasales de un caso sintomático.

Hay grupos que presentan un riesgo adicional: menores de un año, inmunocomprometidos, personal con alta exposición, pacientes con enfermedades crónicas.

*En **las escuelas, jardines y sitios públicos***: los contactos del caso índice deben recibir quimioprofilaxis y no concurrir durante los primeros cinco días de iniciado el esquema. Comunicarse con la unidad sanitaria correspondiente.

Situaciones de mayor riesgo de adquirir coqueluche o tos ferina:

Las situaciones de mayor riesgo de tos ferina son:

- Vivir en una comunidad en la que hay una tasa más alta o un brote de tos ferina.
- Tener contacto cercano directo con un caso de tos ferina (familia, institución, escuela).

Situaciones de mayor riesgo de complicaciones por *pertussis*

- Presentar enfermedad médica de base en la que la tos ferina causaría mayor morbilidad o posible mortalidad (ejemplos: trastornos neurológicos, musculares o cardíacos, respiratorios).
- Un lactante menor de 12 meses que tenga un contacto cercano (ejemplos: conviviente o responsable del cuidado del hogar) con tos ferina.

Bibliografía

1. Abate, Héctor. Un Brote epidémico de coqueluche revaloriza la vacuna antipertussis. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(1):8-10.
2. Beytout J, Launay O, Guiso N, et al. Safety of dTap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. *Hum Vaccin* 2009;5:315-21.
3. Bisgard Kristine M, Brian P, Kristen R, Ehresmann CA, et al. Infant Pertussis Who Was the Source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-989.
4. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, et al. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) 2006;55(RR03)1-34.
5. Center for Disease Control and Prevention. Recomendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. *MMWR* 2011;60(RR02):1-60.
6. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008;57(04):1-47,51.
7. Center for Disease Control and Prevention. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. *MMWR* 2006;55(RR 03):1-34.
8. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years-united states, 2011. *MMWR* 2011;60(5).
9. CDC Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (dTap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2011;60(01):13-152010.
10. CDC. Recommended Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. 2005;54(Nº RR-14):1-13.
11. Committee of Infectious Diseases. Prevention of Pertussis Among Adolescent: Recommendations for use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and acellular pertussis Vaccine. *Pediatrics* 2006;117:965-978.
12. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Pertussis Among Adolescents recommendations for Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (dTap) Vaccine. *Pediatrics*, 2006;117(Nº3):pág.965-978.
13. Coudeville L, Van Rie A and Andre P. Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiol Infect* 2008;136:604-620.
14. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:614-624.
15. Forsyth K, Nagai M, Lepetic A, Trindade E. Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region: recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S93-7.
16. Gentile A. Enfermedad Pertussis. Curso a distancia "Actualidad en inmunizaciones 2010. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
17. Gentile A, Romanin V. Podemos controlar la Infección por Bordetella pertussis en Argentina? Nuevas estrategias. *Rev Hosp Niños B Aires* 2010;52(Nº 236):289-295.
18. Kowalzik F, Prata B, Vera A, Fernandes R, et al. Prospective Multinational Study of Pertussis Infection in Hospitalized Infants and Their Household Contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:238-242.
19. Lievano, et al. Issues Associated with and Recommendations for Using PCR to Detect Outbreaks of Pertussis. *J Clin Microbiol* 2002: Págs.2801-2805.
20. Lucion M, Salvay M, Romanin V, Mistchenko A, Gentile A. Perfil Epidemiológico de la infección por *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. Libro de resúmenes 6º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. *Y Jornada SLIPE* 2008.pág.97.
21. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Especies de Bordetella. *Enfermedades infecciosas principios y prácticas* 2002;2:2932-2943.
22. Mikelova, et al. Predictors of death in infants hospitalizad with Pertussis: a case-control study of 16

pertussis death in Canada. *J Pediatr Canada* 2003. Págs.576-581.
23. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Datos Epidemiológicos Nacionales 2006-2007-2008.
24. Nelson: Tratado de Pediatría. 17ª edición. Madrid: Elsevier España, 2004:Págs.908-912.
25. Pertussis. En: *American Academy of Pediatrics*. Red Book 28ª ed. 2009.Págs.510-518.
26. Riva Posse, C-Miceli, I. Evolución de la coqueluche en la Argentina a finales del Siglo XX. *Medicina* (Buenos Aires) 2005;65:7-16.
27. Romanin V, Salvay MC, Man C, Mistchenko A, Gentile A. Brote de *Bordetella pertussis* en un Hospital Pediátrico. *Rev Hosp Niños de Buenos Aires* 2005;47:211-216.
28. Romano F y col. Brote de coqueluche en Esquel. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(1)11-18.
29. Ruvinsky S, Della Latta P, Verdaguer V, Venutta M, y col. Análisis de Mortalidad Asociada a coqueluche en un hospital pediátrico. Libro de resúmenes 6º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. *Y Jornada SLIPE* 2008.pag.158.(SP 209).
30. Schellekens J, von König C, Heinz W, Gardner P. *Pertussis* Sources of Infection and Routes of Transmission in the Vaccination. *Era The Pediatr Infect Dis J* 2005;24(Issue 5):Pág.S19-S24.
31. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, et al. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (dTap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010;28:8001-7.v
32. Tan T, Plotkin S. Controlling pertussis: considerations for the future. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S98.
33. Van Rie A, et al. Role of Maternal Pertussis Antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5).
34. Ward J, Cherry JD,1 Swei-Ju Chang,1 Partridge S, et al *Bordetella Pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated Adolescents and Adults, as Assessed in a national Prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006;43:151-7.
35. Wendelboe A, Van Rie A, et al. Duration of inmunity Against *Pertussis* After Natural Infection or Vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5).
36. Wendelboe A, et al. transmission of *Bordetella pertussis* to Young Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(4):293-299.
37. WHO position paper Pertussis vaccines Weekly epidemiological record, 1ST October 2010 No. 40, 85, 385–400.

3. Hepatitis B

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

La hepatitis B (HB) es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud mundial y es el tipo más grave de hepatitis viral. Puede causar hepatopatía crónica, con alto riesgo de muerte por cirrosis y hepatocarcinoma.

Existe una vacuna de Hepatitis B desde 1982. La vacuna tiene una eficacia del 95% en la prevención de la infección por VHB y sus consecuencias crónicas, y fue la primer vacuna contra uno de los principales cánceres humanos.

B. Magnitud del problema

Se calcula que en el mundo hay 2.000 millones de personas infectadas por el VHB y más de 350 millones con infección hepática crónica.

La prevalencia mundial se divide en áreas de alta, intermedia y baja endemicidad, en relación al porcentaje de portadores del antígeno de superficie (HBsAg) del virus Hepatitis B en la **po**blación general. Se considera:

- Alta prevalencia: un 8-20% de portadores (sudeste asiático, Sudáfrica, China y Groenlandia).
- Intermedia: 2-8% (Oriente Medio, norte de África, América Central y algunos países de América del Sur).
- Baja: menor del 2% (EE.UU., Europa Occidental, Países Escandinavos, Australia, Nueva Zelanda, Argentina).
- En Latinoamérica: la zona de más alta prevalencia es la cuenca del Amazonas (norte de Brasil y zonas de Colombia, Bolivia, Perú y Venezuela).
- Globalmente: Argentina se considera un país de baja prevalencia. (Estudios de bancos de sangre).
- Según datos del CDC, el 42% de las HB crónicas del adulto han sido adquiridas durante la infancia.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

El VHB es un Hepadnavirus, mide 42 nµ, tiene una doble cubierta de ADN con una lipoproteí-

na de superficie o nucleocápside (HBsAg), que rodea al antígeno central o core (HBcAg), parte infecciosa del virus, asociado a la ADN-polimerasa (enzima del núcleo con actividad de reverso transcriptasa). El ADN es circular y en doble cadena de aproximadamente 200 nucleótidos. Tanto el HBsAg como el HBcAg generan inmunoproteínas que se emplean como elementos de diagnóstico, epidemiología y pronóstico.

El VHB se transmite a través de la sangre u otros fluidos corporales tales como exudados de heridas, semen, secreciones cervicales y saliva. La sangre y el suero contienen las concentraciones más altas del virus y la saliva, la más baja.

Los mecanismos de transmisión pueden ser:

- Vertical o perinatal, de madre a hijo.
- Horizontal: se produce en contactos cercanos y/o domésticos, de portadores de VHB, especialmente en niños.
- Sexual: por contacto homo o heterosexual; es el principal mecanismo en áreas de baja endemia.
- Parenteral o percutánea: por lesiones de piel, tatuajes o transfusiones de sangre contaminada. El riesgo es mayor en el personal de salud.
- También se ha descrito infección por vía oral, asociada a pequeñas lesiones de mucosa.

La transmisión vertical es el principal mecanismo en zonas de alta prevalencia. Las madres HBsAg positivas son el reservorio natural del VHB y el mayor riesgo de infección lo tienen los recién nacidos (RN) hijos de madres portadoras: si éstas son positivas para los antígenos HBsAg y HBeAg, entre el 70 al 90% de los RN son contagiados. Si son positivas únicamente para el HBsAg, sólo el 5 al 20% de los bebés es afectado en forma aguda.

El volumen de sangre requerido para que se produzca la infección es de 0,00004 ml. El riesgo de exposición laboral oscila entre 7 y 30%.

El VHB es cien veces más contagioso que el virus del SIDA.

De acuerdo a lo señalado, se definen como grupos de riesgo:

- Neonatos de madres HBeAg (+) y/o HBsAg (+).
- Contacto intrafamiliar o cercano a portador.
- Homosexuales o heterosexuales con múltiples contactos.
- Personal de salud o relacionados.
- Drogadictos endovenosos.
- Pacientes politransfundidos.
- Pacientes en diálisis crónica.
- Poblaciones cautivas (cárceles, hogares).
- Viajeros a zonas de alta endemia, en especial si la estadía será mayor de 6 meses.

El período de incubación es de 1-6 meses con un promedio de 90 días, dependiendo de la carga viral.

Las personas infectadas por el VHB pueden presentar signos y síntomas variados, como un cuadro subagudo con síntomas inespecíficos (por ej. anorexia, náuseas y malestar generalizado), hepatitis clínica con ictericia o la forma mortal fulminante. Es frecuente la seroconversión asintomática y la probabilidad de presentar síntomas de hepatitis depende de la edad del individuo. La infección anictérica o asintomática es más frecuente en lactantes y primera infancia.

Las manifestaciones extrahepáticas, como artralgias, artritis, erupciones maculares, trombocitopenia o acrodermatitis papular (síndrome de Gianotti-Crosti), pueden aparecer en el inicio de la enfermedad y preceder a la ictericia.

Los síntomas no son diferentes a los provocados por otros virus de hepatitis.

La infección por VHB crónica se define como la presencia del antígeno HBsAg en plasma durante 6 meses como mínimo o por la presencia del antígeno en una persona que no ha generado anticuerpos IgM al antígeno central del VHB (IgM antiHBc).

El riesgo de infección crónica es inversamente proporcional a la edad en que ocurrió la infección aguda:

- En el neonato en un 70% a 90%.
- En menores de 5 años en un 25 a 50%.
- En mayores de 5 años.
- Adultos en un 2 a 6%.

Además de la edad, otras condiciones congénitas o adquiridas pueden favorecer la cronicidad, como: quimioterapia, inmunosupresión, enfermedad renal crónica, coinfección con VIH, síndrome de Down y otras.

El niño con enfermedad crónica y evolución espontánea o que no responde al tratamiento puede evolucionar a la cirrosis y al hepatocarcinoma.

La cirrosis hepática es una complicación temprana de la HB en niños más que el estadio final de una enfermedad hepática de larga evolución.

Durante los primeros 20 años de la vida, solamente 3 a 5% de los niños con HB crónica presentan cirrosis, diagnosticada en la presentación de la enfermedad o pocos meses más tarde. El pronóstico es grave, dado que el 30-50% de estos pacientes puede desarrollar carcinoma hepatocelular durante la edad pediátrica.

La determinación periódica de alfafetoproteína y la realización de ecografía hepática son indispensables en la evaluación de estos pacientes. La forma fulminante se presenta en el 0,5% de los casos. El mecanismo de acción probable es por hiperreactividad inmunológica de tipo humoral.

Los anticuerpos antiHBs formados precozmente se combinarían con el HBsAg circulante, formando inmunocomplejos que al depositarse en los sinusoides, provocarían necrosis isquémica de los hepatocitos.

La desaparición rápida del HBsAg en estos casos (aproximadamente a la semana) con síntesis precoz de antiHBs parecería avalar este concepto.

El diagnóstico en este caso se hace por la presencia de IgM antiHBc; en estos casos, la búsqueda de ADN-HBV no sirve ya que la replicación está frenada.

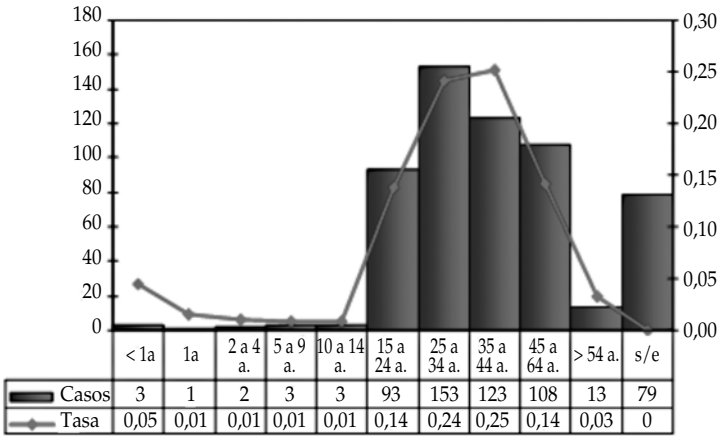
D. Situación epidemiológica en Argentina

En Argentina se estima que:

- Menos del 2% de la población general está infectada y el 0,5% de los adultos es portador. La mayor prevalencia se da en los trabajadores de la salud.
- Existen alrededor de 300.000 portadores, de los cuales sólo 15.000 tienen diagnóstico.
- Un tercio de los que cursan la enfermedad lo hacen en forma asintomática y otro tercio presenta síntomas inespecíficos, por lo que los riesgos de sus contactos son muy altos.
- El 1% de las embarazadas está infectada. O sea que de 700.000 niños nacidos por año, serían 7.000 los nacidos de madres portadoras y no menos del 20% (1.400) pueden adquirir la enfermedad.
- Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), el número de casos de Hepatitis B (HB) en Argentina en 2006 fue de 674 y en 2007 de 514, con una tasa de 1,86 y 1,42 respectivamente.
- Las coberturas de vacunación, luego de la introducción de la misma en forma universal en el recién nacido dentro de las 12 horas de vida, desde noviembre de 2000 muestran muy pocos casos de esta enfermedad en la primera década de la vida, habida cuenta del tiempo que lleva implementada esta vacuna.

En el año 2008 el número de casos fue de 581, con una mayor incidencia entre los 15 y 45 años de edad *(Figura 1)*.

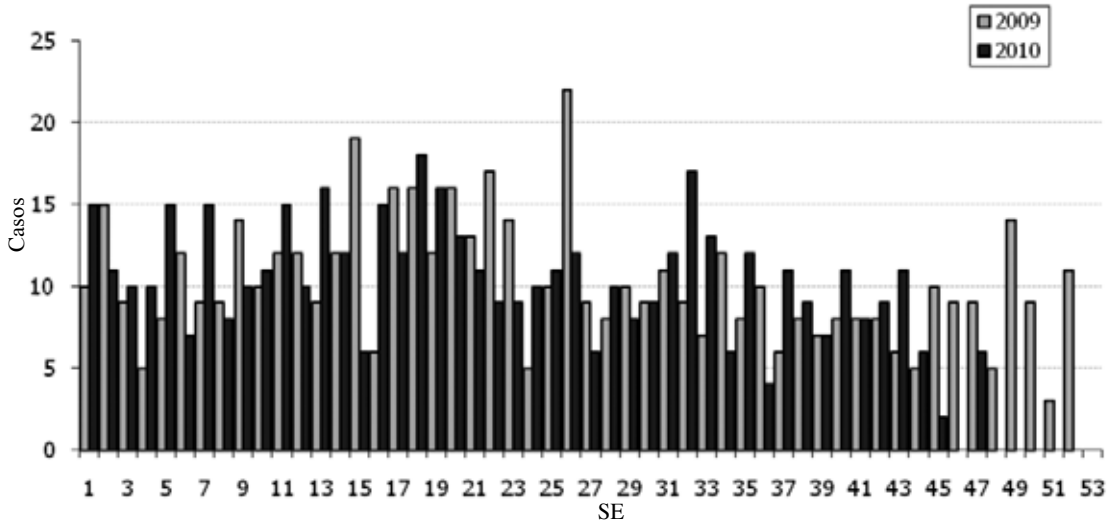
Figura 1. Casos y tasas de notificación de casos de hepatitis B según grupos de edad por 10.000 habitantes. Argentina, año 2008 (n= 581)



	< 1a	1a	2 a 4 a.	5 a 9 a.	10 a 14 a.	15 a 24 a.	25 a 34 a.	35 a 44 a.	45 a 64 a.	> 54 a.	s/e
Casos	3	1	2	3	3	93	153	123	108	13	79
Tasa	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,14	0,24	0,25	0,14	0,03	0

Fuente: Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación 31-12-2010.

Figura 2. Casos de hepatitis B por semana epidemiológica. Total del país. Años 2009-2010.



Fuente: Boletín epidemiológico. Ministerio de Salud de la Nación 31-12-2010

2. Características de la vacuna

Cronología de la incorporación de la vacuna hepatitis B

1991 La OMS recomienda que todos los países incorporen la vacuna Hepatitis B a sus calendarios nacionales.

1992 En Argentina, por Ley Nacional Nº 24.151/92 se comienza a vacunar sólo al personal de salud y a los grupos de riesgo. Sin embargo, esta estrategia no permitía detener la diseminación de la enfermedad.

2000 Desde el 1º de noviembre de 2000, por Resolución Nº 940/00 del Ministerio de Salud, se indica vacunar al recién nacido con el esquema 0-2-6 meses.
Esta alternativa se sitúa, al margen de vacunar a los grupos de riesgo, en la línea de prevenir la transmisión vertical de la enfermedad y de erradicar la enfermedad.

2003 Se incorpora la vacuna en los preadolescentes (11 años) no inmunizados previamente, en el marco del Programa de Salud Escolar, por Resolución Nº175/03, con el fin de intervenir en el momento previo al inicio de conductas consideradas de riesgo para HB.

2009 Se implementa la vacuna combinada pentavalente DPT-HB-Hib (pentavalente celular) a los 2-4 y 6 meses de vida además de la dosis de recién nacido.

Cobertura de vacunación

El Ministerio de Salud de la Nación informó en los años 2007, 2008 y 2009 una cobertura global de vacuna HB para la dosis neonatal de 75,6%, 78,5% y 81,4% respectivamente y, para la tercera dosis de 85,0%, 90,0% y 91,8% respectivamente. Estos datos preocupan, no solamente por encontrarse por debajo del 95% deseable sino también por la irregular cobertura en las diferentes jurisdicciones del país *(Figura 3)* especialmente vinculado a la primera dosis o dosis neonatal. La introducción de vacunas combinadas en el Calendario (vacuna pentavalente en el año 2009) favorecerá una mejora en las coberturas.

Agente inmunizante

La vacuna hepatitis B contiene el antígeno de superficie (HBsAg) depurado del VHB, elaborado por ingeniería genética, utilizando la técnica de ADN recombinante (rADN).

Composición y características: cada monodosis de vacuna HB de 0,5 ml ó 1 ml contiene 5, 10 o 20 µg según sea la presentación pediátrica o de adultos y según el fabricante. Existe una vacuna HB de 40 µg para inmunocomprometidos. Algunas presentaciones contienen hidróxido de aluminio como adyuvante.

La vacuna pentavalente DPT-HB+Hib es una vacuna combinada de vacuna tetravalente (anatoxinas diftérica y tetánica, antígenos de *Bordetella pertussis* y antígeno de superficie ADN

recombinante del virus HB de 10 µg, adsorbidos en hidróxido de aluminio), que se mezcla con la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada. La dosis que se administra luego de reconstituida es de 0,74 ml.

Debe conservarse a temperaturas de 2 a 8 ºC y no congelar.

Inmunogenicidad y eficacia

La vacuna tiene una eficacia del 90 al 95% para prevenir la infección por el HBV en niños y adultos. Se requieren 3 dosis de vacuna para inducir una respuesta de anticuerpos protectores adecuados (antiHBs >10 mUI/ml en el 90% de los adultos sanos y más del 95% de los niños y adolescentes).

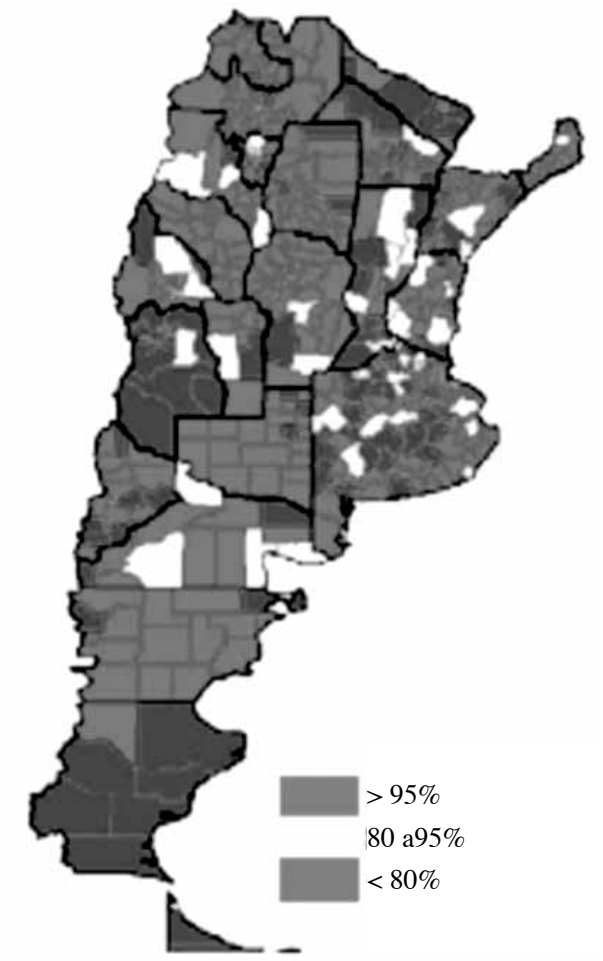
Existen algunos factores que influyen en la seroconversión luego de un esquema completo de vacunación:

- **Edad:** los mayores de 40 años presentan una menor proporción de seroconversión.
- **Tipo de huésped:** los inmunocomprometidos, los pacientes con insuficiencia renal crónica, los infectados con el virus HIV y aquellos con tratamiento inmunosupresor tienen un porcentaje menor de seroconversión, en algunos casos del 50 al 70%.
- **Hábitos:** la obesidad, el tabaquismo, el alcoholismo y el sitio de aplicación determinan cifras menores de seroconversión. La aplicación en la región glútea condiciona una menor absorción de antígeno.

La duración de los anticuerpos depende del nivel al que se llega luego del cumplimiento del esquema. Los pacientes con insuficiencia renal crónica deberían ser vacunados antes de comenzar la diálisis para lograr una mejor respuesta inmunitaria

Figura 3. Coberturas de vacunación de vacuna anti hepatitis B.

Porcentaje de cobertura de vacuna antihepatitis B en niños antes de las 12 horas de vida y en menores de 7 días según partidos. Argentina, año 2008



Fuente: Programa de Inmunizaciones. Boletín epidemiológico. Ministerio de Salud de la Nación 31-12-2010.

Indicaciones

- Recién nacidos y lactantes.
- Preadolescentes (11 años) no inmunizados previamente, preferentemente en el marco del Programa de Salud Escolar.
- Trabajadores de salud
- Grupos de riesgo.

  Esta vacuna se recomienda en países de baja endemicidad, como la Argentina, en los grupos que tienen un mayor y continuo riesgo de infección:
  - Adolescentes con conductas de riesgo (idealmente se considera al adolescente en sí como grupo de riesgo).
  - Convivientes y contactos sexuales con portador o con paciente con infección aguda.
  - Homosexuales o heterosexuales promiscuos.
  - Drogadictos endovenosos.
  - Pacientes que reciben transfusiones o factores de coagulación en forma periódica.
  - Hemodializados y pacientes con insuficiencia renal crónica antes del inicio de la diálisis.
  - Pacientes inmunocomprometidos (incluido VIH +).
  - Pacientes con hepatopatías crónicas de otra etiología que hepatitis B.

- Pacientes en lista para trasplante de órganos.
- Poblaciones cautivas (cárceles, hogares).
- Viajeros a zonas de alta endemia.

Esquema

En el recién nacido:

- La primera dosis de la vacuna HB se debe aplicar dentro de las 12 horas de vida.

La dosis neonatal de vacuna HB debe ser únicamente monovalente.

- Para los niños con peso de nacimiento mayor de 2000 gramos, si se continúa con vacuna monovalente HB, se aplicará la segunda dosis a los 2 meses y la tercera a los 6 meses de vida (esquema: RN – 2 y 6 meses).
- Si se continúa con vacuna combinada (que contiene vacuna HB de 5 mg o de 10 mg): se requiere la aplicación de 3 dosis de esta vacuna además de la dosis neonatal, para lograr una mayor seroconversión del componente HB. El esquema debe ser en total de 4 dosis de vacuna HB: RN – 2 – 4 – 6 meses de vida.
- Los recién nacidos prematuros con peso entre 1500 y 2000 gramos deben recibir la vacuna HB dentro de las 12 horas de vida y tres dosis posteriores a los 2, 4 y 6 meses de vida ya sea con vacuna monovalente o con vacuna combinada (esquema de 4 dosis de vacuna HB: RN – 2 – 4 – 6 meses de vida).
- En los recién nacidos con peso al nacer ≤2000 gramos, la primer dosis dada dentro de las 12 h de vida, si bien protege contra la transmisión perinatal de HB, no logra una tasa de seroconversión suficiente para ser contabilizada como parte del esquema básico, por lo tanto estos lactantes deben recibir siempre 4 dosis en total.
- En los recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gramos o con una situación clínica no estable, se debe estudiar a la madre con HBsAg en las primeras 12 hs postparto. Si el resultado es negativo, el recién nacido debe ser vacunado a los 2, 4 y 6 meses. Y si es positivo, se debe administrar al recién nacido la vacuna HB dentro de las 12 horas de vida y la gamaglobulina específica (HBIg) lo más precozmente posible, dentro de los 7 días postparto en dosis de 0,5 ml.

En niños, adolescentes y adultos:

- Esquema clásico: se aplican 3 dosis. Las dos primeras deben tener un intervalo de 1 mes entre una y otra y la tercera se aplica a los 6 meses de la primera (esquema 0-1-6 meses).
  Otros esquemas alternativos de 3 dosis son: 0-1-4 meses y 0-2-4 meses.
- Esquema rápido: se aplican 4 dosis, las 3 primeras con intervalo de 1 mes entre cada una, y la cuarta dosis o refuerzo al año de la primera dosis. Se debe utilizar este esquema sólo en el caso de personas altamente expuestas a contraer la enfermedad.
- Cuando se utiliza la vacuna contra la hepatitis B combinada con la vacuna contra hepatitis A en el mismo vial, las dosis a utilizar tanto en la presentación pediátrica como de adultos son tres.
  Se debe considerar que:
- Cuando se interrumpe el esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes, sin interesar el tiempo transcurrido desde la última dosis. De todos modos, se recomienda evitar la demora en su cumplimiento.

Tabla 1. Dosis de vacuna antihepatitis B según grupo de edad

Grupo de edad	Dosis
Recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes (hasta los 19 años)	5 o 10 μg según laboratorio productor.
Adultos (a partir de los 20 años)	10 o 20 μg según laboratorio productor.
Huéspedes hemodializados y otros inmunodeprimidos	20 μg (hasta los 19 años inclusive) 40 μg (a partir de los 20 años).

• El intervalo mínimo entre la 1ª y 2ª dosis es de 1 mes, entre la 2ª y 3ª dosis es de 2 meses, y entre la 1ª y 3ª dosis es de 4 meses.
• La última dosis no debe aplicarse antes de los 6 meses de vida, para que tenga efecto refuerzo ("*booster*").

Todas las vacunas disponibles son intercambiables entre sí.

- Si un recién nacido no recibió la vacuna dentro de las 12 horas de vida, la puede recibir posteriormente, durante el primer mes de vida coincidiendo con las consultas habituales, pero sabiendo que la probabilidad de prevención de la transmisión vertical (si la madre era HBsAg +) la perdió.
- Aquellos niños que recibieron vacunas combinadas con menos de 4 dosis de vacuna HB, deben completar el esquema con una 4ª dosis de HB. Como en todo esquema incompleto, para la aplicación de la cuarta dosis de HB se debe considerar:
  - El intervalo mínimo con la última dosis recibida, que en el caso de HB es de 2 meses.
  - Si bien no hay intervalos máximos, se recomienda no demorar el cumplimiento de la vacunación.
  - Se puede aprovechar la aplicación de otras vacunas del calendario, con el fin de no citar reiteradas veces al niño.

Dosis

La dosis requerida varía según grupo edad y tipo de huésped (*Tabla 1*).

Vía de aplicación

Intramuscular.

Lugar de aplicación

- En la región anterolateral del muslo: en recién nacidos y lactantes menores de 12 meses o no deambuladores.
- En el brazo (músculo deltoides) en niños mayores de 12 meses y adultos.

Se debe considerar que:

- La aplicación en los glúteos o intradérmica produce menor respuesta inmunogénica, por lo que no es recomendable.
- En las personas con diátesis hemorrágica se recomienda la aplicación intramuscular de la vacuna inmediatamente después de la administración del factor de reposición, usar una aguja de calibre 23 (o más pequeña) y presionar en el sitio de aplicación durante dos minutos, como mínimo.

Revacunación

Estudios longitudinales realizados en adultos y niños indican que la memoria inmunológica permanece intacta por más de 20 años y protege contra la infección por HBV aún con títulos bajos de anticuerpos (antiHBs <10 mUI/ml) o no detectables. Por tal motivo:

No se requiere refuerzo en niños o adultos inmunocompetentes que han recibido el esquema completo.

Sólo en la personas con inmunosupresión (ej.: pacientes hemodializado, personas VIH positivas) que presenten riesgo continuo de infección, debe ser evaluada la necesidad de dosis refuerzo realizando medición de anticuerpos anualmente. Se deben vacunar si la concentración de antiHBs es <10 mUI/ml.

En el personal de salud no se indicará dosis refuerzo, ni nuevos controles de serología si presenta un dosaje de antiHBs >10 mUI/ml luego del esquema de vacunación de 3 dosis de HB.

Eventos adversos

- Locales: son transitorios y se presentan en el 3-29% de los vacunados (más frecuentes en adultos):
  - Dolor.
  - Eritema.
  - Induración.
- Generales: son leves y transitorios:
  - Cefalea, fatiga e irritabilidad en el 8-18%.
  - Fiebre ≥37,7ºC en el 1-6%.
  - Shock anafiláctico en 1 cada 600.000 dosis aplicadas.

Estudios epidemiológicos controlados descartan la asociación entre la aplicación de la vacuna HB y la ocurrencia de síndrome de muerte súbita del lactante, de diabetes mellitus, o de en-

fermedad desmielinizante, incluida la esclerosis múltiple.

Contraindicaciones

- Reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna (ej. el timerosal en las presentaciones que la contengan).

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.

El embarazo y la lactancia no constituyen contraindicación.

Estudios serológicos

- **Prevacunación (antiHBc)**

  Los estudios serológicos previos a la vacunación para conocer el estado inmunitario del huésped no están indicados de rutina. Sólo está indicado para grupos con altas tasas de infección por el VHB tales como:
  - Equipo de salud que tenga una antigüedad mayor a 5 años en el trabajo.
  - Contactos familiares de portadores con hepatitis B.
    - Homosexuales o heterosexuales con más de una pareja.
    - Drogadictos endovenosos.
    - Pacientes politransfundidos.
    - Pacientes HIV.

  Considerar la realización de estas pruebas siempre y cuando no se retrase u obstaculice la vacunación.
- **Postvacunación (antiHBs)**

No es necesario luego de una inmunización de rutina, salvo en aquellas personas cuya respuesta puede ser variable o estén en riesgo aumentado de exposición tales como:

- Niños nacidos de madre HbsAg (+) (realizar HBsAg y anti HBs a los 9 y 18 meses, ver profilaxis post-exposición).
- Equipo de salud en alto riesgo.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Pacientes inmunocomprometidos (incluido pacientes HIV+).
- Contactos sexuales regulares de individuos con HBsAg (+).

La prueba debe realizarse entre 1 y 2 meses posteriores a la última dosis del esquema primario de vacunación.

Personas no respondedoras

Hasta el 10% de los adultos vacunados puede no presentar respuesta de anticuerpos (títulos mayores a 10 mUI/ml) al esquema inicial de vacunación.

Aquellos individuos que están en situación de riesgo (ejemplo: trabajadores de la salud) que no tengan respuesta luego de la aplicación de 3 dosis de vacuna HB, deben ser revacunados con otra serie de 3 dosis preferentemente con una vacuna de marca comercial diferente. Aquellos que luego de la revacunación con la segunda serie permanecen negativos, es altamente probable que no respondan a un nuevo esquema. A este grupo se lo conoce como no respondedor.

Profilaxis post-exposición

- **Recién nacidos de madre portadora de hepatitis B (HBsAg+)**

  La transmisión de la infección puede evitarse en cerca del 95% de hijos de madres con HBsAg (+) con la inmunoprofilaxis temprana activa y pasiva del neonato. La sola vacuna HB, aplicada dentro de las 12 h del nacimiento, tiene gran eficacia para evitar las infecciones perinatales por VHB.

  Los recién nacidos hijos de madre portadora de VHB (HBsAg+), incluidos los niños pretérmino o de bajo peso al nacer, deben recibir la vacuna HB dentro de las 12 horas de vida y la gamaglobulina específica (HBIg) lo más precozmente posible, dentro de los 7 días postparto en dosis de 0,5 ml. Luego deben completar el esquema.

  Una vez finalizado el esquema básico, estos niños deben ser testeados con antiHBs y HBsAg a los 3 meses posteriores a la aplicación de la última dosis (9 meses de vida) y a los 18 meses de vida. Es mejor no hacer tales pruebas antes de los 9 meses de vida para no detectar antiHBs que eran parte del concentrado de HBIg administrado previamente y llevar al máximo la posibilidad de detectar infecciones tardías por VHB. Si el HBsAg resultara positivo debe seguirse el estudio durante 6 meses para determinar si están infectados (portadores crónicos). En ese caso la aplicación de dosis subsiguientes de vacuna no es efectiva.

  Si el antiHBs mostrara títulos menores de 10 mUI/ml y el HBsAg es negativo debe aplicarse una segunda serie de 3 dosis (esquema 0-1-6 meses) y realizar nuevo dosaje de antiHBs 1 mes después de la 3ª dosis.

- El dosaje de IgM antiHBc no es confiable en niños.
- El amamantamiento de un lactante por parte de una madre con HBsAg (+) no produce mayor riesgo de contagio de infección para el pequeño.

Tabla 2: Recomendaciones para la profilaxis contra hepatitis B posexposición percutánea o permucosa en personas con riesgo ocupacional.

Persona expuesta	Fuente HBsAg (+).	Fuente HbsAg (-)	Fuente no testeada o desconocida
No vacunado o con esquema incompleto	Administrar HBIg e iniciar o completar esquema de vacunación.	Iniciar o completar esquema de vacunación.	Iniciar o completar esquema de vacunación.
Con esquema de vacunación completo y:			
Anticuerpos protectores (antiHBs ≥10mUI/ml).	No tratamiento.	No tratamiento.	No tratamiento.
No respondedores AntiHBs negativos (<10 mUI/ml), después de 2 series de vacunas.	HBIg: 2 dosis con intervalo de 1 mes entre ellas.	No tratamiento.	Si es una fuente de alto riesgo conocida, tratar como si la fuente fuera HBsAg (+).
AntiHBs negativos (<10 mUI/ml), después de 1 serie de vacunas.	IgHB 1 dosis e iniciar revacunación (2ª serie de 3 vacunas).	No tratamiento.	Realizar antiHBs al individuo expuesto y actuar según títulos.
AntiHBs desconocidos.	Realizar antiHBs al individuo expuesto y actuar según los títulos.		

Tabla 3. Recomendaciones para la profilaxis contra hepatitis B posexposición* a sangre o fluidos corporales que contienen sangre, en personas sin riesgo ocupacional#

Tipo de exposición	Tratamiento	
• Exposición percutánea (ejemplo: pinchazo o mordedura) o mucosa a sangre o fluidos corporales. • Contacto sexual o compartir agujas • Víctima de abuso sexual/violación.	Persona no vacunada o con esquema incompleto	Persona con esquema completo
Fuente AgHBs** positiva	Administrar esquema de vacunas HB e Inmuno-globulina HB (IgHB).	Administrar una dosis *booster* de vacuna HB.
Fuente cuyo estado AgHBs es desconocido	Administrar esquema de vacunas HB.	Ningún tratamiento.

* Cuando está indicada la inmunoprofilaxis, debe ser iniciada lo más precozmente posible, preferiblemente dentro de las 24 hs. Los estudios realizados acerca del intervalo máximo dentro del cual la profilaxis posexposición es efectiva, son limitados. Pero este intervalo no debería exceder los 7 días en la exposición percutánea o los 14 días en la exposición sexual.

\# Las recomendaciones de profilaxis posexposición en personas con riesgo ocupacional también podrían ser usadas en las personas sin riesgo, si fuera factible.

Persona que tiene documentación escrita de esquema de vacunas HB completo y que no realizó testeo serológico antiHBs posvacunación.

** Antígeno de superficie Hepatitis B.

- **Contactos con conviviente con infección aguda de hepatitis B (HbsAg+)**
  - Lactantes menores de 12 meses: aquellos que han recibido alguna dosis deben completar el esquema. Si no han recibido ninguna dosis de vacuna HB, deben recibir HBIg en dosis de 0,5 ml y vacuna en forma simultánea y luego completar el esquema.
  - Niños de ≥12 meses expuestos: deben estar inmunizados contra la HB (iniciar o completar el esquema básico).
  - La profilaxis con HBIg no está indicada, salvo contacto con sangre del paciente infectado (ejemplo: lavado de dientes con el mismo cepillo de dientes o máquinas de afeitar). Estos convivientes, además, deben comenzar el esquema de vacunación lo antes posible.

- **Contactos sexuales de personas con infección aguda de hepatitis B (HBsAg+)**
  Debe recibir en forma inmediata una sola dosis de HBIg (0,06 ml/kg) y en forma simultánea comenzar el esquema de vacunación.
  La aplicación de HBIg tiene una eficacia del 75% cuando se administra dentro de los 14 días del último contacto sexual.

- **Exposición a sangre que tiene o puede tener partículas infectantes de hepatitis B**
  En el caso de una exposición percutánea a la sangre (pinchazo de aguja, desgarro o mordeduras) o a través de mucosas (como las del ojo), la decisión de realizar profilaxis con HBIg (0,06 ml/kg) y vacunar a las personas expuestas, comprende analizar si se conoce el estado de HBAg de la fuente, así como la vacunación contra la hepatitis B, la respuesta inmunitaria de la persona expuesta y el riesgo ocupacional *(Tabla 2 y 3).*

Profilaxis HB en el Personal de Salud

- En el PS que realiza procedimientos invasivos, las pruebas de post-vacunación necesitan ser efectuadas solamente una vez 1-2 meses después de que la serie de vacuna HB haya sido completada.
- Si la prueba antiHBs realizada 1-2 meses después de la primera serie de vacuna HB indicara protección (>10 mIU/mL), no se indican más pruebas serológicas. Los estudios demuestran que las respuestas adecuadas a la serie de 3 dosis de vacuna HB proporcionan memoria inmunológica a largo plazo otorgando protección prolongada.
- El personal de salud que alguna vez presentó resultados antiHBs positivos, no debe ser revacunado si los títulos antiHBs obtenidos en una reevaluación resultaran <10 mIU/mL.
- Si la prueba realizada 1-2 meses después de la primera serie de vacuna HB resultara <10 mIU/mL, debe repetirse la serie de vacuna HB y realizar la prueba 1-2 meses después de concluida la segunda serie.
- El PS que recibió la serie de vacuna HB y no realizó serología para evaluar su nivel de inmunidad, no necesitaría realizar pruebas serológicas a menos que tenga una exposición. Si esta ocurriera, se debe proceder según los resultados (*Tabla 2*). En el caso de que se indicara profilaxis HBIg y vacuna HB, la persona debe realizar serología antiHBs post-vacunación 3-6 meses después. Este intervalo obedece a que de hacerlo antes podría medir los anticuerpos del HBIg administrados previamente.

3. Factibilidad programática

Impacto en los Programas de Inmunización

La vacuna hepatitis B se ha incorporado en el país en el año 2000 en el primer año de vida y en el año 2003 para los niños de 11 años. Es decir que en este momento luego de 11 años desde su introducción, todas las cohortes de niños del país hasta los 18 años, deberían estar protegidos.

La experiencia del programa habla de la importancia de administrar hepatitis B en forma combinada con otros antígenos a los fines de favorecer buenas coberturas de vacunación y optimizar la gestión del Programa de Inmunizaciones.

En el país esta vacuna se administra en forma combinada como pentavalente, lo cual favorece tanto el sistema de distribución como el suministro adecuado de la misma.

No hay producción local de hepatitis B por el momento (2010).

Todas las vacunas de Calendario son adquiridas por el Fondo Rotatorio de OPS, lo cual favorece mejores precios y optimiza la entrega y distribución.

CONCLUSIONES

- Las coberturas de vacunación para Hepatitis B en nuestro país son aceptables pero se debería trabajar especialmente en las maternidades para elevar las coberturas de la dosis neonatal.

- El empleo de vacunas combinadas ofrece la ventaja de incrementar las coberturas, además de mejorar la aceptación, facilitar la administración, disminuir el número de visitas, ahorrar gastos de administración, de personal y de almacenamiento.

- Desde el año 2009 se implementó la vacuna combinada pentavalente celular DPT-HB-Hib a los 2, 4 y 6 meses de vida, además de la dosis de HB neonatal, las coberturas bajo esta nueva estrategia debe aun evaluarse.

- Se recomienda verificar que aquellos niños que recibieron vacuna combinada en su esquema, hayan completado 4 dosis del componente HB en total.

- Se recuerda la importancia de la vacunación precoz, como medida eficaz en la prevención de la transmisión vertical y horizontal de la hepatitis B.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. En: Pickering, Larry K. Red Book: *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009. Págs.337-356.
2. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2006;54:1-31.
3. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR16):1-25.
4. Center for Disease Control and Prevention. Recomendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. *MMWR* 2011;60(RR02):1-60.
5. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years, United States, 2011. *MMWR* 2011;60(5).
6. Comité Asesor de Vacunas (1998-2002). Asociación Española de Pediatría "Vacunación contra la Hepatitis B". En: *Manual de Vacunas en Pediatría*. 2ª Edición Latinoamericana, Egraf S A, 2000. Págs.116-34.
7. Mast EE, Ward JW. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 5th ed, Saunders Elsevier, Inc, 2008.Págs.205-241.
8. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Normas Nacionales de Vacunación 2008.
9. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Inmunoprevenibles. Boletín Epidemilógico Anual. 2008. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/PANELES/boletines/BEP2008/1-InmunoprevenibleS.pdf.
10. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Tendencia de Coberturas. Argentina 2002-2009. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles-Argentina 2010.
11. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health Comité Asesor de Vacunas (1998-2002). Asociación Española de Pediatría "Vac15(1), 2004.
12. SNVS. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Boletín Epidemiológico Periódico, 2007.
13. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18(S1):S17-9.
14. Tregnaghi M, López P, Rocha C, et al. A new DT-Pw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2006;19(3):179-188.
15. Zunino Enna M. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2002;19(3):140-155.
16. Weekly Epidemiological Record Hepatitis B vaccines WHO Position Paper 2 october 2009, 84th year No. 40, 2009, 84, 405–420 http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf

4. Vacuna rotavirus

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

La gastroenteritis por rotavirus se caracteriza por una profusa diarrea acuosa, que puede llegar hasta 20 episodios de diarrea y vómitos por día en los casos más graves, con pérdida de agua y electrolitos. La duración de la misma oscila entre 2 y 7 días, y en algunos casos llega a la deshidratación grave y muerte del paciente.

La exacta fisiopatología de la gastroenteritis por rotavirus no está totalmente clara, pero la enfermedad sería el resultado de varios procesos que actúan en forma simultánea, más que de un proceso único.

El rotavirus se transmite principalmente por vía fecal-oral, si bien la transmisión aérea a través de gotas ha sido raramente descripta. La diarrea es altamente contagiosa y solo una pequeña cantidad de partículas virales es requerida para infectar a otra persona. Una vez que el paciente está infectado, elimina por materia fecal un alto número de partículas virales que pueden contagiar principalmente a otro niño.

B. Magnitud del problema

La gastroenteritis por rotavirus es una importante causa de morbimortalidad en el mundo entero, con más de 600.000 muertes por año, 2,3 millones de hospitalizaciones y aproximadamente la consulta de 24 millones de pacientes por año en forma ambulatoria. La magnitud de este problema, de todos modos, es subestimada puesto que muchos niños afectados tampoco llegan a la consulta médica. La gastroenteritis afecta principalmente a los niños menores de 5 años, y principalmente al grupo de niños menores de 2 años. Las publicaciones señalan que aproximadamente el 40% de las diarreas está causada por este virus. Virtualmente se puede afirmar que todos los menores de 5 años han tenido al menos un episodio de gastroenteritis por rotavirus en su vida. La media de edad es de 9 a 15 meses en los países desarrollados y de 6 a 9 meses en los países en vías de desarrollo.

La gastroenteritis por rotavirus afecta a los niños independientemente de su nivel socioeconómico. Su distribución es universal, teniendo en muchos países una estacionalidad evidente, con mayor predominio en los meses de invierno.

En Argentina, en estudios publicados en los últimos años, tiene mayor incidencia en invierno, pero aún se puede encontrar en otras estaciones del año como el verano.

La mayor letalidad ocurre en los países en vías de desarrollo. Estas muertes ocurren principalmente en Asia y África, pero en la mayoría de los países de América Latina ocurrían entre 15.000 y 25.000 muertes al año por esta infección, antes de la introducción de la vacuna. En los países industrializados se mide por morbilidad infantil, costos de atención en salud y días laborables perdidos de los padres o cuidadores. Los costos directos e indirectos de la gastroenteritis por rotavirus, al mismo tiempo que el impacto de la enfermedad en las familias, incluida la posibilidad de contagio a otros miembros, el estrés y la pérdida de días laborables contribuyen a cuantificar la carga de la enfermedad asociada a este agente etiológico. Sin embargo, tenemos un menor acceso a la cuantificación de esta enfermedad cuando no llega a nivel hospitalario debido a que esta enfermedad se trata en los casos más leves en centros de atención primaria, donde tampoco se realizan estudios virológicos para su diagnóstico. La percepción, como enfermedad frecuente, por parte del equipo de salud entonces, es menor que la magnitud real de la misma.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

El género rotavirus pertenece a la familia Reoviridae, posee simetría icosaédrica y un diámetro de 70 a 90 nm. Son virus no envueltos cuyo genoma está compuesto por 11 segmentos de ARN doble cadena rodeado por una triple cápside proteica. Cada uno de estos segmentos codifica de manera monocistrónica para 6 proteínas estructurales (VP) y 5 proteínas no estructurales (NSP).

Fue descubierto en humanos por Ruth Bishop en 1973 en muestras de biopsia duodenal realizadas en niños australianos con diarrea aguda.

No es exclusivo del hombre y también puede infectar a animales como vacas, cerdos, aunque las cepas generalmente son diferentes.

En base a la VP6 se han identificado 7 grupos antigénicos (A a G), de los cuales sólo los grupos A, B y C infectan a los humanos y de ellos el grupo A es el más frecuente. Clásicamente las cepas se tipifican en función de dos proteínas de la cápside externa, VP4 y VP7, que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y determinan el serotipo. Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan G y los definidos por la VP4, se denominan P, estableciéndose así, un sistema de tipificación doble. En la actualidad la clasificación del rotavirus se realiza en base a los genes que codifican las proteínas externas VP7 y VP4, que especifican los genotipos G y P respectivamente, así se han reconocido 23 G tipos y 31 P tipos.

De la combinación de los 11 segmentos de genes se forman genogrupos, siendo tres los más frecuentemente encontrados. El grupo más común es el Wa-like que comprende a la mayoría de las cepas de rotavirus de serotipos G1, G3, G4 y G9, mientras que el genogrupo DS-1-like está compuesto principalmente por la cepa G2. 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.

Hay algunos indicios que sugieren que los genes de virus que infectan a los animales se pueden reordenar e infectar a los humanos.

La principal vía de transmisión es la fecal-oral, afectando con igual frecuencia a los niños de países desarrollados y en vías de desarrollo. Es estable en el ambiente y se elimina durante aproximadamente una semana por materia fecal, pudiendo ser más prolongada en inmunocomprometidos. La diseminación intra-familiar y dentro de hospitales, jardines maternales y otras instituciones es muy frecuente y puede ocurrir de persona a persona, a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados y contacto con superficies contaminadas. La dosis infectiva es de 103-107/ml y en una infección aguda se encuentra más de 100.000 millones/ml de materia fecal.

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

Los rotavirus se adhieren al epitelio intestinal y se replican en los enterocitos maduros de las vellosidades en las primeras porciones del intestino. Luego de un período de incubación de 1 a 3 días, la infección se disemina hacia el íleon. La lesión en las vellosidades de la mucosa lleva a una alteración en la absorción y secreción. También se ha identificado la producción de una enterotoxina viral (NSP4) que actuaría en forma similar a las exotoxinas bacterianas.

En los adultos las infecciones generalmente son asintomáticas, pero en algunas ocasiones

puede causar enfermedad, principalmente ante la exposición de serotipos diferentes como en las diarreas del viajero. También se debe considerar en esta situación a los inmunocomprometidos.

Los síntomas más frecuentes son la diarrea y los vómitos de magnitud variable, presentes en aproximadamente el 85% de los episodios. Las deposiciones generalmente son acuosas, 5 a 10 por día, sin sangre, aunque a veces pueden observarse algunas estrías sanguinolentas. En los casos graves son causa de deshidratación con riesgo de mortalidad si no se hidrata rápidamente al niño. Los primeros días puede haber fiebre que cede dentro de las 48-72 hs, al igual que los vómitos, mientras que la diarrea se prolonga por 5 a 8 días en niños con adecuada nutrición y función inmunológica.

Además de los síntomas de gastroenteritis se puede observar elevación transitoria de las enzimas hepáticas y síntomas sistémicos como respiratorios, circulatorios y encefalitis.

La lactancia materna a través de la lactaderina protege contra la infección sintomática por rotavirus. Esta protección es de 50% en los menores de 6 meses y 40% en menores de 1 año.

El primer episodio de gastroenteritis por rotavirus es el que se presenta con mayor gravedad clínica, disminuyendo la gravedad en los episodios subsiguientes. La protección clínica está relacionada a la respuesta inmunológica local y sistémica y/o inmunidad celular. Las infecciones por rotavirus, tanto primaria como secundarias, desencadenan la producción de anticuerpos IgA, IgM e IgG en suero, secreciones intestinales y saliva.

Las observaciones indican que la inmunidad intestinal protege contra la diarrea por rotavirus y algunos autores han indicado que la respuesta de la IgA secretoria específica es pronóstico de la inmunidad clínica. Hay controversia sobre la relación entre los niveles séricos de anticuerpos y la protección de la infección.

D. Situación epidemiológica del país

En Argentina, un estudio realizado durante el período 1996-1998, demostró que el 42% de las internaciones por diarrea acuosa en menores de 3 años, se debieron a rotavirus, de las cuales el 50-70% ocurrieron durante el primer año de vida, el 20-30% durante el segundo y 9% en el tercero.

Recientemente el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud y el Instituto de Enfermedades Infecciosas. Dr. Carlos G. Malbrán, mediante un sistema de vigilancia basado en Unidades Centinelas (UCs) situadas en Córdoba, Orán, Tucumán, Santa Fe y San Juan, demostraron que rotavirus es el agente causal del 33% de las diarrea aguda en pacientes internados menores de 5 años. De igual modo, en una evaluación de consultas por gastroenteritis en pacientes ambulatorios menores de 5 años, durante el primer semestre de 2006 en 5 centros del país, se detectó la presencia de rotavirus en el 38,4% de los casos.

Al estudiar la prevalencia de los genotipos circulantes de rotavirus en Argentina, durante el período 1996-2004, los más frecuentemente encontrados fueron G1P[8], G4P[8], G2P[4]; en la temporada invernal de 2005 emergió el G9P[8], siendo en el 2006 el genotipo predominante. El análisis filogenético de esta cepa permitió relacionar su origen con el ingreso desde países limítrofes. En la actualidad se ha detectado una alta circulación del G3P[8] y G12P[8], este último considerado un genotipo emergente a nivel mundial.

Lo expuesto anteriormente muestra la compleja epidemiología del rotavirus en los países en desarrollo, con grandes variaciones en la prevalencia, múltiple co-circulación y emergencia de nuevos genotipos.

En un estudio epidemiológico publicado por Gómez J, Gentile A y col., se estima que según datos del SINAVE en el país en el año 1999 se produjeron alrededor de 100 defunciones por diarrea por rotavirus, 20.000 hospitalizaciones y 130.000 consultas ambulatorias. En las provincias del norte del país el riesgo de mortalidad es 26,2 veces que en Buenos Aires y 14,7 veces más hospitalizaciones debidas a este virus que Tierra del Fuego.

Otro estudio desarrollado por el Instituto Malbrán y el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires entre 1997 y 1999 encontró rotavirus en el 36% de las gastroenteritis agudas asistidas en forma ambulatoria y en el 45% de los niños internados por diarrea. En las 170.686 atenciones ambulatorias anuales del hospital se estimó la existencia de 4.652 casos de diarrea aguda en niños menores de 3 años, con 1.674 casos causados por rotavirus. De estos últimos, sólo el 0,8% requirió internación. Se observó una tendencia estacional similar. En pacientes ambulatorios se observó 52% de diarrea por rotavirus en el primer año de vida, 38% en el segundo y 10% en el tercero.

Según estimaciones de la OMS sobre mortalidad por rotavirus en Argentina, en menores de 5 años, en 2004 hubo de 50 a 70 defunciones por

año (0,5% de las 12.464 muertes del año) y es responsable del 40% de las muertes por diarrea, con una tasa de mortalidad de 2/100.000 niños menores de 5 años.

En un trabajo realizado en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires, Hospital de Niños Vilela de Rosario, Hospital Manuel Quintana de Jujuy, Hospital de Niños Evita Perón, San Fernando del Valle de Catamarca, y el Hospital de Niños de San Justo de Buenos Aires se estudiaron durante el primer semestre de 2006, 836 niños menores de 60 meses que concurrieron inicialmente a consulta ambulatoria por gastroenteritis (guardia y/o consultorio externo). La mediana de edad fue 13 meses (0-64 meses), 84,8% <2 años, 58,3% de sexo masculino. El 11,4% eran desnutridos y el 15,1% presentaba inadecuación peso/talla. La infección por rotavirus se asoció con edad < 2 años, vómitos, y deshidratación. Una proporción sustancial requirió internación, principalmente debido a falla terapéutica, con amplias diferencias según el centro. Los genotipos más frecuentemente aislados fueron G9, G3 y G2.

E. Inmunización comparada a otras intervenciones

Las diarreas de origen viral no están asociadas a calidad de vida y la protección contra ellas surge de la memoria inmunológica. Por ello se acepta que las vacunas son una herramienta idónea para su correcto control.

La similar incidencia de la enfermedad por rotavirus, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, sugiere que esta infección no será controlada solamente con las mejoras en la calidad del agua y medidas sanitarias o de higiene. Proveer agua potable y mejorar la salubridad son medidas que no reducen de manera significativa la propagación del rotavirus. Por esto, es importante tomar conciencia que este agente no puede ser controlado de la misma manera que otras enfermedades transmitidas por agua. Comprender este punto es admitir que la estrategia más adecuada para su control es la vacunación.

El rotavirus es también una importante causa de diarrea nosocomial. En un estudio se comprobó la reducción de los episodios de infección hospitalaria por rotavirus de 5,9 episodios/1.000 egresos a 2,2 cuando se incrementa el lavado de manos del 62% al 81% y el uso de gel alcohólico de 4% a 29%.

El rotavirus es resistente a la luz del sol, luz ultravioleta, pH, y al cloro.

Sobreviven en agua, manos humanas, superficies sólidas, aire, siempre manteniendo su capacidad infectiva.

Se ha recuperado rotavirus de: juguetes, pisos, manijas de baños, historias clínicas de pacientes, lugares donde se cambian pañales, etc.

El etanol entre 70 y 80% es el mejor agente para su inactivación.

Permanece con capacidad infectiva durante largos períodos de tiempo.

F. Costo-efectividad

Tratándose de rotavirus, los aspectos económicos son importantes por la carga de morbilidad y mortalidad en los sistemas de salud, en la familia y sociedad en general. Hay que considerar el costo directo de la atención relacionado con hospitalización, las consultas, pruebas diagnósticas y el tratamiento, pagados por el sistema de salud, familia o ambos. Otros costos directos son los relacionados por las visitas hospitalarias (transporte, alimentación y hospedaje). Además hay costos indirectos, como los ocasionados por ausentismo laboral y los inmensurables costos sociales.

En relación a los costos de esta enfermedad, se ha estimado que en 1991 hubo 84.500 pacientes ambulatorios y 21.000 hospitalizaciones asociadas a diarreas por rotavirus en el país, con gastos por más de 27 millones de dólares. Considerando los estudios de "costo-beneficio" que presenta la bibliografía internacional, se puede estimar que estos costos podrían ser reducidos en un 56% con la vacuna. En base a la información que se dispone hasta hoy, podemos decir que una vacuna segura y efectiva con un costo por persona menor a los 7 dólares podría tener un fuerte impacto en nuestro medio.

2. Características de la vacuna

Agente inmunizante

El desarrollo de vacunas contra rotavirus se inició a mediados de la década de 1970 basadas en la atenuación de virus vivos provenientes de cepas animales relacionados antigénicamente. En 1998 se autorizó en Estados Unidos la vacuna tetravalente (Rota-Shield) que se desarrolló con la cepa *rhesus* e introduciendo los genes de la cápside externa que codifican VP4 y VP7 en

el virus madre creando cepas que generen protección específicas de serotipo (G1, G2, G3, G4). Esta vacuna fue retirada antes del año de su comercialización debido a un evento adverso, poco frecuente pero probablemente relacionado, que fue la invaginación intestinal. Estudios posteriores confirmaron la asociación entre la aplicación de la vacuna y la invaginación, pero el riesgo fue menor que el estimado inicialmente.

A partir de esta situación el desafío fue desarrollar una vacuna con alta eficacia como ésta pero con menos eventos adversos, para lo cual se requirieron estudios en gran escala.

En la actualidad existen dos vacunas aprobadas en los últimos años. La EMEA (Agencia de medicamentos europea) aprobó la vacuna monovalente humana G1 P1[8] (Rotarix®) y la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU.) la vacuna pentavalente reasociada humana-bovina G1, G2, G3, G4 y P1 [8] (RotaTeq®) y en abril de 2008, la vacuna monovalente G1 P1[8] (Rotarix®).

Ambas vacunas aprobadas por la EMEA, la FDA y la ANMAT, son seguras y efectivas para la prevención de la enfermedad gastrointestinal causada por rotavirus.

Las características de dichas vacunas son:

- **Vacuna monovalente de virus vivos atenuados RV1** (Rotarix®)
  Vacuna a virus vivos humanos atenuados que contiene la cepa RIX4414. Monovalente, con especificidad G1 P1A[8], derivada de la cepa de origen 89-12. Comparte muchos antígenos de protección cruzada con serotipos G1, G3, G4, y G9 (la mayoría de los rotavirus humanos aislados), que pertenecen al genogrupo Wa.
  - Comparte epítopes neutralizantes contra la mayoría de los rotavirus humanos aislados en pacientes con gastroenteritis grave por dichos virus.
  - Se administra por vía oral (1 ml).
  - Se reconstituye con tampón de carbonato de calcio.
  - Vacuna liofilizada que se almacena a 2-8°C.
  - Tiene replicación intestinal y el virus se elimina por materia fecal en el 15-50% de los niños vacunados.

La excreción del virus de la vacuna en heces ocurre luego de la vacunación, con un pico alrededor del séptimo día. Las partículas virales se detectaron en 50% de las heces después de la primera dosis y en 4% después de la segunda. Al analizarse estas heces, 17% demostraron contener cepas vivas de la vacuna.

- **Vacuna pentavalente reasociada humana-bovina (RV5)** (RotaTeq®)
  G1, G2, G3, G4 y P1[8] a virus vivos atenuados: Vacuna a virus atenuado reasociado con virus bovino (WC3) y proteínas de superficie de cinco serotipos humanos: G1, G2, G3, G4, y P 1[8].
  - Administración por vía oral.
  - No necesita ser reconstituida. Contiene un tampón líquido para neutralizar la acidez estomacal.

  Todos los serotipos son un "reasociado" de genes humanos-bovinos (WC3).
  - No tiene replicación intestinal; con la primera dosis, se ha observado en el 9% de los vacunados, eliminación por materia fecal, que es mínima con las dosis posteriores.
  - Se presenta en estado líquido y se almacena a temperaturas de 2-8°C.

Existen en desarrollo otras vacunas para rotavirus.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

- **Vacuna a virus vivos atenuados humano**

Esta vacuna derivada de una cepa humana ha utilizado una cepa única del genogrupo Wa que incluye, como ya hemos dicho, la mayoría de las cepas circulantes. Por lo tanto la protección que generan estas vacunas no es sólo tipo-específicas sino que pueden tener protección cruzada.

La seroconversión con la primera dosis es de 75% - 86% y con la segunda dosis de 76% - 96%.

En estudios realizados en América latina (Brasil, México y Venezuela) la eficacia para las diarreas por rotavirus de cualquier severidad fue del 70% y para las diarreas graves fue del 86%, llegando a ser del 100% en los casos mayor gravedad. La eficacia fue similar para la enfermedad grave por serotipo G1 y no G1.

Se observó un 100% de eficacia en la reducción de hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus y 42% de reducción global de hospitalización por todas las causas de diarrea.

Una evaluación reciente del segundo año de seguimiento en Latinoamérica demostró que a pesar de un patrón diferente en las cepas circulantes, la vacuna proporcionó 80% de protección para la enfermedad grave tanto para las ocasio-

nadas por el serotipo G1 y no G1, como en la evaluación inicial.

En Brasil la vacuna de rotavirus monovalente se incorporó en el año 2006, alcanzando una cobertura del 84,26% en el 2009. En todas las regiones de Brasil existe una disminución del número total de casos de diarrea, siendo de 40% para los menores de un año y de 20% para el grupo de uno a cuatro años, asociándose también a una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad. En relación a los genotipos circulantes, si bien se observó un incremento de rotavirus P[4]G2 en los últimos años, la tasa de detección de rotavirus disminuyó alrededor del 40%. Por lo tanto, la implementación de la vacunación demuestra ser efectiva y estar relacionada a un menor número de consultas, internaciones y muertes por diarrea.

Recientemente se publicaron dos trabajos evaluando la eficacia de la vacuna en la población general. El grupo de la Universidad de Witwatersrand en Johanesburgo informa una eficacia del 76,9% para la prevención de gastroenteritis grave en la población de Sudáfrica y el 49,4% en Malawi en los grupos que recibieron 2 o 3 dosis de vacuna comparando con placebo. Esta diferencia podría estar relacionada a la mayor diversidad de serotipos circulando en Malawi en el período evaluado. A pesar de esto el número de gastroenteritis evitadas por 100 niños vacunados al año fue mayor que en Sudáfrica.

Por otra parte en el estudio realizado en México evaluando mortalidad por diarrea se observó un descenso de aproximadamente el 50% en los menores de 12 meses y del 29% en el grupo de 12 a 23 meses luego de la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional.

- **Vacuna pentavalente reasociada humana-bovina**

Considerando las características de esta vacuna, la respuesta específica de serotipo estaría brindando protección contra las cepas circulantes con mayor frecuencia.

La seroconversión de anticuerpos IgA séricos después de la tercera dosis de vacuna fue de 91%-98%.

La eficacia para las diarreas por rotavirus G1-G4 fue del 100% para las formas graves y 75% para las gastroenteritis independientemente de la severidad. Se observó una disminución del 96% de internaciones por rotavirus G1-G4 y un 94% en las consultas a los Servicios de guardia. Durante el segundo año fue el 88% para las diarreas graves por RV G1-G4 y 63% para todas las gastroenteritis por rotavirus.

En un estudio publicado recientemente con datos de seguimiento en niños al tercer año después de haber recibido vacuna pentavalente en Finlandia, se observó que continúa siendo efectiva disminuyendo las internaciones por gastroenteritis por rotavirus y las consultas ambulatorias.

No es posible comparar por ahora la eficacia entre ambas vacunas debido a que los diseños de los estudios realizados y las poblaciones evaluadas tienen diferentes características.

En la evaluación realizada en Estados Unidos por el Sistema de Vigilancia Nacional de virus respiratorios y entéricos comparando con las estaciones frías de 15 años previos a la incorporación de la vacuna para rotavirus en el Calendario Nacional, la actividad de rotavirus durante los mismos meses del 2007 y 2008 apareció 2-4 meses más tarde. Además, desde el 2006 la Red de Vigilancia de nuevas vacunas está realizando una vigilancia prospectiva de gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 3 años en tres condados. En los niños enrolados cada año durante los meses de enero a abril el porcentaje de detección de rotavirus descendió de 51% en el 2006 y 54% en el 2007 a 6% en el 2008, con una cobertura de vacunación a los 3 meses de edad del 49% y 56% en el 2007 y 2008 respectivamente.

En un análisis publicado este año se incluyeron 34 estudios con 175.944 pacientes incluidos, 26 estudios con vacuna monovalente y 8 con pentavalente, en los que se compararon vacunado vs. placebo. Ambas vacunas demuestran la eficacia en la prevención de diarrea por rotavirus (casos graves y de cualquier grado de gravedad), como también la reducción de diarreas graves en forma global. Además, se observó la disminución de internaciones y atención médica en diarreas por rotavirus. Los eventos adversos fueron similares en los niños vacunados que en los no vacunados.

Además se observó el descenso de internaciones por diarreas en los menores de 5 años aunque no hubiesen recibido la vacuna; 28% en los menores de 2 meses, 42% en los de 3 a 5 meses, 50% en los de 6 a 23 meses y 45% en los de 24 a 59 meses.

Considerando la variabilidad epidemiológica que se ha observado y la presencia de nuevos serotipos, poco frecuentes, será necesario mantener una vigilancia epidemiológica a largo plazo. Será importante prestar especial atención a las cepas

recuperadas a partir de los niños en los cuales la vacuna haya fracasado para evaluar la eficacia y si aparecen nuevas cepas, cuál sería la magnitud y que cobertura tendrían estas u otras nuevas vacunas en desarrollo.

Indicaciones y esquema

- Vacuna a virus vivos atenuados humanos: Dos dosis por vía oral.
- Vacuna pentavalente humano-bovino: Tres dosis por vía oral.
- Se recomienda la aplicación de la primera dosis de vacuna desde las 6 semanas de vida y como máximo a las 14 semanas y 6 días, para completar el esquema antes de los 8 meses y 0 días de vida.
- El intervalo mínimo entre dosis es 4 semanas.
- De ser posible el esquema de inmunización debe completarse con el mismo producto, sin embargo no debe diferirse la vacunación si no se cuenta con el mismo producto previamente aplicado o se desconoce el mismo, en estas situaciones debe completarse el esquema con el producto disponible. Si una de las dosis fue la vacuna RV5 pentavalente humano bovino o se desconoce el producto aplicado, se debe completar el esquema en total de tres dosis.
- Si el paciente vomita luego de la aplicación de la vacuna, no es necesario repetir la dosis de la misma.
- En aquellos niños a los que se les hubiese administrado, inadvertidamente, la primera dosis de vacuna después de las 15 semanas, se completará el esquema de acuerdo a las recomendaciones generales completando con la última dosis a los 8 meses 0 días.
- Los niños que hubieran presentado algún episodio de gastroenteritis por rotavirus deben completar el esquema de vacunación de acuerdo a las recomendaciones generales.
- No se han observado dificultades en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican conjuntamente con las Vacunas del Calendario Nacional o bien con vacunas tales como antineumocócica o meningocócica conjugadas o vacunas acelulares.
- En los estudios realizados con la vacuna de virus vivos atenuados humano no se observó interferencia con los títulos de anticuerpos para los tres serotipos de la vacuna OPV. Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos para rotavirus, la seroconversión luego de haber completado el esquema es alto y se mantiene la eficacia para las gastroenteritis.

Eventos adversos

- Reactogenicidad
  - **Vacuna a virus vivos atenuados humano RV1:** Los síntomas evaluados dentro de los 15 días posterior a la vacunación fueron similares en los niños vacunados que en aquellos que recibieron placebo: fiebre 60%, sólo el 1% con registros >39°C; vómitos 15%; irritabilidad 50%-60%; pérdida del apetito 20%-30%; diarrea 5%-10%.
  - **Vacuna pentavalente reasociada humana-bovina RV5:** Los eventos adversos observados fueron fiebre 32%, irritabilidad 39%, vómitos 27% y diarrea 44%, similar a los que presentaron los niños que recibieron placebo, 33%, 42%, 24% y 36% respectivamente.

Tabla 1: Intervalos de dosis y de edad para las vacunas de rotavirus

Vacuna	RV5-Pentavalente reasociada humana-bovina	RV1-Monovalente humana
N° de dosis	3	2
Edad recomendada	2-4-6 meses de vida	2-4 meses de vida
Mínima edad 1ª dosis	6 semanas	
Máxima edad 1ª dosis	14 semanas y 6 días	
Intervalo entre dosis	4 semanas	
Máxima edad última dosis	8 meses y 0 día	

- **Seguridad:** no se encontró asociación con invaginación intestinal y no se reportaron muertes relacionadas con la administración de la vacuna.
  - **Vacuna a virus vivos atenuados humano RV1:** Se evaluó la seguridad en 59.308 niños que habían completado la evaluación luego del segundo mes post-vacunación. Se detectaron 25 casos de invaginación confirmadas, de los cuales 9 fueron en niños que recibieron la vacuna y 16 en los que recibieron placebo. Si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa, la tendencia clínica estaría a favor de los niños que recibieron la vacuna presentando menos riesgo de invaginación.
  - **Vacuna pentavalente reasociada humana-bovino RV5:** Se evaluaron 56.310 niños hasta 1 año después de haber recibido la primera dosis de vacuna. Se confirmaron 12 invaginaciones intestinales en el grupo de niños vacunados y 15 en el grupo que recibió placebo, sin diferencia significativa.

En septiembre de 2010 OMS y CDC reportan la posibilidad de un pequeño riesgo de invaginación intestinal causada por las vacunas de rotavirus (de ambas vacunas GSK o MSD) inmediatamente luego de la primera dosis en algunas poblaciones. Considerando los datos existentes y teniendo en cuenta que los beneficios documentados aportados por la vacunación de rotavirus son sustanciales OMS y CDC continúan recomendando a ambas vacunas para prevenir enfermedad grave por rotavirus en lactantes y niños.

No hay ninguna evidencia de mutación de las cepas vaccinales a cepas virulentas.

- **Vacunas de rotavirus y circovirus tipo 1 y 2:** Durante el año 2010 los laboratorios productores de ambas vacunas reportaron la presencia de ADN de circovirus porcino (PCV1 en Rotarix y DNA en el PCV1 and PCV2 en RotaTeq). El circovirus porcino no produce enfermedad en humanos ni animales. EMA y FDA concluyeron que el hallazgo no representa un riesgo para la salud pública y que es apropiado y seguro el uso de ambas vacunas.

La introducción de las vacunas para rotavirus en América latina llevó a la creación de una red de vigilancia regional para el monitoreo de los eventos adversos en nuevas vacunas. Hasta el momento no se ha notificado aumento en el riesgo de invaginación u otro evento adverso grave. Es necesario continuar con la vigilancia para tener una evaluación más adecuada de los eventos adversos relacionados a la aplicación de estas vacunas.

Contraindicaciones

- No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad grave a cualquier componente de la vacuna, o a aquellos con antecedentes de reacción adversa severa con la dosis previa.
- Inmunodeficiencia combinada. En una revisión reciente se detectó diarrea persistente después de la vacunación, en niños con esta patología. Se detectaron 8 casos, 7 con vacuna pentavalente y 1 con vacuna monovalente, por lo cual el Comité asesor de Inmunizaciones de USA determinó contraindicar la vacunación para rotavirus en los niños con este diagnóstico, que es una patología poco frecuente.
- Son contraindicaciones relativas los episodios febriles de más de 38° C y cuadros gastrointestinales leves.

Precauciones

- **Inmunocomprometidos:** Considerando que los niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas pueden presentar gastroenteritis por rotavirus con mayor gravedad o duración y que no hay todavía suficiente información disponible sobre la eficacia y seguridad en este grupo de niños, se recomienda evaluar los riesgos y beneficios ante estas patologías. En la situación particular de los niños hijos de madres con infección por VIH se debe considerar que la evaluación de infección no siempre va a estar disponible a la edad de iniciar la vacunación y si se realizó el esquema de prevención adecuadamente la posibilidad de infección es muy baja. Además, en los estudios realizados en África, en donde un porcentaje de niños a los que se les había aplicado la vacuna estaban infectados con VIH o eran convivientes, no se demostró mayor incidencia de eventos adversos.
- **Gastroenteritis aguda:** no se recomienda la administración de la vacuna para rotavirus en lactantes con gastroenteritis aguda moderada o grave hasta que no mejoren las deposiciones. No se ha evaluado la inmunogenicidad en niños con gastroenteritis, pudiendo tener una menor respuesta.

- Enfermedad moderada o grave: se recomienda postergar la administración de la vacuna hasta que el niño se encuentre mejorado. No es necesario posponerla en presencia de infecciones respiratorias u otras infecciones leves.
- Enfermedad gastrointestinal crónica: no hay información disponible de la eficacia y seguridad en esta situación. Sin embargo, se debe evaluar los beneficios sobre los riesgos, considerando que estos niños, cuando no requieran inmunosupresión, podrían beneficiarse con la administración de la vacuna para rotavirus.
- Antecedente de invaginación: no hay información disponible relacionada a la administración de la vacuna en esta población, pero se debe tener en cuenta que los niños con antecedente de invaginación tienen un mayor riesgo de recurrencia.
- Por el momento su aplicación no está avalada en unidades de cuidado intensivo neonatal.

Manejo de brotes (si fuera necesario) o de contactos

En la actualidad no hay estudios realizados evaluando la eficacia en estas situaciones.

Uso de la vacuna en pacientes con situaciones especiales

- **Prematurez:** En un estudio de fase III, que evaluaba la eficacia y seguridad de la vacuna pentavalente humano-bovino, esta fue administrada a 1005 prematuros (25-36 semanas de gestación; media: 34 semanas). No se registraron casos de invaginación intestinal en ningún paciente. La incidencia de eventos adversos fue similar al grupo placebo. En estudios que se realizaron posteriormente a la comercialización de la vacuna, no se demostró mayor porcentaje de eventos adversos en esta población.
  Recién Nacidos Prematuros < 37 semanas de gestación: los pacientes pretérmino tienen mayor riesgo de hospitalizaciones por rotavirus y deben ser vacunados con el mismo esquema que los pacientes de término.
  En general se deberá esperar hasta el alta, pero si el paciente continua internado y tiene la edad máxima para ser vacunado en circunstancias usuales son mayores los beneficios de vacunar al paciente que los riesgos de diseminación del virus vaccinal.

- **Desnutrición:** La eficacia de la vacuna con virus vivos atenuados en relación al estado nutricional fue evaluada en niños vacunados en Brasil, México y Venezuela. La eficacia fue similar en los 287 niños desnutridos que en los 1559 niños con nutrición adecuada tanto para las formas graves de gastroenteritis por rotavirus como para las de cualquier grado de gravedad. La tasa de ataque de gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo placebo fue mayor en los niños desnutridos, aunque sin diferencia significativamente estadística comparada con los niños sin desnutrición (10,5% vs. 6,9%).

- **Conviviente con inmunocomprometidos:** No hay información sobre el riesgo de transmisión a los convivientes. De todas maneras se puede considerar que el riesgo de contacto con el virus vaccinal es mayor al virus salvaje, por lo cual el lactante puede vacunarse y se recomienda reforzar el lavado de manos después de cambiar los pañales durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna.

- **Exposición de la embarazada a lactante vacunado:** Los hijos de madre embarazada pueden recibir la vacuna. El riesgo teórico de la enfermedad en la embarazada por transmisión del virus vaccinal atenuado, es muy bajo.

- **Hospitalización luego de la vacunación:** En los niños que por cualquier motivo son hospitalizados luego de haber sido vacunados, no es necesario tomar ninguna precaución en particular para evitar la diseminación viral.

- **Administración de la vacuna en lactantes que han recibido previamente anticuerpos o sangre o derivados que pueden contener anticuerpos:** La vacuna contra el rotavirus puede ser administrada en cualquier momento antes, simultáneamente o después de la administración de anticuerpos o sangre o derivados que pueden contener anticuerpos, siguiendo el calendario recomendado rutinariamente para la vacuna contra el rotavirus entre los niños que son elegibles para la vacunación. En teoría, los niños que han recibido recientemente un producto sanguíneo que contiene anticuerpos podrían tener una respuesta inmunológica reducida a una dosis de vacuna contra el rotavirus oral. Sin embargo, dos o tres dosis de la

vacuna son administradas en la serie de vacunas contra el rotavirus completa, y no hay mayor riesgo de acontecimientos adversos que esperable.

3. Factibilidad programática

La OPS/OMS recomienda a los países que en el proceso de introducción de nuevas vacunas, es importante implementar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, realizar estudios económicos que posibiliten analizar su introducción de acuerdo a las prioridades nacionales y una planificación del programa de inmunizaciones que incluya evaluación de la cadena de frío, sostenibilidad de la vacuna en el esquema de rutina, entrenamiento de recursos humanos, adecuación del sistema de información y fortalecimiento del sistema de notificación e investigación de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización entre otros aspectos de la factibilidad programática.

El éxito de un programa de inmunización contra rotavirus depende de la aceptación de los médicos y otros trabajadores de la salud que atienden a niños pequeños. La difusión de información y las recomendaciones de las Sociedades científicas nacionales e internacionales son necesarias para lograr una indicación adecuada.

La vacuna contra el rotavirus ha sido declarada prioritaria por la OPS para su incorporación en Calendarios Nacionales de Latinoamérica en los próximos 5 años. Hasta el momento de redacción de este documento, trece países de América la incorporaron en sus calendarios: Brasil, Panamá, Venezuela, México, El Salvador y Nicaragua en el 2006, Ecuador en el 2007, Bolivia en el 2008 y Colombia, Honduras, Perú, Islas Caimán y Guyana en el 2009. En Estados Unidos, la Academia Americana de Pediatría recomendó la administración de la vacuna en los menores de 6 meses.

Es importante la información que se va teniendo de los países que han incorporado la vacuna al Calendario Nacional relacionado a la factibilidad programática incluyendo la cadena de frío, auditoria de las coberturas, entrenamiento y supervisión, detección de eventos adversos, abastecimiento y sustentabilidad financiera.

Esto implica un desafío desde el punto de vista individual para el pediatra (necesidad de notificación de eventos adversos y estrategias de capacitación) y global (necesidad de vigilancia epidemiológica continua, implementar un programa de vigilancia para determinar invaginación intestinal, mortalidad, prevalencia de serotipos circulantes, mutación viral, etc.).

Conclusiones

- La infección ocurre por igual en países desarrollados y en vías de desarrollo.
- La mejoría de la higiene ambiental no controla la infección.
- No hay disponible tratamiento antiviral efectivo.
- La mayor mortalidad ocurre en comunidades pobres con escasa cobertura médica.
- Es una enfermedad de alto impacto familiar, social y económico.

Con la vacunación se busca una respuesta inmune a la infección natural para:

- Proteger contra diarrea moderada/grave.
- Prevenir la hospitalización y muerte.
- Reducir la mortalidad y el impacto socioeconómico.

- Las vacunas contra el rotavirus recientemente aprobadas son seguras y efectivas siendo útiles para la prevención de esta enfermedad potencialmente grave.
- La indicación por parte de los pediatras es, en la actualidad, con criterio individual.
- Es fundamental analizar estrategias de vacunación que contemplen una vacunación regional de áreas de alto riesgo según datos epidemiológicos del país, asimismo como a la población clínicamente más vulnerable en todas las jurisdicciones del país, con estrategias particulares de abordaje.
- Analizar la posibilidad de incorporación posterior al Calendario Nacional.

Se recomienda asimismo afianzar el programa de vigilancia epidemiológica de diarreas a través de las unidades centinelas, especialmente en las áreas sujetas a vacunación, a fines de evaluar la circulación viral, el impacto del programa y avanzar en el conocimiento de esta patología y, sobre todo, de las estrategias de intervención.

Sin embargo, al considerar estas medidas de prevención, no debemos reflexionar sólo en el uso de vacunas, sino también en otras medidas tan importantes, como la lactancia materna, el lavado de manos, entre otras intervenciones clave para el control de la enfermedad diarreica.

Bibliografía

1. ACIP Recommendation. Prevention of rotavirus gastroenteritis among Infant and Children. MMWR 2009;58/RR-2.
2. Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. Pediatrics 2010;126(1):e40-5.
3. Carvalho-Costa F, Trigueiros Araujno I, et al. Rotavirus Genotype distribution after Vaccine Introduction, Rio de Janeiro, Brazil. Emerging Infectious disease 2009;15(1).
4. Castello A, Arvay M, Glass R y Gentsch J. Vigilancia de cepas de rotavirus en Latinoamérica. Revisión de los últimos nueve años. Pediatr Infect Dis J 2004;23:S168-172.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56(10):218-22.
6. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- United States, 2011. MMWR 2011;60(5).
7. Cedrato A, Peuchot JC, Rubio MI, et al. Rotavirus: a new future for an old known vírus. 16º European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ECCMID. April 1-4, 2006. Abstract N º 2253.
8. Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, et al. Concomitant Use of the Oral Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine and Oral Poliovirus Vaccine. Pediatr Infect Dis J 2008;27:874-880.
9. Clark HF, Offit PA, Parashar UD, Ward RL. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed, 2008. Saunders Elsevier, Inc. 715-733.
10. Constenla D, O'Ryan M, Navarrete M, Lynn S, et al. Evaluación de costo-efectividad de la vacuna antirotavirus en Chile. Rev Méd Chile 2006;134:679-88.
11. Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, et al Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. J Infect Dis 2010;201:1617-24.
12. De Oliveira L, Donovaro-Holliday M, Ruiz Matus C, Andrus J. Expert Rev Vaccines 2008;7:345-353.
13. De Vos, B, Vesikari T, Linhares A, et al. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:S179-182.
14. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Summary Minutes. URL: http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/
15. Gentile A, Sabbaj L, Uboldi A, Caruso M, Severini E, Casanueva E, Bakir J Mistchenko A, Ellis A. Gastroenteritis por Rotavirus en niños menores de 5 años, atendidos inicialmente en consulta ambulatoria en Argentina. Rev Hosp Niños Ricardo Gutiérrez 2008;50(226):2-9.
16. Gentsch J, Laird A, Bielfelt B y col. Serotype Diversity and Reassortment between Human and Animal Rotavirus Strains: Implications for Rotavirus Vaccine Programs. JID 2005;192:S146-159.
17. Glass R, Bresee J, Turcios R, et al. Rotavirus Vaccines: Targering the Developing World. JID 2005;192:S160-166.
18. Gómez J, Sordo ME, Gentile A, et al. Epidemiologic patterns of diarrheal disease in Argentina: estimation of Rotavirus disease burden. Pediatr Infect Dis J 2002;21(9):843-850.
19. Gómez J, Bok K, et al. Rotavirus surveillance in Argentina. 9th Int Cong on Infectious Diseases. Argentina, Abril 2000.
20. Gómez J, Abate H, Costa Clemens S y col. Vaccination for Rotavirus Gastroenteritis in Latin America I. Economic and Helth Burden of the Disease. Abstract 10.014. ICID 2006. Lisboa. Portugal.
21. Gómez J, Costa Clemens S, Sanches N, et al. Vaccination for Rotavirus Gastroenteritis in Latin America I. Cost-Effectiveness of Vaccination. Abstract 10.015. ICID 2006. Lisboa. Portugal.
22. 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):1099-1104.
23. Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. Gastroenterology 2009;137(6):1970-5.
24. Gurgel RG, Cuevas L, Vieira S. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. Emerging Infectious disease 2007;13(10).
25. Heaton P, Goveia M, Millar J y col. Development of a Pentavalent Rotavirus Vaccine against Prevalent Serotypes of Rotavirus Gastroenteritis. JID 2005;192:S17-21.
26. Madhi S, Cunliffe N, Steele D y col. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. N Engl J Med 2010;362:289-98.
27. Murphy T, Gargiullo P, Massoudi M, et al. Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2001;344:564-72.
28. Palazzi Sáfadi MA, Berezin E, Munford V. Hospital-based Surveillance to Evaluate de Impact of Rotavirus Vaccination in Sao Pablo, Brazil. Pediatr Infect Dis J 2010;29(11).
29. Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, et al. Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction- United States, 2000–2009. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. CDC. MMWR 2009;58(41):1146.
30. Parashar U, Hummelman E, Bresee J y col. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. Emerg Infect Dis 2003;9(5):565-572.
31. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg. Infect. Dis 2006;12(2):304-306.

32. Pérez-Schael I, Salinas B, Tomat M, et al. Efficacy of the Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Malnourished Children. JID 2007;196(15):537-540.
33. Rheingans R, Constenla D, Antil L, Innis B, and Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. Rev Panam Sal Pub 2007;21:205-16.
34. Ruiz Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. N Engl J Med 2006;354:11-22.
35. Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception And Rotavirus Vaccines: What Is The Background Risk? Pediatr Infect Dis J 2004;23:364-365.
36. Salinas B, Schael I, Linhares A, et al. Evaluation of Safety, Immunogenicity and Efficacy of an Attenuated Rotavirus Vaccine, RIX4414: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Latin American Infants. Pediatr Infect Dis J 2005;24(9):807-816.
37. Soares-Weiser K, Maclehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Coch Datab Syst Rev 2010;5:
38. Steele A, Tumbo J, Armah G, et al Concomitant administration of a live-attenuated oral rotavirus vaccine (RIX4414) with poliovirus vaccines in African infants. ESPID, Valencia, España. 2005. (Abstract).
39. Stupka J, Parra G, Gomez J, Arbiza J. Detection of Human Rotavirus G9P[8] strains circulating in Argentina: Phylogenetic Analysis of VP7 and NSP4 Genes. J Med Virol 2007;79:838-842.
40. Stupka JA, Carvalho P, Amarilla A, Massana M. Parra G and Argentinean National Surveillance Network for Diarrheas. National Rotavirus Surveillance in Argentina: High incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. Infection, Genetics and Evolution 2009.Págs.1225-1231.
41. Vesikari T, Matson D, Denneehy P y col. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.
42. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A y col. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. Vaccine 2009;28(2):345-51.
43. Widdowson M, Meltzer M, Zhang X, Bresee J, et al. Cost-effectiveness and Potential Impact of Rotavirus Vaccination in the United States. Pediatrics 2007;119;684-697.
44. WHO | Rotavirus vaccination - WHO does not recommend any change to use of Rotarix vaccine in developing countries. http://www.who.int/immunization/newsroom/news_rotavirus_vaccine_use/en/print.html3/22/2010
45. CDC. Statement Regarding Rotarix® and RotaTeq® Rotavirus Vaccines and Intussusception. [Accedido 17 Febrero 2011] Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/intussusception-studies-acip.htm
46. MMWR Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus. Vaccine 2010;59:#22.
47. WHO. Weekly epidemiological record Rotavirus vaccines: an update18 december 2009: No. 51-52, 2009:84, 533-540. [Acceso: 17 de febrero de 2011] Disponible en: http://www.who.int/wer/2009/wer8451_52.pdf

5. Vacunas neumocócicas

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

Uno de los factores predisponentes de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (Spn) es la elevada tasa de colonización, superior al 50%, en niños menores de 6 años que concurren a jardín maternal . Fedson DS y col., informan las siguientes tasas de portación:

- Niños preescolares concurrentes a jardín maternal: 38%-60%.
- Niños de escuela primaria: 29%-35%.
- Niños que concurren al ciclo secundario: 9%-25%.

Los adultos convivientes de estos niños también presentaban una tasa mayor de colonización vs. los que conviven con niños que no concurren a jardín. La colonización favorece la diseminación, en especial de cepas resistentes, que aumenta en niños que recibieron recientemente antibióticos (últimos 3 meses).

La disminución de la colonización a través de una vacuna conjugada específica efectiva sería un objetivo fundamental para disminuir el impacto de la enfermedad.

Orin Levin definió los principales factores de riesgo para enfermedad invasiva:

- concurrencia a jardín en los 3 meses previos,
- antecedentes de uso reciente de antibióticos,
- condición médica subyacente: desnutrición-asplenia-diabetes-anemia a células falciformes-inmunodeficiencias primarias o adquiridas.

B. Magnitud del problema

Las infecciones invasivas por Spn representan un problema de salud pública importante en la infancia, en particular en los países en desarrollo, donde causan elevada morbimortalidad y secuelas a largo plazo, especialmente en niños menores de 2 años, con gran impacto económico.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) tiene mayor impacto en países subdesarrollados de África, Asia y América Latina, como se refleja en algunos informes originados en la OMS: Para el año 2000 el 20% de las muertes en menores de 5 años fueron causadas por infecciones respiratorias agudas (IRA) y el 90% de ellas eran NAC, más del 50% causadas por Spn.

En 2006 se realizó el 2° Simposio regional sobre enfermedades neumocócicas en San Pablo,

Brasil, organizado por la OPS, OMS, el Instituto de Vacunas Sabin, donde se analizó la información disponible para Latino América, utilizando metodológicamente revisión sistemática de la literatura, y otras fuentes de información. Se revisaron 6.000 publicaciones entre 1990-2006, incorporando 143 que tenían diseño adecuado.

En el año 2005, OMS estimó que cada año mueren 1,6 millones de personas por enfermedad invasiva neumocócica, estas muertes incluyen las muertes de 0,7-1 millón de niños menores de 5 años VIH negativos, la mayoría de ellos viviendo en países en vías de desarrollo.

Figura 1: Tasa de mortalidad por Spn por 100.000 niños menores de 5 años

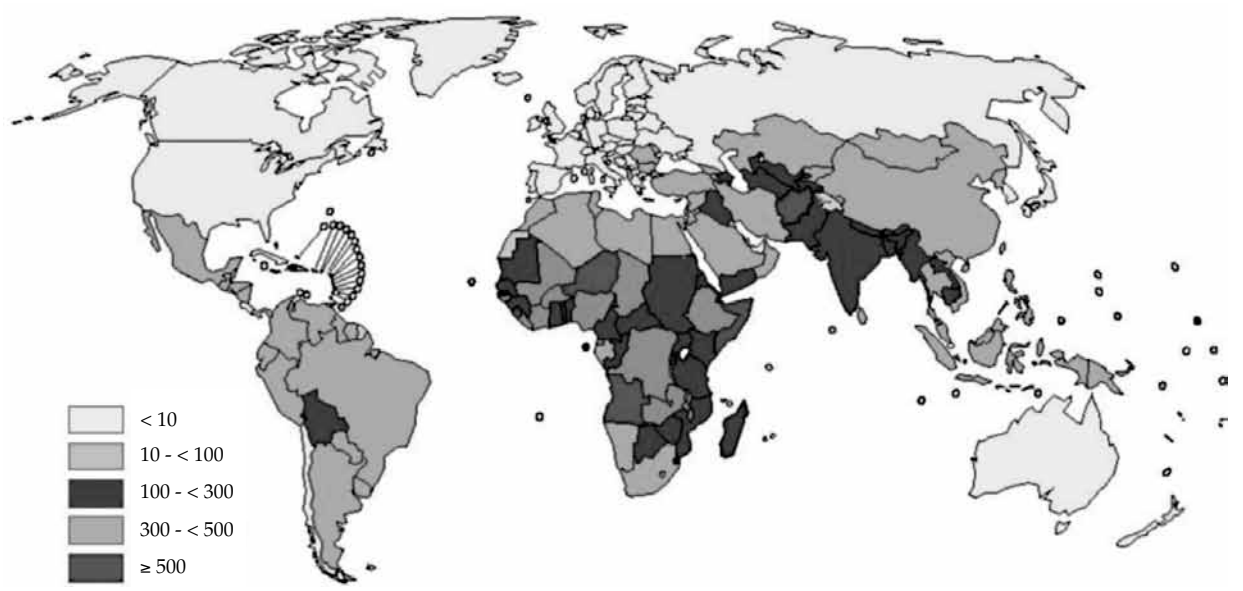
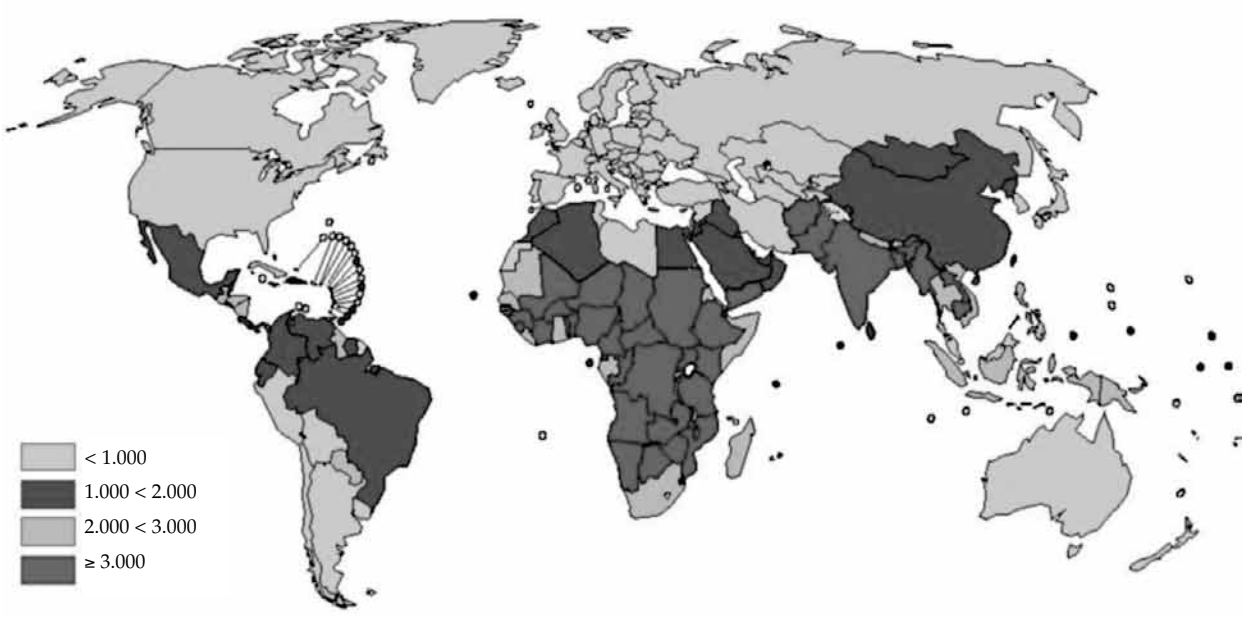


Figura 2: Tasa de incidencia de Spn en niños menores de 5 años de edad



Fuente: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index2.html

Cuando desagregamos este dato se calcula que cada año *Streptococcus pneumoniae* causa en los niños menores de 5 años 1,3 millones de casos de otitis media aguda (OMA), 327.0000 casos de neumonía, 1.229 casos de sepsis y 4000 casos de meningitis.

Según expertos de OMS las NAC causaron la pérdida de 617.000 "años de vida ajustados en función de discapacidad" (AVAD); es la medida del número de años de vida que se pierden por motivo de enfermedad, discapacidad o muerte prematura.

La OMS recomienda realizar acciones para disminuir la morbi-mortalidad por NAC en la infancia, en particular la aplicación de vacunas neumocócicas conjugadas para los menores de 2 años.

El grupo GAVI (Global Immunization Vision and Strategies) de la OMS fijó 8 metas para disminuir la mortalidad en 2/3 (66%) en menores de 5 años para el año 2015, entre ellas:

a. Desarrollo de un modelo simple para cuantificar la mortalidad infantil prevenible por vacunas en las Américas.
b. Incrementar la cobertura para enfermedades prevalentes prevenibles por vacunas (DTP-HB-sarampión, entre otras).
c. Evaluar la mortalidad a través de documentos originados en la OMS.

Las bacteriemias y meningitis por Spn son prevalentes, en particular en áreas con elevada cobertura con vacuna para *Haemophilus influenzae* b (Hib).

C. Agente etiológico y cuadro clínico

Spn es una bacteria grampositiva, agrupada como diplococos, colonizador habitual de la nasofaringe, que requiere métodos especiales de cultivo; se identifica en el laboratorio por las siguientes características:

1. Alfa-hemólisis en agar sangre con ausencia de beta-hemólisis.
2. Susceptibilidad en el disco de optoquina.
3. Prueba de catalasa negativa.
4. Solubilidad en sales biliares.

Spn produce en humanos infecciones locales: otitis media aguda y sinusitis (30-40% de los casos) e invasivas (ENI - enfermedad neumocócica invasiva): neumonía adquirida en la comunidad (NAC), meningitis (200-250 casos anuales), bacteriemias o sepsis. Con escasa frecuencia: artritis, peritonitis, celulitis. Más del 50% de las de NAC de causa bacteriana son por Spn.

Desarrollo histórico de la caracterización del Spn, principales hitos:

- **1881:** Luis Pasteur logró su aislamiento y desarrollo en cultivo, en 1882 se determinó que era la principal causa de las NAC bacterianas.
- **1884:** La tinción de Gram permitió distinguir NAC por Spn de otras NAC.
- **1902:** Neufeld demostró hinchamiento de la cápsula (Quellung) con antisueros tipo-específicos, permitiendo la serotipificación.
- **1913:** Lister demostró desarrollo de anticuerpos tipo-específicos.
- **1930:** Francis: comprobó que los polisacáridos capsulares son inmunogénicos para los humanos, facilitando el desarrollo de las primeras vacunas específicas.

Se identificaron 93 serotipos (ST) por tipificación capsular (técnica de Quellung), que consiste en la observación de hinchazón capsular en presencia de antisueros neumocócicos específicos, producidos por el Statens Serum-Institute de Copenhague, Dinamarca. Es una técnica laboriosa que sólo se utiliza en estudios epidemiológicos. Los serogrupos se identifican según la nomenclatura danesa por números, con el agregado de letras los que tienen factores (cuando integrantes del mismo grupo comparten antígenos); ej. 6A/6B. Se comprobaron reacciones cruzadas entre algunos de los ST, como 6A y 6B (actualmente en discusión).

Alrededor de 30-40 ST producen infecciones humanas y entre 10 y 12 están implicados en el 80% de las infecciones invasivas. Últimamente se han descrito los ST 6C, 6D y 11A.

Dos clones internacionales con sensibilidad disminuida a penicilina (SDP) se diseminaron:

- El 23 F de origen español, en México, Estados Unidos (EE.UU.), con resistencia en particular a antibióticos β-lactámicos y cloranfenicol.
- El 9V-14 de origen español-Francés, diseminado más al cono Sur: Argentina, Chile, Uruguay, con resistencia a β-lactámicos y cotrimoxasol (TMS). Los clones fueron identificados por estudios de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE).

Solo unos pocos ST colonizan la nasofaringe y causan infecciones locales o invasivas en niños.

Existen diferencias en la distribución de los ST capsulares en relación con el área geográfica, la edad del paciente, y la fuente de infección, que justifican programas de vigilancia continuados en cada país.

Por técnicas moleculares se verificó adquisición de otros fenotipos por cambios de su tipo capsular (competencia y transformación).

Existen diferencias según grupos etarios, variaciones temporales en la prevalencia, reemplazo de ST en fauces, observadas desde hace mucho tiempo, a los que se agrega la posible presión de selección del nicho ecológico como se ha observado en aquellas regiones con el uso de las nuevas vacunas conjugadas.

La emergencia de cepas de Spn con SDP fue informada inicialmente en Australia en 1967, y en Nueva Guinea en 1971, donde se hallaron cepas con SDP cuya concentración inhibitoria mínima (CIM 90) a penicilina era > 0.06 µg/ml. En 1990 la resistencia superó el 50% en España, Hungría, Rumania, mientras que era menor del 10% en Austria y Alemania, expresando las diferencias regionales. A principio de la década del 90´, se informó incremento mundial de la resistencia, a través de estudios epidemiológicos en gran parte realizados en los países europeos y EE.UU.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través del grupo Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), organizó a partir de Julio de 1993 un estudio de vigilancia de ST aislados de infecciones invasivas y la resistencia antimicrobiana, en niños menores de 6 años. Se desarrolló inicialmente en seis países de Latinoamérica: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay. Para el año 2002 se incorporaron más de veinte países (SIREVA II).

Se determinó que eran prevalentes los ST 14, 6B, 23F en el hemisferio Norte (México), mientras que en el hemisferio Sur (Argentina, Chile, Uruguay), prevalecían los ST 14, 1 y 5. Brasil y Colombia tuvieron una mayor distribución de los ST. La resistencia a los antibióticos se incrementó en Argentina igual que en otros países a través de los primeros años del estudio. Se clasificó el nivel de resistencia utilizando los puntos de corte tradicionales fijados por organismos internacionales: (NCCLS):

- Sensible (S) < 0,06 µg/ml.
- Resistencia intermedia (RI) 0.06-1.0 µg/ml.
- Resistencia alta (RA) ≥ 2 µg/ml.

La SDP en los países latinoamericanos era menor del 20% en 1993, ascendiendo a más del 35% en 1996-97; posteriormente se mantuvo estable con variaciones: en 2003 era de 33,8% (RA 13%), en 2004 de 32,1% (RA 5%) y en 2005 de 40% (RA 11%).

Se registraron algunas diferencias entre los países: era más elevada en México (51%), menor en Brasil (21%) y Colombia (23%). En los últimos años hubo un incremento de los niveles de SDP en estos últimos dos países, manteniéndose siempre más elevada en México.

El Comité Estadounidense de Estándares de Laboratorio (CLSI) estableció en el año 2008 nuevos puntos de corte para definir la sensibilidad a penicilina del Spn con variaciones según la concentración del antibiótico en el foco de infección: mayor en sitios no meníngeos como neumonía, inferior en LCR en casos de meningitis. En la *Tabla 1* se señalan los puntos de corte para definir SDP en neumonía y meningitis.

Tabla 1. Puntos de corte de la CIM de *S. pneumoniae* para determinar sensibilidad a penicilina según foco de infección

Punto de corte para determinar sensibilidad	Neumonía (mcg/ml)	Meningitis (mcg/ml)
Sensible	2	≤ 0,06
Resistencia intermedia	4	0,12-1
Resistencia alta	8	≥ 2

Los serotipos 1 y 5, si bien se encuentran asociados a ENI –la enfermedad con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo, han sido causa de la enfermedad en países emergentes y desarrollados. Estos serotipos pueden variar en incidencia debido a su propensión a causar brotes de la enfermedad, en especial en mayores de 2 años de edad. En Argentina representan alrededor del 10 y el 25% de las ENI según el año de estudio. Además, existen cada vez más informes del serotipo 1 como causa de casos de neumonía complicados por empiema en todo el mundo.

El serotipo 3, si bien resulta menos frecuente, constituye una causa importante de ENI post PCV7. Es también causa de neumonía complicada, específicamente por empiema y neumonía necrotizante, especialmente en niños mayores, y estuvo asociado con enfermedad grave y con mortalidad creciente. Además el serotipo 3 constituye una causa común de otitis media en todo el mundo.

El serotipo 6A es responsable de una parte considerable de la enfermedad invasiva, a menudo asociado con falta de susceptibilidad a los

antibióticos. La respuesta inmune cruzada con el serotipo 6B, puede ser la responsable de la reducción de la enfermedad provocada por el serotipo 6A, luego de la introducción de PCV7.

El ST 19A emergió como ST aislado de infecciones invasivas con frecuencia creciente, debido a su capacidad para colonizar nasofaringe y la resistencia a múltiples antibióticos. La expansión y emergencia de clones y la permuta de cápsulas pueden haber contribuido a la diversidad genética de este ST. Se destaca que este fenómeno fue observado aún antes de la introducción de la PCV7 en Estados Unidos, aunque se encuentra en aumento en los países que utilizan esta vacuna en forma rutinaria y en algunos que no lo hacen. También constituye una causa importante de NAC complicada y de otitis media.

Se estableció que la vigilancia continua de ST del Spn y su resistencia a los antimicrobianos es fundamental para detectar cambios en la prevalencia de ST y sensibilidad a los antimicrobianos.

D. Situación epidemiológica en la Argentina:

A partir de 1994, con apoyo técnico y financiero de la OPS y en acuerdos con el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación (MSN), se inició la vigilancia de los Spn aislados de infecciones invasivas en Argentina. El Instituto Nacional de Microbiología ANLIS Carlos Malbrán es el centro de referencia donde se realiza la serotipificación y la sensibilidad a los antimicrobianos por CIM. Participaron inicialmente 23 hospitales localizados en 22 ciudades representativas de todas las regiones geográficas del país.

En el período 1994-2007 el Instituto ANLIS Malbran recibió 2.240 Spn aislados de infecciones invasivas en 37 hospitales pertenecientes a 17 provincias y la ciudad de Buenos Aires, que representan las 4 regiones geográficas del país. Estos niños eran menores de 6 años de edad. Un trabajo publicado en *Pediatr Inf Dis J* en 2010 muestra los siguientes datos: varones 56,7%; menores de 2 años 66,8%; la distribución mensual demostró predominio en los meses fríos e inicio de primavera (junio-septiembre). Correspondió a NAC 56,7%, meningitis 26,2%, sepsis o fiebre sin foco 12,6%. En el primer año de vida predominó meningitis vs. NAC (OR: 1,9 (95% IC: 1,7-2,1), p<.0001, igual que las bacteriemias vs. NAC (61,6% vs. 32,9%), p<.0001. En > de 2 años por el contrario NAC fue más frecuente que meningitis, en coincidencia con otros informes internacionales.

Se identificaron 49 ST, siendo los más frecuentes: 14 (31,7%), 5 (13,1%), 1 (10,5%), 6B (6,5%), 7F (4,3%), 9V (3,2%), 19A (3,5%), 18C (3,3%), 23F (2,9%), 19F (2,6%), 6A (2,5%), 3 (1,5%).

Los ST 1 y 5 fueron prevalentes en menores de 2 años de edad: OR 0,21 (95% CI: 0,15-0,28) p < .0001; OR 0,50 (95% CI: 0,38-0,65), p < .0001, respectivamente (*Tabla 2*).

Tabla 2. Distribución de los ST de Spn aislados según edad

Serotipo	< 2 años	≥ 2 años
1	**5,4%**	**20,5% (p < .0001)**
5	**10,2%**	**18,8% (p < .0001)**

ST 1: OR 0,2 (95% IC: 0,14-0,25).
ST 5: OR 0,5 (95% IC: 0,38-0,70).

La mayor proporción de ENI en menores de 2 años, coincidió con lo informado por todos los países incluidos en el proyecto SIREVA.

Se registraron algunos cambios comparando períodos más recientes: 2004-07 vs. 2000-03: disminución significativa del ST 14 (25,8% vs. 35,3%), OR 1,37 (95% CI: 1,1-1.6) p=.0004; e incremento del ST 1 (13,8% vs. 7,5%), p=.0005). (*Figura 1*).

Los ST con algún nivel de resistencia fueron: 14 (75,3%), 6B (54,9%), 19A (48,7%), 23F (30,1%), 19F (26,1%), 9V (24,6%), 4 (23,1%), 6A (5,4%), 1 (1,1%), 5 (0,4%).

La morbimortalidad por NAC probablemente bacteriana (NPB) y ENI fue evaluada en Argentina a través de un estudio prospectivo de incidencia con base poblacional patrocinado por OPS. Se desarrolló en los Departamentos de Concordia y Paraná, Pcia. de Entre Ríos y en el Partido de Pilar, Pcia. de Bs. As, en el período 2002-2005. Se incluyeron todos los niños menores de 5 años con diagnóstico clínico de NAC según definición de caso de la OMS, y Rx. de tórax digitalizada evaluada por los pediatras locales y un solo observador experto radiólogo. Se halló una tasa promedio anual de $1.100/10^5$ en niños menores de 5 años, y de $2.000/10^5$ en el grupo menores de 2 años. La mortalidad fue menor del 1%. Se aisló Spn solo entre el 5% y 6% de los casos.

En un estudio similar realizado en la ciudad de Córdoba, entre diciembre 1999 y noviembre 2002, con un total de 21.903 niños incluidos entre 2 y 23 meses de vida, se observó una incidencia anual de enfermedad invasiva de 206,8/10^5; el 61,5% de los aislamientos correspondió a pacientes ambulatorios. En niños con cultivo positivo para bacterias se observó la siguiente distribución: bacteriemias sin foco (47,5%), neumonías (45,8%), meningitis (3,9%). La incidencia anual de NPB varió entre 2.398 y 2.622/10^5. Spn solo se aisló en 2,8% de todos los casos de NAC.

El pico de incidencia tanto para ENI como para NAC fue entre los 6 y los 11 meses de vida. El ST más frecuente fue el 14 (45,6% de los aislamientos), seguido por 6B y 1, ambos en el 10,8% de los casos. Durante la vigilancia se registró 68% de cepas S a penicilina, 26% con RI y 6% RA (según puntos de corte de la CIM del NLCCS).

Según datos del MSN, la tasa anual de meningitis para 2009 fue de 0,81/10^5. Para el año 2009 se registraron a nivel país 250 casos causados por Spn (previamente oscilaba entre 300 y 400 casos anuales), la mayoría en menores de 2 años de edad. La denuncia activa y el aislamiento son más frecuentes para esta patología. Si bien los informes no discriminan edades, es conocido que la mayoría de los casos ocurren en menores de 2 años (80%). La mortalidad oscila entre el 10 y 15%, con secuelas neurológicas en el 30% de los sobrevivientes: retardo mental 19%, pérdida de audición 17%, convulsiones 15%, parálisis motoras 11% (Pirkis et al.).

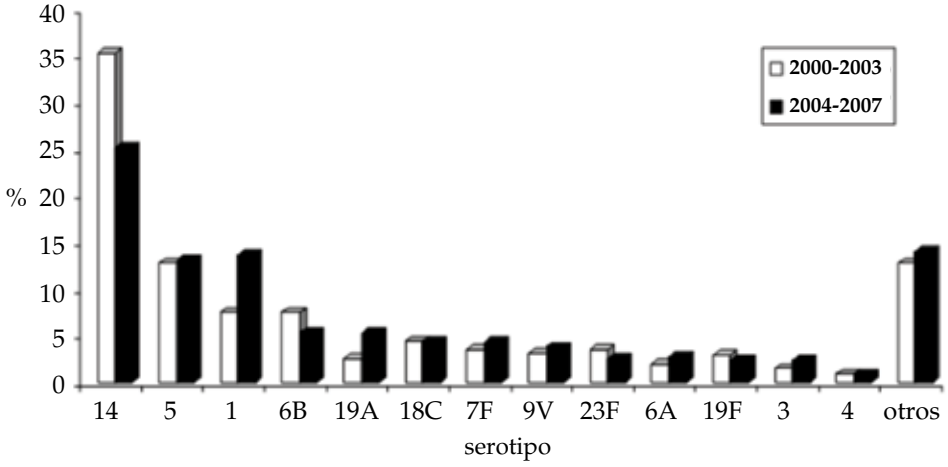
Se realizó un estudio multicéntrico de colonización faucial de Spn en Argentina, en 730 niños menores de 3 años que concurrían a jardines maternales, en Corrientes, Rosario, Catamarca, Trelew, Salta y Área metropolitana, en el período 2007-2008. Se informó una tasa de colonización global de 51,5%, con diferencias estadísticamente significativas entre el periodo invernal, 55,4% (211/381) y estival, 47,3% (165/349). Los 10 ST prevalentes fueron: 6A (12%), 15B (9,9%), 19F (8,5%), 14 (7,7%), 6B (7,3%), 23F (7%), 9V (5,9%), 19A (3,8%), 15C (3,6%), 11A (3,6%). Se observaron diferencias en la distribución de los ST entre el periodo invernal en relación al estival: 6B (10,2% vs. 3,5%), 15C (5,3% vs. 1,3%), 6A (8,5% vs. 16,4%), 11A (0,5% vs. 7,6%).

Se evaluó la susceptibilidad antibiótica en 415 aislamientos. El 47,5% de los mismos tuvo SDP medida por disco (OXA ≤ 19 mm); sin embargo 28 de estas cepas (6,7%) presentaron falsa resistencia (CIM PEN ≥ 0,06 ug/ml). El 1,9% presentó CIM a amoxicilina ≥ 4 ug/ml: 1,2% con valores de 4 ug/ml y 0,7% con CIM ≥ 8 ug/ml.

Entre los 10 ST más frecuentemente aislados se halló que el 42,8% presentaba SDP ≥ 0,12 mg/L: 14 y 19A (77-81%); 6ª (59%); 9V, 19F, 15C y 6B (35-45%); 15B, 11A y 23F (12-22%).

El CDC a través de un meta-análisis de más de 50 publicaciones que compararon resultados del tratamiento con penicilina o ampicilina en niños con NAC neumocócica causada por cepas sensibles o resistentes, informaron que no existieron diferencias en su evolución, proponiendo que se

Figura 1: Distribución de los serotipos más frecuentes, comparando los períodos 2000-2003 vs. 2004-2007



relacionaba con la elevada concentración de los β-lactámicos en pulmón y pleura. Por esta razón el CLSI 2008 cambió los puntos de corte para considerar sensibilidad del Spn, como fue descripto en la *Tabla 1*.

Con estos nuevos valores, en Argentina para NAC la RA sería solo del 1,1% y la RI del 12,1%. Se destaca que no se detectaron aislamientos de Spn en ENI con CIM > 4 µg/mL.

E. Inmunización comparada a otras intervenciones

Desde hace muchos años se han desarrollado programas para disminuir la morbimortalidad por NAC, en particular el de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) organizado por OPS/OMS, actualmente expandido a otras enfermedades de la infancia (AIEPI). Se basa en la capacitación del equipo de salud para el diagnóstico de IRA, sus riesgos y tratamiento a todos los niveles, incluyendo la familia. Se fundamenta en diferenciar el resfrío o tos común, generalmente de causa viral, de la NAC, que requiere con frecuencia internación. Este programa tuvo parcial éxito, en especial en grupos poblacionales con deficientes condiciones socio-económico-culturales.

Según un informe de Sazawal y col., del J. Hopkins, se registró reducción promedio de la mortalidad infantil por NAC del 42%, con 36% en menores de 1 año. Sin embargo todos los informes demuestran que todavía mueren miles de niños por NAC en América Latina, lo que llevó a declarar a grupos colaborativos como OMS, OPS, el Instituto de Vacunas Sabin, GAVI, que existía inequidad en perjuicio de niños con privaciones socio-económicas (los más expuestos), para el acceso a las nuevas vacunas conjugadas, de alto costo.

Las medidas generales de prevención de infecciones neumocócicas se orientaron a disminuir los factores de riesgo, en particular estimular la alimentación materna prolongada, evitar el hacinamiento, el humo ambiental y combatir la desnutrición.

La recomendación formal en la reunión sobre infecciones neumocócicas realizadas en Santiago de Chile (2007), fue iniciar acciones progresivas. El grupo GAVI decidió incorporar la vacuna conjugada heptavalente subvencionada en países de especial riesgo social: Bolivia, Cuba, Haití, Honduras, Nicaragua, Goiania (Brasil), entre otros, a un costo para el país de U$S 5 dólares la dosis.

F. Costo/efectividad

Para establecer la factibilidad de incorporar una vacuna a calendario debe evaluarse su relación costo/efectividad: incidencia de la enfermedad a prevenir, con datos de morbimortalidad; costo de la atención de la enfermedad y sus secuelas, relación de estas variables en términos económicos vs. el costo de administrar la vacuna a todos los niños del país.

Para determinar la relación costo/beneficio deben analizarse varias variables, entre ellas: costo en vidas perdidas, costo de atención de las infecciones invasivas por Spn, los años perdidos por discapacidad (DALY´s) y otros costos indirectos.

2. Características de las vacunas

Existen dos tipos de vacunas neumocócicas:

1. Vacunas polisacáridas.
2. Vacunas conjugadas.

1. Vacunas polisacáridas

- **Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente** PPSV23
  Licenciada en 1982 por la FDA de EE.UU.

Agente inmunizante

Contiene antígenos polisacáridos capsulares de los ST: 1, 2. 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F, (25 µg de cada uno). No contiene adyuvantes, tiene fenol o timerosal como preservativos. Se conserva a 2°-8° C, manteniendo su estabilidad 24 meses. Cubre el 82,5% de los Spn aislados de NAC y meningitis en el país, lo que es similar para todos los países del mundo.

Inmunogenicidad y eficacia

Como otros polisacáridos, induce respuesta exclusiva de anticuerpos humorales, sistema que es inmaduro en niños menores de 2 años de edad, por lo que este grupo etario no logra respuesta inmunitaria eficaz.

Los anticuerpos disminuyen a niveles pre-vacunación a los 10 años en numerosos individuos. El descenso puede ser más acelerado, al 3º o 4º año, en niños con anemia falciforme, esplenectomizados, síndrome nefrótico, trasplantados y enfermedades inmunosupresoras graves.

Se ha observado respuesta disminuida en huéspedes inmunocomprometidos, cuya magnitud está relacionada con el grado de inmuno-

deficiencia, en particular: leucemia, linfomas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, ancianos, diabéticos, alcohólicos, pacientes con enfermedad obstructiva crónica, infección por VIH con linfocitos T CD4 < 500/mm^3.

No erradica Spn de los sitios de colonización nasofaríngea. La eficacia protectora de la vacuna se presenta a partir de los 15 días de aplicación. La duración de la inmunidad se estima en 5 años, disminuyendo a 3 años en pacientes inmunocomprometidos. La vacuna genera una respuesta inmunitaria humoral a través de anticuerpos tipo-específicos que favorecen la fagocitosis y muerte de Spn por células fagocitarias.

El sistema inmune es inmaduro en niños menores de 2 años; por lo tanto, no logran una respuesta eficaz. Los estudios de eficacia informaron reducción de casos de neumonía neumocócica bacteriémica, pero no fueron concluyentes respecto a prevención de neumonía no bacteriémica. La efectividad, según datos de estudios caso/control, varía entre 56 y 81%. Las infecciones respiratorias de vía superior en niños, como sinusitis, otitis media aguda, no serían prevenidas por esta vacuna.

Indicaciones: Está indicada en niños ≥ 2 años de edad y adultos con alto riesgo de padecer ENI, como se describe en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Indicaciones de la vacuna polisacárida 23-V

Inmunocompetentes con:	Inmunocomprometidos con:
Anemia drepanocítica	VIH
Cardiopatía congénita	Leucemias
Enfermedades pulmonares crónicas	Linfomas Hodgkin y no-Hodgkin
Diabetes mellitus	Mieloma múltiple
Hepatopatía crónica	Otras neoplasias
Fístula de LCR	Falla renal crónica
Asplenia funcional o anatómica	Síndrome nefrótico
Implante coclear	

Está indicada también, para todos los adultos mayores de 65 años como dosis única, por el mayor riesgo de presentar infecciones neumocócicas invasivas graves como única dosis.

Dosis y vía de administración

Dosis única de 0,5 ml.

Vía: Intramuscular exclusivamente.

Esquema: una dosis a partir de los 24 meses de edad

Revacunación: Se puede revacunar sola una vez, para pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva severa, como: asplenia funcional o anatómica, anemia de células falciformes, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por VIH, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, corticoterapia).

No tienen indicación de revacunarse los pacientes con enfermedad crónica pulmonar, cardiovascular, hepática, diabetes mellitus, alcoholismo, fístula de LCR.

Eventos adversos

- Locales: eritema, induración, dolor (30%), son leves y se resuelven en menos de 48 hs. Estas reacciones son más importantes en aquellos individuos con altas concentraciones de anticuerpos, debido probablemente a un fenómeno de Arthus local (Aparece un acentuado edema y hemorragia en el lugar de la inyección; la reacción es máxima a las 4-10 horas y en general muestra una notable disminución a las 48 horas).
- Generales: fiebre (dentro de las 24 hs).
  Las reacciones locales o generales son más frecuentes y graves en la revacunación.

Contraindicaciones: Reacción anafiláctica posterior a una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna. Está contraindicada la revacunación antes de los 3 años de la dosis anterior.

Embarazo: No se dispone de datos de seguridad en embarazo y lactancia. En situaciones de especial riesgo, podría ser indicada a partir de la semana 16ª de gestación.

2. Vacunas neumocócicas conjugadas

Los polisacáridos bacterianos, incluidos en la cápsula de neumococo, son antígenos T independientes. Este tipo de antígeno estimula los linfocitos B maduros, pero no a los linfocitos T, por lo tanto induce una respuesta inmunológica que no

es duradera; no provoca tampoco, una respuesta de tipo memoria (es decir, de refuerzo) ante posteriores contactos con polisacáridos naturales.

Las vacunas polisacáridas no pueden producir una respuesta inmune en niños < 2 años, porque los niños de esa edad no responden bien ante los antígenos T independientes. La respuesta de anticuerpos a los antígenos T-dependientes se presenta poco después del nacimiento, mientras que, las respuestas a antígenos T-independientes se desarrollan durante los primeros años de vida.

Ciertos serotipos que causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas en niños (por ej. 6A, 14, 19F y 23F) siguen siendo poco inmunogénicos hasta aproximadamente los 5 años de edad.

La conjugación de las vacunas polisacáridas a proteínas cambia la naturaleza de la respuesta inmune de T-independiente a T-dependiente. Este complejo antigénico (polisacárido mas proteína transportadora) estimula una respuesta T-helper de las células, provocando una adecuada respuesta primaria y también una fuerte respuesta ante una dosis de refuerzo (reexposición).

Éstas además, interrumpen la transmisión mediante la reducción de la portación nasofaríngea, dando lugar a una protección que va más allá de la protección directa conferida por la vacuna (inmunidad de tipo rebaño).

En este marco conceptual, se han desarrollado vacunas neumocócicas utilizando la técnica de conjugación de los antígenos polisacáridos, incluyendo los serotipos más comúnmente aislados. Las proteínas transportadoras utilizadas son las mismas que las de la vacuna conjugada *Hib*: toxina diftérica atenuada, membrana externa de *Neisseria meningitidis*, toxoide diftérico o toxoide tetánico.

En resumen, estas vacunas presentan:

- muy buena inmunogenicidad para cada serotipo,
- eficacia protectora desde los 2 meses de vida para la enfermedad neumocócica ,y
- capacidad de disminuir la colonización nasofaringea de *Spn*.

Las disponibles son:

a. 7-valente PCV7 (licenciada por la FDA en febrero de 2000). Actualmente discontinuada (2011).
b. 10-valente PCV10 (licenciada por la European Medicines Agency (EMA) el 30 de marzo de 2009.
c. 13-valente PCV13 (licenciada por la FDA el 24 de febrero de 2010).

a. Vacuna conjugada heptavalente (PCV7/Prevenar® Pfizer):

Licenciada por la FDA de EE.UU. en el año 2000, para todos los niños menores de 2 años y niños de 2 a 5 años pertenecientes a grupos de riesgo (descriptos para la vacuna polisacárida 23-valente).

Contiene el 52,2% de los serotipos aislados en las ENI en Argentina, siendo mayor esta representatividad en los menores de 2 años con forma clínica de neumonía, porque los serotipos 5 y 1, no incluidos en la vacuna, fueron menos frecuentes.

Considerando exclusivamente los serotipos con algún grado de resistencia a la penicilina (CIM >0,1 µg/ml), la representatividad fue del 94%.

Composición: La vacuna está constituida por 2 µg de cada polisacárido capsular purificado de *Sp* de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg

Tabla 4: Formulaciones de vacunas neumocócicas conjugadas, autorizadas en Argentina por ANMAT

Vacuna	Nombre comercial/ fabricante	Serotipos incluidos en la vacuna	Proteína transportadora
PCV7	Prevenar® (Pfizer)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM_{197}
PHiD-CV	Synflorix® (GSK)	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Toxoide diftérico (19F) Toxoide tetánico (18C) Proteína D (los 8 serotipos restantes)
PCV13	Prevenar13® (Pfizer)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	CRM_{197}

del serotipo 6B conjugados individualmente con una proteína transportadora que es una variante no tóxica de la toxina diftérica, CRM197. Contiene fosfato de aluminio como coadyuvante. No contiene timerosal ni ningún otro conservante. La proteína conjugada CRM197 no debe considerarse como agente inmunizante contra la difteria.

Principales características de la vacuna 7-valente:

- Es inmunogénica a partir de la 6ª semana de vida.
- Erradica los ST de la vacuna que colonizan nasofaringe.
- Tiene memoria inmunológica cuya duración debe ser evaluada.
- Produce inmunidad de rebaño (en contactos no vacunados) al suprimir la diseminación de cepas de la vacuna que colonizan fauces.
- Existe reemplazo de ST colonizantes en fauces, cuyo impacto clínico no ha sido determinado.

Indicaciones

En Argentina se indica gratuitamente en el sistema público (2011) para todos los menores 2 años con los mismos factores de riesgo mencionados para la vacuna polisacárida 23-V y prematuros con peso de nacimiento < 1.500 gramos y/o menor a 32 semanas de gestación (MSyAS).

Esta indicación solo se sustentará hasta la incorporación de una vacuna conjugada con mayor número de serotipos y aprobada por la autoridad regulatoria nacional para este tipo de pacientes.

Esquema

En el primer semestre de vida: se deben administrar 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad y un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad. Si se inicia el esquema entre los 7 meses y 11 meses de edad, corresponden 2 dosis con intervalo de 2 meses y un refuerzo entre los 12 y 15 meses. Si comienza entre los 12-23 meses, se deben aplicar dos dosis con intervalo de dos meses.

La edad mínima de inicio de vacunación es de 6 semanas de edad, el intervalo mínimo en menores de 1 año es de 1 mes y el intervalo mínimo entre la serie primaria y el refuerzo debe ser de 2 meses.

Los niños de 24-59 meses no vacunados previamente, debe recibir 1 dosis si es sano y 2 dosis si tiene enfermedad de base.

Los RN prematuros (<37 semanas de edad gestacional) deben recibir la vacuna PCV7 a la edad cronológica en forma simultánea con las otras vacunas del calendario. Los RN con internación prolongada en nursery, deben iniciar la vacunación durante la planificación del alta.

El esquema de vacunación propuesto es el mismo para todos los niños menores de 23 meses, independientemente de la presencia de enfermedad de base (por ej. asplenia, VIH o inmunosupresión).

La interrupción del esquema de vacunación no exige el restablecimiento de toda la serie o indicar dosis extras.

La opinión de expertos es que debería incluirse también a todos los niños del grupo etáreo de 2-5 años de edad con los factores de riesgo mencionados, hasta que el Programa Nacional provea una vacuna conjugada con mayor cantidad de ST. Esta indicación se debe a la limitada eficacia y durabilidad de los anticuerpos con la vacuna PPSV23; se recomienda también para ampliar la protección, continuar con la administración de una dosis adicional de vacuna PPSV23.

Los datos en niños > de 5 años y adultos que están en alto riesgo de infección por Spn son limitados respecto a la eficacia de la vacuna PCV7.

En algunos países (Reino Unido, Québec en Canadá), se utilizó esta vacuna para todos los niños menores 2 años con un esquema de 2 dosis y el refuerzo a los 12-15 meses, con similares resultados para prevenir enfermedad invasiva.

Costa Rica y Uruguay la incorporaron a Calendario en forma gratuita y universal para todos los menores de 2 años, Costa Rica con esquema de tres dosis en el primer año de vida y un refuerzo en el segundo año (2+1) y Uruguay con esquema de dos dosis en el primer año de vida y el refuerzo en el segundo año (2+1). Este último esquema solo puede ser utilizado cuando la vacuna se incorpora a los Calendarios nacionales de un país y se tienen buenas coberturas de vacunación. No puede ser usado como una indicación individual.

Recomendaciones de vacuna PCV7 en niños previamente vacunados con PPSV23

Los niños de 24 a 59 meses de edad con alto riesgo de enfermedad neumocóccica, es decir, (enfermedad fibroq. de páncreas, asplenia funcional o anatómica, VIH, inmunosupresión o enfermedades cardíacas o respiratoria crónicas) y que ya han recibido PPV23 pueden recibir un esquema de 2 dosis de vacuna PCV7 con intervalo de 2 meses entre sí y por lo menos 2 meses después

de la vacunación con PPV23.

Los niños que han completado la serie de vacunación PCV7 antes de los 2 años y que tienen alto riesgo ENI por lo que ya tienen recomendación de PPV23, deben recibir una dosis de PPV23 a la edad de 2 años (por lo menos, 2 meses después de la última dosis de PCV7), con el fin de ampliar la cobertura de los serotipos adicionales.

Inmunogenicidad y eficacia

Esta vacuna genera una robusta respuesta inmunológica para cada uno de los serotipos contenidos en la vacuna.

En vista de la comprobada eficacia y la efectividad documentada de PCV7 no corresponde más realizar estudios de eficacia controlados por placebo con nuevas vacunas conjugadas, la inmunogenicidad inducida por PCV7 es el patrón oro de comparación.

Estudios realizados con PCV7 evidenciaron una eficacia contra la ENI del 97,4% (IC 95%= 82,7%-99,9%) y 93,9% (IC 95%= 79,6%-98,5%) en niños que fueron total o parcialmente vacunados respectivamente, para cuatro de los siete serotipos de la vacuna (19F, 14, 18C y 23F). La capacidad del estudio para evaluar la eficacia de los tres serotipos restantes fue limitada debido a la baja incidencia de estos serotipos en la población estudiada.

En la prevención de neumonía, los estudios de eficacia de la vacuna PCV7 en niños que recibieron >de 1 dosis, resultaron en 11,4% (IC95%= 1,3%-20,5%) menos episodios de neumonía clínica, independientemente de la radiografía o el cultivo.

Los casos de neumonía clínica con infiltrado en la radiografía de tórax se redujeron en un 33,0% (IC 95%= 7,3%-51,5%). En los niños que tenían diagnóstico clínico de neumonía y radiografía de tórax con consolidación de >2,5 cm leído por un pediatra o un radiólogo, la eficacia de la vacuna PCV7 fue del 73,1% (IC95%= 3,0%-88,3%), para los menores de 2 años de vida.

Los estudios de eficacia de la vacuna PCV7 en la prevención de otitis media aguda (OMA) para los serotipos contenidos en la vacuna demostraron reducción de los episodios. El impacto de la vacuna fue mayor para las OMA recurrentes (definido como más de 3 episodios en 6 meses ó >4 episodios en 1 año) y para la colocación del tubo de timpanostomía, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Los niños que recibieron la vacuna PCV7 presentaron 6,4% (IC 95% 3,9-8,7) menos de episodios de OMA, 9,1% (IC 95% 4,1-13,8) menos de episodios de OMA recurrente, y se indicó con menor frecuencia tubo de timpanostomía (20,3% (IC95% 3,6-34,1).

Duración de la inmunidad: la duración de la protección después de la vacunación con PCV7 es desconocida. Sin embargo, existe memoria inmunológica en niños menores de 20 meses que recibieron una serie primaria de 2 o 3 dosis de PCV7; la administración de PPV23 18 meses más tarde dio lugar a una respuesta de refuerzo.

Utilización de la vacuna PCV7 con esquema 2+1

Los estudios de eficacia de PCV7 se llevaron a cabo empleando un programa de 3 dosis como serie primaria + 1 dosis de refuerzo (3+1); debido a temas de implementación de la vacuna en los programas nacionales y costos de la misma, algunos países como Canadá y el Reino Unido implementaron programas empleando un esquema de 2+1 en niños sanos, la mayoría de ellos indicando dos dosis en menores de 1 año, seguidas por una dosis entre el año y los dos años y medio.

Si bien se observó una reducción en la inmunogenicidad con este esquema, particularmente para los ST 6B y 23F, los datos sobre efectividad demostraron muy buen impacto para la ENI, NAC y otitis media, cuando fue empleada según un esquema 3+1.

También se demostró inmunidad de la comunidad empleando el esquema abreviado. En la actualidad, 19 de los 45 países (42%) con un Programa de Inmunización Nacional, emplean el esquema 2+1, fundamentalmente debido a los costos.

Fenómeno de reemplazo de serotipos

La vacuna produjo cambios en el perfil de colonización fundamentalmente bien estudiados en EE.UU., aunque su implicancia clínica debe ser evaluada. Estos cambios también fueron informados en 8 hospitales pediátricos de ese país. Otro aspecto observado en EE.UU., con coberturas de vacunación superiores al 90%, fue la aparición de un fenómeno de reemplazo con la emergencia de nuevos ST no contenidos en la vacuna, como causantes de ENI. Una hipótesis sobre el fenómeno de reemplazo es el desenmascaramiento de cepas previamente minoritarias. Otra probabilidad es un cambio en los ST por expresión de

un nuevo tipo capsular, posiblemente para evadir la respuesta inmune del huésped. Este fenómeno fue descrito en especial para los ST 15B, 15C, 19F, 23F, 9V y 11A.

Eventos adversos

- Locales: son leves, dolor, induración y rubor en las primeras 48 horas.
- Generales: son más frecuentes cuando se aplican en forma concomitante con la DPT y Hib: fiebre, irritabilidad, somnolencia, anorexia, vómitos, diarrea. Raramente: convulsiones febriles, episodio de hipotonía-hiporespuesta, catarro, urticaria.

Las reacciones locales fueron más frecuentes en los niños mayores que en los <1 año de edad. La frecuencia de la fiebre >38º C después de una dosis de PCV7 varió de 6,8% a 36,7%. La irritabilidad fue la reacción sistémica más comúnmente observada.

Las tasas y tipos de eventos adversos asociados a la vacuna PCV7 administrada a los 2, 4, 6 y 12-15 meses son aceptables cuando se comparan con los beneficios demostrados por la vacunación.

En los estudios de seguridad se registraron reacciones locales y sistémicas a las 48 a 72 horas y 14 días después de cada dosis. La frecuencia de eventos poco frecuentes que requirieron consulta médica después de la vacunación se evaluaron dentro de los 30 días y las hospitalizaciones dentro de los 60 días posteriores a la administración de cada dosis. La vacuna PCV7 produjo reacciones locales con menos frecuencia que la vacuna DTP celular, pero con más frecuencia que la vacuna DTPa.

A excepción del eritema, no hubo aumento de la reactogenicidad local con las dosis posteriores de vacuna PCV7. La fiebre >38ºC dentro de las 48 horas fue más frecuente en niños que recibieron la vacuna PCV7 concomitantemente con la vacuna DTPa y otras vacunas recomendadas. Las convulsiones febriles después de la vacunación con PCV7, se presentaron principalmente en los que recibieron simultáneamente DTP a células enteras.

La tasa de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) después de la vacunación con PCV7 fue menor que la del grupo control y que la esperada históricamente (0,2 casos por 1.000 niños, 0,4 casos por 1.000 niños y 0,5 casos por 1.000 niños observados en California en 1996 y 1997, respectivamente).

Seguridad de la PPV23 después de PCV7

Se realizaron estudios en niños sanos, niños y adultos jóvenes VIH positivos y niños con EFP en los cuales la vacuna PPV23 fue administrada 6 semanas-20 meses después de la vacuna conjugada contra el neumococo, en comparación con un grupo que recibió únicamente PPV23. No hubo diferencias en las reacciones locales, ni sistémicas. Tampoco se identificaron eventos adversos graves después de la dosis de PPV23.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, embarazo, enfermedad moderada o grave hasta que el niño se ha recuperado.

Las enfermedades de menor impacto clínico (por ej. catarro de las vías aéreas superiores) no son contraindicaciones para la vacunación. No se recomienda la administración simultánea de la vacuna PCV7 y PPV23 ya que no está estudiada la seguridad y la eficacia de esta situación.

Uso simultáneo con otras vacunas

Se puede administrar conjuntamente con otras vacunas del calendario en sitios separados.

Quimioprofilaxis

La eficacia protectora de la vacuna PCV7 para los niños con ECF (enfermedad de células falciformes) no se ha estudiado, y la vacuna no protege contra todos los serotipos causantes de enfermedad.

Estudios de vigilancia post-indicación de vacuna 7-V

El Programa ABC (*Active Bacterial Core*) de vigilancia sistemática del CDC, informó para menores de 5 años una disminución importante de la tasa de infecciones invasivas por Spn con el uso universal de la vacuna 7-V. En 1999 era del $86/10^5$, descendiendo en el año 2005 a $1,5/10^5$ (reducción del 98%). Para el año 2002, luego de 23 millones de dosis administradas, el CDC de Atlanta informó una importante declinación de la incidencia de ENI y en particular de las infecciones causadas por ST contenidos en la vacuna. En el año 2005, la incidencia de enfermedad invasiva en menores de 5 años disminuyó 77%, pero se comenzó a observar el aumento del ST 19A; este ST posee un clon de elevada resistencia a múltiples antibióticos.

También descendió la internación por NAC, un 38% en niños menores de 2 años de edad.

La vigilancia en 16 comunidades de Massachussets en el período 2001-2004 luego de la vacunación amplia en menores de 2 años, para 2001 y 2004, mostró cambios en la colonización nasofaríngea: Los ST de la vacuna disminuyeron de 36% a 14%, mientras los ST no incluidos en la misma se incrementaron de 34% a 55%, lo que se atribuyó al fenómeno de reemplazo, sin cambios en la portación global. Se informó incremento de empiemas causados por ST no incluidos en la vacuna, en particular 1 y 19A.

Aprobación de nuevas vacunas conjugadas

Para aprobar nuevas vacunas conjugadas las autoridades regulatorias exigen lo que se denomina "correlato de inmunidad": es el nivel mínimo de anticuerpos con capacidad de inducir y predecir protección contra una enfermedad; como la determinación del nivel de anticuerpos por ELISA no indica su capacidad funcional, es importante la evaluación de la función de opsonofagocitosis (OPA). Los tests para demostrar esta funcionalidad no están aun estandarizados por laboratorios de referencia. Es por ello que el concepto de correlato de protección es crucial, ya que permite predecir efectividad en poblaciones donde no es posible hacer estudios clínicos de eficacia.

La concentración de Ac de 0,35 µg/ml, se estableció como el umbral mínimo que correlaciona con protección clínica contra ENI. En estudios de investigación se trabajó con un ELISA que utiliza el polisacárido 22F, que tendría especificidad incrementada para esta medición, en particular cuando la concentración de anticuerpos es baja. Se comparó este ELISA con los que emplean otros polisacáridos, en sujetos de diferentes áreas geográficas y que recibieron diferentes vacunas conjugadas, entre ellas Prevenar® y Synflorix®. Se concluyó que el umbral de protección definido como 0,35 µg/ml para el ELISA NO-22F es menor cuando un ELISA 22F es utilizado, donde el umbral protector es de 0,2 µg/ml y puede ser recomendado como referencia. Es importante enfatizar que el correlato de protección para ENI no predice protección individual, ni protección contra NAC, otitis media o reducción de portación nasofaríngea, donde los niveles necesarios podrían ser mayores.

b. Vacuna decavalente conjugada (PHiD-CV/Synflorix®)

La vacuna PHiD-CV de 10 serotipos está aprobada por ANMAT para su uso en niños sanos entre 6 semanas y 5 años de edad para prevenir la ENI causada por los 10 serotipos contenidos en su composición y la OMA causada por *Haemophilus influenzae* no tipificable (*Hi*NT).

Está licenciada en más de 40 países. Contiene 79,9% de los serotipos aislados de infecciones Sp invasivas en Argentina y proteína D del *Haemophilus influenzae* no tipificable. La vacuna 10-valente incluye tres proteínas transportadoras diferentes: la proteína D (que se une de forma individual al polisacárido capsular de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F), el toxoide tetánico (que se une al serotipo 18C), y el toroide diftérico (que se une al serotipo 19F).

Debido a la inclusión de la proteína D, una proteína de la superficie originalmente producida por *Haemophilus influenzae* no tipificable, aporta protección contra la infección por esta bacteria en OMA.

Al contener los ST 1 y 5 incrementan la cobertura para infecciones neumocócicas invasivas (ENI) en menores de 2 años en alrededor del 80% o más según año considerado, por lo que es útil para disminuir la morbimortalidad por esta patología.

Brasil ha incorporado esta vacuna a su Calendario Nacional de Inmunizaciones.

Indicaciones

Niños sanos entre 6 semanas a 5 años de edad.

Vía de administración y esquema

Debe ser administrada por vía intramuscular exclusivamente.

Esquema de la vacuna conjugada 10-valente según grupo etario

Lactantes de 2 a 6 meses: Esquema primario de 3 dosis con un intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis, y un refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis del esquema primario, preferiblemente entre los 12 y 15 meses de edad.

Lactantes y niños mayores de 6 meses no vacunados previamente:

De 7 a 11 meses de edad: esquema de 2 dosis con intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis y un refuerzo en el segundo año de vida con un intervalo mínimo de 2 meses.

De 12 meses a 5 años de edad: el esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis. (*Tabla 5*)

Tabla 5. Esquema de la vacuna 10-V

2-6 meses	3 dosis y refuerzo a los 12-15 meses
7-11 meses	2 dosis y refuerzo a los 12-15 meses
12 m-5 años	1 dosis y refuerzo

Se recomienda que los niños que reciban una primera dosis de PHiD-CV terminen el esquema de vacunación completo con la misma vacuna.

Inmunogenicidad y eficacia

Los estudios de inmunogenicidad informaron después de la 4ª dosis (refuerzo) una buena respuesta de anticuerpos medida por ELISA y títulos de OPA ≥ 1:8 para todos los ST, cumpliendo los criterios de no inferioridad para los ST contenidos en la vacuna neumocócica conjugada de 7 ST en términos de respuesta de anticuerpos

La inmunogenicidad de la PHiD-CV fue evaluada y comparada en el estudio de Vesikari y col. con la vacuna PCV7, en un ensayo aleatorizado en 1.650 niños, que recibieron la serie primaria a los 2, 3 y 4 meses de edad y la 4ª dosis de refuerzo a los 12-18 meses. Se demostró que los niveles de anticuerpos inducidos por ambas vacunas eran comparables.

La respuesta a Spn ST-específica (ELISA 22F) y la OPA se midieron un mes después de la serie primaria y de la dosis de refuerzo. El objetivo de demostrar la no inferioridad de PHiD-CV frente a PCV7 (en términos de porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos > 0,2 µg/ml), se logró en 8 ST. Si bien las respuestas de ELISA frente a los ST 6B y 23F no alcanzaron los niveles de no inferioridad, un análisis posterior del porcentaje de sujetos con títulos OPA > 1:8 sugirió no inferioridad para los 7 ST comunes a ambas vacunas incluidos los ST 6B y 23F. El "*priming*" del sistema inmune contra todos los ST de la vacuna fue confirmado por el aumento importante de los niveles de anticuerpos ELISA (6 a 17 veces) y los títulos de OPA (8 a 93 veces) después de una 4ª dosis de PHiD-CV.

El estudio "*Pneumococcal Otitis Media Efficacy* (Estudio POET), publicado por Prymula R et al., evaluó la eficacia en la prevención de OMA de la vacuna predecesora de la PHiD-CV, que contenía polisacáridos de 11 ST de Spn conjugados cada uno con la proteína D de *Hi*NT. Se incorporaron al estudio 4.968 niños que fueron asignados aleatoriamente para recibir la vacuna 11-V o vacuna anti-hepatitis A a los 3, 4, 5 y 12 a 15 meses.

Se observó una reducción significativa en la incidencia global de OMA del 33,6% (IC 95%= 20,8-44,3). Se demostró eficacia para los episodios de OMA causada por ST de la vacuna neumocócica [52,6% (35,0-65,5)] para el primer episodio, 57,6% (41,4-69,3) para cualquier episodio y también de los episodios de OMA causados por *Hi*NT de 35,3% (1,8-57,4). La vacuna redujo la frecuencia de infección por ST relacionados con la vacuna neumocócica por reacción cruzada en un 65,5%, pero no han modificado significativamente el número de episodios causados por otros ST no vaccinales.

Estos resultados confirmaron que la vacuna no sólo permite la protección contra la otitis neumocócica por los ST contenidos en la vacuna, sino que también prevendría la OMA por *Hi*NT.

En términos generales no se puede aun predecir grado y duración de protección para los ST conjugados en esta vacuna. Tampoco se disponen de datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas.

Eventos adversos

Locales**:** dolor, induración, enrojecimiento en el sitio de aplicación (leves).

Generales: fiebre moderada, inapetencia, irritabilidad, trastornos del sueño (transitorios).

Contraindicaciones: Reacción anafiláctica a alguno de los componentes polisacáridos de la vacuna, a la proteína transportadora, a toxoide diftérico o tetánico. No es aconsejable su uso en embarazadas salvo situaciones de particular riesgo (después de la 16ª semana de gestación)

c. Vacuna conjugada trecevalente (Prevenar-13® de Pfizer)

Incorpora a las dos vacunas anteriores los ST 3, 6A, 19A, conjugados a la misma proteína transportadora que Prevenar®. Licenciada por la FDA de EE.UU. el 24 de febrero del 2010 y por la EMA en Europa. Recomendada por la ACIP, el CDC y la AAP para todos los niños sanos hasta los 59 meses de edad, y para niños con factores de riesgo hasta los 71 meses (ver grupos de riesgo para vacuna polisacárida 23-valente). En casos especiales (asplenia, inmunocompromiso grave, implante coclear), hasta los 18 años. Argentina ha licenciado esta vacuna con similares indicaciones.

Esta vacuna tiene el beneficio de ampliar la

cobertura para infecciones invasivas por el ST 19A que posee un clon de alta resistencia a los antibióticos (produce igual que el ST 1 empiemas graves) y al ST 3, causal de OMA en Costa Rica y otros países; los informes avalan el incremento a nivel mundial de estos ST.

Uruguay ya la incorporó al calendario para todos los menores de 5 años, en reemplazo de la Prevenar-7.

Recientemente esta vacuna recibió precalificación por parte de la OMS para su uso en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva, otitis media y neumonía por los 13 serotipos vacunales y recomienda su uso en esquemas 3+1 o 2+1 de acuerdo a las recomendaciones de cada país.

Indicaciones

En Argentina, el 26 de marzo de 2010 el ANMAT la aprobó para prevenir ENI, NAC por los 13 ST, y OMA para niños sanos o con factores de riesgo de enfermedad neumocócica de 6 semanas a 5 años de edad.

Se extiende la indicación para niños de 60 a 71 meses con condiciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica o de complicaciones y hasta 18 años en pacientes de mayor riesgo.

Los niños > de 2 años de alto riesgo pueden recibir una dosis de 23-valente no antes de 8 semanas después de la última dosis de la vacuna conjugada PCV13.

Es intercambiable en cualquier momento del plan primario con PCV7 (ambas tienen la misma proteína transportadora).

Se recomienda incorporar niños prematuros < 28 semanas de gestación, y con peso inferior a 1.500 g.

Vía de administración: Exclusivamente por vía intramuscular.

Esquema

a. **Sin antecedente de vacunación PCV7/PCV13.**

El esquema de PCV13 es semejante al de PCV7: 3 dosis a los 2, 4, 6 meses y 1 dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas (*Tabla 6*).

Los niños de 7 a 59 meses de edad que no hayan sido vacunados previamente con PCV7 o PCV13 deben recibir 1 a 3 dosis de PCV13, dependiendo de la edad de comienzo de la vacunación. Los niños de 24 a 71 meses con enfermedad de base que aumente el riesgo de ENI deben recibir 2 dosis de PCV13.

No se recomienda el uso rutinario de PCV13 para niños sanos de edad mayores 5 años.

Tabla 6: Esquema de la vacuna conjugada 13-Valente PCV13 según grupo etario

2-6 meses	3 dosis y refuerzo a los 12-15 meses*
7-11 meses	2 dosis y refuerzo a los 12-15 meses
12-23 meses	1 dosis y refuerzo
24-59 meses	1 dosis
24-71 meses **	2 dosis

* El intervalo entre dosis mínimo es de 8 semanas (< de 12 meses es de 4 semanas).

** Niños con condiciones de riesgo.

b. **Esquema incompleto de vacunación PCV7/PCV13**

Los niños que hayan recibido una dosis o más de PCV7, deben completar la serie de inmunización con PCV13. Los niños de 12 a 23 meses de edad que hayan recibido 3 dosis de PCV7 antes de los 12 meses, deben recibir una dosis de PCV13, teniendo en cuenta el intervalo mínimo de 8 semanas después de la última dosis de PCV7.

No se recomiendan dosis adicionales de PCV13 para los niños de 12 a 23 meses que recibieron 2 o 3 dosis de PCV7 antes de los 12 meses y al menos 1 dosis de PCV13 a la edad de ≥12 meses.

En forma similar a lo recomendado anteriormente para la vacuna PCV7, los niños sanos de 24 a 59 meses con esquema incompleto PCV (PCV7 o PCV13) deben recibir 1 dosis de PCV13.

Para los niños de 24 a 71 meses con enfermedad de base que hayan recibido esquemas incompletos <3 dosis de la PCV (PCV7 o PCV13) antes de los 24 meses de edad, se recomiendan 2 dosis de PCV13.

Para los niños con enfermedad de base que hayan recibido 3 dosis de la PCV (PCV7 o PCV13) se recomienda una sola dosis de PCV13 hasta la edad de 71 meses. El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas.

c. Esquema completo PCV7

Se recomienda una sola dosis suplementaria de PCV13 para todos los niños sanos de 14 a 59 meses de edad que hayan recibido 4 dosis de PCV7 u otro esquema completo apropiado para la edad de PCV7. Para los niños que tienen enfermedad de base, se recomienda una dosis única de PCV13 suplementaria hasta la edad de 71 meses. Esto incluye a niños que han recibido previamente la vacuna neumocóccica polisacárida 23-valente (PPSV23). La PCV13 se debe dar por lo menos 8 semanas después de la última dosis de PCV7 o PPSV23.

Si la única vacuna neumocócica conjugada disponible es PCV7, ésta debe ser proporcionada a los niños y, en la subsiguientes visitas podrán completar su serie con PCV13.

En la *Tabla 7* se indica el esquema de transición de PCV-7 a PCV-13.

Tabla 7: Esquema de transición de PCV17- PCV13

	Serie primaria			Refuerzo	Dosis adicional de 13-valente
Meses	2	4	6	≥ 12 *	14-59 meses (+)
	7v	7v	7v	7v	13v - intervalo de 8 semanas
	7v	7v	7v	13v	-
	7v	7v	13v	13v	-
	7v	13v	13v	13v	-

* Niños de 12-23 meses que recibieron 2 o 3 dosis de PCV-7 antes de los 12 meses de edad, y al menos 1 dosis de PCV-13 a la edad de ≥ 12 meses no requieren dosis adicionales de PCV-13.

\+ Para niños con condiciones médicas subyacentes una única dosis.

d. Niños de 6 a 18 años con enfermedad de base con alto riesgo de ENI

Deben recibir una dosis de PCV13 independientemente de haber recibido previamente PCV7 o PPSV23.

e. Administración de PPSV23 luego PCV7 o PCV13 en niños de 2 a 18 años con enfermedad de base con alto riesgo de ENI

- ≥ 2 años con enfermedad de base deben recibir PPSV23 luego de completar todas las dosis recomendadas de PCV13. por lo menos 8 semanas luego de la última dosis de PCV13.
- Cuando se realice una esplenectomía selectiva, terapia inmunosupresora, implante coclear programados se debe completar el esquema según corresponda con PCV13 y/o PPSV23 al menos 2 semanas previo inicio del tratamiento.

f. Revacunación con PPSV23 en niños con alto riesgo de ENI

Se recomienda una segunda dosis de PPSV23, 5 años luego de la primera dosis de PPSV23 en niños que tienen enfermedades con riesgo de ENI. No están recomendadas más de 2 dosis de esta vacuna (PPSV23).

Inmunogenicidad y eficacia

El nivel de anticuerpos medido por ELISA ≥ 0,35 µg/ml. y la funcionalidad medida por opsonofagocitosis (OPA) para los 13 ST después de la 4ª dosis (refuerzo), alcanzó niveles protectores. La inmunogenicidad de PCV13 fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 663 niños en EE.UU., el cual demostró que los niveles de anticuerpos inducidos por PCV13 fueron comparables a los inducidos por la vacuna PCV7 y muestran efecto protector frente a las ENI.

En los niños que recibieron la serie primaria de 3 dosis, las respuestas a tres serotipos de PCV13 no cumplían con el porcentaje de sujetos con la serorespuesta IgG requerida de 0,35 mg/ml, sin embargo, los anticuerpos detectables OPA a cada uno de estos tres serotipos indicaron la presencia de anticuerpos funcionales. Los porcentajes de sujetos con un título de OPA > 1:8 fueron similares para todos los serotipos comunes en los vacunados con PCV13 (rango: 90%-100%) y los vacunados con PCV7 (rango: 93%-100%). La proporción de niños vacunados con PCV13 que presentó títulos de OPA > 1:8 fue del 90% para los 13 serotipos.

Después de la cuarta dosis, la concentración geométrica media de IgG (CGM) fue comparable para 12 de los 13 serotipos, el criterio de no inferioridad no se cumplió para el serotipo 3. Sin embargo, los títulos OPA > 1:8 estuvieron presentes en todos los serotipos (entre 97% y 100% para los 13 serotipos).

Un esquema de 3 dosis de PCV7 seguido por una dosis de PCV13 produce una CGM de IgG levemente inferior a los seis serotipos adicionales, en comparación con una serie de 4 dosis de PCV13. Sin embargo, las respuestas OPA después de la cuarta dosis fueron comparables para los dos grupos. Una dosis única de PCV13 en niños de 12 meses después que recibieron 3 dosis de PCV7 previamente, produjo respuestas de IgG a los seis serotipos adicionales comparables a los de los niños que recibieron la serie de 3 dosis PCV13.

Eventos adversos

Medidas en 4.729 niños sanos que recibieron al menos 1 dosis de PCV-13. Fueron comunes (> de 20%): reacciones en el sitio de inyección, fiebre, inapetencia, irritabilidad, alteraciones del sueño. En general leves y similares a las registradas para PCV7.

Contraindicaciones

Anafilaxia a alguno de los componentes de la vacuna. No se recomienda su aplicación en el embarazo (contraindicada antes de la 16ª semana de gestación) ni durante la lactancia por no tener datos sobre potenciales daños en el feto.

En la *Tabla 8* se detallan las coberturas en Argentina para las 3 vacunas conjugadas según los datos publicados por el SIREVA (ANLIS C. G. Malbrán) al 2007 en *Pediatr Infect Dis J* 2010.

Factibilidad programática

Impacto en los Programas de Inmunización

La incorporación de una nueva vacuna a un Programa nacional exige una capacitación previa sobre la misma, ajustar la distribución y la cadena de frío en el país, trabajar en la percepción de enfermedad para asegurar adecuadas coberturas de vacunación entre otros puntos.

Es fundamental también medir la carga de enfermedad previa a la incorporación de esta vacuna y el impacto posterior a la misma. Este impacto se debe estudiar con una vigilancia epidemiológica continua tanto en hospitales de referencia como en el laboratorio (SIREVA). Por otra parte algunos centros deberían realizar estudios de base poblacional comparando la carga de enfermedad pre y post intervención con una vacuna conjugada al igual que estudios que monitoreen los cambios en la portación de Spn.

Impacto en el sistema de distribución

Depende por ahora de los sistemas privados y en algunos casos de Obra Social. El programa nacional deberá ajustar los sistemas de distribución de la nueva vacuna a todas las jurisdicciones con especial cuidado de respetar la cadena de frío.

Suministro de vacuna: impacto en la producción local

No existe producción local de vacunas conjugadas.

Tabla 8. *Streptococcus pneumoniae*: Cobertura de ST aislados de infecciones invasivas por las vacunas conjugadas licenciadas en Argentina

Vacuna	Patología	< 2 años	2-5 años	Total
7-Valente	Neumonía	66,9%	33,8%	57,1%
	Meningitis	50,0%	47,9%	49,5,0%
	Total	59,5%	36,8%	52,2%
10-Valente	Neumonía	83,3%	86,3%	84,4%
	Meningitis	83,1%	72,3%	76,1%
	Total	79,3%	80,5%	79,9%
13-Valente	Neumonía	90,5%	92,1%	91,1%
	Meningitis	81,9%	79,0%	81,9%
	Total	90,0%	87,3%	86,1%

Fuente: INEI-ANLIS "Dr. Carlos G Malbrán, 2007.

Uso simultáneo de las nuevas vacunas conjugadas con otras vacunas

Tanto la vacuna PHiD-CV, PCV7, PCV13 pueden administrarse con otras vacunas del calendario en forma simultánea y en sitios separados. Tienen un perfil probado de seguridad e inmunogenicidad con vacunas coadministradas del calendario y extra-calendario.

Intercambialidad entre las vacunas conjugadas

Como PCV13 utiliza la misma proteína transportadora que PCV7, se diseñó para ser intercambiable en cualquier momento durante el programa de administración. En razón de contener los serotipos compartidos, de ser similares las formulaciones de las vacunas, y por contar con una respuesta inmunológica y una seguridad comparables, PCV13 ha sido aprobada en Europa, EE.UU. y Argentina., como así también en otros países para realizar la transición en cualquier momento del programa de administración.

La transición a PCV10 en niños inmunizados previamente con PCV7 sólo se evaluó para la dosis (de refuerzo) en niños de un año a dos años y medio de edad. La respuesta inmunológica a los serotipos adicionales contenidos en PCV10 luego de la dosis al año o a los 2 años y medio de PCV10 fue baja para los serotipos 1 y 5, y muy similar a la generada por PCV7, que no contiene dichos serotipos. Debido a la baja inmunogenicidad para los serotipos adicionales, la EMA recomienda administrar dos o posiblemente tres dosis entre los 12 y los 23 meses en niños que recibieron PCV7 previamente.

La vacuna conjugada PHiD-CV no es intercambiable con PCV7 o PCV13 en el esquema primario de inmunización.

Asequibilidad financiera

La OMS-OPS-Instituto de Vacunas Sabin-GAVI, organizaron programas subvencionados para países de extrema pobreza ya mencionados, con muy elevadas tasas de mortalidad por NAC. Es probable que con la disponibilidad de estas dos nuevas vacunas disminuyan los altos costos.

Suministros adecuados

Depende de la producción de las empresas, seguramente mejorará con la disponibilidad de otras vacunas en el mercado. De ser incorporada una vacuna conjugada a calendario el estado debería asegurar su suministro ininterrumpido para todos los niños menores de 2 años y de 2 a 5 años pertenecientes a los grupos de riesgo mencionados, extendido a todo el país.

Conclusiones

A pesar del éxito de la PCV7 y de la significativa reducción de la enfermedad neumocócica en países con programas de inmunización de rutina, hay serotipos que no habían sido incluidos en la vacuna y por otra parte surgieron otros como causa importante de la enfermedad.

En Argentina la aparición de nuevas vacunas conjugadas mas adaptadas a la epidemiología local permite pensar en la introducción de una vacuna neumocócica conjugada a Calendario nacional, objetivo altamente prioritario para la Sociedad Argentina de Pediatría.

Se consensuó a nivel país en la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CONAIM) que la introducción de una vacuna neumocócica a Calendario tiene como principal objetivo la prevención de la infección neumocócica invasiva y en particular la NAC para disminuir la morbimortalidad por esta patología logrando así impacto en la incidencia de las IRA en el país.

Existe consenso en la aprobación para incluir en calendario nacional una vacuna conjugada neumocócica que contenga además de los 7 ST de la PCV7 los ST 1 y 5, que junto con el ST 14 son prevalentes en el país y otros serotipos que se consideren de relevancia epidemiológica por su resistencia o invasividad.

Si bien el esquema ideal para estas vacunas es de tres dosis en el primer año de vida con un refuerzo en el segundo año se puede utilizar un esquema reducido en niños sanos de dos dosis y un refuerzo si se aseguran muy buenas coberturas de vacunación (mayores al 95%).

En el caso de pacientes con factores de riesgo para enfermedad neumocócica:

- Los que hayan completado esquemas con vacuna conjugada deben completar la cobertura de serotipos con vacuna polisacárida.
- Aquellos con esquemas incompletos de vacuna conjugada deberán completarlos según edad previo a recibir la vacuna polisacárida.
- Aquellos que hubiesen completado sus esquemas con vacunas polisacáridas deben recibir 1 ó 2 dosis de vacuna conjugada según le corresponda por edad.

Un vez incorporada esta vacuna, es recomendable realizar una vigilancia epidemiológica continua para monitorear el impacto en la salud pública, la detección de los cambios epidemiológicos en los serotipos prevalentes y el monitoreo de los ESAVI.

Bibliografía

1. Benguigui Y. Current health conditions and perspectives on the millenium developments goals Related to childhood mortality in the Region of the Americas. IMCI Technical Advisory Group (TAG), 3th meeting, PAHO, Texas Childr Hosp, 18-19 May,2004:15-23.
2. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinfiel H. Vacunas conjugadas neumocócicas. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed, 2008. Saunders Elsevier, Inc. 531-567.
3. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. Document M 100S18. Wayne PA: 2008.
4. CDC. ACIP. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children --- Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. MMWR 2010;59(RR11):1-18.
5. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- United States, 2011. MMWR 2011;60(5).
6. Center for Disease Control and Prevention. Recomendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR 2011;60(RR02):1-60.
7. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CL. Evolution of S. pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America. Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PID 2001;20:959-67.
8. FDA, Prevenar-13: Clinical Review of new product license application. Rockville MD, Food and Drug Administration. Vaccines: approved products. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). [Acceso: March 5, 2010]. Disiponible en: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm.
9. Gentile, Ruvinsky R, Bakir J, Gentile F, Kupervaser J, Quiriconi M, Gil C, Regueira M, García S "Surveillance of probably bacterial pneumonia (PBP) in children less than 5 years old in Argentina. ICAAC 2005, Poster, abstract.
10. Giglio N, Cane A, Micone P, Gentile A, Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. Vaccine 2010; 28:2302-2310.
11. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis 2000;30:100-21.
12. Hausdorff WP, Hajjeh R, Al-Mazrou A, et al. Middle East & North África Vaccine Preventable Diseases Regional Advisory Group. The epidemiology of pneumococcal, meningococcal, and Haemophilus disease in the Middle East and North Africa (MENA) region-current status and needs. Vaccine 2007;25:1935-44.
13. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. Vaccine 2007;25:2406-2412.
14. Huang SS, Platt R, Rifas SL, et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumoccal serotypes in 16 Massachusetts communities, 1001 and 2004. Pediatrics 2005;116(2):e408.
15. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. C. G. Malbrán". Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). http://www.colbionqn.com.ar/08- Novedades _ CLSI_2008.pdf - CLSI: Wayne, USA CLSI/NCCLS, Lab.
16. Jackson LA, Neuzil KM, en Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed, 2008. Saunders Elsevier, Inc. 569-603.
17. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children´s hospitals in the US after the introduction of the 7-V pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2004;113:443-4.
18. Levine Orin S, Monica Farley, Lee H. Harrison, Lewis Lefkowitz, Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Children: A Population-based Case-Control Study in North America. 1999;103(3):Pág.e28.
19. Metas E, Brueggerman AD, Enright MC et al. Stability of serotypes during NP carriage of Spn. J Clin Microbiol 2003;41:386-92.
20. MMWR Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children--Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. MMWR 2010;59(RR11):1-18.
21. MMWR Morb. Mort. Wkly Rep. Emergence of antimicrobial resistant serotype 19A S. pneumonia, Massachussets (2001- 2006). 2007;56(41):1077-108021.
22. PAHO. "Pneumococcal Disease in Latin America Kills Two Children Every Hour, Causes 1.6 Million Cases of Childhood Disease Every Year, New Study Finds". Disponible en: http://www.paho.org/English/DD/PIN/pr061213.htm
23. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2007;45(4):1225-1233.
24. Poolman JT, Frasch CE, Käythty E, et al. Evaluation of Pneumococcal Polysaccharide Immunoassays Ussing a 22F Adsorption Step with Serum Samples from Infants Vaccinated with Conjugate Vaccines. Clin Vaccine Immunol 2010;17(1):134-42 ASM.
25. Prymula R, Shuerman L. 10-Valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix Expert Rev. Vaccines 2009 Nov. 8 (11):1479-500.

26. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. The Lancet 2006, Volume 367:740-748.
27. Ruvinsky R, Pace J, Corso A, et al and S. Neumonia Working Group. "*S. pneumoniae* invasive diseases: Twelve Years Surveillance in Argentina" 45th Intersc. Confer. On Antimicr. Agents and Chemother. (ICAAC), Ws. DC. 2005;238,G-831.
28. Ruvinsky R, Regueira M, Corso A. L L. VI° Congr. Argent. de Infectologia Pediátrica, Bs. As. 16-19 de Abril, 2008 (Poster).
29. Ruvinsky R, Regueira M, Gentile A, Corso A. Infecciones invasivas por *S. pneumoniae*: Estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. Arch Argent Pediatr 2002;100(1):31-43.
30. Ruvinsky R, Regueira M, Corso A, et al. Surveillance of invasive in *Streptococcus pneumoniae* in Argentina 1994-2007: Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccines and antibiotic resistance . Pediatr Infect Dis J 2010;5(3):263-269.
31. Ruvinsky R, Gentile A, Gentile F, et al. "Surveillance of Pneumonia Probably Bacteriana in children in Argentina". 15th Congr. of Clin. Microbiol. and Infect. Dis., Copenhague, Dinamarca, 2-5 April 2005, Abstract.
32. Sazawal S, Black RE. Effect of Pneumonia Case Management on Mortality in Neonates, Infants, and Preschool Children: A Meta-analysis of Community-Based Trials Lancet 2003;3(9):547-56.
33. Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttiman R, et al. "Active epidemiological surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Córdoba, Argentina". Pediatr Infect Dis J 2006;25(4):370-72.
34. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of t he 10-valent pneumococcal non-typable H. influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. Pediatr Infect Dis J 2009;(4suppl):S66-76.
35. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood mmunization: WHO position paper. Weekly Epidemiol. Rep. 2007;12:93-104 11bis. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. C. G. Malbrán". Novedades 2008.

6. Hepatitis A

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

La infección con el virus de hepatitis A, virus ARN no capsulado perteneciente a la familia Picornavirus, era la etiología predominante de la hepatitis fulminante en niños en nuestro país.

De acuerdo a las diferentes experiencias, coincidía el neto predominio de la infección con el virus A en niños menores de 10 años tanto en hepatitis aguda como en la forma fulminante, un patrón característico de las zonas de endemicidad intermedia a alta.

Argentina, previo a la introducción de la vacuna contra la hepatitis A, era un país de endemicidad intermedia, con grandes áreas de alta endemicidad y otras de baja endemicidad. La situación epidemiológica se modificó sustancialmente a partir de la introducción de la vacuna y las coberturas, si bien no homogéneas en el país, fueron creciendo rápidamente. El transplante hepático es un recurso escaso y de alto costo, aplicable solo en algunos casos, por lo cual es importante que por lo menos se puedan controlar algunas de las causas que lo provocan.

B. Magnitud del problema

En Latinoamérica debemos considerar que no todos los estudios se han realizado en poblaciones homogéneas. Los mayores cambios en la seroprevalencia de hepatitis A se deben a mejoras en el sistema de servicios públicos tales como provisión de agua potable y adecuada eliminación de excretas.

Latinoamérica tiene una población de más de 500 millones de habitantes, con una tasa de incidencia de notificación de enfermedad de 40-50/100.000 habitantes. La endemicidad es intermedia en el Cono sur y alta en la zona tropical.

En Latinoamérica se calcula que la cantidad de casos estimados puede rondar de 250.000 a 300.000 casos anuales, con una proporción de casos fulminantes de 0,3-0,4% en pediatría. En países en vías de desarrollo, donde la enfermedad es altamente endémica, las mejoras en las condiciones de vida de la población han generado un desplazamiento de la enfermedad a niños de mayor edad, adolescentes y adultos. Esto ha ocurrido particularmente en Latinoamérica las últimas dos décadas.

Este desplazamiento lleva a mayor susceptibilidad de la enfermedad en los adultos, donde las complicaciones son mayores.

Estudios recientes en Brasil muestran prevalencia de 46% para los grupos de 10-14 años de edad y 64% para el grupo de 15-19 años, lo que sugiere la posibilidad de adquisición de esta enfermedad en la adolescencia.

Se observan asimismo marcadas diferencias en la seroprevalencia de esta enfermedad en regiones con menores condiciones socio-sanitarias aún dentro del mismo país, como muestran estudios de Argentina, Bolivia y Brasil.

El virus es de distribución universal con grandes diferencias de incidencia en las diferentes regiones del mundo y a su vez también en un mismo país.

Según la OMS las áreas de incidencia de la enfermedad se clasifican en:

Alta incidencia: los casos ocurren en los primeros años de vida cuando los niños han perdido la protección de los anticuerpos maternos. Dada esta situación, la mayoría de los casos cursan en forma asintomática por lo que hay una endemia alta y sostenida.

Una población se considera de alta endemicidad cuando más del 80% de los menores de 10 años presenta IgG anti-VHA en suero.

En estas áreas no es habitual la aparición de brotes, ya que los casos de hepatitis A ocurren tempranamente y es habitualmente asintomática. Las familias que viven en estas áreas son de bajo nivel socioeconómico, con dificultades de acceso a la provisión de agua potable y adecuada eliminación de excretas. Los países del África muestran alta endemicidad con infección dentro de los primeros años de vida y escasos recursos disponibles para inversión en salud. La Organización Mundial de la Salud considera hasta el presente, que en estas regiones la vacunación masiva no estaría indicada.

Incidencia intermedia: en estas áreas los casos ocurren en los niños preescolares o escolares, la aparición de brotes es habitual ya que coexisten niños con regular o mal medio socioeconómico (fuentes de infección activa) con otros de mejor situación socioeconómica (generalmente susceptibles), medida por la posibilidad de acceder a agua segura y adecuada eliminación de excretas.

Una población se considera de endemicidad intermedia cuando se encuentra el 80% de positividad de IgG anti VHA a los 25 años de edad.

Los brotes epidémicos, se producen cada 5 a 10 años. Situaciones que generan irregularidades en el suministro de agua y saneamiento, favorecen estos brotes. La OMS considera que en estas áreas, junto con una política de saneamiento ambiental debería considerarse la vacunación en la población infantil.

Baja incidencia: los casos ocurren en niños adolescentes o adultos jóvenes que al vivir en condiciones socioeconómicas más favorables, llegan a esta edad como susceptibles.

Una población se considera de baja endemicidad cuando se encuentra más del 80% de IgG anti VHA positivos en los mayores de 50 años.

La aparición de brotes no es habitual, ya que los casos son adecuadamente diagnosticados y controlados evitando la diseminación del virus.

La OMS considera que la política de vacunación debe estar dirigida exclusivamente a grupos de riesgo. La efectividad de la vacuna y los menores costos de la misma, obligarán a revisar esta indicación.

Hace algunos años se publicaron datos de alta endemicidad en Guatemala, Salvador, Ecuador, Bolivia y República Dominicana, mientras que otros países mostraron una transición a endemicidad intermedia tales como México, Costa Rica, Colombia Venezuela. Previo a la introducción de vacuna, Argentina y Chile se consideraban como países de endemicidad intermedia. En Uruguay se observó la prevalencia global de infección por VHA en los niños de 2 a 14 años y en adultos de 18 a 49 años residentes en Montevideo, y un patrón intermedio con diferencias directamente relacionadas a la edad y a las condiciones sanitarias de la población. Se detectó la existencia de una población de niños con baja prevalencia y riesgo aumentado de contraer la enfermedad en contacto con otro grupo que presenta una elevada circulación del virus. En el caso de las personas adultas es mayor la prevalencia en los manipuladores de alimentos, grupo considerado de riesgo.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

El VHA es un virus ARN no capsulado perteneciente a la familia Picornavirus. Se identificó un único serotipo. El virus se excreta por materia fecal; identificándose a partir del período de incubación y en la fase sintomática temprana, se detecta hasta el periodo inicial de la ictericia. Es lábil al calor, inactivándose a 60° C, resiste al congelamiento y sobrevive hasta 1 mes en materiales desecados y hasta 1 año en medio líquido. El daño a los hepatocitos es causado por los L-T *killer* que atacan las células infectadas con el virus.

El virus de hepatitis A tiene como huéspedes los humanos y los primates. La transmisión de este virus se realiza:

- Por contacto persona a persona, lo que comúnmente se llama transmisión fecal-oral.
- Por ingestión de alimentos o agua contaminada, lo que puede provocar brotes.
- Por exposición con sangre contaminada, que es mucho más rara y de menor proporción.

El período promedio de incubación es de 1 mes con un rango de 15 a 50 días. El período de incubación es más prolongado en niños, quienes tienen mayor cantidad de virus. El virus se comienza a excretar en heces 1 a 2 semanas antes del comienzo de los síntomas clínicos.

Manifestaciones clínicas

La infección por el virus de la hepatitis A ocurre en forma asintomática en alto porcentaje de niños y esta característica de presentación se relaciona directamente con la edad. Según la edad el predominio de las formas asintomáticas es de 70% en menores de 6 años y 30% en niños mayores y adultos.

En el caso de las formas sintomáticas de hepatitis A, luego de la incubación el período prodrómico suele presentarse como cuadro gastrointestinal o pseudo-gripal. La duración es de 1 semana a 10 días. Al examen es orientadora la presencia de dolor en hipocondrio derecho, y con frecuencia moderada hepatomegalia. El período de estado o ictérico se caracteriza por la presencia de coluria e ictericia de piel y mucosas, al comienzo poco manifiesta, con hipo o acolia. La duración total es de 2 a 3 semanas en las formas comunes, que representan la gran mayoría de los casos. Es común hallar hepatomegalia, que se registra en el 85% de los casos, así como dolor del hipocondrio derecho, y esplenomegalia en el 5 a 15% de los casos. Se puede acompañar de anorexia, astenia, fiebre y prurito. La acolia solo se presenta en los mayores de 6-7 años, en los niños de menor edad solo encontramos un ascenso de enzimas hepáticas en el laboratorio.

En la convalecencia se recupera el estado general, en forma gradual. El 60-70% de los pacientes normalizan los test de función hepática en dos a tres semanas. En el 90% de los niños las pruebas de función hepática se normalizan dentro de los 3 meses, aunque hasta el 10 o 15% de los niños pueden presentar anormalidades bioquímicas entre 6 meses y 1 año.

Los niños sintomáticos pueden cursar con o sin ictericia. Los signos y síntomas de la forma anictérica son semejantes a los de la ictérica, aunque pueden ser de menor intensidad y duración.

La hepatitis fulminante es una complicación rara de la enfermedad, pero lo suficientemente grave como para requerir en algunos casos trasplante hepático.

D. Situación epidemiológica en la Argentina

En Argentina, previo a la introducción de la vacuna, existían áreas de baja endemicidad, como Capital Federal, donde a través de estudios sero-epidemiológicos en menores de 10 años, se registraron tasas del 29,4%, alternando con zonas de endemicidad intermedia, como Rosario, y otras de alta endemicidad, por ejemplo Tucumán, donde superó el 80% para ese grupo etario.

- En 1997 se efectuaron estudios en Córdoba y Capital Federal, donde la prevalencia global fue del 67% con diferencias según nivel socioeconómico.
- En la Ciudad de Mar del Plata, en el año 2001, se documentaron áreas de endemicidad baja de acuerdo a la condición socioeconómica y acceso a servicios.
- Los datos del SINAVE muestran una tasa de incidencia promedio país para el año 2003 de 72/100.000 con diferencias según área.
- En el grupo de 1 a 5 años, los niños de buen nivel socioeconómico presentaron una prevalencia de anticuerpos de alrededor del 20%, mientras que a igual edad, la prevalencia en el grupo de mal medio fue del 42%.
- En el año 2003 las defunciones según edad de la República Argentina fueron de 302.064 casos. De éstos 15.130 correspondían a menores de 15 años de edad (5%). En el mismo período la cantidad de defunciones por grupos de edad, según causas seleccionadas, fue de 189 pacientes para hepatitis virales, de los cuales 10 casos ocurrieron en menores de 15 años para ambos sexos (5,29%). De estos 10 pacientes, 7 se presentaron en el grupo de 5 a 14 años (5 niños de 5 a 9 años), 2 en el grupo de 1 a 4 años (2 años) y 1 menor de 1 año. La distribución por sexo fue 50% para cada uno. Entre las causas, 4 casos fueron debidos a hepatitis aguda A y 4 hepatitis virales no especificadas, ambas sin coma hepático.

Luego de la introducción de la vacunación universal (2005):

- Las tasas muestran una disminución global de la incidencia de enfermedad con variantes según provincias, ya en 2006 y 2007, especialmente en este último año, la diferencia con las tasas de incidencia previas de enfermedad es significativa. Según datos del Programa Nacional de Inmunizaciones el número de casos reportados en el año 2005 (27.621) es significativamente inferior a 2004 (62.498).
- Según datos del Ministerio de Salud se produjeron los siguientes brotes a partir de 2005:
  a. En el año 2005 (marzo) 44 casos en General Pinto y en diciembre 14 casos en José Feliciano.
  b. En el año 2006 (Julio) se presentaron 14 casos en una escuela de San Martín de los Andes.
  c. En 2007 fueron denunciados tres brotes: 1º 3 casos en Viedma (junio), 5 casos en Villa Regina en septiembre y 3 casos más en 9 de Julio en noviembre. Ninguno de estos pacientes había recibido la vacuna de hepatitis A.
  d. En 2008 fueron notificados 25 casos en Tucumán en el mes de marzo. Ninguno de los pacientes registraban antecedentes de vacunación.

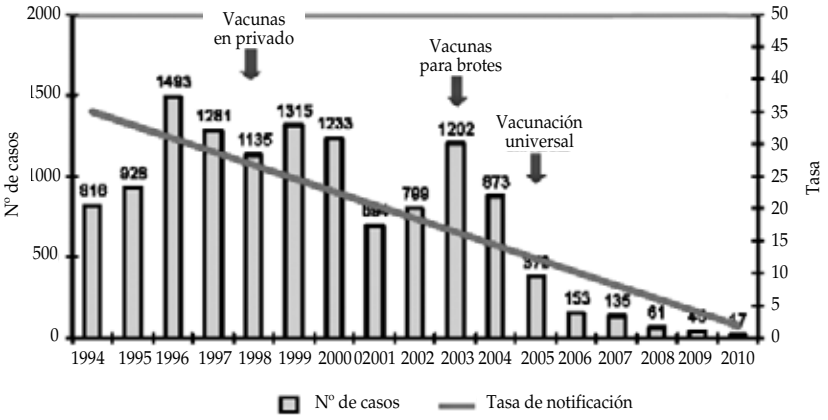
Para la Argentina los datos se reflejan mejor en las tablas y gráficos a continuación:

Tabla 1. Hepatitis A y sin especificar. Casos notificados y tasas por 100.000 habitantes. República Argentina. Años 2008/2010, acumulado hasta la semana epidemiológica 51. Discriminado por provincia y región.

Provincia/Región	2008		2009		2010	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	57	-	37	-	35	-
Buenos Aires	335	2,23	179	1,18	170	1,11
Córdoba	139	4,16	119	3,53	80	2,36
Entre Ríos	20	1,59	12	0,95	6	0,47
Santa Fe	158	4,87	129	3,95	73	2,22
Centro	**709**	**2,73**	**476**	**1,82**	**364**	**1,38**
La Rioja	63	18,46	54	15,51	31	8,72
Mendoza	172	9,94	214	12,24	124	7,02
San Juan	57	8,19	43	6,10	63	8,81
San Luis	11	2,51	7	1,57	5	1,09
Cuyo	**303**	**9,46**	**318**	**9,79**	**223**	**6,77**
Corrientes	15	1,48	9	0,88	12	1,16
Chaco	14	1,33	18	1,70	10	0,93
Formosa	41	7,59	18	3,29	7	1,26
Misiones	10	0,93	20	1,83	9	0,81
NEA	**80**	**2,17**	**65**	**1,74**	**38**	**1,01**
Catamarca	8	2,06	2	0,50	-	-
Jujuy	108	15,88	47	6,82	42	6,01
Salta	62	5,07	44	3,53	49	3,87
Santiago del Estero	149	17,21	82	9,38	40	4,53
Tucumán	199	13,49	82	5,49	71	4,70
NOA	**526**	**11,35**	**257**	**5,47**	**202**	**4,24**
Chubut	6	1,30	61	13,10	2	0,42
La Pampa	16	4,80	7	2,07	4	1,17
Neuquén	17	3,10	12	2,16	3	0,53
Río Negro	13	2,18	9	1,50	20	3,31
Santa Cruz	10	4,43	9	3,91	7	2,99
Tierra del Fuego	5	3,96	-	-	2	1,50
Sur	**67**	**2,92**	**98**	**4,22**	**38**	**1,62**
Total Argentina	**1.685**	**4,24**	**1.214**	**3,02**	**865**	**2,13**

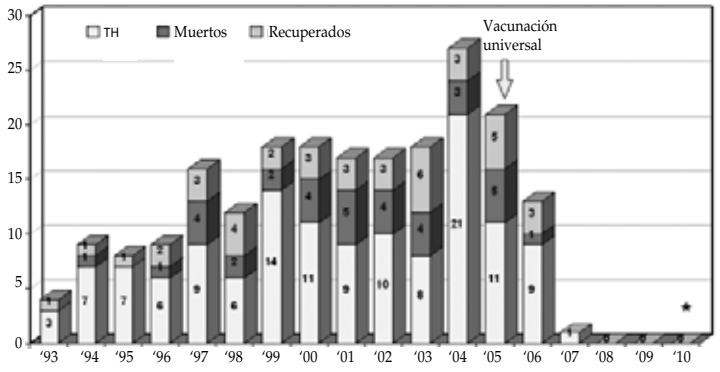
- Las tasas de incidencia de notificación en los 2 últimos años (2008-2009) se asemejan a las de Israel, a poco de haber introducido la vacuna en su calendario nacional, aun habiendo partido de tasas elevadas.
- No hay provincias que tengan tasas de más de 15 casos/100.000 habitantes en 2009, cuando en el año 2004, previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional en forma universal en la infancia, las tasas fueron mayores de 70/100.000 y en algunos casos mucho más elevadas.
- El noroeste argentino bajó 4 veces la cantidad de casos notificados entre 2007 y 2009.
- El sur argentino, partiendo de tasas de incidencia de notificación inferiores al noroeste, redujo a la mitad la cantidad de casos notificados entre 2007 y 2009.
- Las notificaciones pueden no tener la misma rigurosidad en todas las jurisdicciones. Depende también de poder realizar bloqueos desde el sector público (aumenta la notificación).
- Todavía se observan falencias en la notificación en algunos departamentos provinciales para poder medir el real impacto de la vacunación universal en nuestro país.
- La falla hepática fulminante por hepatitis A, se ha reducido significativamente, lo que representa una manera indirecta de medir el impacto de la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional en 2005.
- La tendencia en la notificación de casos de hepatitis A en los últimos 3 años es significativamente hacia el descenso, si bien aún ocurren brotes esporádicos en poblaciones no vacunadas.

Figura 1. Casos notificados y tasa de hepatitis A. Residentes de la Ciudad de Buenos Aires. Período 1994-2010



Fuente: Dpto. de Epidemiología Ministerio de Salud GCBA

Figura 2. Número de casos de falla hepática fulminante debido a hepatitis A antes y después de la vacunación universal en cuatro centros de trasplante hepático en la Argentina



G.Servio[1], J Trentadue[2], D. D'Agostino[3], C. Luque[4], J.Armoni[5], R. Debbag[5].
1. Unidad de Trasplante Hepático, Hospital "Prof. Dr. Juan P.Garrahan". 2. Unidad de Cuidados Intensivos, Fundación Favaloro. 3. Unidad de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires 4. Unidad de Transplante Hepático, Hospital Universitario Austral. 5. Sanofi Pasteur, Buenos Aires, Argentina.

2. Características de las vacunas

Agente inmunizante

Las vacunas antihepatitis A son vacunas a virus inactivados. Las vacunas disponibles en nuestro medio son:

- **Cepa viral HM 175**: la actividad antigénica es referida a un enzimoinmunoensayo (ELISA), siendo entonces expresada en Unidades ELISA (UE). La cepa viral crece en MRC-5, es inactivado luego con formalina y adsorbido en hidróxido de aluminio. Tiene 2-fenoxietanol como preservativo. Cada dosis pediátrica es una solución que contiene al menos 720 UE y la dosis para adultos 1.440 UE del antígeno VHA.
- **Cepa viral CR326**: el virus es purificado en sobrenadante de los cultivos en células MRC-5. La actividad está referida en unidades de radioinmunoensayo teniendo la dosis pediátrica 25 U, que contienen 400 ng de virus adsorbido en 300 µg de aluminio. No tiene ésta última preservativos.
- **Cepa viral GBM**: esta cepa ha sido aislada de pasajes en células de riñón humano y luego en chimpancé. La vacuna se produce en células diploides humanas MRC-5. El antígeno es inactivado con formalina y adsorbido con hidróxido de aluminio en dosis de 80 U y 160 U.
- **Cepa viral RG-SB**: consiste en una formación de esferas lipídicas (liposomas) que trasportan el virión de la hepatitis A y los antígenos potenciadotes del virus de la Influenza, es decir es una vacuna virosómica constituida por virus ensamblados en una estructura lipoproteica. La hemaglutinina del virus de la Influenza actúa como adyuvante. Contiene como mínimo 500 unidades RIA de antígeno de VHA.

Conservación: la vacuna se debe conservar entre 2º y 8º C en la parte central de la heladera. No debe congelarse ni exponerse a la luz.

Indicaciones

Considerando los países como la Argentina y Latinoamérica de mediana endemicidad con regiones de alta endemicidad, la indicación universal de la vacuna a partir del año de vida dependerá de la magnitud del problema, prioridades sanitarias del país, percepción de la gravedad del problema por el equipo de salud y la comunidad, costo-efectividad de la vacuna que incluye las acciones derivadas de la falta de vacunación (atención de pacientes con falla hepática aguda y trasplante), la factibilidad económica de destinar recursos públicos a la prevención y la fortaleza de los Programas Nacionales de Inmunizaciones. Argentina decidió incorporar la vacuna en forma universal en mayo de 2005.

La vacuna puede ser indicada a partir de los 12 meses de vida. En edades más tempranas pudiera ser interferida por los anticuerpos maternos de pasaje trasplacentario en madres inmunes a la enfermedad.

Los grupos de riesgo en un país o región de baja endemicidad (que corresponden a los países desarrollados) deben recibir la vacuna contra la hepatitis A en caso de:

a. Viajeros a áreas de alta o mediana endemicidad (ver profilaxis pre-exposición).
b. Pacientes con enfermedad hepática crónica. Estos pacientes corren el riesgo de desarrollar una hepatitis A con mayor morbilidad que en la población general. En la Ciudad de Buenos Aires, la aplicación de la vacuna para estos grupos, con determinación de serología previa está garantizada en forma gratuita por la Ley 629/01 reglamentada por el Decreto 2808/04 en enero de 2004.
c. Adictos.
d. Hombres homosexuales y bisexuales.
e. Riesgo ocupacional: personal médico (especialmente en áreas pediátricas y de laboratorio). En nuestro país se recomienda la vacunación con serología previa.
f. Personal que trabaja en jardines maternales y jardines de infantes.
g. Instituciones penitenciarias: empleados y residentes.
h. Trabajadores de la salud: como recomendación general está indicado en brotes como profilaxis post-exposición (esta situación no corresponde en un país como el nuestro donde la mayoría de la población adulta tiene anticuerpos contra la hepatitis A) En estos casos la indicación debe realizarse con criterio individual.
i. Personas que manipulan alimentos en instituciones tales como hospitales, centros de salud y educación. En los países de baja endemicidad para hepatitis A, los brotes de transmisión alimentaria se asocian a la contaminación de alimentos no cocidos por parte de un individuo que está cursando la enfermedad. La indicación de la vacuna en este tipo de personal dependerá de la naturaleza del alimento, las caracterís-

ticas demográficas, la duración promedio del empleo y del número de personas que manipulan los alimentos.

j. Personal de limpieza de servicios sanitarios de instituciones de salud y educación.
k. Trabajadores de sistemas cloacales.
l. Personas con enfermedades tales como hemofilia que reciben concentrados de factores tratados con solventes-detergentes.
m. Personas VIH positivas.
n. Huéspedes inmunocomprometidos en general.

Sin embargo, aún en los países desarrollados con baja endemicidad, tales como Estados Unidos, los resultados luego de la introducción de la vacuna en forma universal, han disminuido también las tasas de incidencia de notificación de la enfermedad de manera significativa.

Esquema. Vía y dosis.

La vacuna contra la hepatitis A puede administrarse a partir del año de vida (coincidente con el momento de la de ambulación), por lo que la aplicación de la misma corresponde en la región deltoidea por vía intramuscular.

- Cuando se utiliza la vacuna contra hepatitis A exclusivamente, el esquema es de dos dosis. La última aumenta levemente la eficacia, pero garantiza la inmunidad a largo plazo.
- Cuando se utiliza la vacuna contra la hepatitis A combinada con la vacuna contra hepatitis B en el mismo vial, las dosis a utilizar tanto en la presentación pediátrica como de adultos son tres.
- Cuando se interrumpe el esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes, no importando el tiempo transcurrido entre dosis.

Hay estudios que demuestran mayor costo-efectividad con un esquema de 2 dosis a nivel poblacional, comparado con 1 dosis o ninguna dosis, en un país con las características epidemiológicas de la Argentina en particular y de Latinoamérica en general.

Administración con otras vacunas: La vacuna contra la hepatitis A puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas, pero en sitio de inyección diferente. Está disponible una vacuna antihepatitis A combinada con antihepatitis B (presentación para uso pediátrico y para adultos).

Tabla 3. Dosis y esquemas de administración de vacuna combinada antihepatitis A y B

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

*Según laboratorio productor.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

La aplicación de la 1ª dosis de vacuna muestra una seroconversión de 88-93% a los 15 días y de 94-99% al mes. La inmunidad de la vacuna 30 días después de aplicada la 2ª dosis es del 100%. Las diferentes vacunas contra hepatitis A tienen similar inmunogenicidad.

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

La inmunoglobulina M puede ser detectada en los primeros 15 días de aplicación de la vacuna. No ha sido detectada más allá del mes de la aplicación de la misma.

Tabla 2. Vacunas hepatitis A disponibles

Vacuna	Edad	Dosis	Esquema
Cepa viral HM 175*	1-18 años	720 UE**	0-6 a 12 meses
	≥ 19 años	1440 UE	0-6 a 12 meses
Cepa viral CR326	1-17 años	25 U	0-6 a 18 meses
	≥ 18 años	50 U	0-6 a 18 meses
Cepa viral GBM	1-17 años	80 U	0-6 a 12 meses
	≥ 18 años	160 U	0-6 a 12 meses
Cepa viral RG-SB	≥ 1 año	500 RIA	0-6 a 12 meses

* Está disponible también en forma combinada con vacuna contra hepatitis B.
** Si por disponibilidad de dosis es necesario utilizar la forma de presentación de 720 UE en la población ≥ 19 años, el esquema consiste en 3 dosis con intervalo 0-1-6 a 12 meses.

La respuesta de la vacuna en los pacientes inmunocomprometidos incluidos los pacientes VIH puede ser subóptima.

La inmunogenicidad puede ser menor con la administración simultánea de gammaglobulina, pero esta situación parece no ser clínicamente relevante. En el caso de ser necesario la aplicación simultánea de vacuna + gammaglobulina, debe aplicarse la dosis mínima de esta última: 0,02 ml/kg de peso.

Utilidad de la realización de la serología pre-vacunación: En países de endemicidad intermedia o alta, la realización de serología prevacunación puede ser útil para evitar vacunaciones innecesarias; su indicación está en relación con la edad de la persona y el riesgo de exposición. En nuestro país, la serología prevacunación en adolescentes y adultos es recomendable. Si este procedimiento no puede realizarse, no debería ser una barrera para la vacunación.

No obstante en caso de haber padecido hepatitis A, la aplicación de la vacuna no provoca mayores eventos adversos en el individuo inmune a la misma.

Utilidad de la realización de la serología post-vacunación: Debido a la elevada inmunogenicidad de la vacuna en el huésped inmunocompetente, no es necesario realizar serología post-vacunación. En estudios de campo en Israel, se ha demostrado no encontrar ningún caso de hepatitis A en niños vacunados con 2 dosis de vacuna, luego de la introducción de la misma en el Calendario Nacional a partir de 1999. Se justifica la serología post-vacunación en el huésped inmunocomprometido, especialmente en aquellos con patología hepática y riesgo de exposición a la hepatitis A. En los casos de encontrarse ausencia de anticuerpos se recomienda la repetición del esquema de vacunación, preferentemente en momento de menor inmunosupresión. Recordar que los métodos habituales de determinación serológica pueden no ser útiles.

Revacunación: La inmunogenicidad con la aplicación de 2 dosis de vacuna persistiría más allá de 20 años, por lo que hasta el momento no está indicada la revacunación si recibió el esquema completo.

Eventos adversos

Como vacunas virales inactivadas, son vacunas con escasos eventos adversos generalmente leves y de corta duración.

- Locales: los eventos adversos locales incluyen dolor y/o tumefacción en el sitio de inyección que ocurren generalmente dentro de los 3 días de aplicada la vacuna. Estos son más frecuentes en adultos que en niños. En adultos, la induración en el sitio de inyección puede ocurrir en más del 50% de los casos.
- Generales: el efecto adverso más referido son las cefaleas (14%) y malestar general (7%) en adultos. En niños puede agregarse dificultades para la alimentación. También han sido referidos náuseas, vómitos y mareos con resolución en pocos días.

Contraindicaciones

Se contraindica la vacuna si existiera una reacción alérgica grave posterior a la dosis previa o a sus componentes (ej: aluminio, fenoxietanol).

Precauciones:

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.
- Embarazo. No hay datos de seguridad de la aplicación de la vacuna en el embarazo, pero al ser una vacuna inactivada el riesgo se considera bajo o nulo, si por razones epidemiológicas es importante evitar la enfermedad en este período.

Uso de la vacuna en situaciones de brote y manejo de contactos

La aparición de brotes se realiza por la transmisión por vía fecal-oral de esta infección a través de:

- Contacto de persona a persona.
- Por contaminación del agua.
- Por alimentos.

Es necesario tener en cuenta algunas definiciones:

Definición de casos

Caso sospechoso: caso que reúne la descripción clínica y epidemiológica.

Caso probable: caso sospechoso con transaminasas elevadas.

Caso confirmado: caso sospechoso confirmado por laboratorio específico (IgM anti -VHA) en pacientes agudos o convalecientes, o caso probable con nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio.

Caso secundario: es todo caso confirmado o probable de infección por virus de hepatitis A, que aparece entre los 15 y 50 días de la detección del caso primario o caso índice.

Definición de brote

Jardines maternales e infantes (menores de 5 años): la presencia de un caso confirmado.

Escuelas: dos casos confirmados o uno confirmado y otro probable sin nexo familiar. De acuerdo a esta definición, la aparición de dos o más hermanos o convivientes con infección por virus de hepatitis A, no define brote en esa escuela.

Comunidad: cuando se duplica la tasa de incidencia media en el área considerada.

Metodología para el manejo de brote

1. Definición de caso: (ver definiciones ya mencionadas)
2. Definición de brote: (de acuerdo a que los casos se presenten en jardines maternales, colegios o comunidades).
3. Búsqueda de nuevos casos:
   Búsqueda de casos que pasaron inadvertidos (no deben realizarse estudios de laboratorio en forma indiscriminada).
   Vigilancia en el hogar del enfermo a los fines de detectar nuevos casos. En un brote de fuente común, búsqueda de las personas expuestas al mismo riesgo.
4. Definición de contacto.
5. Aplicación de las medidas de control:

Generales:

Para el paciente:

Precauciones entéricas en las primeras dos semanas de la enfermedad. Estas precauciones deben considerar los siguientes aspectos:

- Adecuada higiene personal con lavado meticuloso de manos.
- Utilización de utensilios personales.
- Adecuado manejo de la eliminación de materia fecal.

Para el ambiente inmediato:

- Se recomienda el lavado intensivo con agua lavandina al 1% de locales sanitarios, vajilla, prendas, ropa interior, todo material o ambiente que pueda estar en contacto con materia fecal.

Para la comunidad:

- Educación sanitaria con relación a higiene personal, manipulación de alimentos y disposición final de excretas.
- Uso de agua segura, y sistemas adecuados de distribución y de eliminación de aguas servidas. Si no se dispone de agua potable clorar la misma con 2 gotas de lavandina por litro de agua.
- En la industria alimenticia se aconseja la identificación del personal susceptible (anti-VHA negativo) y vacunación a los susceptibles.

Medidas específicas.

a. Contactos personales íntimos de un caso confirmado:

- grupo conviviente (familiares y no familiares),
- contactos sexuales,
- usuarios de drogas.

Se recomienda el uso de gammaglobulina y/o vacuna para:

- Neonatos hijos de madres infectadas por el virus de hepatitis A. La transmisión perinatal es rara. Algunos expertos recomiendan administrar gammaglobulina al neonato de madre que haya adquirido la hepatitis A entre 2 semanas antes y 2 semanas después del momento del parto. La enfermedad grave en lactantes sanos es infrecuente. No debe suspenderse la lactancia materna.
- Menores de un año de vida.
- Embarazada.
- Contactos domiciliarios y sexuales no vacunados. Se recomienda el uso de vacuna o gammaglobulina en los contactos domiciliarios o sexuales sanos sin patología de base a partir de los 12 meses de edad; en éstos se prefiere en la actualidad el uso de vacuna sola, dado que la eficacia es similar a la utilización de la gammaglobulina, la misma tiene mayor accesibilidad desde su incorporación al Calendario y además la aplicación de la vacuna provee protección a largo plazo.
- Inmunocomprometidos en general, enfermedad hepática crónica, o todo aquel individuo con enfermedad de base donde que justifique la aplicación de la gammaglobulina en estos casos puede asociarse con la administración de la vacuna.

b. Contactos en Jardines maternales

- En Salas de niños menores de 1 año: se recomienda la aplicación de gammaglobuli-

na cuando se presenta uno o más casos de hepatitis A, a todos los niños del jardín que compartan el área de cambio de pañales o de preparación de biberones. (unidad epidemiológica).

- En salas de niños de 1 año o más: se recomienda el uso de vacuna solamente, dado que la eficacia es semejante a la gammaglobulina + vacuna cuando se aplica dentro de los 14 días de producido el contacto.

Inmunización pasiva:

El uso de la gammaglobulina debe ser prudente, recordar que una vez aplicada contraindica la utilización de vacunas a virus vivos por tres a cinco meses según la dosis administrada. Es por ello que se reserva fundamentalmente para niños menores de un año pacientes embarazadas, inmunocomprometidos, enfermedad hepática crónica o todo aquel individuo con enfermedad de base que justifique la aplicación de la gammaglobulina.Es muy importante recordar que cuando un niño recibió gammaglobulina, no se debe administrar vacunas con agentes vivos atenuados (sarampión-rubéola-parotiditis y varicela) por 3-5 meses de acuerdo a la dosis administrada y a la vacuna que corresponda. Habitualmente se señala un tiempo de 5 meses para la administración de la vacuna contra varicela. No interfiere con la vacuna antipoliomielítica oral ni contra la fiebre amarilla, a pesar de ser vacunas a virus vivos atenuados. No debe administrarse gammaglobulinas antes de las 2 semanas de la aplicación de la vacuna triple viral o 3 semanas de la aplicación de vacuna varicela. Si se requiriese la administración de gammaglobulina antes de las 2 semanas de haberse aplicado dichas vacunas debe revacunarse luego del período correspondiente (3 a 5 meses según la dosis utilizada).

El límite superior de edad para la administración de gammaglobulina será determinado por la autoridad sanitaria competente, de acuerdo a la situación epidemiológica del área y a los brotes previos.

En áreas donde ha habido una gran ocurrencia de casos de hepatitis A, no se aconseja el uso de gammaglobulina en forma rutinaria y en todos los grupos de edad, dado que gran parte de la población ya no es susceptible y tiene inmunidad natural.

El personal docente no debería recibir, dada estas consideraciones, gammaglobulina en forma rutinaria.

La gammaglobulina se administra por vía IM profunda. Posee una eficacia mayor del 85% para prevenir la infección sintomática.

La concentración máxima de anticuerpos séricos se logra 48-72 horas después de su administración.

Tabla 4. Inmunoprofilaxis post-exposición de la infección por hepatitis A

Tiempo desde la exposición	Edad del paciente	Profilaxis recomendada
≤ 14 días	< 1 año	Ig 0,02 a 0,06 ml/kg
	≥ 1 año	Vacuna anti VHA
> 14 días	< 1 año	Ninguna profilaxis
	≥ 1 año	Ninguna profilaxis*

* Se puede indicar vacuna anti-VHA en el paciente no vacunado previamente ya que lo protegerá para futuros episodios.

Los pacientes que, por su enfermedad de base (por ejemplo: enfermedad de Kawasaki), reciben gammaglobulina endovenosa a dosis altas, están protegidos para hepatitis A durante por lo menos 6 meses.

Los niños y los adultos con VHA deben ser excluidos de la institución hasta 1 semana después del comienzo de la enfermedad o hasta que se haya iniciado el programa de profilaxis, en los contactos.

Los receptores de gammaglobulina o vacuna pueden regresar al jardín maternal o jardín de infantes inmediatamente después de recibir las mismas.

Consideraciones particulares:

- Si hubiese nuevos ingresos de niños o personal durante las 6 semanas posteriores al último caso detectado, se administrará gammaglobulina o vacuna según corresponda.
- La protección de la gammaglobulina se extiende por 5 meses. Si hubiera una nueva exposición al virus de hepatitis A pasado dicho lapso y la persona no hubiera sido vacunada, debe recibir nuevamente gammaglobulina o vacuna según edad y condición de base.
- En el caso de los docentes y personal de la institución, la utilización de gammaglobulina o vacuna (según condición de base) es controvertida, debido a la alta prevalencia de anticuerpos para hepatitis A en la población

adulta en la Argentina. En condiciones ideales sería recomendable que el personal de estas instituciones conociera su estado inmunitario.

Inmunización activa: se puede indicar a partir del año de edad. La aplicación de vacuna para situaciones de brote considera 1 sola dosis. La dosis de refuerzo, con criterio individual garantiza la inmunidad del individuo a largo plazo.

c. Contactos en Escuelas

Se debe valorar la situación epidemiológica local:

- Si se producen casos probables y/o confirmados con diferencias en el inicio de los síntomas entre uno y otro caso, mayor a 50 días, se extremarán los cuidados de higiene personal y ambiental. No se debe utilizar gammaglobulina ni vacuna.
- Si ocurren dos o más casos de alumnos o personal de un mismo grupo familiar que concurren a la misma escuela, sólo se vacunará al grupo familiar.
- Si ocurren dos o más casos en niños o personal no familiares que concurren a la misma escuela (dentro del mismo período de incubación), o si se detectara la propagación de la enfermedad por la ocurrencia de uno o más casos secundarios, se evaluará si concurren al mismo turno o al mismo grado; en esos casos se vacunará todo el turno o sólo el grado respectivamente.
- Cuando ocurren 2 o más casos en niños o personal de diferentes turnos se deberá vacunar a toda la institución.

Vacunación en instituciones educativas: en la última década se ha afianzado la posibilidad de utilizar vacuna para atenuar un brote de hepatitis A, cuando éste no haya tomado dimensiones alarmantes. La utilización de vacuna en el ámbito de los Jardines de Infantes, colegios, institutos de menores, responde a la posibilidad de cortar un brote en una institución.

Se debe complementar con medidas básicas de higiene respecto a la provisión de agua, preparación de alimentos y adecuada eliminación de excretas que conllevan a extremar las medidas antes de considerar la aplicación de la vacuna en forma indiscriminada.

d. Contactos en instituciones cerradas y hospitales

Cuando ocurre un brote en una institución cerrada se recomienda a los contactos gammaglobulina y/o vacuna según corresponda por edad o condición de base y características del brote. En las instituciones hospitalarias se debe enfatizar las medidas generales de control cuando hay pacientes con hepatitis.

Introducción de la vacuna contra la hepatitis A en el Calendario Nacional en 2005

En Argentina, el Ministerio de Salud decidió en 2005, la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional en el mes de junio con 1 dosis a los 12 meses de vida. Cinco años después se impone evaluar algunas preguntas que deben tener su respuesta.

Para esto se diseñaron dos estudios en ejecución:

1. Evaluación de la seroprevalencia de anticuerpos anti VHA en niños luego de la implementación de la vacunación universal, cuyo objetivo general es: evaluar el impacto luego de 4 años, de la introducción de una dosis de vacuna hepatitis A en el calendario nacional de inmunizaciones en Argentina.

   Los objetivos específicos por otra parte son:
   - Estimar la seroprevalencia de anticuerpos anti-VHA en niños que recibieron 1 dosis de vacuna VHA al año de edad, y que tengan por lo menos 4 años de vacunados.
   - Analizar la tendencia de la notificación de hepatitis A, hepatitis fulminante y transplante hepático en Argentina antes y después de la introducción de la vacuna VHA en el calendario nacional de inmunizaciones.

2. Evaluación de la circulación del virus VHA en Argentina.

   El objetivo general es evaluar la circulación del virus hepatitis A en Argentina y su objetivo específico es estimar la prevalencia de anticuerpos anti-VHA en niños de 12 meses, no vacunados con vacuna hepatitis A.

Estos dos estudios nos permitirán tener acceso a datos que puedan establecer diferentes políticas de vacunación con la vacuna de hepatitis A y, eventualmente, modificar el momento de introducción de una posible 2ª dosis en el Calendario Nacional.

La Sociedad Argentina de Pediatría presentó al Ministerio de Salud en su oportunidad el documento sobre la inclusión en el Calendario Nacional la vacuna contra hepatitis A en dos dosis:

- Vacuna a los 12 meses de vida (1ª dosis) como ocurre en la actualidad.
- Refuerzo a los 18 meses de vida, coincidente con la aplicación de otras vacunas del Calendario Nacional.

Conclusiones:

- La hepatitis A es una enfermedad que potencialmente puede ser erradicada, por lo que se debe favorece la mejor opción disponible hasta el momento para llegar a ese punto. En la experiencia de introducción de vacunas en los países a lo largo del tiempo, se puede evaluar si lo realizado fue suficiente o se necesitarán dosis adicionales.
- La evidencia internacional de 2 dosis en Calendario disminuyó drásticamente la ocurrencia de brote de enfermedad. Para situaciones de brote la evidencia de 1 dosis es suficiente. La experiencia de Córdoba al respecto avala esta postura. Quedan pendiente los resultados de los estudios en marcha.
- La efectividad de esta vacuna permite que los costos en su implementación se vean ampliamente disminuidos al calcular las ventajas reales de la disminución de la carga de enfermedad.
- La disminución de los casos de hepatitis fulminante que han llegado a requerir transplante hepático son elocuentes, luego de la introducción de la vacuna en forma universal.

Dado el éxito del programa de una sola dosis en el país es altamente deseable que los estudios de seroprevalencia en marcha al igual que la vigilancia epidemiológica intensificada de los casos permita sostener esta estrategia de vacunación o bien modificarla si la evidencia lo considera necesario. En ese caso, si se debiera utilizar una segunda dosis, habría que evaluar el mejor momento para administrarla.

La inversión en salud está ampliamente justificada cuando los estudios existentes muestran que una intervención en salud es altamente costo/efectiva. La disminución de costos en relación a sus potenciales beneficios permite utilizar los recursos remanentes para otras intervenciones en salud. Las vacunas, en este aspecto, están consideradas una de las intervenciones más costo/efectivas en salud en los últimos 50 años en el planeta.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. En: Pickering LK, ed. 2009 Redbook: Enfermedades infecciosas en Pediatría 28th ed. Elk Grove Village, Il: American Academy of Pediatrics; 2009.Págs.329-337.
2. André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. Exp Rev Vaccines 2002;1(1):9-23.
3. Beck B R, Hatz C, Bronnimann R, Herzog C. Successful booster antibody response up to 54 months after single primary vaccination with virosome-formulated, aluminum-free hepatitis A vaccine. Clin Infect Dis 2003;37(9):e126-8. Epub 2003 Sep 30.
4. Bell BP, Negus S, Fiore AE, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. Pediatr Infect Dis J 2007;26:116-22.5. Belmaker I, Dukhan L, Yosef Y, et al. Elimination of hepatitis A infection outbreaks in day care and school settings in southern Israel after introduction of the national universal toddler hepatitis A immunization program. Pediatr Infect Dis J 2007;26:36-40.
6. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, López S, Cernadas C, Álvarez F. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. Arch Dis Child 2008;93:48-51.
7. D´Argenio PD, Adamo B, Cirrincione R, Gallo G. The role of vaccine in controlling hepatitis A epidemics. Vaccine 2003;21(19-20): 2246-9.
8. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. Pediatr Infect Dis J 2000;19(11):1045-52.
9. Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of Hepatitis A in Israel Following Universal Immunization of Toddlers. JAMA 2005;294:202-210.
10. Dayan GH, Orellana LC, Forlenza R, Ellis A, Chaui J, Kaplan S, et al. La cobertura de la vacunación en niños de 13 a 59 meses de edad en Buenos Aires, Argentina, en 2002. Rev Panam Salud Publica 2004;16(3):158-167.
11. Ellis A, Rüttiman R, Jacobs J, et al. Cost-Effectiveness of Childhood Hepatitis A Vaccination in Argentina. Is a Second Dose Warranted? Pan Am J Publ Health 2007;21(6):345-56.
12. Fiore AE, Feinstone SM, Bell BP, en Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed, Saunders Elsevier, Inc. 2008.
13. Galoppo C, Ciocca M, González T, Ramonet M, Cañero Velasco M, Afazani A, et al. Autoimmune hepatitis: multicentre data at diagnosis in 245 children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(Suppl 1):S17.
14. González Aguilar P, de Wouters L, Ishida S, Martorano A, Ruttiman R. Protección contra la hepatitis A en la adolescencia: asociación de seroprevalencia y antecedentes clínico-epidemiológicos. Arch Arg Ped 2003;101:85-92.

15. Guerra FA, Gress J, Werzberger A, et al. Safety, tolerability and immunogenecity of VAQTA given concomitantly with other pediatric vaccines in healthy 12 month-old children. Pediatr Infect Dis J 2006;25:912-9.
16. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by inactivated vaccine. JAMA 1994;271(17):1328-34.
17. Irwin DJ, Millership S. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. Commun Dis Public Health 1999;2:184-7.
18. Iwarson S, Lindh M, Widerström L. Excellent booster response 4-6 y after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. Scand J Infect Dis 2002;34:110-11.
19. Lagos R, Muñoz A, Dumas R, et al. Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during the first year of life in presence of maternal antibodies. Vaccine 2003;21:3730-3.
20. Libro Azul de Infectología Pediátrica, 3º Ed. Sociedad Argentina de Pediatría; 2007.Págs.435-448.
21. Magariños M, Kaplan S, Farkouh M, et al. Programa de Inmunizaciones de la Ciudad de Buenos Aires. Hepatitis A: Intervención en acciones de bloqueo por brote. Años 2003-2004. 5º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría-Mendoza 2005. Poster.
22. Notice to readers: National Hepatitis Awareness Month and World Hepatitis Day. MMWR 2009;58(18):503.
23. Oviedo M, Muñoz P, Domínguez A, et al. Evaluation of mass vaccination programmes: the experience of Hepatitis A in Catalonia. Rev Esp Salud Pública 2009;83:697-709.
24. Ramonet MD, Gómez S, Morise S, Caglio P, and Alvarez E. Acute hepatitis A virus (VHA). Association with fulminant hepatic failure (FHF) and autoimmune hepatitis (AIH) in pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(Suppl 2):S116.
25. Ramonet M, Ciocca M. Situación de la infección por el virus de la hepatitis A en Argentina: antes y después de la implementación de la vacunación. Gastroenterologia Endoscopia Digestiva 2007;26:207-212.
26. Speranza AM, Fernández C, Debbag R, Bes D, Sarkis C, Torroija M, Ciocca M, Imventarza O. Fallo hepático fulminante por hepatitis A: evolución y costos. Medicina Infantil 2003;X:208-12.
27. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. Vaccine 2000;18:S57-60.
28. Van Damme P, Leroux-Roels G, Diaz-Mitoma F, et al. Long term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. J Med Virol 2001;65:6-13.
29. Van Herck K, Beutels P, Van Damme P, et al. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. J Med Virol 2000;60:1-7.
30. Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: Follow up and estimates of long term persistence. J Med Virol 2001;63:1-7.
31. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of Hepatitis A in the United States in the Era of Vaccination. JAMA 2005;294:194-201.
32. Zahdi MR, Maluf EM. Hepatitis A: the costs and benefits of the disease prevention by vaccine, Paraná, Brazil. Brez J Infect Dis 2009;13:257-261.0
33. MMWR Update: Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2007;56(41):1080-1084.

7. Vacuna varicela

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

Actualmente la varicela es la infección exantemática más frecuente de la infancia, la mayoría de los casos ocurren en las primeras décadas de la vida y sólo 10% de los adultos jóvenes son susceptibles; en climas tropicales, el porcentaje de susceptibles puede ser mayor.

B. Magnitud del problema

Antes de la implementación de la vacuna, en EE.UU. se producían alrededor de 4.000.000 de casos por año, 10.000 hospitalizaciones y 100 muertes. Los cuadros con mayores complicaciones se observaban en niños menores de 1año y en población adulta mayor de 15 años. La mortalidad global es de 0,75 casos/100.000 niños, pero si tenemos en cuenta la edad en el grupo pediátrico es de 6,23/100.000, en cambio en adultos es de 25,2/100.000.

Desde la implementación de la vacuna en EE.UU. en el año 1995, fueron cambiando las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad, declinando la morbimortalidad atribuible a varicela, sin cambios en la epidemiología del Herpes zoster.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

El virus varicela zoster (VVZ) pertenece a la familia de los Herpesviridae, subfamilia *Alphaherpevirinae*, género *Varicellovirus.*

Desde el punto de vista morfológico es un herpesvirus típico, ADN de 150-200 nm de diámetro, formado por una cápside que produce proteínas estructurales, las glucoproteínas. Estas glucoproteínas cumplen un papel importante en la invasión e infección de las células del huésped, y su reconocimiento por el sistema inmunitario conduce a la inmunidad humoral y a la inmunidad celular frente al VVZ. No se conocen variaciones antigénicas del virus, aunque se han demostrado pequeñas diferencias entre cepas.

Es una enfermedad infecciosa provocada por el virus varicela zoster, de transmisión respiratoria y de alta contagiosidad. El VVZ es de distribución universal, produciendo epidemias más marcadas en climas templados. Los brotes son más frecuentes fin del invierno e inicio de la primavera. El único reservorio natural es el hombre.

Se la ha considerado por años como una enfermedad benigna pero, actualmente, hay un claro concepto acerca de sus complicaciones especialmente en algunas etapas de la vida y en pacientes con enfermedades de base. La transmisión se realiza desde 48 horas antes de la aparición del exantema y hasta que las lesiones se encuentren en período de costras (4 a 7 días desde el comienzo del exantema). El contagio es por contacto directo de persona a persona por inhalación de secreciones infectadas del tracto respiratorio o por contacto con secreciones del fluido vesicular. El virus ingresa a través de la vía respiratoria superior o la mucosa conjuntival.

La tasa de ataque secundario oscila entre 80 y 90%. En este grupo de pacientes se ha observado que el número de lesiones es un 50% mayor que en el caso índice, como así también la presencia de un mayor compromiso del estado general.

En una gran proporción de los casos su curso es benigno; sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos tiene una mayor morbimortalidad, presentando alrededor del 40% de los casos complicaciones, siendo las más frecuentes la neumonía y encefalitis. La morbimortalidad también es mayor en personas que reciben medicación esteroide y en poblaciones de mayor riesgo de complicaciones como recién nacidos, mayores de 12 años, embarazadas, y adultos susceptibles.

Se define "contacto" como aquella persona que ha estado por lo menos una hora en contacto con el caso índice en un ambiente cerrado.

Cuando en la evolución clínica de la enfermedad, el paciente se encuentra en período costroso ya no es contagioso.

El período de incubación es de 14 a 16 días después de la exposición del exantema vesicular, pero en más de 90% de los casos es de aproximadamente 10 días pudiendo llegar a 21 días; en pacientes que han recibido inmunización pasiva con gammaglobulina se puede prolongar hasta 28 días.

En el caso de la varicela congénita debemos tener en cuenta que la varicela tiene una incidencia de 1-5/10.000 gestaciones aproximadamente dependiendo de la epidemiología del área. Tras la infección materna en una mujer susceptible, el riesgo de infección fetal es de 25% y cerca del 2% de los fetos infectados durante las primeras 20 semanas de gestación sufrirán malformaciones congénitas.

Riesgos de la infección materna

- Si la infección materna se produce en las primeras 20 semanas de gestación y la madre es susceptible, el riesgo de aparición de varicela congénita es de alrededor del 2%.
- Si la infección materna se produce 5 a 21 días antes del parto, la infección neonatal aparece en los primeros cuatro días de vida, y su pronóstico es favorable debido al paso de IgG antivaricela materna de la madre al feto.
- Si la infección materna se produce 5 días antes del parto y hasta dos días después del parto se produce la varicela neonatal. El intervalo entre el comienzo de la erupción vesiculosa materna y el comienzo de la erupción neonatal es de aproximadamente de 9 a 15 días. El cuadro clínico es grave con letalidad de hasta el 30%. El período de incubación en los neonatos es más corto que en los niños más grandes (9-15 días vs. 14-21 días) tras la infección intrauterina debido a la gran cantidad de virus que atraviesan la placenta, provocando viremia fetal sin tener que replicar primero en nasofaringe como ocurre con la varicela posnatal. Los neonatos con infección postnatal adquirida por vía respiratoria no corren mayor riesgo que los lactantes o niños mayores. Los prematuros están más expuestos ya que la IgG materna atraviesa la placenta a finales del tercer trimestre por lo que muchos prematuros carecen de IgG protectora.

Se presenta como un cuadro febril que precede a la erupción en 24 a 48 hs horas, el individuo puede referir dolor abdominal leve. Posteriormente comienza el cuadro de erupción de rápida evolución que pasa de mácula a pápula luego vesícula, pústula para finalizar en costra. La forma de presentación es generalmente céfalo caudal comenzando en la cabeza. Lo característico de la erupción es su polimorfismo regional (en una misma área se pueden observar máculas, pápulas, vesículas y costras). El paciente refiere prurito que puede ser leve a moderado. La erupción es centrípeta y evoluciona en forma de brotes. En los adolescentes y adultos jóvenes la sintomatología es más intensa con fiebre más elevada, mayor compromiso del estado general, erupción más marcada y deshidratación. El riesgo de internación es nueve veces más frecuente que en los niños como así también el riesgo de encefalitis, que es siete veces más alto. Los casos fatales son veinticinco veces más probables en adoles-

centes y adultos que en niños. En la mayoría de los casos la enfermedad cursa sin complicaciones. Cuando se presentan, las más frecuentes están relacionadas a sobreinfección bacteriana. Focos posibles: celulitis, impétigo, adenitis, neumonía. Los gérmenes generalmente involucrados son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. El tratamiento es médico y en algunas oportunidades quirúrgico.

Otras complicaciones menos frecuentes son: compromiso del sistema nervioso central tales como: ataxia 1 cada 4.000 casos (tiene buen pronóstico y no requiere tratamiento) y encefalitis 1,7 cada 100.000 casos con una mortalidad que oscila entre 5 al 20% y dejará secuelas en el 15% de los casos, meningitis aséptica, síndrome de Guillain Barre, mielitis transversa, estas últimas menos frecuentes. Se han descrito también: hemorragias, púrpura, Síndrome de Reyé, artritis, miopericarditis y glomerulonefritis.

El síndrome de varicela congénita adquirida en las primeras 20 semanas de gestación se caracteriza por una o más de las siguientes manifestaciones: cicatrices coincidentes con los dermatomas, hipoplasia y paresia unilaterales de las extremidades, dedos rudimentarios, microcefalia, atrofia cortical y cerebelosa, retraso psicomotor, convulsiones, corioretinitis, cataratas, nistagmus y microftalmía.

La varicela neonatal, que aparece después de que la embarazada padece varicela los últimos 5 días del embarazo o 48 hs después del parto, aparece entre los 5 y 10 días, se manifiesta con lesiones en piel, neumonitis, hepatitis y encefalitis.

La letalidad es del 30%. Los neonatos con varicela congénita o posnatal tienen mayor incidencia de herpes zoster en los primeros diez años de vida.

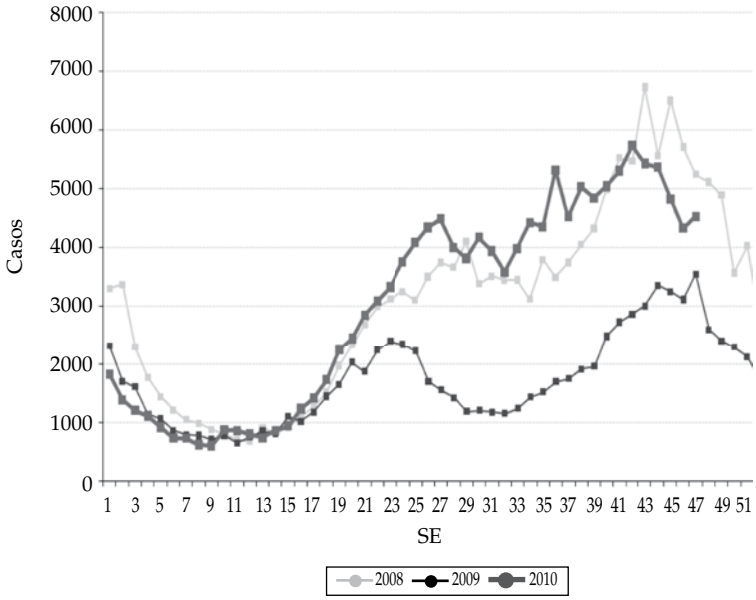
D. Situación epidemiológica en Argentina

En Argentina, al no ser una enfermedad de denuncia obligatoria, las estadísticas son menos confiables, se estima que ocurren alrededor de 350.000 a 400.000 casos anuales, con mayor incidencia en la población de niños que asisten a jardines maternales y escuelas de doble escolaridad, registrándose 15 a 20 fallecimientos por año.

La hospitalización indica tasas de 1 a 2 casos cada 1.000 enfermos en niños y 14 a 18 casos por cada 1.000 enfermos en adultos y una letalidad 1/100.000.

El Hospital de Niños "Sor Maria Ludovica de la Plata" asistió en un período de 9 años 932 niños ambulatorios y 1.396 internados. El Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, registró desde el año 1993 al 2003, 172 pacientes internados en la unidad de Infectología y menos del tercio tenía una enfermedad de base subyacente.

Figura 1. Casos de varicela por semana epidemiológica. Total país. Años 2008 a 2010



Boletin semanal Vigilancia 31/12/2010.
Epidemiologia. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación.

El Hospital de Niños Víctor J. Vilela de Rosario informa que desde julio 2003 a agosto 2004, hubo 99 internaciones por varicela de las cuales solo el 20% tenía patología de base y el 66% presentó complicaciones cutáneas. El hospital E. Notti de Mendoza, evaluó en aproximadamente 6 años (del 1/01/02 al 31/08/08) 3805 casos de varicela, de los cuales 275 (7,2%) casos requirieron internación por complicaciones. El Hospital Juan Pablo II de Corrientes registró en el año 2007, 501 casos de varicela con 25 internaciones (5%). Si bien estas cifras de pacientes hospitalizados no revelan la incidencia real de la varicela en nuestro medio, muestran una enfermedad con alta incidencia, de elevada contagiosidad, no condicionada por factores sociales o ambientales.

El único país de Latinoamérica que ha incorporado la vacuna varicela a su Calendario nacional ha sido Uruguay, con un esquema de dosis única al año de edad y con altas coberturas de vacunación. La vacuna ha demostrado alta efectividad disminuyendo los casos en todos los grupos de edad y no evidenciándose hasta el momento la aparición de casos en adultos jóvenes.

Costo-efectividad

Diferentes trabajos de costo-beneficio se han realizado en EEUU, 1994 Lieu y col. y Huse y col.; en 1996 en Alemania Beutels y col., aunque los resultados e índices costo-beneficio difieren, cada uno de los análisis concluye que cuando se tienen en cuenta costos directos e indirectos, un programa de rutinaria vacunación para la varicela en niños sanos es costo efectivo.

2. Características de la vacuna

Agente inmunizante

La primera vacuna de virus vivos atenuados para prevenir varicela (cepa OKA) fue desarrollada por Takahashi, en Japón, en 1974.

La cepa OKA deriva del virus salvaje aislado en fibroblastos embrionarios del pulmón humano (células HuEF) a partir de secreciones de las vesículas de un niño japonés de 3 años de edad apellidado Oka que padecía una varicela típica.

Para atenuar el virus, Takahashi realizó más de 11 pases en células HuEF a 34° C, en fibroblastos embrionarios de cobayo y en células diploides humanas, para adaptarlo a estas células para la preparación de la vacuna. Una vez lavados los cultivos celulares y obtenida una solución libre de células, los títulos de unidades formadores de placa (UFP) oscilan, entre 1.500 a 5.000.

El virus vaccinal obtenido presenta menor nivel de patogenicidad en los niños, menor transmisibilidad, menor propensión a producir herpes zoster y contiene menor cantidad de glucoproteínas que el virus salvaje. Además, a diferencia del virus salvaje, es ligeramente sensible a la temperatura de 39º C. Puede diferenciarse del virus salvaje mediante la amplificación por PCR de un fragmento adecuado del ADN y mediante la comparación de los patrones de migración de los fragmentos ADN escindidos con restricción por endonucleasas.

En general, todos los tipos de vacuna contienen sucrosa y sales buffer que varían según sus

Tabla 1. Análisis costo-beneficio de la vacuna

	Lieu et al., 1994	*Huse et al., 1994*	*Beutels et al., 1996*
Población blanco	**Todos los niños de Estados Unidos menores de 6 años**	**Cohorte hipotética de 100 000 niños en Estados Unidos; 15 meses**	**Todos los niños en Alemania; 12-18 meses**
Directos costos médicos (ahorro)*	8 millones	3,13 millones	4,5 millones
Indirectos costos sociales (ahorro)**	(392 millones)	(9,78 millones)	(96,5 millones)
Anual costo neto (ahorro)	(384 millones)	(6,65 millones)	(92 millones)
Costos (ahorro) por vacuna	(U$ 96)	(U$ 66)	(U$ 164)
Índice total costo-beneficio	5,40	1,38	4,60

* Ahorros entre paréntesis.
** Costo de la vacuna y administración menos el costo de la varicela prevenida.

productores. Las variaciones entre los distintos tipos de vacunas son mínimas y se basan en:

- Dosis: oscila entre 1.000 y 3.500 UFP (unidades formadoras de placas).
- Antibióticos: según la procedencia, contienen sulfato de neomicina (GSK) o kanamicina (Biken).

Las vacunas de origen europeo permiten una conservación entre 2 a 8º 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.

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

Inmunidad y eficacia clínica

La tasa de seroconversión es > 95% luego de una dosis de vacuna en niños de 1 a 12 años, y en los 13 años es de 78% después de la primer dosis y de 99% luego de la segunda dosis aplicada 4 a 8 semanas después de la primera.

En niños de alto riesgo, la seroprotección es del 80% después de la primera dosis, superando el 90% cuando se administra la 2ª en un intervalo comprendido entre 1 a 3 meses. La eficacia clínica es del 70-90% para las formas leves y del 100% para las formas graves

La duración de la inmunidad en trabajos realizados en EE.UU. es de más de 11 años y otros realizados en Japón demuestran más de 20 años. Estos trabajos fueron y son realizados mientras circula el virus salvaje, pero en general como ocurre con otras vacunas (sarampión, rubéola) sugieren que la inmunidad sería de por vida, la 2ª dosis sugerida no es para estimular la inmunidad, sino para lograr respuesta en las personas que no lo hicieron con la 1ª dosis, es decir cubrir la falla primaria.

La eficacia de 2 dosis de vacuna contra la varicela en los primeros 2,5 años después de la recomendación de una segunda dosis de rutina para los niños es excelente. Las probabilidades de desarrollar varicela es 95% más bajo para los niños que recibieron dos dosis en comparación con los que recibieron una dosis de vacuna varicela. Pero debe haber un seguimiento continuo de la eficacia de dos dosis para asegurar que su alto grado de eficacia se mantenga.

Indicaciones y esquema

- Todos los niños a partir del año de edad, adolescentes y adultos sanos susceptibles.
- Personas sanas susceptibles, con alto riesgo de exposición o transmisión: trabajadores de salud, familiares de inmunocomprometidos, personal de jardines maternales, jardines de infantes, colegios e instituciones, mujeres en edad fértil (evitar el embarazo por 1 mes después de la vacunación).
- En aquellos sin historia previa de varicela, es conveniente efectuar serología y vacunar a los seronegativos, si bien la vacunación directa no aumenta los eventos adversos (costo-beneficio). El 70-90% de los adultos con antecedente negativo de varicela por interrogatorio, tiene serología positiva.
- Vacunación post exposición y control de brotes: la vacuna de la varicela es efectiva en aproximadamente el 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 5º día de la exposición al caso de varicela. Si la profilaxis post exposición con la vacuna no resultó y el contacto padece la enfermedad, éste no tiene mayor riesgo de eventos adversos por la vacuna. El uso de la vacuna para control de brotes, no sólo evita o modifica la gravedad de la varicela, sino que también acorta el período de brote.

Esquemas, vía y dosis

Esquema recomendado:

Niños de 12 meses a 12 años: se deben aplicar dos dosis, 0,5 ml administrada en forma subcutánea. La 1ª dosis se aplicará entre los 12 y 15 meses de vida y la 2ª dosis entre los 4 y 6 años al ingreso escolar.

La 2ª dosis puede ser aplicada más tempranamente pero separada por lo menos por 3 meses de la 1ª dosis, este intervalo se basa en estudios de evaluación. Si se aplicará la 2ª dosis inadvertidamente entre los 28 días y los 3 meses no debe repetirse la misma nuevamente.

Personas >13 años: se aplicarán 2 dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las mismas. En este grupo se debe considerar la necesidad de un test serológico previo para probar susceptibilidad.

Pacientes inmunocomprometidos (que reúnan las condiciones para recibirla, ver indicaciones en Uso de vacuna en pacientes en situación especiales): se aplicarán 2 dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 3 meses entre las mismas. La vía es subcutánea y se aplica en la parte superior del brazo.

La Academia Americana de Pediatría y la ACIP aprobaron la aplicación de 2 dosis de vacuna varicela en el año 2006 en EE.UU.

Esto se sustenta en que continúan produciéndose casos nuevos de varicela en niños vacunados, que generalmente son leves, pero pueden transmitirse en jardines maternales o guarderías produciendo brotes.

Para personas que no recibieron ninguna dosis previa entre los 7 a 18 años: administrar 2 dosis de varicela a personas menores de 13 años con por lo menos 3 meses de diferencia y administrar 2 dosis de varicela a los mayores de 13 años con por lo menos 1 mes de diferencia.

Eventos adversos

En un estudio se comparó la seguridad de 1 dosis de vacuna vs. 2 dosis separadas por 3 meses, en aproximadamente 2000 sujetos sanos entre 12 meses a 12 años y fueron seguidos 42 días después de la vacunación. El 2º régimen fue bien tolerado.

- El dolor secundario al sitio de inyección fue ligeramente superior después de la 2ª dosis (25% vs. 21,7%).
- Incidencia de síntomas sistémicos fueron menores después de la 2ª dosis.
- Incidencia de fiebre (desde los 7 a 21 días fue 7% después de la 1ª dosis y 4% después de la 2ª (p= 0,009).
- El eritema variceliforme fue de 3% después de la 1ª dosis y del 1% después de la 2ª (p= 0,008), con pico de ocurrencia 8 a 21 días después de la vacunación.

En personas con inmunidad normal los eventos adversos son inusuales y ocurren entre 5 y 30%.

Locales

- Eritema, tumefacción y dolor en el 10 a 20% de los niños y 20 a 30% de los adultos.
- Vesículas: se presentan en número de 1 a 5, en la primera semana, en menos del 2% de los vacunados.

Generales

- Eritema variceliforme con pocas lesiones (2 a 15 vesículas), se desarrolla en las 3 a 4 semanas siguientes a la vacunación. La frecuencia es 4% en niños y de 8% en adultos.
- El virus vaccinal puede ser aislado de las lesiones que aparecen en algunos vacunados, pero su riesgo de transmisión es extremadamente raro.

En pacientes inmunocomprometidos:

Generales:

- Eritema variceliforme en el 20 a 40% de los vacunados (el virus vacunal puede ser aislado de las lesiones). No se observó diseminación visceral.
- Fiebre en el 5-10% de los vacunados.

Los pacientes que reciben la 1ª dosis de cuádruple viral SPRV (por el momento no disponible en nuestro país) tienen mayor riesgo de padecer el rash que la vacuna monovalente 5 a 21 días luego de la inmunización, también los niños de 12 a 23 meses tienen un riesgo relativo 2,3 mayor de padecer convulsiones febriles entre los días 5 a 12 postinmunización. Con la 2ª dosis de SPRV no se observaron estas diferencias.

No se ha podido establecer con datos suficientes la asociación de vacuna varicela y eventos adversos tales como Guillain-Barré, encefalitis, ataxia, anafilaxia, eritema polimorfo, Steven Johnson, neumonía, convulsiones y muerte.

Vacuna varicela y herpes zoster

La tasa de incidencia de herpes zoster posvacuna es de 2,6/100.000 dosis aplicadas y aparece luego de 25 a 722 días (la incidencia de herpeszoster post-infección natural de varicela en personas sanas menores de 20 años es 68/100.000 personas/años, y para todas las edades, la tasa global es 215/100.000/personas/año.

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 VIH con alteraciones inmunológicas graves.
- Altas dosis de corticoideoterapia (dosis 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de 15 días).
- Embarazo o posibilidad de embarazo dentro del mes.
- Dentro de los 3 meses posteriores a radioterapia y/o quimioterapia.

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre (ej. TBC activa no tratada): postergar la vacunación.

- Reciente administración de sangre y hemoderivados que contienen anticuerpos: postergar la vacunación como mínimo 5 meses y hasta 11 meses de acuerdo al inmunobiológico administrado) por riesgo de fallo vacunal, debido a la interferencia de anticuerpos adquiridos pasivamente).
- Tratamiento con salicilatos: evitar el uso por 6 semanas.
- Tratamiento antiviral contra el virus herpes (ej. aciclovir o valacyclovir) puede reducir la eficacia de la vacuna antivaricela. Estas drogas deben ser discontinuadas 24 hs antes de la administración de la vacuna antivaricela, y hasta 21 días después de recibir la vacuna.

Falsas contraindicaciones

- Embarazo de la madre del vacunado o de otro conviviente cercano.
- Mujeres en edad fértil.
- Convivientes inmunocomprometidos.
- Infección VIH asintomática o sintomática con recuento de CD4+T >15% (específicamente CDC clase N1, N2, A1, A2, B1, o B2) y los adolescentes y adultos con recuentos de CD4+T linfocitos >200 cells/µL, en estas circunstancias la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura y debe ser considerada.
- Inmunodeficiencia humoral (ej. agammaglobulinemia).

Manejo de contactos

Si ocurre una exposición inadvertida al virus varicela zoster en un área de riesgo se debe tener en cuenta:

- La probabilidad de que la persona expuesta sea susceptible.
- La probabilidad de que esta exposición sea significativa y provoque infección.
- La probabilidad que esa infección dada las características del paciente sea de riesgo es decir puede presentar una varicela con complicaciones.

Para prevenir o modificar la enfermedad en los contactos susceptibles se puede utilizar:

a. Gammaglobulina específica endovenosa

Se ha establecido el uso de gammaglobulina específica post exposición en pacientes con alto riesgo de padecer complicaciones con la varicela:

- Inmunodeficiencia secundaria con afectación celular.
- Cáncer.
- Transplante de órganos.
- Infección por VIH.
- Tratamiento con quimioterapia, corticoides o irradiación.
- Quemados.
- Enfermedad fibroquística del páncreas.
- Embarazadas susceptibles (con serología IGG VZV negativa).
- Recién nacidos de madres que presentaron la varicela 5 días antes o dentro de las 48 horas posteriores al parto.
- Prematuros (< 28 semanas de gestación o < 1 kg) independiente de historia materna de varicela.
- Prematuros (> 28 semanas de gestación) cuya madre no ha tenido varicela.

La gammaglobulina específica disminuye el riesgo de complicaciones graves, y puede prolongar el período de incubación de la varicela de 21 a 28 días.

Se considera exposición significativa al virus:

- el contacto familiar continuo,
- el contacto en colegios o salas de juegos por más de una hora,
- en el hospital cuando comparten habitaciones.

En nuestro medio está disponible la:

b. Gammaglobulina hiperinmune intravenosa

La dosis aconsejada es de 0,5 a 1 ml/kg por vía endovenosa.

Para obtener la máxima eficacia debe aplicarse dentro de las primeras 48 horas y no más allá de las 96 horas postexposición. La eficacia esperable es de alrededor del 85%. Es de alto costo económico cuando la debemos utilizar en adolescentes y adultos. La duración de la protección luego de la administración de una dosis de gammaglobulina IV específica o de pool es desconocida. Si ocurre una segunda exposición luego de 3 semanas de su administración, es conveniente dar una nueva dosis. Los pacientes que reciben en forma mensual gammaglobulina intravenosa (IGIV) en altas dosis (100 a 400 mg/kg), no requieren gammaglobulina específica si la última dosis fue administrada en las 3 semanas previas a la exposición. Se puede utilizar como alternativa la gammaglobulina endovenosa de pool (IGIV), a dosis de 200 mg/kg.

c. Aciclovir

El aciclovir es una droga antiviral que resulta ser efectiva para prevenir o modificar la enfer-

medad cuando se administra en el período de incubación tardío, es decir antes de la segunda viremia entre los días 7 a 9 del contacto.

En este período la viremia es más alta y el número de células infectadas es mayor, y es durante este período en donde el aciclovir actúa previniendo la diseminación sanguínea del virus varicela-zoster antes del desarrollo de la enfermedad. Trabajos publicados demuestran una protección del 85%. Además los individuos que no cursan la enfermedad presentan posteriormente títulos de anticuerpos protectores contra la misma.

Es de gran utilidad para aquellos individuos de riesgo que no pueden recibir vacuna a virus vivo y han transcurrido más de 72 horas de la exposición. Se indica en los grupos de riesgo y enunciados en el punto anterior con muy buena experiencia. La dosis es de 40 a 80 mg/kg/día por vía oral durante 7 días a partir del 7º y 9º día de la exposición. No está avalado el uso de aciclovir como profilaxis en mujeres embarazadas.

d. Vacuna:

Estudios en Japón y EE.UU. demuestran que la vacunación post-exposición a la varicela en un contacto familiar previene la enfermedad en el 90% de los casos si se aplica dentro de los 3 días de la aparición del rash en el caso índice y posiblemente dentro de los 5 días del contacto familiar o intrahospitalario.

Personal de salud

Identificación del personal de salud expuesto mediante historia clínica e interrogatorio sobre el padecimiento de la enfermedad. La pregunta "tuvo varicela "presenta un alto poder predictivo positivo y un bajo poder predictivo negativo por lo que a todos aquellos que en el interrogatorio respondan negativamente se les debe efectuar serología (IgG anti VVZ a los fines de determinar la susceptibilidad).

Una vez identificado el personal de salud susceptible, se puede ofrecer vacuna varicela que ha demostrado excelente eficacia post exposición (alrededor del 95%) aplicada en las primeras 72 horas del contacto.

Contactos familiares

En el caso del recién nacido en contacto con un caso de varicela familiar (hermanos, familiares etc.), se evaluará si dicho contacto fue significativo y si la mamá padeció varicela. En general se recomienda conducta expectante ya que si se produce la infección no evolucionará hacia formas graves ya descriptas en el caso de una varicela materna periparto y el cuadro clínico es semejante al de lactantes o niños mayores.

Uso de vacuna en pacientes en situaciones especiales

1. Pacientes con leucemia linfoblástica aguda o tumores sólidos (bajo protocolo) con: - remisión hematológica de por lo menos 12 meses - recuento de linfocitos > 700/mm^3 - recuento de plaquetas > 100.000/mm^3 24 hs antes -sin radioterapia ni quimioterapia de mantenimiento durante una semana antes y una después de la vacunación.
2. Pacientes con enfermedades crónicas que no reciban inmunosupresores (cardiópatas, enfermedades hepáticas y neurológicas, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades reumatológicas sin compromiso inmunológico.
3. Pueden recibir la vacuna pacientes bajo tratamiento corticoide en las siguientes situaciones:
   - Pacientes que reciben dosis bajas de o moderadas de corticoides sistémicos diariamente o en días alternos.
   - Pacientes que reciben corticoides tópicos o inyecciones locales de corticoides (piel, intraarticular, aerosolterapia, ojos, bursal, tendón).
   - Pacientes que reciben dosis fisiológicas de mantenimiento.
   - Pacientes que hayan recibido corticoides a altas dosis durante un período menor de dos semanas, pasados 15 días de la suspensión del mismo.
   - Pacientes que hayan recibido altas dosis de corticoides durante un período mayor a dos semanas, una vez pasados 30 días de la suspensión de los mismos siempre y cuando no haya evidencia clínica de inmunosupresión.
4. Pacientes en programa de transplante de órganos sólidos (vacunar por lo menos 3 ó 4 semanas antes del tratamiento inmunosupresor). Considerar en el postransplante según normas vigentes.
5. Pacientes VIH asintomáticos o sintomáticos sin alteración de la inmunidad (estadio A1, con porcentaje de linfocitos CD4 25%). Deben recibir dos dosis con un intervalo de 3 meses. Actualmente se autoriza la vacuna a niños infectados con VIH con porcentajes de linfocitos CD4+T de 15%-24% (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 cells/µL. En estas circunstancias la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura y debe ser considerada también en este grupo (esquema: dos dosis separadas por 3 meses entre sí).

6. Pacientes hematooncológicos luego de tres meses de haber suspendido la quimioterapia.

Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, actualmente en uso.

Deben ser aplicadas en sitios diferentes. Si dos vacunas virales atenuadas no se administran al mismo tiempo, se debe respetar un intervalo de 4 semanas entre dosis.

3. Factibilidad programática

Impacto en los programas de inmunizaciones

La planificación de un programa de inmunizaciones debe contar con distintas etapas como:

1. Identificación de problemas y necesidades.
2. Establecimiento de prioridades.
3. Fijación de los objetivos.
4. Definición de las actividades para lograr los objetivos.
5. Movilización y/o coordinación de los recursos financieros, materiales y humanos.
6. Evaluación de la estructura, proceso y resultados (eficacia, efectividad y eficiencia).

El análisis de la evaluación de los resultados, incide sobre los objetivos del programa expresados en término de un estado de salud definido para una población objeto.

Posteriormente a la implementación de un programa nacional de vacunación, un sistema nacional de vigilancia no es adecuado para monitorizar la incidencia de la enfermedad varicela o para seguir el impacto de un programa de vacunación. Además del programa de vigilancia, se deben construir y monitorear indicadores claves, como historia de vacunación, edad de comienzo de la enfermedad y gravedad de la enfermedad. Estos datos epidemiológicos serán valorados para evaluar programas de población blanco y poder realizar cambios en la política de vacunación, reduciendo la población susceptible. Además a medida que la circulación del virus VZ decrece, la confirmación por laboratorio de la enfermedad se vuelve más importante, por lo cual los laboratorios de referencias deberán capacitarse para este diagnóstico y colaborar.

Con la experiencia en EE.UU. en los estados donde se ha implementado la vacunación universal (con cobertura del 88%) se ha constatado una disminución en el número de casos entre 71 al 84%, un 88% de reducción en la hospitalización por varicela, 59% en la visita ambulatoria y 92% en la reducción en las muertes en niños entre 1 a 4 años comparados con datos en la era prevacunal. Similar experiencia vivió Uruguay con la implementación de la vacuna universal en su calendario nacional.

A pesar de la efectividad en la prevención de la varicela de cualquier gravedad que ha sido del 80 a 85% de los casos, siguen ocurriendo muchos casos en quienes ya han recibido la vacuna. El pico se ha corrido en la era prevacuna de los 3 a 6 años a los 9 a 11 años con 1 sola dosis de vacuna.

Después de la aplicación de 2 dosis, la respuesta inmune es marcadamente más alta, con el 99% de los niños alcanzando concentraciones de anticuerpos de >5U/mL (una aproximación correlacionada con la protección), y un marcado incremento en los anticuerpos después de la 2ª dosis. La protección de la varicela de cualquier gravedad es del 98% (vs. 94% con 1 dosis) y para la varicela grave es del 100%. El riesgo de repetir una 2ª varicela será 3 veces menor que aquellos que recibieron una sola dosis, durante los primeros 10 años de inmunización. El alcanzar mayores niveles de anticuerpos con menor número de personas susceptibles, con reducción en el número de casos de recurrencias de varicela en vacunados y reducción en el número de brotes en niños en edad escolar, hacen que esta estrategia sea recomendada en menores de 12 años.

Uruguay implementó en el año 1999 una única dosis de vacuna de varicela al año de edad, con muy buenos resultados, disminuyendo la consulta externa y la hospitalización. Este objetivo se logró a través de coberturas mayores de 90%, ya que la vacuna es gratuita y obligatoria. Actualmente se realiza una adecuada vigilancia epidemiológica que permitió constatar un aumento del número de casos en adultos, en gran parte con el antecedente de una dosis de vacuna administrada.

Impacto en el sistema de distribución

Para mantener la tendencia decreciente de las enfermedades transmisibles que se puedan prevenir con la vacunación, es necesario priorizar los programas de inmunizaciones con una política de vacunación que permita la continuidad del abastecimiento de las mismas y su correcta aplicación. Para proteger la población, no basta con contar con vacunas seguras, eficaces y de fácil adminis-

tración, sino que además se debe llegar a la población en cantidad suficiente y en óptimo estado de conservación, o sea garantizar la calidad integral de las vacunación. Para esto se requiere personal capacitado, integridad de la cadena de frío, costos de distribución, requerimientos de transporte, otras necesidades logísticas, variaciones estacionales en la epidemiología y transmisión, oportunidad de costos anticipados, y factores sociales que puedan facilitar o impedir el alcance de los objetivos del programa. Este conjunto de actividades se denomina "logística de los programas de inmunizaciones".

La distribución se llevará a cabo desde el nivel central, a los distintos centros de distribución regional y de estos a los centros a nivel sectorial (si la densidad poblacional es alta) y desde estos o directamente de los centros de distribución regional a los centros de vacunación. Cada nivel debe estar dotado de los elementos necesarios para la conservación y almacenamiento de las vacunas. Por ejemplo, los centros de distribución regional deben contar con cámaras frigoríficas de gran capacidad para la recepción y distribución de vacunas, mientras que los centros de vacunación requerirán pequeñas heladeras.

Compromiso político

Es necesario priorizar los programas de inmunizaciones con una política de vacunaciones que permita la continuidad de estos y su correcta aplicación, ya que para proteger la población, se debe llegar a la población en cantidad suficiente y en óptimo estado de conservación. Una vez aceptada la incorporación de la vacuna en el calendario oficial de vacunación debe existir un compromiso político acerca de la sustentabilidad en la provisión y distribución.

Los planificadores deben asesorar los objetivos de erradicación de la enfermedad en los distintos niveles operacionales del sistema.

4. Suministro de la vacuna

Las vacunas actuales (Oka/Biken, Oka Merck, Oka GSK) se encuentran disponibles en la gran mayoría de los países industrializados europeos, Canadá, EE.UU., en América Latina y diversos países asiáticos. Estas vacunas difieren entre sí por los pasajes adicionales que se efectúan en los distintos cultivos celulares y en los estabilizadores para ser conservados entre 2° y 8° C.

5. Fortalezas y debilidades

Aunque la varicela no se percibe como un importante problema en la salud pública, las consecuencias médicas y socioeconómicas de la enfermedad no deben ser subestimadas. El impacto económico de la enfermedad se debe medir por los costos médicos (visitas médicas, medicación en el caso de complicaciones y hospitalización) y por costos indirectos resultantes de la pérdida de la escolaridad y pérdidas laborales (cuidado del niño enfermo). Excepto la vacunación no existen otras medidas efectivas para el control de la diseminación de la enfermedad en los huéspedes susceptibles.

La vacuna de la varicela es una vacuna con muy buena inmunogenicidad y eficacia y de baja reactogenicidad. Sin embargo existen barreras para su colocación ya enunciadas previamente.

- Es una enfermedad considerada por el pediatra en general como benigna, sin demasiadas complicaciones, sin embargo en centros pediátricos se internan niños inmunocomprometidos con varicela y también niños sanos inmunocompententes con graves complicaciones (bacteriemias a *S. aureus*, *S. pyogenes*. Si bien el número no es elevado, son potencialmente evitables.
- Inseguridad acerca de la eficacia y seguridad de la vacuna por parte de los profesionales y la población (recurrencia de varicela).
- Respecto a que la vacunación universal produciría un corrimiento de la enfermedad a edades mayores en donde la enfermedad se presenta en formas más graves. El Dr. Seward tiene en cuenta tres puntos muy importantes:
  - *Áreas con coberturas de vacunación entre el 90-95%* (vacunación universal o masiva). En estos casos se logra interrumpir la circulación del virus salvaje en el medio; si quedan adultos susceptibles, no tienen de quien contagiarse, esto se daría con la entrada de la vacuna varicela a los calendarios nacionales.
    Altas coberturas de vacunación en todas las edades produciría que las personas no alcancen la adolescencia o adultez sin inmunidad para la varicela.

  - *Áreas con bajas coberturas (menos del 50%)*. La cobertura es tan baja que no logra modificar la epidemiología de la enfermedad, el virus circula libremente y los adultos susceptibles

no modifican su riesgo de contacto con la enfermedad. Esta situación corresponde al uso de la vacuna a nivel individual. Dado su costo, seguramente las coberturas no alcanzan al 10 a 15% de la población pediátrica.

- *Áreas con coberturas intermedias de vacunación (entre 59 a 90%)*. Esta situación es de alto riesgo. Se produciría si la vacuna varicela se incorporara a los calendarios nacionales y no se alcanzaran las coberturas deseadas, algo similar a lo que ocurre con el sarampión, cuando las coberturas son intermedias, la enfermedad se desplaza hacia edades mayores y comienzan a manifestarse en adolescentes y adultos, donde las complicaciones son más graves. Las tasas de ataque en estos grupos son altas en situaciones de brote y la realidad es preocupante. En este contexto cuando esta vacuna se incorpore al calendario de vacunación, será importante tener en cuenta la experiencia vivida con sarampión.

Los puntos a considerar en la inclusión a un programa de vacunación universal son:

- La varicela es uno de los más importantes factores de riesgo para la enfermedad invasiva por *Streptococcus* β-hemolítico grupo A.
- El riesgo de enfermedad varicela en el adulto es bajo, pero el riesgo de complicaciones por muerte atribuible es 10 a 20 veces mayor que para los niños.
- A pesar del bajo riesgo de morbimortalidad en los niños, los índices más altos se dan a esta edad, siendo la enfermedad infecciosa más frecuente en este grupo etario.

Conclusiones

Cuando se considere en la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional es importante tener en cuenta la estrategia de una o dos dosis. La estrategia de dos dosis permite alcanzar mayores niveles de anticuerpos con menor número de personas susceptibles, reducción en el número de casos de recurrencias de varicela en vacunados y reducción en el número de brotes en niños en edad escolar. En este caso los niños deben recibir 2 dosis:

- 1ª dosis: 12-15 meses de edad.
- 2ª dosis: 4-6 años de edad (puede aplicarse la 2ª dosis más tempranamente pero al menos separada por 3 meses de la 1ª dosis).

Niños de 13 años o mayores (quienes nunca han tenido varicela o han sido vacunados) deben recibir al menos 2 dosis separadas por 4 a 8 semanas.

Con esta estrategia de dos dosis y altas coberturas, se evitará repetir la experiencia vivida con el control de sarampión.

La vacuna de varicela puede aplicarse simultáneamente con otras vacunas como sarampión, rubéola y paperas (SRP) o en la nueva formulación como cuádruple viral (SPRV) aún no disponible en el país.

Esta vacuna debería incorporarse a nuestro calendario nacional de inmunizaciones: si el objetivo es disminuir la carga de enfermedad grave y la letalidad, se podría inicialmente comenzar con una dosis a los 12 a 15 meses de edad (preferiblemente como vacuna monovalente). Si el objetivo no es tan sólo lograr este impacto sino también disminuir globalmente la carga de enfermedad, la estrategia a considerar es la de dos dosis, una al año de edad con las vacunas habituales (triple viral y hepatitis A) y la 2ª entre los 4-6 años cuando ingresa al jardín o ingreso escolar, con las vacunas correspondientes de ese momento.

Tabla 2. Enfermedad varicela-zoster en adultos, relacionada a la cobertura de vacunación con vacuna varicela en niños

	Cobertura en niños (%)	Número de adultos suceptibles	Cantidad de virus tipo salvaje	Casos en adultos
No vacunados	0	+	++++	++
Selectivo uso de la vacuna	< 90	++++	+++	++++
Uso universal de la vacuna	> 90	++	+	+

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics: Varicella Vaccine Update Committee on Infectious Diseases, Red Book online. Section 3. Summaries of Infection Diseases Varicela Zoster infection 2009.
2. Ceballos A, Gentile A. Sarampión/varicela. Arch Argent Pediatr 2002;100(1):84.
3. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- United States, 2011. MMWR 2011;60(5).
4. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. N Engl J Med 2007;356:1121-9.
5. 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):Págs.221-231 (doi:10.1542/peds.2007-1089).
6. Falaschi A, Aquino B, Peña S, Rodríguez Saá C, y col. Complicaciones de Varicela en niños hospitalizados. Trabajo libre presentado en el 6ºCongreso Argentino de Infectología Pediátrica. Abril 2007 Buenos Aires.
7. Gentile A, Marcó del Pont J, Martínez Iriart E y col. Efectividad de la vacuna anti-varicela-zoster como profilaxis post-exposición. Arch Argent Pediatr 2002;100(1):25-30.
8. Gentile A. Curso de Vacunas on-line. Hospital de Niños Gutierrez. 2010 MMWR Decline in Annual Incidence of Varicella -Selected States, 1990-2001, September 19, 2003;52(37);884-885.
9. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Vacuna Varicela. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed, 2008. Saunders Elsevier, Inc, 915-977.
10. Martinez Jozami R. Tesis Final. Hospital de Niños V. J. Vilela 2007.
11. Marcó del Pont J y col. Prevención de varicela con aciclovir oral en contactos susceptibles. Arch Argent Pediatr 2002;100(5)482-85.
12. Quian J, Dall' Orso P, Romero C. Análisis de los resultados de la inmunización universal a los 12 meses de edad con la vacuna de varicela, a través de la consultas externas y hospitalizaciones en el Centro de Referencia Pediátrico de Uruguay. Vacunas 2005;6:77-81.
13. Quian J, Rüttimann R, Loredana M. Prevalencia de anticuerpos contra varicela en una población de Montevideo, Uruguay. Arch Pediatr Urug 2004;75(2):133-138.
14. Quian J, Romero C, Dall´Oreo P. Resultados de la vacunación universal con vacuna de varicela a niños de un año en Montevideo, Uruguay. Arch Pediatr Urug 2005;76(4):346.
15. Quian J, et al. Estudio de un brote de varicela en un pueblo del Uruguay. Rev Chil infectol [online]. 2010;27(1):Págs.47-51. ISSN 0716-1018.
16. American Academy of Pediatrics ACIP Sección 3. Red Book 2009, 28 ed. Varicela.714-727.
17. Rodríguez Brieschke MT, Sarkis C, González F, Latella A, Paganini H. Varicela en el niño inmunocomprometido en la era del aciclovir. Arch Argent Pediatr 2004;102(1):8-12.
18. Ruocco Gloria. Vacuna para varicela en Uruguay. Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr 2007;14(81):70-73.
19. Shapiro E, Vázquez M, Esposito D, Holabird N, et al. Effectiveness of 2 Doses of Varicella Vaccine in Children. J Infect Dis 2011;203: Pág.312-315.
20. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. JAMA 2004;291:851-5.
21. Vesikari T, Baer M, Willems P. Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. Pediatr Infect Dis J 2007;26:153-8.

8. Vacuna meningocócica

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

Pocas enfermedades infecciosas originan tanta alarma en la comunidad y en los profesionales del área de salud como la aparición de casos de enfermedad meningocócica (EM). Afecta a todos los grupos etarios, especialmente los niños que todavía no han desarrollado anticuerpos protectores (< 5 años), con un aumento relativo en el grupo adolescentes y adultos jóvenes (15-18 años). El único reservorio es el hombre. Se transmite de persona a persona a través de gotitas respiratorias de un portador asintomático o menos frecuentemente de un enfermo, hasta 24 hs. de iniciado el tratamiento eficaz con cefalosporinas de 3ª generación.

B. Magnitud del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen anualmente 1,2 millones de casos de enfermedad invasiva y 135.000 muertes, siendo un problema global de salud.

Los brotes epidémicos de EM se presentan cada 8 o 12 años. En endemia, el número de casos es menor a 1/100.000 expuestos y la enfermedad predomina en la niñez. En los brotes epidémicos el número es ≥ 10 casos por 100.000 habitantes, en un área determinada, con nexo epidemiológico y predominio de un serogrupo.

A nivel mundial, los serogrupos A, B y C son responsables de la mayoría de los casos (90%). Las cepas de los serogrupos B y C prevalecen actualmente en Europa y América. Estas dos cepas, causan más del 95% de los casos informados en Europa. Los serogrupos A y C predominan en Asia y África. El serogrupo A se asocia, mayoritariamente, a grandes epidemias de bacteriemias y meningitis en el "cinturón de meningitis" o África sub-sahariana, con tasas de ataque de 500 a 1000 por 100.000 habitantes. En el mismo lugar geográfico y entre peregrinos a la Meca, en Arabia Saudita, se informó recientemente epidemias causadas por el serogrupo W135. Israel y Suecia son países que reportaron un incremento de EM por serogrupo Y, al igual que EE.UU., donde cerca de un tercio de los casos corresponden a este serogrupo.

En la mayoría de los países desarrollados las tasas de incidencia varían desde menos de 1 caso/100.000 habitantes a 3/100.000, con una le-

talidad entre el 4% y el 20%. En algunos países en vías de desarrollo las tasas de incidencia se encuentran entre 10/100.000 y 25/100.000 habitantes.

Según los datos aportados por la Organización Panamericana de Salud (OPS) a través de la vigilancia de la red de laboratorios SIREVA II (2008), sobre las características de los aislamientos de Nm por país, en la Región de las Américas, se observa:

El mayor porcentaje de EM se da en el grupo < 5 años (México 70%, Paraguay 38,5%, Colombia 41%, Chile 48.3%, Costa Rica 42,9%, Brasil 37,7%) y en la mayoría principalmente en el < 1año (Paraguay 23,1%, Colombia 27,3%, Chile 30%, Costa Rica 28,6%).

En algunos países, se observa la mayor incidencia en el grupo > 20 años (Paraguay: 30,7%, Brasil 28,2%, Chile 35%, Colombia 54,5%, Costa Rica 28,6%, México 10%).

La región del Caribe no informa aislamientos en ese año y Bolivia notifica solo 2 casos: un varón con diagnóstico de sepsis perteneciente al grupo 1-5 años y una mujer con meningitis del grupo > 20 años. Sin datos de serogrupo.

Los serogrupos más frecuentes son B, C, W135 e Y, con variaciones regionales y según grupo etario.

Si bien la EM se observa durante todo el año, la mayoría de los casos se presentan durante el invierno y principio de primavera.

El hacinamiento favorece la diseminación de la enfermedad.

La portación nasofaríngea, en la población general, varía entre el 1-15% y en los convivientes de enfermos puede superar el 30%. La inhalación de humo de diversos orígenes y las infecciones virales como *Influenza* o por bacterias como *Mycoplasma* incrementan la portación.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

Neisseria meningitidis (Nm) pertenece al género *Neisseria*, aislado por primera vez en 1887. Es un diplococo gramnegativo, aerobio estricto, inmóvil, de forma arriñonada o en grano de café, observado en pares intra/extracelulares (tamaño 0,6-0,8 µ). Lábil a temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento. En general son adecuados para el crecimiento los medios de cultivos con sangre, agar tripticasa-soja, agar cerebro-corazón, agar Columbia y agar chocolate. El agar Mueller-Hinton se considera un medio de cultivo óptimo. La temperatura favorable de crecimiento es de 36-37º C (margen 30-40º C), humedad ambiental alta (~50%) y concentración elevada de CO_2 (3-10%).

La virulencia está relacionada a 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.

Algunas cepas de *E. coli* y otras bacterias entéricas poseen polisacáridos capsulares y antígenos celulares de pared, que son inmunológicamente similares o idénticos a los de la Nm.

La protección de la infección por Nm depende de la inmunidad innata, en particular del funcionamiento del sistema de complemento. Deficiencias de los componentes terminales del complemento y alteraciones en los reguladores del complemento están asociados con un riesgo incrementado de infección. Además la respuesta de anticuerpos (Ac) humorales es esencial para la protección de la bacteria. Al ser un patógeno intracelular la respuesta inmune humoral es pobre.

Los títulos de anticuerpos bactericidas del suero (SBA) miden la muerte de Nm en la presencia de anticuerposespecíficos que unen a la bacteria y activan el complemento. Desde 1960, cuando fue demostrado que las personas con títulos de SBA ≥ 4 (con el uso de complemento humano contra Nm grupo C) estaban protegidas contra la enfermedad, éstos han sido el estándar inmunológico de protección.

Existen 13 serogrupos basados en la composición química y la especificidad inmunológica del polisacárido capsular (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K, L). Cuatro de ellos (A, B, C y W135) son reconocidos como agentes causales de epidemias.

La proteína de membrana externa (OMP) clase 1 permite clasificar a los distintos serogrupos en serosubtipos, la OMP clase 2 y 3 en serotipos y el lipooligosacaridos (LPS) en inmunotipos. En la actualidad hay aproximadamente 20 serotipos, de los cuales los más frecuentes son el 2 (2a y 2b) y 15.

El Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", sobre 2.244 aislamientos de NM, provenientes de 33 hospitales de todo el país, obtenidos de enfermedad invasiva, durante el período 1993-2005, (último dato disponible) registró mayor diversidad en la distribución de serotipos y serosubtipos dentro

del serogrupo B. Los serosubtipos más frecuentes del grupo B en el período 1993-1999 fueron P1.10; P1.7,16; P1.15 y P1.14; mientras que en el período 2000-2005 fueron P1.7,16; P1.14 y P1.15, con una marcada disminución de P1.10. Para el grupo C el más frecuente durante los dos períodos fue P1.5.

La infección invasora suele originar meningococcemia, púrpura fulminante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y meningitis, considerándose una emergencia infectológica. Entre las manifestaciones menos frecuentes se encuentran: neumonía, bacteriemia oculta, miocarditis, pericarditis, artritis, endoftalmía, conjuntivitis y meningococcemia crónica.

Las personas con déficit de un componente terminal del complemento C5-C9, deficiencia de C3 y properdina, asplenia anatómica o funcional, hipo/agammaglobulinemia, VIH/SIDA tienen un riesgo incrementado de infección recurrente o por serogrupos menos comunes como X, Y, Z y W135.

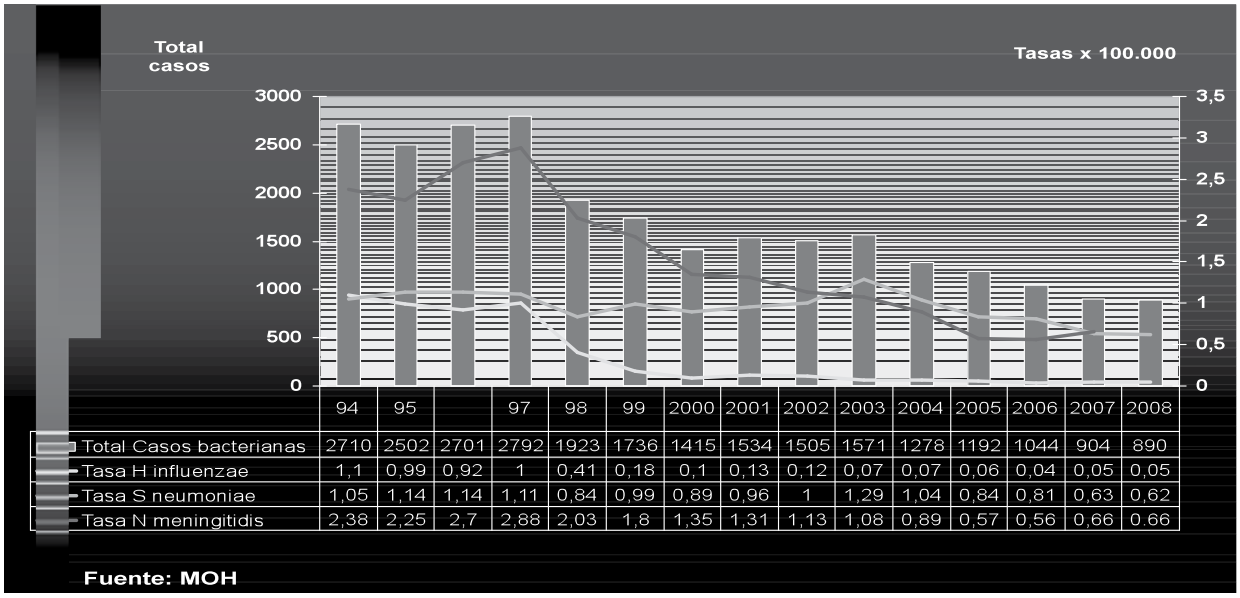
La tasa de ataque para los contactos en el hogar se estima en 4 casos por mil personas expuestas, la cual es 500 a 800 veces mayor que la tasa para el total de la población. Una situación similar ocurre con los contactos en jardines maternales y de infantes.

D. Situación epidemiológica del país

En Argentina, la enfermedad meningocócica (EM) es considerada endemo-epidémica, englobada dentro del régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria, según la ley nacional 15.465 (sancionada: 29/09/1960; promulgada: 24/10/1960). Las tasas de notificaciones de meningoencefalitis por *Neisseria meningitidis* (Nm) ha mostrado variaciones a través de los años. Se observó una tendencia decreciente a partir del año 1997, cuya tasa fue de 2,88/100.000 habitantes, hasta llegar en el año 2004 a valores por debajo de uno (0,89/100.000) y continuando hasta el 2008 (0,66/100.000).

Nm fue el agente etiológico más frecuente de meningitis, por gérmenes capsulados, hasta el año 2002, a partir del cual fue superado por *Streptococcus pneumoniae* (Spn). *Haemophilus influenzae b* (Hib) luego de la incorporación de la vacuna al Programa Nacional de Inmunizaciones sufrió una caída dramática en las notificaciones, manteniéndose con tasas muy bajas hasta la fecha, (0,05/100.000).

Figura 1. Número de casos de meningitis bacteriana y tasa de incidencia por agente etiológico. Argentina, 1994-2008



	94	95		97	98	99	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total Casos bacterianas	2710	2502	2701	2792	1923	1736	1415	1534	1505	1571	1278	1192	1044	904	890
Tasa H influenzae	1,1	0,99	0,92	1	0,41	0,18	0,1	0,13	0,12	0,07	0,07	0,06	0,04	0,05	0,05
Tasa S neumoniae	1,05	1,14	1,14	1,11	0,84	0,99	0,89	0,96	1	1,29	1,04	0,84	0,81	0,63	0,62
Tasa N meningitidis	2,38	2,25	2,7	2,88	2,03	1,8	1,35	1,31	1,13	1,08	0,89	0,57	0,56	0,66	0.66

Fuente: MOH

Tabla 1. Casos y tasas acumulados por 10.000 habitantes de meningoencefalitis y otras formas invasivas por *Neisseria meningitidis*, hasta la 22ª semana epidemiológica, por provincias, 2008-2010

	2008		2009		2010	
Provincia	**Casos**	**Tasas**	**Casos**	**Tasas**	**Casos**	**Tasas**
Total notificado CABA	14		14		11	
Buenos Aires	29	0,02	8	0,01	12	0,01
Córdoba	12	0,04	10	0,03	10	0,03
Entre Ríos	2	0,02	2	0,02		
Santa Fe	2	0,01	5	0,02	5	0,02
Centro	59	0,02	39	0,01	38	0,01
Mendoza	3	0,02	1	0,01	4	0,02
San Juan	0		1	0,01		
Cuyo	3	0,01	2	0,01	4	0,01
Corrientes	1	0,01				
Chaco	0		1	0,01		
NEA	1	0,00	1	0,00	0	
Salta	0		0		3	0,02
Tucumán	1	0,01	1	0,01		
NOA	1	0,00	1	0,00	3	0,01
Chubut	1	0,02	0		1	0,02
La Pampa	0		2	0,06		
Neuquén	1	0,02	0		1	0,02
Río Negro	3	0,05	3	0,05		
Sur	5	0,02	5	0,02	2	0,01
Total país	**69**	**0,02**	**48**	**0,01**	**47**	**0,01**

Las características de la enfermedad meningocócica son:

1. La incidencia varía a lo largo del tiempo

Las meningoencefalitis por *Neisseria meningitidis* alcanzaron en 1994 una tasa de incidencia de 2,38 casos por 100.000 habs. (con amplio predominio del serogrupo B) y 2,88 casos por 100.000 habitantes en 1997, la más alta de esta serie, pero esta vez, con predominio de casos del serogrupo C. Muestra luego una tendencia decreciente hasta llegar a 0,57 casos por 100.000 habitantes en el año 2005, lo cual representa una reducción acumulada de 111,1% entre 1997 y el 2005. En el año 2008 la tasa fue 0,66 casos por 100.000 habitantes con 236 casos notificados.

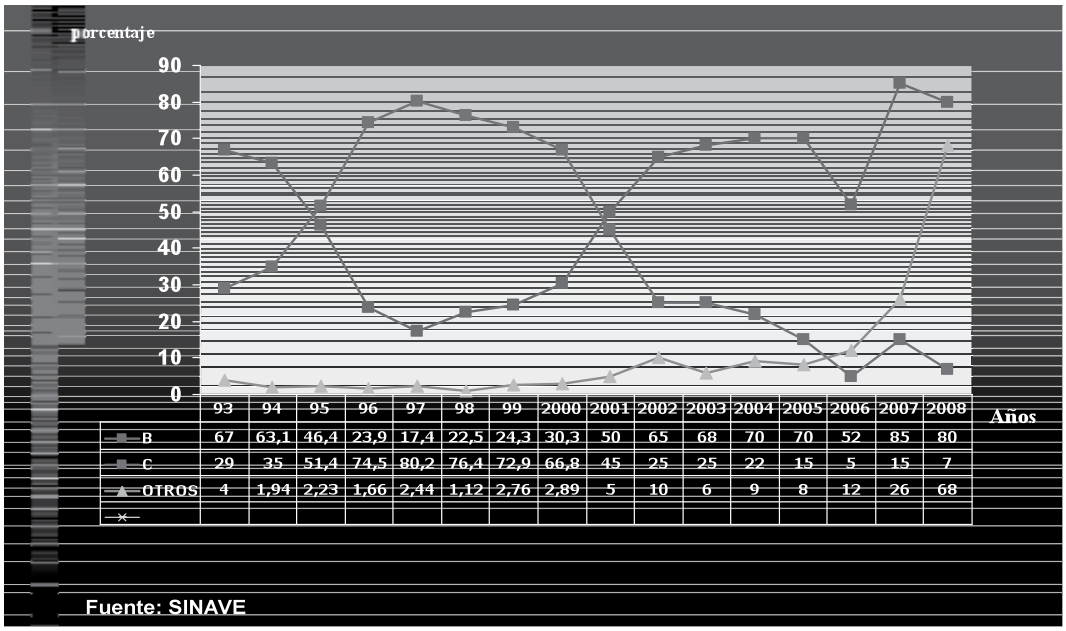
2. *Neisseria meningitidis* es capaz de generar brotes epidémicos

Neisseria meningitidis serogrupo B provocó un importante aumento del número de casos durante la primera mitad de la década del 90. A partir del año 1995 se inicia un brusco incremento de los casos producidos por el serogrupo C, agente etiológico de este segundo brote en la década del 90 que alcanzó su acmé en el año 1997.

3. Los serogrupos de *Neisseria meningitidis* varían a lo largo del tiempo

En 1994 en el 64,2% del total de casos notificados producidos por este germen, no se identifica-

Figura 2. Distribución anual de serogrupos tipificados de Nm. Argentina, 1994-2008



	93	94	95	96	97	98	99	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
B	67	63,1	46,4	23,9	17,4	22,5	24,3	30,3	50	65	68	70	70	52	85	80
C	29	35	51,4	74,5	80,2	76,4	72,9	66,8	45	25	25	22	15	5	15	7
OTROS	4	1,94	2,23	1,66	2,44	1,12	2,76	2,89	5	10	6	9	8	12	26	68

ba el serogrupo. En ese mismo año el serogrupo B representaba el 22,6% del total de casos notificados y el serogrupo C el 12,5%.

A partir del año 1997 la proporción de casos notificados causados por el serogrupo C comienza a descender mientras la proporción de casos producidos por el serogrupo B comienzan a aumentar, volviendo a ubicarse en el primer lugar a partir del año 2001, continuando su tendencia ascendente hasta el año 2007. En el período de 2000-2008 el serogrupo B fue el más frecuentemente aislado (el 65% de los casos estudiados) C representa tan solo el 15% del total. En el año 2008, sin embargo, se comienza a observar un aumento progresivo del serogrupo W135 (38.5% del total de los aislamientos) según datos del Instituto Malbrán. Esta tendencia se acrecienta en el año 2009, sobre 136 aislamientos estudiados el 48,5% pertenecían al serogrupo B y un 42,7% al serogrupo W135.

4. La incidencia varía con la edad

Según datos de SIREVA entre los años 2000 y 2005, el grupo etario más afectado fue de 1-5 años (39%) y de éstos el menor de un año (25,5%). En el año 2008, ultima reporte epidemiológico oficial, el grupo de menores de 1 año representó el 32,9% de los casos, 24,8% de 2 a 5 años y el grupo de 11 a 20 años el 8,1% de los casos.

5. *Neisseria meningitidis* tiene potencial para trasmitirse globalmente y favorecer la emergencia de nuevos serogrupos

La letalidad es de alrededor del 6-8% aumentando bruscamente en el caso de algunas presentaciones clínicas tales como meningococcemia. En Argentina la letalidad más baja se observó en el año 2002 (7,4%) y en el 2005 la más elevada (15,5%).

Figura 3. Aislamientos de *Neisseria meningitidis* en procesos invasores según edad. Argentina, 2000-2005

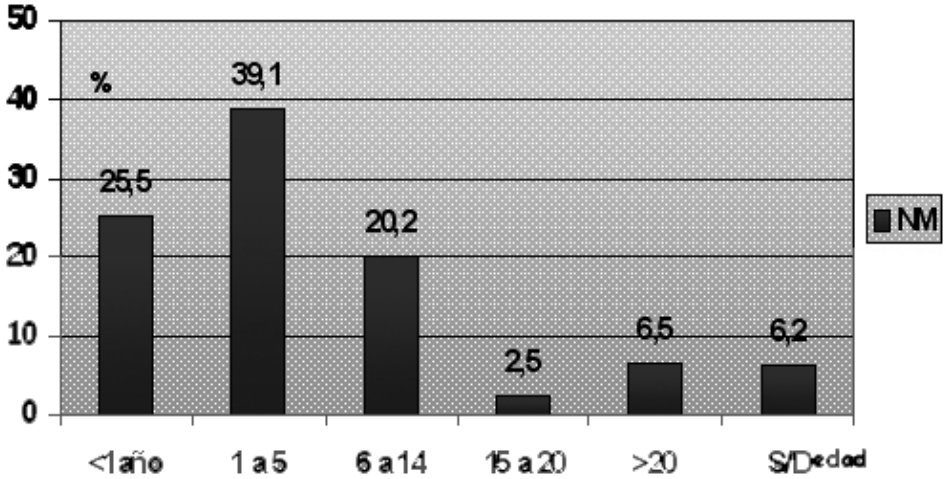
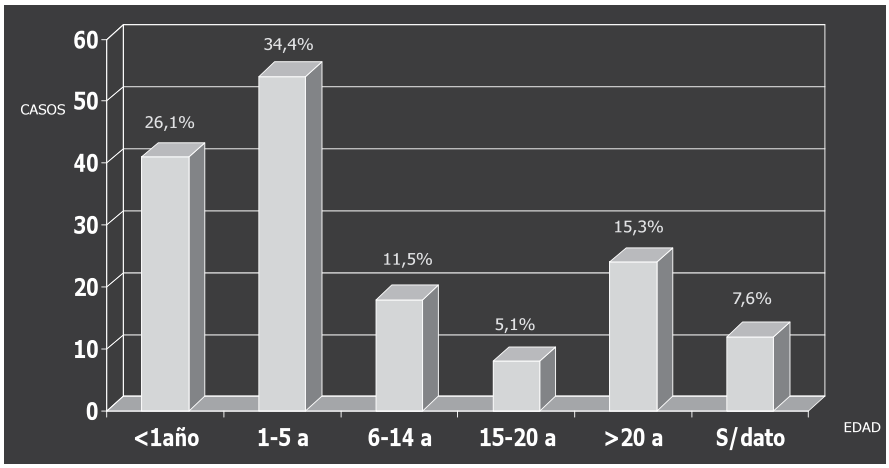


Figura 4. Número de aislamientos de *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, por grupos de edades. Argentina, 2008 (n: 157)



2. Características de la vacuna

Existen tres tipos de vacunas:
- Vacunas polisacáridas.
- Vacunas conjugadas.
- Vacunas a partir de vesículas de membrana externa de NM-B.

a. Vacunas polisacáridas
Agente inmunizante

- **Vacuna polisacárida de los serogrupos A/C. Vacuna antimeningocócica A + C. Sanofi Pasteur®**

Cada dosis de vacuna contiene:
- Liofilizado:
  - Polisacárido purificado de Nm grupo A: 50 mg.
  - Polisacárido purificado de Nml grupo C: 50 mg.
  - Lactosa/excipiente cantidad suficiente para la liofilización

Se usa como solvente solución isotónica tamponada cantidad suficiente para 0,5 ml.

- **Vacuna antimeningocócica serogrupos B/C Va Mengoc BC®**

Frasco ampolla de 0,5 ml contiene:
- Proteína purificada de la membrana externa del meningococo del grupo B, (B4P1, 15): 50 mg.
- Polisacárido capsular del meningococo del grupo C: 50 mg, adsorbido en 2 mg de gel de hidróxido de aluminio y 0,01% de timerosal como conservador.

- **Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W135 Menomune® (MPSV4) (licenciada en 1981)**

Cada vial de liofilizado contiene:
- Polisacárido de Nm grupo A 50 mcg.
- Polisacárido de Nm grupo C 50 mcg.
- Polisacárido de Nm grupo Y 50 mcg.
- Polisacárido de Nm grupo W135 50 mcg.
- Excipientes: lactosa y cloruro sódico.
- 0,5 ml de agua para inyección (disolvente).

Disponible como dosis única, libre de timerosal, y en vial de 10 dosis que contiene 25 mcg de timerosal/0,5 ml.

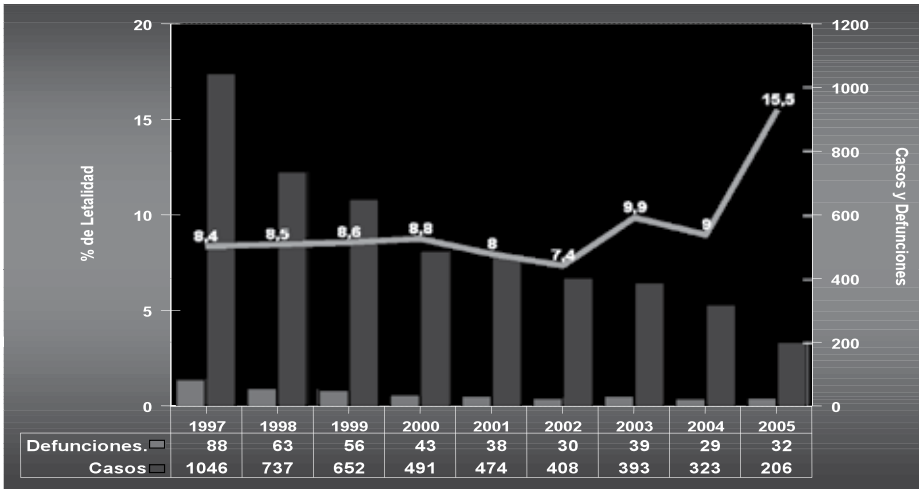
Inmunogenicidad y eficacia clínica

Estas vacunas utilizan polisacáridos capsulares purificados de alto peso molecular. No generan suficiente respuesta inmune para proteger a niños menores de 2 años, uno de los grupos etarios más susceptibles. Inducen anticuerpos de corta duración, con respuesta tipo T independiente (predominantemente Ig M). No inducen respuesta de memoria a un nuevo contacto antigénico, por lo que son necesarias las revacunaciones cada tres años, como máximo. Además no produce una sustancial reducción de la portación nasofaríngea, por lo tanto no interrumpe la transmisión para lograr la inmunidad de grupo o rebaño.

Si bien produce una buena respuesta inmune inicial, los títulos de anticuerpos declinan en forma progresiva en los dos años siguientes a la administración.

Múltiples dosis de vacuna de polisacáridos A y C puede producir hiporrespuesta inmunológi-

Figura 5. Casos, defunciones y letalidad por *Neisseria meningitidis*. Argentina, 1997-2005



ca, debido a una depleción del pool de células B de memoria.

Las vacunas bivalente A,C o tetravalente A,C,Y,W135 son seguras y eficaces (85-90%) en niños mayores de 2 años y adultos. La respuesta inmune es serogrupo específica e independiente.

El componente A induce respuesta inmune a partir de los 3 meses de edad, con una tasa de seroconversión del 88% luego de la segunda dosis aplicada entre los 7 y 12 meses de edad.

El componente C es un pobre inmunógeno en menores de 18-24 meses. Brandt y Artenstein demostraron que las concentraciones de anticuerpos contra el polisacárido C disminuyeron durante el primer año desde la vacunación, sin llegar al nivel previo, y que en ese nivel permanecen durante 4 años. A las 37 semanas de vacunación de niños de 2 a 6 años quedaban rastros de anticuerpos detectables tanto contra el polisacárido A como el C, según la experiencia de Monto y col. y de Gold y col. Luego de 10 a 15 meses después de vacunar con serogrupos A y C Goldschneider y col. encontraron una disminución del 50% de los anticuerpos en niños vacunados.

Estudios más recientes también señalan que los anticuerpos contra los polisacáridos grupos A y C declinan a lo largo de los 3 primeros años luego de recibir la primera dosis de vacuna, en menores de 5 años y en adultos sanos, si bien disminuyen, se pueden detectar hasta 10 años. Esta disminución rápida de los títulos lleva a pensar en la necesidad de repetir las vacunaciones para reactivar la primera dosis.

El componente Y y W135 tienen buena respuesta inmune a partir de los 2 años de edad.

A diferencia de las vacunas polisacáridas bivalente o tetravalente, no hay una vacuna disponible para el serogrupo B con demostración de eficacia y seguridad. La cápsula del meningococo B es escasamente inmunogénica, debido a un fenómeno de tolerancia inmunológica: un polímero del ácido siálico de la cápsula es semejante en su secuencia antigénica a un componente humano. Los investigadores cubanos hablan de una persistencia de la inmunidad para el serogrupo B de hasta 4 años, pero se requerirán más estudios para avalar esta afirmación. También se está evaluando la posibilidad de aplicar dosis de refuerzo al esquema básico propuesto (2 dosis) especialmente en los niños más pequeños. La eficacia de la vacuna B en niños entre 24 y 47 meses es baja, desde el punto de vista del impacto epidemiológico (promedio 47%), según un estudio realizado en Brasil en 1990/1. La eficacia protectora se logra a partir de los 7 a 10 días de su aplicación.

Indicaciones y esquema

1. Personas en riesgo de contraer EM a partir de los 2 años de edad con:
   - Asplenia anatómica o funcional.
   - Deficiencia de complemento: déficit de properdina y fracciones terminales del complemento (C3, C5-9).
   - Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.
   - Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
   - El paciente VIH asintomático o sintomático puede ser vacunado sin riesgo alguno.
   - Niños, adolescentes y adultos alojados en instituciones semicerradas.
   - Personal de las fuerzas de seguridad.
   - Tripulación de aviones y navíos.
2. Viajeros a las regiones donde la EM es epidémica o hiperendémica, como ciertas partes de África "cinturón de la meningitis" en la estación seca (diciembre-junio) y peregrinos a la Meca durante el Hajj anual (recomendación del Gobierno de Arabia Saudita).
3. En situaciones epidémicas de acuerdo a la cepa predominante y al grupo etario más afectado.
4. Personal de laboratorio de bacteriología u otras áreas que manipulan cepas de Nm.

Para el uso de la vacuna meningocócica serogrupo B se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- El tipo de serotipo e inmunotipo circulante (debe coincidir con el contenido en la vacuna).
- No hay estudios suficientes ni datos definitivos para recomendar la aplicación de la vacuna en niños menores de 2 años.

Esquema

Vacuna A/C: una dosis de 0,5 ml, IM o SC, en región deltoides, a partir de los 2 años de edad, en caso de brote por grupo C. En brotes de meningococo grupo A se puede indicar a partir de los 6 meses de vida (en < 18 meses de edad dar 2 dosis con un intervalo de 3 meses y una única dosis en los > 18 meses).

Vacuna B/C: dos dosis de 0,5 ml, IM, en región deltoides, con un intervalo de 6 a 8 semanas (máximo 12 semanas).

Vacuna tetravalente (MPSV4) A,C,Y,W135: dosis 0,5 ml, vía subcutánea, a partir de los 2 años de edad, en los países en que esté disponible.

Eventos adversos

La vacuna antimeningocócica produce reacciones muy poco frecuentes y leves, generalmente en el sitio de inyección. Las reacciones sistémicas severas son infrecuentes.

Locales

- Dolor y/o eritema e induración en el lugar de la inyección que dura de 24 a 48 horas (incidencia variable: 4-56%).

Con la vacuna BC se ha observado petequias en el sitio de inyección y dolor con limitación de la movilidad del cuerpo.

Generales

- Febrícula o fiebre no mayor de 40º, de uno a dos días de duración (≤ 5% y más frecuente en niños) que cede con antipiréticos y puede acompañarse de leve decaimiento o irritabilidad.
- Reacciones alérgicas (urticaria, rash, sibilancias): 0-0.1/100.000 dosis aplicadas.
- Anafilaxia: < 0.1/100.000 dosis.
- Reacciones neurológicas (convulsiones, paresias, parestesias): infrecuentes.
- Vómitos, diarrea, cefalea, dolor abdominal, prurito y reacciones cutáneas no purpúricas (eritema polimorfo y exantemas) con el componente B.

De acuerdo a los datos obtenidos por notificación a la Red de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), pueden observarse con vacuna BC:

- Síndrome de colapso o shock con hipotonía y/o hiporrespuesta (HHE) (descripto como hipotensión, pulso filiforme, cianosis, reticulado marmóreo, palidez, mala perfusión periférica), convulsiones, encefalopatía, síndrome febril con temperatura axilar mayor de 40º C.
- Síndrome purpúrico con o sin poliartritis. Estas reacciones son poco frecuentes y aparentemente no dejan secuelas.

La autoridad nacional regulatoria de Brasil, durante la última campaña registró las siguientes reacciones adversas: síndrome purpúrico 1/67.500 dosis (72 horas post-primera dosis), síndrome hipotónico y de hiporrespuesta en 1/159.000 dosis, convulsiones 1/98.540 y fenómenos alérgicos (urticaria) 1/246.512 dosis. El 88% de estas reacciones se vieron en las primeras 72 horas, el 70% de esas ocurrieron post-primeras dosis y 30% después de la segunda dosis.

Contraindicaciones

Para ambas vacunas AC y BC:

1. Procesos febriles o enfermedades agudas que impliquen compromiso del estado general.
2. La inocuidad de las vacunas en el embarazo no está establecida, sin embargo no está formalmente contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, pudiendo ser administradas en caso de riesgo grave de infección. Durante la epidemia de Brasil se vacunó sin problemas a las embarazadas. McCormick y col. estudiaron los anticuerpos específicos de los niños nacidos de madres vacunadas con serogrupos A y C del meningococo, los que demostraron el pasaje de anticuerpos a los niños, que duran varios meses y no alteran la respuesta a la vacunación realizada después de los dos años.

Para la vacuna BC:

1. Mal convulsivo.
2. Enfermedades purpúricas.
3. Antecedente de infección herpética recurrente.
4. Uso prolongado de corticoides o tratamiento inmunosupresor.
5. Trastornos de la glándula suprarrenal.
6. No deben recibir la segunda dosis las personas que dentro de las 72 hs de la primera dosis presentaron algunos de los siguientes síndromes: síndrome de colapso o shock con hipotonía y/o hiporrespuesta (HHE), convulsiones, encefalopatía, llanto o grito continuo, síndrome febril con temperatura axilar mayor de 40º C, síndrome purpúrico con o sin poliartritis.

b. Vacunas conjugadas

La conjugación (unión covalente) del polisacárido con una proteína transportadora que contiene epítopes de células-T (CRM197 o toxoide tetánico), cambia la naturaleza de la respuesta inmune al antígeno, transformándolo 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 y disminuye la portación nasofaríngea, reduciendo la transmisión, logrando inmunidad de grupo o rebaño. Se utilizaron las técnicas de conjugación de las vacunas para Hi b y Spn.

Agente inmunizante

- **Vacuna polisacárida del meningococo C conjugada a la proteína del toxoide tetánico NeisVac C®**

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

- Polisacárido meningocócico del grupo C: 10 mg.
- Toxoide tetánico: 20 mg.
- Hidróxido de aluminio (coadyuvante): 500 mg.
- Cloruro de sodio: 4,1 mg.
- Agua para uso inyectable: 0,5 ml.

- **Vacuna polisacárida del meningococo C conjugada a la proteína CRM197 Menjugate®**

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

- Conjugado de meningococo C-CRM197 (mutante no tóxico de toxina diftérica): 12 µg de olisacáridos de Nm C y 30 µg de CRM197.
- Excipiente como polvo liofilizado para inyección.
- Adyuvante hidróxido de aluminio en suspensión para su inyección: 1,6 mg.
- Cloruro de sodio: 5,6 mg.

- **Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W135 conjugada con toxoide diftérico Menactra® (MCV4)**

Para inmunizar a las personas entre 2-55 años de edad.

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

- Polisacárido meningococo del grupo A, C, W135, Y: 4 µg de c/u
- Toxoide diftérico: 48 µg

Disponible en dosis única libre de timerosal.

- **Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W135 conjugada con la proteína CRM197 Menveo® (MCV4)**

Es una vacuna conjugada antimeningocócica contra los serogrupos A, C, W135, Y licenciada para su uso en personas de 11-55 años de edad. Actualmente el ACIP acaba de aprobar su uso a partir de los 2 años de edad (queda pendiente aprobación de ANMAT).

- Oligosacárido serogrupo A: 10 µg
- Oligosacárido serogrupo A, C, Y, W135: 5 µg c/u.
- Adyuvante: fosfato de aluminio.
- Libre de timerosal.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

Son inmunogénicas en menores de 2 años de edad por ser antígeno dependientes de las células T, estimulantes de la memoria inmunológica. Alcanzan una inmunogenicidad superior al 95%. Al mes de la administración de una única dosis de la vacuna, en niños entre 12 y 17 meses de edad, el 100% de ellos desarrollaron anticuerpos séricos bactericidas con un título no menor de 1/8 y más del 98% presentó un título de por lo menos 1/32. En este mismo grupo se demostró que una única dosis inducía memoria inmunológica. Al mes de la administración de una única dosis de la vacuna, el 98,6% de los niños entre 3 años y medio y 6 años de edad desarrollaron anticuerpos séricos bactericidas con un título no menor de 1/32.

La vacuna C conjugada monovalente confiere protección específica contra *Neisseria meningitidis* grupo C. La inmunización no protege contra otros serogrupos y no sustituye la inmunización de rutina contra el tétanos.

En el caso de la vacuna tetravalente conjugada los ensayos clínicos hablan de una inmunogenicidad, medida por anticuerpos bactericidas séricos humanos (hSBA) de ≥1:8 en más del 85% de los casos, en relación a los cuatro serogrupos. La duración de la inmunidad se estima en más de 10 años.

Tabla 1. Diferencias entre vacunas polisacáridas y conjugadas

Propiedades	Polisacáridas	Conjugadas
Efectividad en menores de 2 años	No	Sí
Memoria inmunológica	No	Sí
Duración prolongada de la protección	No	Sí
Efecto Booster	No	Sí
Reducción de portadores	No	Sí
Efecto rebaño	No	Sí
Hiporespuesta con dosis de refuerzo	Sí	No

Fuente: Harrison LH. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19: 142-164.

Revacunación en pacientes que recibieron vacuna polisacárida

En los pacientes de riesgo, teniendo en cuenta la edad, es preferible aplicar la vacuna conjugada meningocócica: los sujetos que hayan recibido vacunas polisacáridas entre los 2 y 6 años de edad, se debe aplicar una dosis de vacuna conjugada a los 3 años y a los 5 años si la recibió luego de los 7 años de edad. Se debe continuar con refuerzos cada 5 años si se mantiene la condición de base que generó la vacunación.

Indicaciones y esquema

Se deben tener en cuenta las mismas recomendaciones mencionadas para el uso de las vacunas polisacáridas conjugadas:

1. A todo individuo que el pediatra quiera indicarla en forma personalizada.
2. Considerar la aplicación de las nuevas vacunas tetravalente en el personal de salud expuesto a riego de EM, como microbiólogos, médicos de emergencias, terapistas intensivos, etc.

En el caso de las vacunas conjugadas del serogrupo C se indican a partir de los 2 meses de vida, a adolescentes y adultos.

Esquemas

Continuar con refuerzos cada 5 años si se mantiene la condición de base que generó la indicación.

- **Monovalente**: Niños < 12 meses: 2 dosis de 0,5 ml cada una, para ambas presentaciones conjugadas (con toxoide tetánico o CRM 197), vía IM, región anterolateral del muslo. La primera dosis a partir de los 2 meses y con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis.
  Según estudios actuales se debe indicar un refuerzo después del primer año de vida.
  Niños ≥ 12 meses, adolescentes y adultos: una única dosis de 0.5 ml, IM, región deltoides.
  - Tanto las vacunas de polisacáridos como las conjugadas pueden administrarse simultáneamente con otras vacunas, pero en sitios anatómicos separados.
  - Hay estudios en mayores de 55 años, con buena inmunogenicidad, pendiente de su aprobación por autoridades regulatorias.

- **Tetravalentes**
- **Tetravalente (A,C,Y,W135/Menveo® (MCV4) conjugada con la proteina CRM197)**: 0,5 ml a partir de los 11 años de edad y hasta los 55 años, por vía IM, en la región del deltoides.
- **Tetravalente (A,C,Y,W135/Menactra® conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico)**: 0,5 ml a partir de los 2 años de edad.

Con respecto a las vacunas conjugadas tetravalentes recientemente aprobadas, el esquema varía según se trate de personas con alto riesgo de adquirir enfermedad meningocócica, las cuales tienen una respuesta reducida a la primera dosis de vacuna administrada o un huésped normal, donde esta disminución de la respuesta en la primera dosis no se observa; esta condición determinará el esquema a seguir (serie primaria de una o dos dosis y la necesidad de recibir una o más dosis de refuerzo).

Pacientes inmunocomprometidos

Las personas inmunocomprometidas pueden ser vacunadas teniendo en cuenta que la respuesta es menor. Probablemente los individuos infectados con el VIH tengan un riesgo mayor para EM por lo que se puede recomendar la vacunación. Los pacientes trasplantados de órganos sólidos pueden recibir la vacuna 6 meses posteriores al trasplante. Se recomiendan 2 dosis de vacuna conjugada ACYW135, con un intervalo de 2 meses.

Esplenectomizados y con déficit de C5-C9

El esquema debe incluir 2 dosis de vacuna conjugada ACYW135, con un intervalo de 2 meses y dosis de refuerzo cada 5 años.

Prematuros

Si bien son pocos los estudios publicados, en este grupo, se observa una excelente inmunogenicidad, con títulos GMT similares a los recién nacidos de término.

Embarazadas

Si bien no está establecida su inocuidad no están formalmente contraindicadas en casos de riesgo. Igual situación se plantea durante la lactancia.

Eventos adversos

Los eventos adversos son leves, similares a los descriptos para las vacunas polisacáridas.

En el caso de la vacuna tetravalente conjugada con toxoide diftérico se debe tener precaución en individuos con historia de síndrome de Guillain Barré, por observarse un riesgo incrementado para desarrollar la enfermedad (1,25 casos por millón de dosis distribuidas, (IC del 95% 0.058-5.993),

c. Vacunas a partir de vesículas de membrana externa (omv) de meningococo B

Son vacunas desarrolladas exclusivamente para el control de epidemias por meningococo B, subtipo B:4:P1.7b,4: 25 µg (MeNZB) en Nueva Zelanda y subtipo B:15:P1.7,16: 25 µg (MenBVac) para el control de epidemia en Noruega.

Mostraron ser vacunas seguras e inmunogénicas en todos los grupos etarios. No están disponi-

bles en el mercado para su uso universal, por ello reciben el nombre de *vacunas a la carta*.

Vacunología reversa para NmB

La técnica de vacunación reversa fue usada para identificar 350 genes del genoma de la NM que codifican potenciales antígenos proteicos expuestos en la superficie (NadA y Factor H) los cuales fueron evaluados por su capacidad para producir anticuerpos bactericidas. NadA se encuentra en el 50% de las cepas aisladas de pacientes con infección meningocócica y 5% de las cepas aisladas de portadores y está involucrada en la colonización mucosa y en la invasión celular. La proteína ligadora de Factor H aumenta la resistencia al complemento. El uso de estos antígenos en las vacunas puede ser ventajoso dado que no sólo inducen anticuerpos bactericidas sino también inducen anticuerpos que bloquean la unión de los reguladores del complemento a la superficie bacteriana, aumentando la actividad bactericida mediada por complemento.

Actualmente se desarrollan estudios.

Manejo de contactos

Se define como contacto de un caso:

Contacto cercano: incluye un miembro de la casa, centros de cuidado diurnos, jardines maternales y de infantes, colegios, universidades, comunidades semicerradas en contacto con un paciente con enfermedad meningocócica, por más de 4 horas diarias, durante 5 días de la semana o cualquier otra persona expuesta directamente

Tabla 2. Recomendación de aplicación de las vacunas conjugadas meningocócicas tetravalentes*

Grupo de riesgo	Serie primaria	Refuerzo
11 a 18 años sanos	1 dosis a los 11-12 años	• A los 16 años, si la primera dosis fue administrada a los 11-12 años • A los 16-18 años, si la primera dosis fue administrada a los 13-15 años • No es necesario administrar una dosis de refuerzo si la primera dosis se administró luego de los 16 años.
Pacientes VIH	2 dosis separadas por dos meses	• A los 16 años, si la primera dosis fue administrada a los 11-12 años • A los 16-18 años, si la primera dosis fue administrada a los 13-15 años • No es necesario administrar una dosis de refuerzo si la primera dosis se administró luego de los 16 años.
Pacientes de 2 a 55 años con asplenia anatómica o funcional o déficit de complemento	2 dosis separadas por dos meses	• Refuerzo cada 5 años • Si en el esquema primario recibió una sola dosis aplicar la segunda y luego continuar los refuerzos cada 5 años.
Pacientes de 2 a 55 años con riesgo aumentado de exposición a enfermedad meningocócica	1 dosis	• Menores de 2 a 6 años: luego de 3 años • ≥7 años: a los 5 años

* Edad mínima tetravalente (A,C,Y,W135/Menveo® (MCV4) conjugada con la proteina CRM197): 11 años.
Para grupos de riesgo está indicada a partir de los 2 años desde enero 2011 (todavía no aprobada por Anmat 3/2011).
* Edad mínima tetravalente (A,C,Y,W135/Menactra® conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico): 2 años.

a las secreciones orales del enfermo como compartir utensilios de comida o bebidas, besos, estornudo o tos, realización de maniobras de reanimación boca-boca sin protección, intubación endotraqueal o manipulación de tubo endotraqueal.

- El riesgo de contraer enfermedad invasiva por Nm en los contactos cercanos de un caso índice es mucho mayor que en la población general (500-800 veces más en los contactos domiciliarios).
- Observar cuidadosamente y evaluar médicamente a todos los contactos cercanos, sean esporádicos o durante un brote, que desarrollan una enfermedad febril.
- Indicar quimioprofilaxis preferentemente dentro de las 24 hs del diagnóstico del caso primario, no más allá de las 2 semanas de la exposición.

Se recomienda la quimioprofilaxis:

- Contacto domiciliario: en especial los niños menores de 5 años.
- Contactos en el jardín maternal e infantes en los 7 días previos.
- Exposición directa a secreciones del caso índice a través del beso o por compartir cepillos de dientes o cubiertos durante los 7 días previos.
- Reanimación boca a boca, contacto sin protección durante la intubación endotraqueal o durante la aspiración de secreciones respiratorias.
- Dormir o comer con frecuencia en la misma vivienda que el caso índice en los 7 días previos.
- Pasajeros de avión sentados directamente al lado del caso índice, si el vuelo dura más de 8 hs.

No se recomienda quimioprofilaxis:

- Contacto casual: sin antecedentes de exposición directa a las secreciones respiratorias del caso índice (ej. compañero de la escuela o del trabajo).
- Contacto indirecto: sólo contacto con un contacto de alto riesgo, sin contacto directo con el caso índice.
- Personal médico sin exposición directa a las secreciones respiratorias del paciente.

Conclusiones

- La EM es considerada endemo-epidémica, puede ser grave y poner en riesgo la vida.
- En Argentina predomina el serogrupo B con un progresivo aumento del W135.
- La indicación de vacunas antimeningocócicas conjugadas en Argentina en el niño y adolescente sano, por el momento es con criterio individual.

Tabla 3. Recomendaciones de antimicrobianos para la quimioprofilaxis

Droga	Grupo de edad	Dosis	Duración
Rifampicina	Recién nacidos	5 mg/kg/dosis	c/12 hs. durante 2 días
	Niños	10 mg/kg/dosis	
	Adultos	600 mg/dosis	
Ceftriaxona	≤ 15 años	125 mg IM	única dosis
	> 15 años	250 mg IM	
	embarazada	250 mg IM	
Ciprofloxacina	≥18 años	500 mg VO	única dosis

- No se recomienda el uso de Ciprofloxacina en personas < 18 años de edad, ni en embarazadas.
- El régimen de 4 días de Rifampicina que se administra para la profilaxis de la enfermedad por Hib, que consiste en 20 mg/kg/día (dosis máxima: 600 mg) una vez por día durante 4 días, también es eficaz para la profilaxis meningocócica.
- Si el caso índice no fue tratado con cefalosporinas de 3ª generación, también debe recibir quimioprofilaxis, antes del alta del hospital.

- Se recomienda vacunar a la población de riesgo: viajeros a zonas hiperendémicas o epidémicas, personal de salud en contacto con *Neisseria meningitidis* y pacientes con enfermedad de base con las nuevas vacunas tetravalentes conjugadas.
- Estas vacunas son útiles en el control de brotes y epidemias con igual serogrupo. Se prefiere la administración de vacunas conjugadas según serogrupo y grupo etario.
- Es importante que las autoridades gestionen la posibilidad de contar con un stock necesario de vacunas de polisacáridos y conjugadas según las indicaciones enunciadas.
- Es fundamental, en el manejo de brotes, el uso adecuado de la quimioprofilaxis para el abordaje de contactos.

Bibliografía

1. Agudelo CI, Sanabria OM, Ovalle MV. Serogroup y meningococcal disease, Colombia. Emerg Infect Dis 2008;14:990-991.
2. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. En: Pickering LK, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th edn, 2009.Pág.455-463.
3. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. J Med Microbiol 2002;51:717-722.
4. Bjune G, Hoiby EA, Gronnedsby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against Group B Meningococcal disease in Norway. The Lancet 1991;338(Issue 8775):Pág.1093-1096.
5. Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. Expert Rev Vaccines 2006;5:851-7.23.
6. Cano R, Larrauri A, Mateo S, et al. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: An epidemiological and microbiological decision. Euro Surveill 2004;9:5-6.
7. CDC. Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2-10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR 2007;56:1265-6.
8. CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005;54(No. RR-7).
9. CDC. Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2-10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR 2007;56:1265-6.
10. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- United States, 2011. MMWR 2011;60(5).
11. Center for Disease Control and Prevention. Recomendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR 2011;60(RR02):1-60.
12. CDC Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2011;60(03):72-76.
13. CDC Licensure of a Meningococcal Conjugate Vaccine (Menveo) and Guidance for Use-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010;59(09):273.
14. CDC ACIP Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices for Revaccination of Persons at Prolonged Increased Risk for Meningococcal Disease. MMWR 2009;58(37):1042-1043.
15. Chiavetta L, Chaves E, Ruzic A, et al. Vigilancia de Neisseria meningitidis en Argentina, 1993-2005: Distribucion de serogrupos, serotipos y serosubtipos causantes de enfermedad invasiva. Rev Argent Microbiol 2007;39:21-27.
16. De Moraes JC, Perkins BA, et al. Protective Efficacy of a Serogroup b Meningococcal Vaccine in Sao Paulo, Brazil. Lancet 1992;340:1074-78.
17. De Wals P, Trottier P, Pepin J. Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: A model-based evaluation. Vaccine 2006;24:3500–3504.
18. Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, et al. Significant increase of serogroup W135 invasive *Neisseria meningitidis* strains in Argentina: A new epidemiological feature on the region. Abstract 169. Presented at the 16th International Pathogenic Neisseria Conference, 2008, Rotterdam, The Netherlands.
19. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. En: Plotkin S, Orenstein WA, eds. Vaccines, 5th edn. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008. Págs.399-434.
20. Lionel KK Tan, M.R.C.P., George M. Carlone, Ph.D., and Ray Borrow, F.R.C. Path Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. N Engl J Med 2010;362:1511-20.
21. Palazzi Safadi Marco Aurelio, Otavio Augusto Leite Cintra, Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. Neurological Research 2010;32(3):263-271.
22. Pan American Health Organization. Informe Regional de SIREVA II: Datos por país y por grupos de edad sobre las caracterısticas de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores, 2006. OPS. Documentos Tecnicos, Tecnologıas Esenciales de Salud. THR/EV. 2008/001. Washington, DC: Pan American Health Organization. Available at: http://www.hc.ufpr.br/adm/dcc/epidemio/arquivos/SIREVA_II_2009.pdf

23. Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysacaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. J Infect Dis 2000;181(2):761-764.
24. Sociedad Argentina de Pediatría, Meningitis bacteriana y enfermedad meningococcica. Comité Nacional de infectología. [Acceso: June 2008] Disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/comunicaciones/menin2008. pdf
25. Tan L, Ray GC. Borrow Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria Meningitidis*. N Engl J Med 2010;362:1511-20.

9. Vacuna antigripal

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

La gripe es una enfermedad febril aguda, habitualmente autolimitada, causada por la infección por virus influenza tipo A y B, que aparece en brotes de gravedad variable, casi todos los inviernos. Las tasas de ataque durante estos brotes pueden ser entre 10 y 40%, durante un período de 4 a 5 semanas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, mialgias y tos, síntomas que pueden ser ocasionados también por otros virus respiratorios (ej.: sincicial respiratorio, adenovirus) determinando un cuadro de enfermedad tipo influenza que se define por la aparición súbita de fiebre superior a 38° C, tos o dolor de garganta y ausencia de otras causas que lo justifiquen. La infección por virus influenza puede presentarse como un síndrome clínico similar al del resfrío común, faringitis, laringitis, traqueobronquitis, bronquiolitis o neumonía.

Los virus de la gripe evolucionan constantemente por los mecanismos de cambio y variaciones antigénicas menores y mayores. Las variaciones continuas de las cepas circulantes permiten que nuevas variantes escapen a la inmunidad adquirida al virus con la consecuente morbilidad y mortalidad. No está bien claro cómo y cuándo surge una nueva cepa pandémica de gripe. En el último siglo emergieron cepas pandémicas de virus influenza: en 1918 la gripe española, en 1957 la gripe asiática, en 1968 la gripe de Hong Kong y en el año 2009 la causada por el virus Influenza H1N1.

Las dos características más importantes del problema son su naturaleza epidémica y la mortalidad asociada en general a las complicaciones pulmonares. Las mayores tasas de morbimortalidad se presentan en ciertos grupos de riesgo, integrados por adultos mayores, lactantes, pacientes inmunocomprometidos, embarazadas y portadores de enfermedades crónicas.

B. Magnitud del problema

La gripe se transmite de persona a persona por contacto directo, por vía aérea o a través de objetos contaminados con secreciones nasofaríngeas. Es muy contagiosa, especialmente en comunidades cerradas. El período de incubación es de 3-5 días y la mayor contagiosidad se presenta

desde 24 h antes del comienzo de los síntomas y se prolonga los 2-3 primeros días de enfermedad.

A nivel mundial, la morbilidad en períodos epidémicos alcanza a un 10 al 20% de la población general, siendo mayor la transmisibilidad en niños y adultos jóvenes, llegando al 35% y es un poco menor en adultos y tercera edad donde oscila alrededor del 10 al 15%. Las tasas de ataque dependerán de la inmunidad de los individuos, determinada a su vez por el contacto previo, sea a través de la vacuna o por infección natural, con la cepa circulante u otra similar. Después de la aparición de un nuevo subtipo viral A, la mayor incidencia de la enfermedad se observa en los niños de 5 a 15 años, con una tasa de ataque de hasta 50%. En brotes posteriores con variantes del mismo subtipo, la tasa de ataque en el mismo grupo etario desciende hasta el 15%. En los brotes de gripe por virus B, la tasa de ataque es generalmente más elevada en los niños que en los adultos.

En los climas templados, las epidemias se producen durante el tiempo más frío. En el hemisferio norte se presentan entre los meses de noviembre y mayo.

Durante los brotes se produce aumento en el número de consultas ambulatorias y de internaciones, principalmente para el manejo de las complicaciones por infección respiratoria baja. Los niños y adultos jóvenes previamente sanos también pueden requerir internación por complicaciones, pero en menor proporción que los grupos de riesgo ya descriptos. Estas estimaciones se han hecho a partir de estudios ecológicos y es difícil deslindar la importancia que en el incremento del número de consultas y en la tasa de hospitalización por infección respiratoria aguda baja (IRAB) tiene el virus de la gripe. Las tasas de hospitalización en mayores de 65 años y en los portadores de patologías crónicas (asma, fibrosis quística, diabéticos, renales crónicos, etc.) se incrementan de dos a cinco veces. Aumenta la mortalidad no sólo por las complicaciones respiratorias sino también por el agravamiento de patología cardíaca y otras enfermedades crónicas.

Datos de Estados Unidos señalan tasas de incidencia anuales que varían entre 190 y 480 personas por 100.000 habitantes, oscilación atribuible a diferencias en la gravedad de los picos epidémicos y en variaciones en la metodología de registro. Estas tasas determinan un exceso de internaciones en períodos de circulación de virus influenza de alrededor de 200.000 casos y un exceso de mortalidad que puede ascender hasta 36.000 casos. En el Reino Unido, estiman que cada año enferma un 10 al 15% de su población, con un exceso de mortalidad de 12.000 casos.

En nuestro país, en el quinquenio 2000/2004, la frecuencia anual de enfermedad tipo influenza varió entre 743.533 y 1.034.459 casos, con una prevalencia de virus influenza A o B en muestras respiratorias del 2,2 al 4,7%.

Antecedentes de la pandemia por influenza A H1N1

Los días 15 y 17 de abril de 2009, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta identificó en dos niños de 9 y 10 años, con infección febril respiratoria aguda, residentes en condados vecinos del estado de California, un virus Influenza A reasociado con material genético porcino humano y aviar. La fuente de infección era desconocida y los niños no habían tenido contacto con cerdos; esta circunstancia hizo sospechar la posibilidad de que existiera transmisión humano/humano de este nuevo virus.

Previamente, en el mes de marzo y a principios de abril del 2009, se habían presentado en México brotes de enfermedad respiratoria y un aumento en el número de denuncias de pacientes con enfermedad tipo influenza (ETI) en varios sectores del país. El 12 de abril, el Directorio General de Promoción de Epidemiología (DGE) notificó un brote de enfermedades tipo influenza en una pequeña comunidad del estado de Veracruz a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de conformidad con las regulaciones internacionales de salud. El 17 de abril, un caso de neumonía atípica en el estado de Oaxaca originó la implementación de medidas mayores de vigilancia en todo México. El 23 de abril, se comunicaron a la OPS varios casos de enfermedades respiratorias graves por infecciones del Nuevo Virus Influenza A (H1N1) confirmadas por pruebas de laboratorios. El análisis de la secuencia reveló que los pacientes estaban infectados con la misma cepa del Nuevo Virus Influenza A (H1N1) detectada en los dos niños que residían en California.

El número de pacientes continuó en aumento; de acuerdo con la evidencia disponible y el asesoramiento de expertos, el 11 de junio, la OMS consideró que se había alcanzado el nivel de pandemia de influenza. La recategorización como Fase 6 refleja la existencia de brotes comunitarios en múltiples partes del mundo y se caracteriza por la propagación del virus de persona a persona en

forma sostenida al menos en dos países de una región de la OMS y la propagación sostenida en por lo menos un país de otra región de la OMS. Señala la diseminación del virus pero no la gravedad de la enfermedad. El Nuevo Virus Influenza A (H1N1) se transmitía fácilmente de persona a persona, de manera similar al virus estacional.

A mediados de octubre de 2009, se habían informado a la OMS más de 414.000 casos confirmados por laboratorio de influenza pandémica AH1N1 y alrededor de 5.000 muertes, de las cuales 3.539 correspondían a las Américas. De laboratorios de 80 países pertenecientes a la Red Global de Vigilancia de Influenza se informan 151.070 muestras positivas para virus influenza: 93.450 (61,9%) correspondían al nuevo virus AH1N1, 6.281 (4,5%) eran A estacionales, 19.800 (13,1%) eran A (H3), 26.461 (17%) eran A (no subtipificados), y 4.538 (3%) fueron influenza B. Todos los virus pandémicos analizados hasta el momento actual resultaron estrechamente relacionados tanto antigénica como genéticamente con el virus A/California/7/2009 seleccionado para desarrollar la vacuna pandémica.

Al 18 de abril de 2010 más de 214 países reportaron casos, con alrededor de 17.853 muertes, de las cuales 8.309 correspondieron al contenienente americano.

La OMS declaró en agosto de 2010 el fin de la pandemia A H1N1 (2009).

C. Agente etiológico y cuadro clínico

Los virus de influenza pertenecen a la familia de los *Orthomyxovirus*, son virus RNA monocatenarios, de polaridad negativa. Tienen forma redondeada u ovalada, un tamaño de entre 80-120 nm, están cubiertos de una envoltura de 7-10 nm de espesor con espículas dispuestas a intervalos regulares, formadas por glicoproteínas de superficie, que son especificas para cada cepa y están enclavadas en una doble membrana lipídica ubicada sobre una capa de proteína M (matriz o proteína de membrana) que rodea al genoma.

Existen tres tipos antigénicos: A, B y C. Se diferencian entre sí en base a la nucleoproteína y la proteína M.

El tipo A causa epidemias moderadas/graves y pandemias en humanos y animales.

El tipo B causa epidemias leves y afecta solo a humanos (principalmente a niños). El tipo C no causa epidemias, produce casos esporádicos en humanos.

Los virus de Influenza A son categorizados en subtipos porque poseen en la envoltura dos tipos de glicoproteínas con capacidad antigénica: hemaglutinina y neuraminidasa. Los virus de influenza B no son categorizados en subtipos.

Dentro de los virus del tipo A que producen enfermedad en el ser humano se reconocen tres subtipos de hemaglutinina (H1, H2 y H3) y dos subtipos de neuraminidasa (N1 y N2).

La hemaglutinina (HA) participa en la absorción y fusión del virus a la célula, estimula la fusión entre la membrana celular y la envoltura viral.

La neuraminidasa (NA) es conocida como enzima destructora de receptores. Facilita el egreso y la diseminación de nuevas partículas virales producidas en la célula infectada.

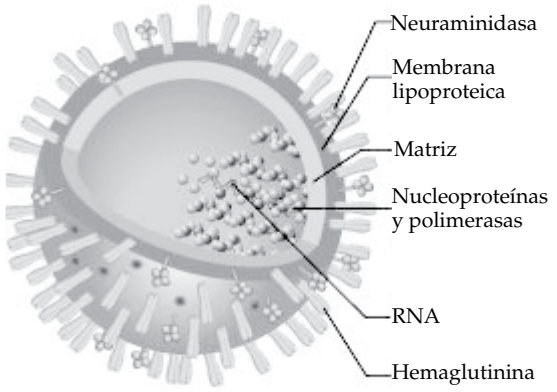
Las características morfológicas de todos los tipos, subtipos y cepas de virus influenza son similares.

La envoltura está compuesta por una bicapa lipídica, en cuya superficie interna se encuentra la proteína de la matriz (M) y en la externa las glicoproteinas. La proteína de la matriz es codificada por el segmento 7 del ARN que le confiere estabilidad a la membrana de envoltura viral y participan en el ensamblaje del mismo en la célula infectada.

Dentro de la envoltura se encuentran ocho piezas de nucleocápside, que es una doble hélice formada por una sola especie de proteína, la nucleoproteína (NP) y por piezas del genoma de ARN monocatenario segmentado. El virus se libera por brotación de la membrana celular.

Hay dos proteínas no estructurales internas (NS1 y 2), codificadas por el segmento 8 del ARN, la función de estas proteínas no ha sido establecida. NS1 se acumula en el núcleo, mientras que la NS2 se encuentra principalmente en el citoplasma.

Figura 1



Cambios antigénicos:

En el transcurso del tiempo los virus de influenza sufren modificaciones en la estructura genética de la hemaglutinina y la neuraminidasa dando origen a nuevos virus antigénicamente diferentes a sus predecesores. Esta característica es determinante en la epidemiología de la influenza y un grave obstáculo en su prevención. Hay dos tipos:

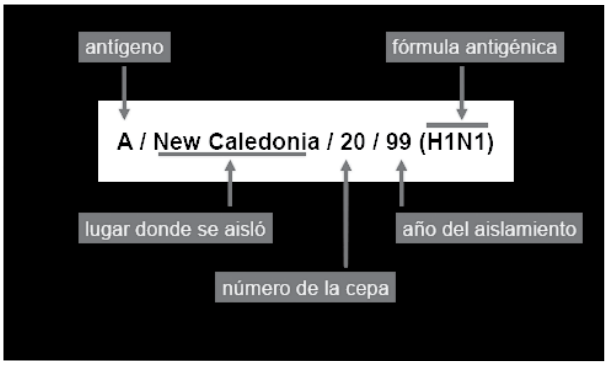
- Variaciones mayores (shift) sólo para el tipo A, pero a intervalos irregulares de 10 años o más. Es la introducción de un segmento nuevo con un cambio total del antígeno de hemaglutinina o neuraminidasa o de ambos, que tiene como resultado un nuevo subtipo que es diferente y para los cuales la población carece de inmunidad. Se asocia con la presentación de pandemias.

- Variaciones menor o desviación antigénica (drift) consiste en cambios menores en los antígenos de superficie, que ocurren en forma continúa en los virus A y B. En los virus A se afecta la hemaglutinina. La población tiene inmunidad parcial y son estas variaciones las que ocasionan epidemias estacionales en diferentes regiones. En ellas se basa la recomendación para la preparación de las vacunas cada año.

El tipo B no tiene subtipos, sólo cambios antigénicos menores, asociado con epidemias en población con inmunidad parcial.

El análisis de los datos recogidos durante los años 1994/98 a través de la red de vigilancia epidemiológica en Latinoamérica mostró diferencias entre las cepas circulantes y las vacunales. Estos datos condujeron a una reunión de expertos mundiales de la Organización Mundial de la Salud en el tema que produjo una recomendación anual de constitución de la vacuna para el hemisferio Sur y desde 1999 se emplea una fórmula específica para cada hemisferio.

Figura 2. Nomenclatura de las cepas del virus de la gripe



Las cepas que constituyen las vacunas son seleccionadas de las cepas circulantes en la temporada anterior. La composición varía anualmente, de acuerdo con las variedades esperadas. La denominación de los virus indica lugar y fecha de aislamiento.

Período de incubación: se desconoce con precisión, se estima un rango de 1 a 7 días, más frecuentemente entre 1 y 4 días.

Período de contagiosidad: desde un día antes hasta 7 días después del inicio de los síntomas o hasta la resolución clínica del cuadro agudo.

La persistencia de tos secundaria a hiperreactividad bronquial no debe considerarse como caso clínico no resuelto. Los niños pueden ser contagiosos por períodos más largos, al igual que los inmunocomprometidos y los pacientes graves.

El espectro clínico habitual es fiebre, rinorrea, cefalea, mialgias con baja mortalidad. Habitualmente va desde una enfermedad leve autolimitada hasta neumonía severa con falla respiratoria y muerte en los casos de la gripe pandémica. También en la pandemia se observó que 38% de los pacientes presentaron vómitos o diarrea que no son síntomas frecuentes en la influenza estacional. El principal motivo de internación fue la enfermedad respiratoria grave (50%), ocurriendo la mayoría en pacientes con comorbilidad.

Algunos casos confirmados no tuvieron fiebre, y es probable que hubiera habido infecciones asintomáticas y muy leves.

D. Situación epidemiológica en el país

El sistema de vigilancia de la gripe en nuestro país se desarrolla a través de tres modalidades complementarias: el Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS), la Red de Virología y las Unidades Centinela de Influenza. La observación epidemiológica de la gripe en la Argentina permite determinar los períodos de aparición y circulación de los virus, caracterizar los tipos de cepas circulantes y enviar muestras al CDC para colaborar en la fórmula de la vacuna antigripal de cada año.

La estacionalidad de la gripe en Argentina tradicionalmente alcanza su pico máximo en las semanas epidemiológicas (SE) 28 y 29 (entre el 6 y el 19 de julio) pero esto es variable. En los últimos años hubo un inicio más temprano de la circulación, en 2003 en las SE 23 y 24 (1 al 14 de junio) y en 2005 y 2007 los primeros aislamientos se pro-

dujeron en la SE 18 (1 al 7 de mayo).

El estudio de muestras de pacientes de todas las edades, a través del sistema de vigilancia, investigando la presencia de virus respiratorios: sincicial respiratorio (VSR), influenza A (IA), influenza B (IB), parainfluenza (PI) y adenovirus (AD) arrojó los siguientes resultados para el trienio 2005 y 2006:

Año	Total de muestras estudiadas	Total de muestras positivas (%)	Nº de VSR	Nº de IA	Nº de IB	Nº de PI	Nº de AD
2004	30.578	9.141 (29,9)	6.760	990	139	865	387
2005	29.019	7.986 (27,5)	5.287	779	115	1139	676
2006	22.373	5.821 (26)	4.202	414	113	805	287

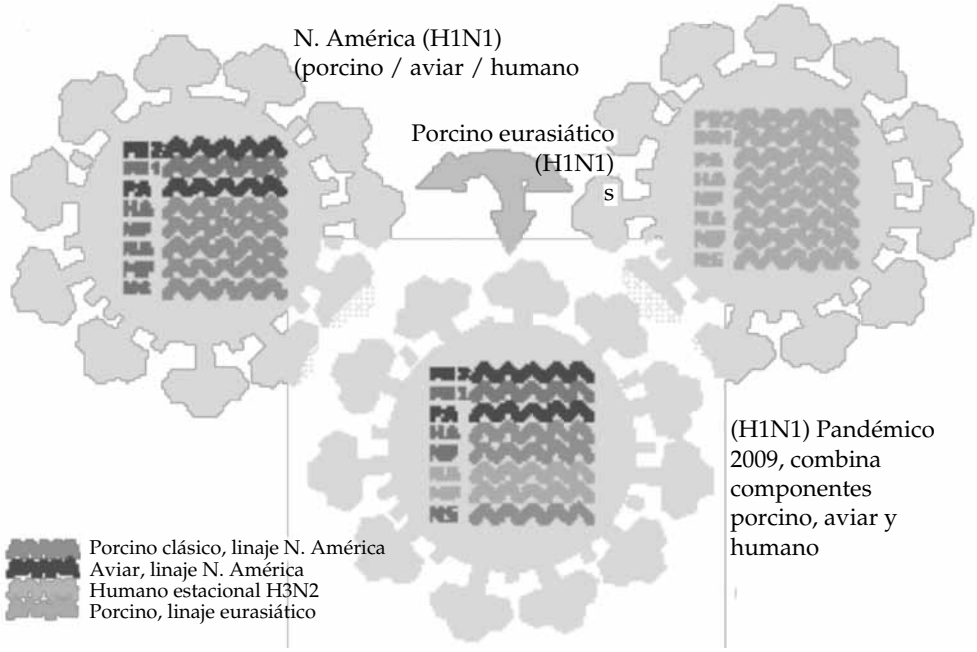
La prevalencia de virus influenza en el grupo de menores de 5 años varió según el año: en 2004 fue del 2,53% mientras que para los mayores de esa edad alcanzó el 9,35%, en 2005 fue de 2,4% y 6,22%, respectivamente.

En los años 2007 y 2008 en muestras de pacientes con IRAB estudiadas entre las SE 18 y 48 se encontró:

Año	Nº de Muestras	VSR (%)	IA (%)	IB (%)
2007	19.652	6.005 (30,7)	721 (3,7)	19 (0,1)
2008	18.125	6.918 (38)	266 (1,46)	183 (1)

En el año 2009, en nuestro país, la circulación autóctona del virus pandémico influenza AH1N1 se inició el 17 de mayo de 2009, alcanzando el pico máximo entre el 20 de junio y el 3 de julio, con una transmisión generalizada en todo el territorio. A la semana epidemiológica 39, se habían procesado 23.545 muestras en 18 laboratorios nacionales y provinciales, públicos y privados, y se confirmaron 9.119 casos de Influenza Pandémica (H1N1). Los virus de influenza pandémica (H1N1)2009 e i nfluenza A sin tipificar sumados representaron el 92,87% del total de virus respiratorios notificados en pacientes de 5 y más años. En los menores de esa edad estos virus represen-

Figura 3. Orígenes genéticos del virus pandémico (H1N1) 2009 virus: reasociación viral



Evolution of the pH1N1 pandemic. European Centre for Disease Prevention and Control, 31 July 2009.

taron el 23,90% del total de virus notificados y el virus sincicial respiratorio representó un 68,22%.

Se han informado 580 muertes en pacientes confirmados por laboratorio; la mayor tasa de mortalidad se dio en varones de 50 a 59 años con un valor de 3 x 100.000 habitantes, luego varones entre 40 y 49 con 2,02 x 100.000, y en varones de 0 a 9 años alcanzó a 1,52 x 100.000 y en mujeres de ese grupo de edad 1,2 x 100.000. Los valores para los mayores de 60 años fueron similares a los de niños de 0 a 9 años.

En el estudio de la Dra. Ana Balanzat y colaboradores, se encontró que sobre un total de 332 fallecidos con diagnóstico confirmado de Influenza A H1N1, 48 muertes se produjeron en el grupo de niños de 0 a 4 años, de éstas 23 correspondieron a menores de un año; sólo la mitad de estos niños (52%) tenía comorbilidad, once eran lactantes previamente sanos. Con respecto a embarazadas, se presentaron 19 casos de gestantes fallecidas, de las cuales 11 no tenían comorbilidad. Todos los fallecimientos se produjeron entre las semanas 23 y 41 de gestación, la mayoría, 73%, de la semana 28 en adelante.

Los estudios serológicos sugieren que una proporción de los adultos mayores tenían algún nivel de anticuerpos de protección cruzada contra el virus pandémico. En Japón encontraron que el 40% de los adultos mayores de 72 años tenían títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus pandémico > a 40. Datos de Estados Unidos mostraron que los niños y adultos menores de 30 años tenían poca o ninguna evidencia de protección cruzada para el virus pandémico pero en los mayores de 60 años se encontraron en un tercio de los estudiados títulos de 80 o más.

En el 2009, en plena pandemia se realizó un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo, en pacientes internados en instituciones de Argentina entre 0 a 18 años desde el 1/4/ al 31/8 del 2009. El diagnóstico viral se confirmó utilizando el método de RT-PCR. El número total de casos sospechosos estudiados fue 2.367, de los cuales 641/1.131 (56,7%) correspondió al virus influenza A. El número total de casos confirmados de H1N1 fue 741 (31,3%). Las formas clínicas de presentación más frecuentes fueron neumonía 318 (39,7%) y bronquiolitis 207 (25,8%). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos, dificultad respiratoria, taquipnea y rinorrea. La letalidad fue del 5,9% (44/741). Las conclusiones fueron que el grupo menor de 5 años y los pacientes con enfermedad subyacente constituyeron el grupo de mayor riesgo. La insuficiencia respiratoria, la enfermedad neurológica y la enfermedad genética, fueron predictores independientes de mortalidad.

E. Inmunización comparada a otras intervenciones

La inmunización es la medida de prevención por excelencia. Las medidas inespecíficas de prevención son:

- Cubrir la boca y la nariz con un pañuelo descartable al toser o estornudar.
- Lavarse las manos con agua y jabón o con gel alcohólico en forma frecuente, en especial luego de toser o estornudar.
- Evitar tocarse la nariz, ojos o la boca luego de tocar otras superficies.
- Evitar contacto cercano con personas con síntomas de gripe.
- Mantener los ambientes limpios y ventilados.

2. Características de la vacuna

Agente inmunizante

Existen dos tipos de vacunas:

a. vacunas con virus inactivados,
b. vacunas de virus atenuados.

Ambas contienen cepas de virus de influenza antigénicamente equivalentes a las cepas recomendadas anualmente: un virus influenza A (H3N2), un virus influenza A (H1N1), y un virus influenza B. Cada año, una o más cepas del virus pueden ser cambiadas sobre la base de vigilancia global del virus. Las dos vacunas se obtienen a partir de cultivos en huevos.

a. Vacunas inactivadas

Se obtienen a partir del cultivo de virus en huevos embrionados, inactivándose con formol o betapropiolactona. La vía de administración recomendada es la intramuscular. La presentación de frasco multidosis de la vacuna inactivada contiene timerosal como preservativo, pero solo 25 mcg de mercurio en 0,5 ml. Las vacunas inactivadas distribuidas en monodosis, están libres de timerosal.

Existen los siguientes tipos de vacunas inactivadas:

1. **Vacunas de virus enteros**. Son muy inmunógenas por contener el virus completo, pero son muy reactogénicas, por lo cual no se usan en niños.

2. **Vacunas de virus fraccionados o subvirión**. Se obtienen mediante la ruptura de la membrana lipídica del virus con disolventes o detergentes, se fraccionan y purifican los componentes antigénicos (hemaglutinina y neuraminidasa). Además llevan otros componentes del virus (proteínas, lípidos y material genético). Son las más usadas, ya que su tolerancia es excelente.
3. **Vacunas de subunidades**. Contienen exclusivamente los antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa, sin ningún otro componente del virus, son poco reactogénicas.
4. **Vacunas de subunidades adyuvantadas** con el agente MF59, con lo que se consigue una mayor inmunogenicidad. Se recomiendan para personas con inmunidad deficiente o bien si se desea mejorar la respuesta inmune en determinados grupos de edad (ej. niños pequeños, mayores de 65 años).
5. **Vacunas de subunidades virosómicas**. En este tipo de vacunas se introducen las subunidades H y N en virosomas que hacen las veces de la cápsula del virus para remedar lo que sucede cuando se usa la vacuna de virus entero; por lo tanto, se trata de vacunas muy inmunógenas y exentas de reacciones adversas.
6. **Vacuna para uso intradérmico**. Recientemente se licenció para su uso en nuestro país una presentación de vacuna estacional de administración intradérmica. Esta vía requiere muy poca cantidad de líquido vacunal y se produce una liberación lenta del material biológico, debido a que la dermis es una zona sin irrigación sanguínea directa. La zona de aplicación es la región deltoidea de ambos brazos, indistintamente. Con esta vía de administración se buscan mejores respuestas en huéspedes hiporrespondedores y/o ahorro de antígeno.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

Los niños mayores de 6 meses desarrollan niveles protectores de anticuerpos contra las cepas vacunales con las que han sido inmunizados. Los que tienen entre 6 meses y 8 años y nunca fueron vacunados previamente requieren dos dosis con un intervalo de 4 semanas para desarrollar una respuesta sérica óptima. La respuesta de anticuerpos en niños con alto riesgo de complicaciones para influenza puede ser inferior a la que se observa en niños sanos.

La eficacia de la vacuna (prevención de la enfermedad en personas vacunadas en ensayos controlados) y la efectividad (prevención de la enfermedad en poblaciones vacunadas) dependen primariamente de la edad y el estado inmunitario de la persona, de la similitud de las cepas circulantes con las contenidas en la vacuna así como del desenlace que se considere: ETI, influenza con confirmación de laboratorio, prevención de hospitalizaciones o muertes asociadas a gripe o neumonía, seroconversión a vacunas o prevención de seroconversión a cepas circulantes. En personas sanas la vacuna inactivada protege el 70 a 90% de los individuos vacunados dependiendo de la similitud de su composición antigénica con la del virus causal, de la edad y del estado inmunitario del huésped. Su inmunogenicidad no dura más allá de los 9 meses. Según algunas estimaciones, durante las epidemias, reduce en más del 50% la tasa de hospitalización y muerte por neumonía. La vacuna inactivada muestra alta eficacia en niños mayores de 6 años, siendo algo inferior la respuesta en menores de 2 años.

Indicaciones y esquema

Desde el año 2003, la ACIP recomienda la aplicación de la vacuna a niños sanos de 6 a 23 meses, extendió la recomendación hasta los 59 meses de edad en 2006 y en febrero de 2008 hasta los 18 años. También el Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación en la XVll Reunión, realizada en Guatemala en julio de 2006 recomendó que todos los países establezcan una política de vacunación contra la influenza estacional, que tenga como objetivo vacunar contra la influenza estacional a niños de 6 a 23 meses de edad, trabajadores de la salud, personas con enfermedades crónicas y adultos mayores.

El estudio de mortalidad del brote de 2009 en nuestro país, señaló los grupos de mayor riesgo, entre los cuales adquieren especial relevancia los menores de dos años y las embarazadas. Este conocimiento fue tenido en cuenta para la decisión de la incorporación de la vacunación antigripal con carácter gratuito y obligatorio para estos huéspedes como también las puérperas, con la intención de brindar protección al menor de 6 meses que no puede ser vacunado y el personal de salud que se vio particularmente afectado en la pandemia y que también actúa como reservorio y fuente de contagio para pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos. La Resolución Ministerial N° 35/2011 incorpora la vacuna y la integra al Calendario Nacional de Inmunizaciones con las siguientes indicaciones:

- Niños entre 6 y 23 meses sanos o con patología de base.
- Embarazadas.
- Puérperas hasta 6 meses postparto.
- Personas de 2 a 64 años con patología de base.
- Adultos ≥ 65 años sanos o con patología de base.
- Personal de salud.

Esquema

El momento de aplicación es el otoño; no obstante, dada la variabilidad del momento de circulación y la presentación en diferentes períodos de virus A y B, el huésped de riesgo que por cualquier motivo no hubiera recibido la vacuna en esa época puede igualmente beneficiarse recibiéndola durante la estación invernal.

Edad	Dosis	Número de dosis	Vía
6-35 meses	0,25 ml	1* o 2	IM
3-8 años	0,50 ml	1* o 2	IM
≥ 9 años	0,50 ml	1	IM

* Solamente una dosis es necesaria si el niño recibió dos dosis de vacuna de influenza en cualquier momento de su vida.

Por otra parte, se recomienda que los niños que han recibido una sola dosis el primer año que han sido inmunizados reciban dos dosis de vacuna en vez de una y continúen posteriormente con una sola dosis en los siguientes.

Con motivo de los cambios antigénicos, las personas que tengan indicación de vacunarse deben repetir la vacunación anualmente, con la nueva fórmula correspondiente al hemisferio y temporada. La inmunidad a los antígenos de superficie, particularmente la hemaglutinina, reduce la probabilidad de infección. Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de influenza no confieren o es limitada la protección que dan para otro tipo o subtipo de virus influenza Por lo tanto, anticuerpos de un tipo o subtipo antigénico de virus de influenza podrían no proteger contra la infección con una nueva variante antigénica del mismo tipo o subtipo.

La respuesta de anticuerpos se produce a las dos semanas de aplicada la vacuna. En el caso de los menores de 9 años que se vacunan por primera vez, se producen títulos protectores a las dos semanas de recibida la segunda dosis.

Vacuna para uso intradérmico

Está licenciada en nuestro país una presentación de vacuna estacional de administración intradérmica. El sistema inmune de la piel ha sido reconocido como un lugar apropiado para la administración de vacunas. La vía ID ha demostrado ser efectiva para otras vacunas: es la utilizada para BCG y fue la vía de administración de la vacuna antivariólica que permitió la erradicación de esta enfermedad.

Con esta vía de administración se buscan mejores respuestas en huéspedes hiporrespondedores y/o ahorro de antígeno. Esta tecnología está en desarrollo también para otros antígenos como hepatitis B y rabia.

Dosis: 0,1 ml intradérmica jeringa prellenada.

Eventos adversos

La reacción local más común es dolor en el lugar de aplicación (menos de un tercio de los vacunados) y dura alrededor de 48 horas. Las reacciones sistémicas, como fiebre, malestar, mialgias son poco frecuentes y afectan especialmente a los que no han tenido contacto previo con el antígeno viral. Se presentan entre 6 y 12 horas después de la vacunación y se prolongan uno o dos días. En ensayos clínicos controlados, en adultos jóvenes sanos y personas mayores, no se observó mayor frecuencia de síntomas generales en los vacunados que en los que recibieron placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna son raras pero pueden presentarse. No hay datos actuales que avalen la asociación entre la aplicación de la vacuna y el síndrome de Guillain-Barré. No obstante se recomienda valorar el riesgo de vacunar a una persona que tenga el antecedente de haber presentado el síndrome de Guillain-Barré dentro de las seis semanas de una vacunación previa.

Puede administrarse simultáneamente con las otras vacunas de uso habitual.

Contraindicaciones

No debe administrarse a personas con hipersensibilidad anafiláctica al huevo o a otro componente de la vacuna. No se aplicará a adultos febriles hasta que haya mejorado su cuadro. En los niños, las enfermedades menores, febriles o no, no son contraindicación. Se tendrá precaución en caso de antecedente de síndrome de Guillain-Barré dentro de las seis semanas de una vacunación anterior.

Uso de la vacuna en pacientes con enfermedad de base

Mujeres embarazadas

Pandemias de la enfermedad se han asociado con altas tasas de mortalidad en mujeres embarazadas. Varios factores están involucrados en el mayor riesgo de complicaciones en la gestante:

1. Aumento en la frecuencia cardíaca, aumento del volumen y consumo de oxígeno.
2. Disminución en la capacidad pulmonar.
3. Cambios en la función inmunológica durante el embarazo.

Múltiples estudios han demostrado el riesgo aumentado de la mujer en el último trimestre de presentar patología cardiorrespiratoria, que amerita hospitalización, asociada con influenza. Debido a lo anterior se recomienda que la mujer embarazada reciba la vacuna antes de la estación de circulación del virus. La vacuna se puede aplicar en cualquier trimestre, no se ha reportado ningún efecto adverso para el feto con la vacunación materna.

Personas infectadas con VIH

La infección por el virus de la influenza puede ocasionar graves complicaciones en el paciente VIH positivo. A pesar de la poca información, existe consenso que la persona VIH positiva, con niveles adecuados de CD4, logra desarrollar adecuada respuesta a la vacuna de influenza inactivada, por lo que se recomienda la vacunación en este grupo de población. En los pacientes VIH con síntomas mínimos y recuentos elevados de CD4 se produce alto título de anticuerpos. En pacientes con enfermedad avanzada y con bajos recuentos de CD4 la vacuna puede no inducir una respuesta protectora; una segunda dosis no mejora la respuesta en ellos.

La vacunación antigripal está recomendada específicamente en pacientes inmunocomprometidos y sus contactos.

Lactancia materna

La vacuna no afecta la seguridad de las madres que están en periodo de lactancia, por lo que no es una contraindicación a la vacunación.

Viajeros

El riesgo de exposición a la influenza depende de la época del año en que se va a viajar y el destino del viaje. En climas templados y fríos las epidemias ocurren cada año durante el invierno: de diciembre a marzo en el hemisferio norte; de junio a septiembre en el hemisferio sur. En las zonas tropicales y subtropicales, las epidemias de influenza pueden ocurrir dos veces al año, especialmente en épocas de lluvias. Las personas en riesgo de padecer la enfermedad deben ser vacunadas antes de viajar a zonas geográficas en las épocas de circulación del virus.

b. Vacuna viva atenuada contra influenza

Todavía no disponible en el país (ver *Anexo*).

3. Factibilidad programática

La aplicación de la vacuna a los niños de 6 a 24 meses de edad implica la disponibilidad de aproximadamente 2.200.000 dosis. Si una cohorte de recién nacidos alcanza a 700.000 niños, el grupo de 6 meses requerirá 700.000 dosis para cubrirlos con dos dosis y la segunda cohorte alrededor de 1.500.000 de dosis. Esto impacta en el sistema de distribución y representa un esfuerzo adicional por la necesidad de hacer el reparto en un período acotado de tiempo.

En un lapso máximo de 60 días la población objetivo de todo el país debe recibir las dos dosis de vacuna, sin resignar las prestaciones de las demás vacunas del Calendario Nacional.

Aceptación social

Son fundamentales actividades de difusión, esclareciendo sobre la problemática de la gripe y sus complicaciones y también sobre la falta de efectividad de la intervención sobre otras infecciones respiratorias, las que seguirán presentándose. No aclarar esta situación puede favorecer la percepción social de ineficacia de la vacuna, lo cual obstacularizará el logro de buenas coberturas.

Compromiso político

La Resolución Ministerial incorpora e integra la vacuna antigripal al Calendario Nacional para el personal de salud, niños entre 6 y 24 meses de edad, embarazadas y puérperas hasta el sexto mes y está refrendado por la declaración presidencial de interés público del proyecto de elaboración de vacunas antigripales en nuestro país.

4. Suministro de la vacuna

El 29 de diciembre de 2010 se firmó el convenio para la instalación en el país de una planta productora de vacunas contra la Gripe A (H1N1) mediante una Decisión Administrativa, publicada el 5 de febrero en el Boletín Oficial.

Para el año 2011, la provisión de vacunas para el sistema público asciende a 7 millones de dosis.

Según las recomendaciones de la OMS referidas a introducción de nuevas vacunas los principales aspectos a tener en cuenta son:

a. Seguridad: es segura
b. Impacto significativo de la vacunación en todas las poblaciones blanco: será difícil de evaluar, se debe afianzar la VE de infecciones respiratorias y evaluación de la carga de enfermedad, caracterizar los factores de riesgo y el impacto de la influenza y su prevención sobre nuestra población, especialmente en los niños menores de dos años.
c. Facilidad de inclusión en los cronogramas de vacunación vigente: en nuestro medio no son grupos de fácil acceso los lactantes del segundo semestre, preescolares y escolares, excepto momento del ingreso escolar. Incluir el biológico en el Calendario Nacional y disponer del mismo en forma gratuita es condición necesaria pero no suficiente para obtener buenas coberturas. Se debe tener presente que en la Campaña 2010, a nivel nacional se obtuvo una cobertura para niños de 6 meses a 2 años del 84% con una dosis y de sólo el 24,8% para la segunda.
d. No interferir de manera significativa con la respuesta inmune a otras vacunas que se administren simultáneamente: no hay interferencia.
e. No determinar problemas técnicos con relación a capacidad de frío y almacenamiento: se requerirá implementar una campaña anual en un período de tiempo acotado.

5. Fortalezas y debilidades para la entrada a calendario, esquemas posibles, estrategias

Fortalezas:

- Las lecciones aprendidas en el brote de 2009.
- La experiencia adquirida en la campaña 2010.
- Las adecuadas coberturas alcanzadas en el personal de salud, embarazadas y grupos de riesgo en la campaña 2010.

Debilidades

- La dificultad para lograr una buena cobertura en los menores de dos años, especialmente con la segunda dosis. En este grupo hay dos subgrupos de más difícil acceso por no estar en edad de recibir otras vacunas: lactantes entre los 6 y 11 meses y mayores de 18 meses que ya han recibido los refuerzos.
- La estrategia de la incorporación al Calendario Nacional asegura la disponibilidad del recurso para todos los destinatarios. La interacción con las Sociedades Científicas debe, mediante el trabajo y el compromiso conjunto, favorecer el mantenimiento de las buenas coberturas logradas en 2010 en los huéspedes con enfermedades de base, grupo en el cual la vacuna estaba tradicionalmente subutilizada.
- Es imprescindible seguir trabajando con el personal de salud y reforzar su educación para atenuar la percepción, aún presente en muchos, de falta de eficacia de la vacuna. Este preconcepto queda desdibujado ante la falta de circulación de H1N1 en nuestro país durante el año 2010 y que se relacionó con las excelentes coberturas logradas. Asimismo, reducir requisitos innecesarios (por ej.: orden médica cuando se trata de indicaciones por edad cronológica: menores de 2 y mayores de 64) y evitar oportunidades perdidas (falsas contraindicaciones, carecer del recurso, horarios reducidos, etc.).
- Una adecuada comunicación social para la población que les informe claramente los grupos de riesgo y el por qué de los mismos, la eficacia de la vacuna, los sitios donde concurrir y consultar.

Conclusiones

Se recomienda:

1. Asegurar la vacunación de los niños de 6 a 24 meses de edad, grupo que el análisis de mortalidad señaló como especialmente expuesto a morbimortalidad elevada independientemente de la presencia de comorbilidad.
2. Reforzar, por la misma razón, la importancia de la vacunación de las embarazadas desde el comienzo del embarazo.
3. Considerar a la puérpera hasta los seis meses por su condición de conviviente de un huésped de riesgo y vacunarla para asegurar la protección del lactante del primer semestre.

4. Destinar todos los esfuerzos para mejorar la cobertura de los huéspedes de riesgo, grupo en el cual está subutilizada. Para ello son fundamentales, entre otros, la educación del equipo de salud, de los pacientes y sus familias, la provisión gratuita de la vacuna en tiempo y forma y el uso de recordatorios.
5. Mantener en el personal de salud las coberturas alcanzadas en el año 2010. Este grupo juega un rol fundamental en la transmisión del virus a huéspedes de riesgo. Por ello los esfuerzos deben dirigirse a sensibilizar y educar, aprovechando la provisión gratuita de la vacuna y facilitando el acceso a la misma mediante recursos como la vacunación en los servicios, extensión de horarios de vacunación y la implementación de postas en fines de semana y para personal de turnos vespertino y nocturno.

Anexo

Vacuna antigripal a virus vivos

El 17 de junio de 2003 se aprobó en los Estados Unidos una vacuna de virus vivos atenuados trivalente, adaptada al frío, para uso intranasal y está indicada en personas sanas de 2 a 49 años de edad. Estas vacunas no contienen timerosal. Igual que la vacuna inactivada, no debe ser administrada en personas con hipersensibilidad al huevo, ya que su proceso de producción utiliza huevos embrionados.

Es una vacuna viva, atenuada, trivalente, de administración intranasal, que no produce signos o síntomas de infección por influenza (o son muy leves). Debe ser refrigerada, una vez que es expuesta a la temperatura ambiente debe ser usada en un lapso de 30 minutos.

La vacuna de virus vivos atenuados se obtiene por recombinación genética entre un virus salvaje, que está circulando en ese momento, y un virus master, atenuado por pases sucesivos a temperaturas gradualmente más bajas (*cold-adapted*).

Al momento no está plenamente conocido el mecanismo por el cual la vacuna ejerce su efecto protector, pero parece envolver anticuerpos séricos y anticuerpos secretores nasales. Adultos y niños vacunado pueden excretar el virus por períodos de tiempo mayores de 2 días después de la vacunación, sin embargo es infrecuente la transmisión del virus vacunal persona a persona.

En enero del 2007, una nueva fórmula de vacuna viva atenuada fue licenciada para remplazar a la vieja formulación para la estación de la influenza en el 2007-08.

Tres cambios se indicaron para esta vacuna:

1. Contiene 0,2 ml en vez de 0,5 ml como tenía previamente. Se administra 0,1 ml en cada fosa nasal.
2. Se almacena entre 2 y 8º C en vez de -15º C y puede permanecer a esta temperatura hasta la fecha de vencimiento.
3. El intervalo recomendado entre la primera y la segunda dosis en niños que requieren 2 dosis ha cambiado de un mínimo de 6 semanas a un mínimo de 4 semanas, el mismo intervalo recomendado para las vacunas inactivadas.

Vacuna viva intranasal

Edad	Dosis	Número de dosis	Vía
2-8 años	0,2 ml	2	Intranasal
9 a 49 años	0,2 ml	1	Intranasal

Se hace especial énfasis en la necesidad de administrar dos dosis de vacuna antigripal en los niños de edad comprendida entre los 6 meses y 8 años que la reciben por primera vez.

Otras vacunas vivas pueden ser administradas el mismo día, pero si no son administradas el mismo día deben administrarse 4 semanas después.

Vacuna	Edad mínima	Dosis mínima de intervalo 1 a 2
Gripe, viva atenuada (LAIV)	2 años	4 semanas

Eventos adversos

Congestión nasal y rinorrea (20-75%) fueron los efectos secundarios más frecuentes observados en los niños vacunados cuando se comparan con placebo. Cefalea (2-46%), fiebre (0-26%), vómitos (3-13%), dolor abdominal (2%) y mialgias (0-20%) fueron síntomas relacionados con la pri-

mera dosis de la vacuna y todos fueron autolimitados.

Datos de un estudio de individuos de 1 a 17 años reportaron incremento de cuadros de asma o hiperreactividad de las vía aérea en los niños entre 18 y 35 meses. Debido a esto, la vacuna no está aprobada en sujetos asmáticos y en niños menores de 5 años con hiperreactividad de vía aérea.

Las siguientes condiciones son contraindicaciones para administrar **vacuna viva atenuada**:

1. **Antecedentes de hipersensibilidad** y/o anafilaxia a los componentes de la vacuna viva o al huevo.
2. P**ersonas menores de 2 años o mayores de 50 años**: No se debe administrar debido a un aumento del riesgo de hospitalización y sibilancias como se observó en estudios clínicos.
3. **Personas con asma/sibilancias recurrentes**: No se debe administrar a individuos con asma y niños menores de 5 años de edad con sibilancias recurrentes debido a un riesgo aumentado de presentar sibilancias postvacunación.
4. **Personas con enfermedades** metabólicas como diabetes, insuficiencia renal, y hemoglobinopatías o personas con inmunodeficiencia o quienes están recibiendo terapia con inmunosupresores.
5. **Niños o adolescentes que estén recibiendo terapia con salicilatos** (por la asociación en el síndrome de Reye con la aspirina y la vacuna de la gripe). Estas personas deberían recibir vacuna de gripe inactivada si la edad es ≥ a los 6 meses.

Es inevitable el pasaje al ambiente de una baja carga de virus vacunales al administrar la vacuna viva. Si bien probablemente la carga sea baja, el riesgo de adquirir virus vacunales del ambiente es desconocido. Por esa razón el personal inmunocomprometido o con alto riesgo de complicaciones por gripe no debe administrar la vacuna a virus vivos.

Los vacunados con vacuna viva deberán evitar el contacto cercano con personas de alto riesgo para presentar complicaciones o con pacientes con gran compromiso de su sistema inmunológico, durante 7 días después de la aplicación de la vacuna. Igualmente las personas vacunadas con la vacuna viva deben abstenerse de visitar hospitales donde se encuentren pacientes severamente inmunocomprometidos durante 7 días posteriores a la aplicación.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Influenza. En: Pickering LK, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edn; 2009.Pág.405-412.
2. Boletín Epidemiológico Anual 2004/2005. Ministerio de Salud de la Nación pág.20-27.
3. Boletín GROG, 2004, Vol. 8.
4. Boletín GROG, 2005, Vol. 9.
5. CDC ACIP Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR vol 56/ Early Release. June 29, 2007.
6. CDC ACIP Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2009. MMWR August 28, 2009.
7. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedules for persons Aged 0-18 years- United States, 2011. MMWR 2011;60(5).
8. Center for Disease Control and Prevention. Recomendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR 2011;60(RR02):1-60.
9. CDC con Información sobre Nuevo Virus Influenza A (H1N1): http://www.cdc.gov/h1n1flu/
10. Comité Nacional de Infectología. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría para la indicación de la vacuna contra la Influenza. Mayo 2010 http://www.sap.org.ar/docs/Vacunacion_Influenza_SAP_2010.pdf
11. Consejo ejecutivo de la OMS 115 Reunión, 20 de enero de 2005.
12. Dayan G, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood S. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. Vaccine 2001;19:4204-4213.
13. Gentile A. Vacuna influenza. Curso a distancia. Actualidad en inmunizaciones 2010. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
14. Gentile A, Bakir J, Lucion MF, Ensinck G, et al. nfluenza working group; argentine society of pediatrics, natl. infectious diseases committee Iinfluenza a h1n1 virus (h1n1) and VSR epidemiological pattern in hospitalized children in Argentina, ICAAC 2010, Boston. 5/7/2010.
15. Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación. XVll Reunión, Guatemala, Julio de 2006.
16. Grupo colaborativo de vigilancia epidemiológica de gripe y otras virosis respiratorias en la argentina. Boletin Grog 13-1-2010 http://www.grog argentina.org/grog/home/home.jsp? siteCode=GROG_LOCAL_ARGENTINA.
17. Hoberman A, Greenberg D, Paradise J, Rockette H, et al. Effectiveness of inactivated Influenza Vaccine in preventing acute otitis media in young children. JAMA 2003;290:1608-1616.
18. Iwane M, Edwards K, Szilagyi G, Wlaker F, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with Respiratory Syncytial Virus, Influ-

enza Virus and Parainfluenza Viruses among young children. Pediatrics 2004;113:1758-1764.
19. Izurieta H, Thompson W, Kramarz P, Shay D, et al Influenza and rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342:232-239.
20. Iwane M, Edwards K, Szilagyi G, Wlaker F, Griffin M, Weinberg G, Coulen C, Poehling K, Shone L, Balter S, may C, Erdman D, Wooten K, Schwartz B. Population-based surveillance for hospitalizations associated with Respiratory Syncytial Virus, Influenza Virus and Parainfluenza Viruses among young children. Pediatrics 2004;113:1758-1764.
21. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, et al A. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. The Lancet 2005;365:773-780.
22. Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. BMJ 2006;333:912-915.
23. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, et al. Universal Immunization of children against influenza: Are there indirect benefits to the community? A sistematic review of the evidence. Vaccine 2006;24:1047-1062.
24. Ministerio de Salud de la Nación Boletín Epidemiológico Anual 2004/2005.pág.20-27.Ministerio de Salud Publica Lineamientos Técnicos http://municipios.msal.gov.ar/h1n1/camp_2010/lineamientos_2010.pdf. Manual del Vacunador ttp://municipios.msal.gov.ar/h1n1/camp_2010/manual_2010.pdf
25. Ministerio de Salud de la Nación. Normas Nacionales de Vacunación. 6ª ed. 2008.Pág.135-138.
26. Meltzer M, Neuzil K, Griffin M, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. Vaccine 2005;23:1004-1014.
27. O´Brien M, Uyeki T, Shay D, Thompson W, et al. Incidence on outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. Pediatrics 2004;113:585-593.
28. OMS. Informe del Consejo Ejecutivo sobre sus 114ª y 115ª reuniones. 28 de abril de 2005.
29. Poland G. Vaccines against Avian Influenza- A race against time. N Engl J Med 2006;354:1411-1413.
30. Savy V, Baumeister E, Pontoriero A. Estudio antigénico de cepas de influenza A (H3N2), circulantes en la Argentina y su relación con las cepas vacunales. Medicina 1999;59:225-30.
31. Seasonal Influenza Resourses for Health care Proffesonals. [Accedido: 13 de marzo 2011] Disiponible en: http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/
32. Strategic Advisory Group of Experts, Meeting of the immunization conclusions and recommendations. November 2006, Weekly Epidemiological record (WER) January 2007; 82:1-16. Disponible en: http://www.who.int/wer.
33. Van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. Vaccine 2003;21(16):1780-5.
34. Walter E, Neuzil K, Yuwei Z, Fairchok M, et al. Influenza Vaccine Immunogenicity in 6 to 23 month old children: are identical antigens necessary for priming? Pediatrics 2006;118:e570-e578.
35. WER 12 January 2007;82:1-16.
36. WHO position paper on influenza vaccines Weekly Epidemiological Record, Nº 33, 19 August 2005. Disponible en://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html

10. Virus papiloma humano (VPH)

1. Prioridad de la enfermedad y su control

A. Definición del problema

El mayor impacto del virus papiloma humano (VPH) en el campo sanitario surgió con el conocimiento de su potencial oncogénico y su asociación con tumores humanos, en especial, con el cáncer de cérvix.

B. Magnitud del problema

Los VPH están ampliamente distribuidos en la población; producen lesiones epiteliales proliferativas (verrugas) que por lo general regresan espontáneamente.

El reconocimiento de las verrugas anogenitales y la sospecha de su transmisión venérea datan de los tiempos del Imperio Greco-Romano. Su etiología infecciosa y transmisión sexual fue propuesta en 1842, cuando el médico italiano Rigoni-Stern notó una mayor incidencia de esta neoplasia en prostitutas que en monjas. Pero fue recién en 1907, que Ciuffo demostró su etiología viral al transmitir verrugas por inoculación de lisados de las lesiones, siendo las partículas virales confirmadas por microscopía electrónica en 1949. A mediados de 1970, H. Zur Hausen y colaboradores publicaron los primeros datos sugiriendo la asociación etiológica de las displasias y carcinomas cervicales con la infección por VPH e iniciaron el clonado de los genomas virales.

Al menos el 50% de mujeres y hombres sexualmente activos contraen la infección genital por VPH en algún momento de sus vidas. Si bien las lesiones que progresan al cáncer son una franca minoría, la amplia distribución de esta infección hace que la cantidad de mujeres infectadas con VPH de alto riesgo oncogénico sea muy elevada; estas mujeres podrían desarrollar una infección persistente que las ponga en riesgo de progresión maligna.

El cáncer de cérvix representa el segundo cáncer más común en mujeres en el mundo (después del cáncer de mama), aunque en algunos países en vías de desarrollo constituye la principal causa de muerte por cáncer en población femenina. Mundialmente, cada 2 minutos muere una mujer por cáncer de cérvix; 500.000 mujeres son diagnosticadas con esta enfermedad y 270.000 fallecen cada año. En América Latina y el Caribe se estima que más de 30.000 mujeres mueren anualmente por esta enfermedad, generando más años de vi-

da perdidos que el cáncer de mama, la tuberculosis o el SIDA.

Cada año se detectan en el mundo 300 millones de casos nuevos de mujeres infectadas con VPH (infección de transmisión sexual viral más prevalente) y se estiman 10 millones con lesiones preneoplásicas cervicales de alto grado (CIN2/3 o HSIL).

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon, Francia), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1995 que ciertos tipos de VPH (denominados de alto riesgo) son carcinogénicos en humanos. Esto marcó un hito, señalando a la infección por VPH como condición necesaria para la génesis del tumor. Se estima que alrededor del 15% de los cánceres humanos (9 millones de nuevos casos en el mundo, en 1990) están asociados a agentes infecciosos, correspondiendo cerca de la tercera parte de ellos al VPH.

C. Agente etiológico y cuadro clínico

Los Papilomavirus estaban incluidos inicialmente en la familia Papovaviridae, pero en 1999 se revisó la clasificación y se estableció que por sus características biológicas, estos virus debían constituir una nueva familia: *Papilomaviridae*.

Los virus papiloma infectan y replican en el núcleo de células epiteliales. En la especie humana, se distinguen dos grandes grupos: los *VPH cutáneos* que infectan y replican en la piel y los *VPH mucosos* que lo hacen en las mucosas genitales y aerodigestivas.

Los VPH son altamente específicos de especie y de tejidos (epitelio).

Los virus papiloma no poseen envoltura (son virus desnudos).

Presentan:

- La cápside proteica de simetría icosahédrica, compuesta por 72 subunidades denominadas capsómeros; esto brinda al virión una forma casi esférica al ser observado por microscopía electrónica. La cápside está formada por dos proteínas estructurales: la proteína principal, L1 y la proteína menor, L2. La cápside encierra al genoma viral y lo protege durante la transmisión de la infección.
- El genoma constituido por una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, conocido como episoma. El ADN de VPH contiene alrededor de 8.000 pares de bases. En contraste con los cromosomas de mamíferos, toda la información genética de estos virus está contenida en sólo una de las dos cadenas de ADN apareadas.

El genoma puede ser dividido en tres regiones

- La *región temprana*, conocida como *E* (del inglés, "*early*"), es un largo segmento que representa alrededor del 45% del genoma viral. Debe su nombre a que codifica proteínas que se expresan en los primeros momentos del ciclo replicativo del virus, las cuales están involucradas en la transcripción viral (E2), la replicación del ADN viral (E1 y E2), la proliferación celular (E5, E6 y E7), la transformación celular (E6, E7, oncogenes virales) y posiblemente, en su infectividad (E4).

- La *región tardía*, conocida como *L* (del inglés, "*late*") comprende alrededor del 40% del genoma viral. Debe su nombre a que codifica proteínas que se expresan en las últimas etapas del ciclo replicativo del virus. Codifica dos proteínas imprescindibles para la formación de la cápside viral: L1 (codifica la proteína mayoritaria) es un gen altamente conservado en los virus papiloma de las distintas especies y L2 (codifica la proteína menor) y contrariamente a la anterior, muestra marcadas diferencias en la secuencia nucleotídica entre los distintos tipos virales.

- La *región larga de control*, conocida como *LCR* (del inglés, "*long control región*") representa el 15% del genoma viral. No codifica proteínas; es responsable de la regulación de la replicación viral y controla la transcripción de algunas secuencias de la región E. Ha sido correlacionada con cambios en la virulencia y el potencial oncogénico.

Clasificación en genotipos. Los virus papiloma se designan de acuerdo a la especie que infectan (Ej.: VPH: virus papiloma humano; VBP: virus papiloma bovino, etc.). Se clasifican en genotipos sobre la base del grado de homología de las secuencias nucleotídicas de su ADN con prototipos pre-establecidos. El número asignado es correlativo al orden de descubrimiento (VPH tipo 1, VPH tipo 2, etc.). En los humanos, se han descripto alrededor de 200 tipos distintos de VPH, aunque sólo 100 de ellos han sido hasta ahora completamente caracterizados mediante la secuenciación completa del genoma.

Tipos virales de alto y de bajo riesgo, ¿cuál es la diferencia? Los VPH que infectan las mucosas y en particular la del tracto anogenital son alrededor de 40 tipos y han sido subdivididos en dos grupos sobre la base a su potencial oncogénico:

- VPH de bajo riesgo (principalmente VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61), comúnmente presentes en las lesiones benignas (condilomas y neoplasias intraepiteliales de bajo grado), con mínimo riesgo de progresión maligna.
- VPH de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), los cuales bajo la forma de infección persistente pueden conducir al cáncer.

Historia natural de la infección por VPH y la neoplasia intraepitelial cervical (CIN)

La infección por VPH está ampliamente distribuida en la población, especialmente en los jóvenes que inician su vida sexual, en los que puede alcanzar picos de prevalencia de hasta el 50%.

La mayoría de las infecciones por VPH, aún las producidas por los tipos de alto riesgo (con o sin anomalías citológicas), son transitorias; es decir que se mantienen por un tiempo acotado, son autolimitadas y no dejan secuelas oncopatogénicas. Se sabe que el 70% de estas infecciones son controladas por el hospedador en un período de 1 año y que aproximadamente el 90% de ellas pueden ser limitadas en 2 años.

Sin embargo, en una proporción minoritaria, aunque numéricamente impactante por la alta circulación viral, los VPH pueden generar una infección persistente. Estas infecciones son más frecuentes en las mujeres mayores de 30 años; por esta razón este grupo etario constituye el principal blanco de los programas de prevención del cáncer cervical. Entre los VPH de *alto riesgo*, no todos muestran la misma capacidad de persistir, estando en primer lugar el VPH 16. Se ha demostrado que la infección por VPH de alto riesgo que persiste por varios años, representa el principal factor para el desarrollo de lesiones preneoplásicas graves y progresión maligna. Se estima que el tiempo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix es de décadas.

Aunque las infecciones por VPH son generalmente asintomáticas, pueden inducir cambios morfológicos en el epitelio del cérvix, los cuales son clasificados como: neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grados 1, 2, o 3 sobre la base del grado creciente de las anomalías observadas en el epitelio. Se estima que más del 60% de los CIN 1, aún aquellos infectados con VPH de alto riesgo, regresan espontáneamente en un promedio de 9-12 meses; alrededor del 30% persisten y cerca del 12% progresan a CIN 2/3 y carcinoma.

Uno de los principales problemas en el manejo médico de las CIN 1 es la incapacidad de conocer sobre la base de criterios morfológicos, cuál será su evolución, es decir en cuál de estos tres grupos mencionados (regresión, persistencia o progresión) se ubicará una determinada paciente. Por lo tanto es de sumo interés la búsqueda de nuevos marcadores biológicos que permitan identificar lesiones en riesgo de progresión, detectando tempranamente cambios asociados a los procesos transformantes.

D. Situación epidemiológica del país

En Argentina, la incidencia de CC es de 32,5/100.000 mujeres; en 2002 se registraron 4.924 casos nuevos, con 1.679 muertes, siendo la región nordeste la más afectada por esta neoplasia. La población de adolescentes de ambos sexos, de 10 a 19 años asciende a 6.435.504 (20% de la población general.)

En 2005, Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ) realizó una encuesta en 1.477 adolescentes a lo largo de Argentina, de donde se obtuvieron los siguientes datos: edad de la menarca: 12,2 años; edad de la primera relación sexual: 15,6 años; primer embarazo: 16,6 años.

Numerosos estudios han demostrado que el tipo viral más frecuente mundialmente es el VPH16. En mujeres con citología normal, la positividad para VPH es del 10,4%, siendo mayor en mujeres provenientes de regiones en desarrollo (13,4%), comparada a las de regiones desarrolladas (8,4%). Resultados similares fueron observados en un meta-análisis mundial de la IARC, donde la prevalencia ajustada por edad fue de 10,5%. En nuestro país, el estudio poblacional llevado a cabo por la IARC en Concordia (Entre Ríos), mostró una prevalencia de la infección por VPH de 17,7%, con un pico en menores de 25 años que coincide con datos de otros lugares del mundo.

Hay numerosos trabajos sobre la prevalencia de los distintos tipos de VPH en CC, los cuales coinciden en dar el 1º y 2º lugar a los VPH16 y VPH18, respectivamente, alcanzando juntos alrededor del 70% de la etiología de la neoplasia. Un metaanálisis realizado en América Latina y

el Caribe que incluyó más de 5.000 CC, confirmó este hallazgo, siendo los siguientes seis tipos de VPH-AR más comunes los VPH 31, 45, 33, 52, 58 y 35, que sumados a los VPH 16 y 18 son responsables del 86,5% de los CC de la región. Esta revisión incluyó 12 estudios de Argentina que sumaron un total de 1.013 CC y 502 HSIL(CIN3) y mostraron las mayores prevalencias en la región de VPH 16/18 tanto en HSIL(CIN3) (65,4%) como en CC (77,1%).

Es interesante destacar que estos trabajos comprendieron muestras de mujeres de las diferentes provincias, incluyendo población indígena (quechua y guaraní). Este metaanálisis es el resumen más amplio, hasta la fecha, de la distribución de los tipos de VPH en HSIL(CIN3) y CC procedentes de América Latina y el Caribe y ha incluido a la mayoría de los países con las más altas cargas de cáncer cervical en la región.

E. Inmunización comparada a otras intervenciones

Los datos epidemiológicos disponibles indican que la asociación entre la infección por ciertos tipos de VPH y el cáncer de cérvix cumple con los criterios establecidos de causalidad, propuestos por Sir Bradford Hill. En términos de salud pública, este hallazgo es tan o más importante que el de la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón o entre la infección crónica con virus de las hepatitis B y C con el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma.

La demostración de esta asociación causal puso fin a una controversia, dando un estímulo a la aplicación de la detección viral en el campo clínico y abriendo nuevas posibilidades en el campo de la prevención a través del desarrollo de vacunas contra VPH.

Una vacuna profiláctica es aquella que induce al sistema inmunológico a reconocer y destruir el agente antes de que la infección se establezca, mientras que una vacuna terapéutica actuaría en un individuo ya infectado por VPH, ayudando al sistema inmunológico a eliminar las lesiones inducidas por el virus antes de alcanzar estadios neoplásicos.

El cáncer de cuello uterino es el único cáncer ginecológico que permite ser detectado y curado en sus estadios iniciales gracias al conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Las lesiones precursoras pueden diagnosticarse tempranamente a través de métodos de tamizaje como son la citología exfoliativa (Papanicolaou) y la colposcopía, principales estrategias de la prevención secundaria. Sin embargo, en nuestro país, los programas de tamizaje de las provincias son en su gran mayoría ineficientes; esto hace que haya una minoría de mujeres que están controladas o "sobrecontroladas" (ellas son paradójicamente las de menor riesgo de tener lesiones graves o cáncer de cérvix), mientras que existe una gran número de mujeres que nunca tuvieron un examen ginecológico.

La infección natural por VPH produce una baja o nula respuesta de anticuerpos en comparación con otras infecciones virales, como la rubéola o el herpes, debido a que los sitios de infección (epitelios) son de baja presentación de antígenos. Una inducción robusta de respuesta humoral se produce en el ganglio linfático, pero en las infecciones por VPH la viremia es prácticamente nula, no hay citólisis producida por el virus y por lo tanto se genera una pobre activación de las células presentadoras de antígenos (APCs). Además, estos virus controlan tanto la generación de respuesta a las citoquinas antivirales como el interferón en el queratinocito y como consecuencia, el sistema inmune innato se activa lentamente.

Cuál sería el objetivo de utilizar una vacuna

La vacuna compuesta por partículas semejantes a virus (VLPs), se administra en el músculo, produciendo un acceso fácil y rápido de los antígenos al sistema linfático y torrente sanguíneo local. Las VLPs son inmunógenos muy potentes por lo que se induce una intensa activación de las APCs del músculo; esto genera una buena respuesta de células T cooperadoras para los linfocitos B, producción robusta de anticuerpos y buena memoria inmunológica, capaces de evitar la infección inicial por VPH. También se ha observado una fuerte correlación entre los niveles de anticuerpos séricos y los anticuerpos en las secreciones cervicovaginales que favorecería la eficacia protectora.

La inmunización contra el VPH seguramente será de gran valor sobre todo en los países en vías de desarrollo donde el cáncer cervical se mantiene más oculto.

Se estima probable que también tenga un efecto de reducción en la incidencia de otros tumores extragenitales (de cabeza y cuello y de las vías aerodigestivas).

En el caso de utilizar la vacuna cuadrivalente que incluye además los tipos 6 y 11, también se

reduciría el riesgo de verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente.

Todas estas enfermedades son de alto impacto familiar social y económico.

2. Características de la vacuna

Agente inmunizante

El desarrollo de vacunas para prevenir la infección por VPH tuvo que superar dificultades. No se pudieron aprovechar los sistemas convencionales de vacunas a virus atenuado o a virus muerto debido a que los VPH muestran una ineficiente propagación en cultivos celulares, contienen oncogenes en su genoma y carecen de un modelo animal que permita estudiar la infección (son virus estrictamente específicos de especie).

Esto fue subsanado con el desarrollo de las vacunas a subunidades. Dentro de éstas, el sistema más exitoso ha sido el de las partículas semejantes a virus (del inglés, *virus like particles*, VLPs). Esta estrategia de ingeniería genética se basa en el clonado del gen L1 que codifica la proteína principal de la cápside viral, en un vector de expresión que cultivado en un sistema adecuado produce dicha proteína viral. Cuando la concentración de la proteína en el medio de cultivo es suficientemente alta, éstas muestran la capacidad de auto-ensamblarse produciendo VLPs, cuya morfología estructural es casi idéntica a la del virus nativo, pero sin genoma (cápside vacía). Las VLPs presentan la conformación "natural" de los epitopes estructurales del virus requerida para la inducción de anticuerpos neutralizantes.

Actualmente existen dos vacunas licenciadas en más de 120 países, incluyendo la Argentina. Una es bivalente (Cervarix®; GlaxoSmithKline), dirigida contra VPH 16 y VPH 18 y licenciada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en marzo 2008; la otra es tetravalente (Gardasil®; Merck Sharp & Dohme), dirigida contra VPH 6, 11, 16 y 18, y licenciada por ANMAT en octubre 2006 (ver *Tabla 1*).

Población a vacunar: Dadas la característica profiláctica de estas vacunas, su máximo beneficio se obtendrá inmunizando individuos que no tuvieron contacto previo con el virus. Desde el punto de vista de la salud pública, el grupo blanco preferencial para la inmunización son las niñas entre 9 y 15 años, previo al inicio de la actividad sexual. Los estudios de eficacia incluyen mujeres entre 15 y 26 años; sin embargo, se han llevado a cabo estudios de inmunogenicidad para ambas vacunas en mujeres menores de 15 años y mayores de 26 años (hasta 55 años) que han demostrado también una alta respuesta de anticuerpos. La definición de la edad para comenzar a vacunar deberá ser establecida en cada país ya que las diferencias culturales, sociales y religiosas propias influyen marcadamente en la edad de inicio de la actividad sexual.

A los 23 años, se estima que sólo el 1% de las mujeres son ADN positivas en su tracto genital para VPH 16 y 18 simultáneamente; si bien el riesgo de exposición al virus aumenta con la edad, hay muchas mujeres sexualmente activas que nunca tuvieron contacto con el virus, por lo que las mujeres adultas también podrían beneficiarse por la vacunación. El foco inicial de la vacunación es la población femenina; sin embargo hay resultados preliminares de eficacia en varones muy favorables. Si bien tendría menor impacto en el cáncer de pene (por su baja incidencia), hay datos alentadores sobre la posibilidad de prevenir cáncer anal y verrugas genitales, así como de ayudar a controlar la diseminación de la infección. En 2009, la vacuna tetravalente fue aprobada para su uso en varones en EEUU.

Inmunogenicidad y eficacia clínica

Inmunogenicidad: Hasta el momento no se dispone de una correlación inmunológica de protección, es decir, no se conoce el nivel mínimo de anticuerpos requerido para proteger contra la infección. Se sabe que casi todos los sujetos vacunados en los ensayos clínicos han presentado seroconversión; además, los datos publicados indican que se generan niveles altos de anticuerpos en todas las personas vacunadas y todavía no se ha descripto ninguna infección persistente producida por un tipo viral contenido en la fórmula vacunal que genere enfermedad después de la vacunación. Sin embargo, la inmunogenicidad se ha relacionado con la edad, y los niveles de anti-VPH en el mes séptimo con un esquema de tres dosis son estadísticamente más altos en las adolescentes menores de 12 años, en comparación con las adolescentes y mujeres de más edad.

En los estudios de inmunogenicidad llevados a cabo en los ensayos clínicos de vacunas contra VPH, es consistente la observación de un mayor pico de anticuerpos al séptimo mes del inicio de la vacunación. Posteriormente, se produjo un

Tabla 1. Vacunas contra VPH

	Vacuna tetravalente Gardasil® (Merck)	**Vacuna bivalente Cervarix® (GSK)**
Tipos incorporados	6-11-16-18*	16-18*
Dosis en µgr	20-40-40-20	20-20
Tecnología para producir VLP	Levadura: *Saccharomyces cerevisciae*	Células de insecto: vector Baculovirus
Adyuvante	225 µg de sulfato de hydroxifosfato amorfo de aluminio	AS04 500 µg de hidróxido de aluminio más 50 µg de Monofosforilo 3 deacilado 4' lipido A
Dosis de adyuvante	225 µgr	500 µgr -50 µgr
Indicaciones y eficacia	**Prevenir infección persistente** VPH 6, (88%) 11 (93,4%), 16(78,7%) y 18 (96,0%)	**Prevenir infección persistente** VPH 16 y18 (eficacia 97,9% para 6 m y 95,9% para 12 m)
	Prevenir CIN 1 por VPH 6, 11, 16 y 18 (eficacia 94,2%) **Prevenir CIN 2, 3 ó AIS** por 6,11 16 y 18 (eficacia 98,2%)	**Prevenir CIN** por VPH 16 y18 (Eficacia 91,7%)[3] **Prevenir CIN 2/3 o AIS** por 16 y 18 (eficacia 92,9%)[3] Protección contra infección incidental con VPH 45,31 y 33
	Prevenir VIN grado 1, 2, 3, (Ca vulvar) por 16 y 18 (Eficacia 100%) **Prevenir VaIN-, grado 1,2-3** (Ca Vaginal), por 16 y 18 (Eficacia 100%) **Prevenir Condilomas** por VPH 6, 11, 16 y 18 (Eficacia 99%) y en hombres de 16 a 26 años 89,4%	
Licencia en Argentina	Mujeres 9-26 años	Mujeres 10-45 años
Duración de la inmunidad	Protección de 7,5 años para la protección de CIN2/3 o AIS En hombres hasta ahora 2,3 años (2010)	Protección de 7,3 años para la protección de CIN2/3 o AIS
Tolerancia	Efectos leves a moderados en sitios de inyección	Efectos leves a moderados en sitios de inyección
Dosis	0-2-6 meses	0-1-6 meses
Aprobaciones	06/2006 aprueba FDA[a] 06/2006 ACIP[c] propone la incorporación al calendario obligatorio a los 11-12 años en mujeres 09/2006 aprueba EMEA[b] 09/2006 aprueba ANMAT[e]	05/2007 aprobada en TGA[d] 09/2007aprueba EMEA 04/2008 aprueba ANMAT 16/10/2009, aprueba FDA

a Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos (EE.UU.).
b Agencia Europea del Medicamento (Europa).
c Comité de Infecciones de la Academia de Pediatría (EE.UU.).
d Administración de Productos Terapéuticos (Australia).
e Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina).
*La eficacia podría ser ampliada por una protección adicional para la infección y enfermedad causada por tipos de VPH no vacunales, relacionados filogenéticamente con aquéllos incluidos en la fórmula vacunal. La protección cruzada ha sido informada para ambas vacunas. Individuos inmunizados con la vacuna tetravalente mostraron protección contra CIN 2/3 causadas por VPH31, 33, 35, 52 y 58. Un muy alto nivel de protección cruzada para CIN2/3 causado por VPH 31 y 45 fue informado para la vacuna bivalente, con niveles menores para otros tipos oncogénicos. Si esto se confirma, las vacunas, podrían prevenir la infección por VPH 16 y 18 y otros tipos de alto riesgo, evitando al menos el 85% de los casos de cáncer de cérvix.

descenso paulatino de las GMT (títulos medios geométricos de IgG) y al llegar al mes 24 se estabilizaron, manteniéndose constantes hasta el mes 60.

Se puso en evidencia la existencia de una respuesta inmunitaria de memoria en los sujetos previamente seropositivos frente a un VPH 16/18, cuando se les administró la vacuna y se observó un aumento considerable del título de anticuerpos frente a dicho VPH. Por otra parte, a un subconjunto de individuos (aproximadamente 80 sujetos), se les administró una dosis extra (cuarta dosis) de vacuna a los 60 meses de la primera vacunación y se detectó una rápida y vigorosa respuesta inmunitaria de memoria frente a los cuatro tipos de VPH incluidos en la vacuna, que excedió los niveles de GMT observados al séptimo mes de iniciada la vacunación.

Para la vacuna bivalente, la eficacia en mujeres se estableció en dos ensayos clínicos realizados en niñas y adolescentes de 10 a 17 años de edad. En todos los casos hubo seroconversión para ambos tipos de VPH, 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con unos GMT al menos 2 veces más elevados en comparación con mujeres vacunadas de 15 a 25 años.

Se conoce que la respuesta inducida de anticuerpos por la vacuna es mucho más alta que la que ocurre con la infección natural y que la respuesta inmune de las niñas de 9 a 11 años después de dos dosis de vacuna es similar o mayor a la obtenida después de tres dosis en mujeres de 16 a 26 años de edad, para las cuales se ha probado la eficacia de la vacuna.

Con estos antecedentes, y desde la perspectiva de la salud pública, en Canadá y algunas regiones de México se está implementando en niñas de 9 años, un esquema de vacunación extendido con dos dosis iniciales (0 y 6 meses) y una tercera más tardía (60 meses).

Efectividad: los numerosos hallazgos podrían resumirse en:

1. Eficacia del 100% en la prevención de lesiones relacionadas con VPH 16-18, en mujeres antes del inicio de su vida sexual o que estén libres de la infección.
2. La vacunación de mujeres con infección prevalente al VPH 16/18, no ha evidenciado ningún efecto.
3. Buena persistencia de anticuerpos durante al menos 7 años.
4. Aceptable perfil de seguridad.

Los resultados de los ensayos clínicos que se han desarrollado en más de 40 áreas geográficas en todo el mundo, han referido que las vacunas contra VPH son altamente eficaces contra infección persistente por VPH a los 6 y 12 meses y contra cualquier tipo de neoplasia intraepitelial cervical; en vacunas tetravalentes, también han sido eficientes contra lesiones genitales externas.

Actualmente, sin embargo, existen diversas controversias que serán dilucidadas en el futuro. Una de ellas se refiere a que los productores de la vacuna bivalente contra VPH 16 y 18 hacen mención a un mayor nivel de eficacia cuando se utiliza adyuvante AS04, según lo que revela un estudio de comparación. Asimismo, también se ha sugerido un mayor nivel de inmunogenicidad, cuyo impacto, en comparación con la vacuna tetravalente, no es conocido y posiblemente no se conocerá en el mediano plazo.

En relación con la vacuna tetravalente contra los VPH 6, 11, 16 y 18, se ha documentado la utilidad para prevenir otro tipo de lesiones, entre ellas cánceres anogenitales, que incluyen el vulvar, vaginal y cáncer anogenital en hombres que tienen sexo con hombres. Asimismo, se ha documentado la prevención de otras enfermedades, como la papilomatosis respiratoria recurrente, las verrugas genitales, y una pequeña fracción prevenible de cáncer orofaríngeo.

¿Puede haber reemplazo de genotipos virales?

Una de las inquietudes más frecuentes es la que surge de suponer un posible aumento de las prevalencias de otros tipos de alto riesgo oncogénicos debido a que ocuparían el espacio que dejarían los VPH 16 y 18 al ser eliminados por la vacunación. A diferencia de los virus ARN (VIH y VHC), los VPHs son virus a ADN, estables, por lo que los cambios de secuencia nucleotídica asociados a un potencial escape inmunológico son infrecuentes o demoran muchos años. Por otro lado, hay evidencias sobre la coexistencia de distintos tipos virales en un mismo tejido e incluso en una misma célula (20-30% de las infecciones son múltiples), por lo que no pareciera haber competencia por un mismo nicho. Por lo tanto el reemplazo de genotipos virales no sería esperable después de la vacunación; aunque la última palabra la tendrá la vigilancia epidemiológica post-vacunal.

¿Se necesitarán dosis de refuerzo?

En el inicio de cualquier programa de vacunación resulta imposible determinar si las cohor-

tes vacunadas requerirán dosis de refuerzo. Es necesario llevar a cabo un efectivo seguimiento post-vacunal para tomar decisiones al respecto. La información disponible hasta la fecha permite ser optimista en relación a la protección a largo plazo conferida por estas vacunas dado que las concentraciones de anticuerpos se mantienen como mínimo en niveles de 10-20 veces superiores a los que observan en las infecciones naturales durante al menos 7 años después de la vacunación. Debe tenerse en cuenta que lo importante para el mantenimiento de la protección a largo plazo –tal como se vio para la hepatitis B– es la memoria inmune. Se dispone de evidencias sobre la capacidad de las VLPs de generar una potente memoria inmune, dado que ambas vacunas han generado fuertes respuestas anamnésicas con la generación de células B de memoria.

Indicaciones y esquema

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de ambas vacunas en mujeres de 15-26 años, en la inmunogenicidad generada en niños y adolescentes de 9 a 15 años de edad, y mujeres hasta 55 años. En 2009 la FDA aprobó la utilización de la vacuna cuadrivalente en varones de 9 a 26 años para la prevención de verrugas genitales.

Las dos vacunas requieren 3 dosis, con un intervalo de 1 o 2 meses según la vacuna que se utilice entre la 1ª y 2ª dosis y la 3ª dosis a los 6 meses de la primera en cualquiera de las dos vacunas (*ver Tabla 1*). Si es necesario un esquema de vacunación alternativo la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo por el momento (año 2010) y la duración de la inmunidad es mayor de 7 años en las dos vacunas.

En cada dosis se administran 0,5 ml de vacunas mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

No debe ser inyectada intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea e intradérmica, y por lo tanto no están recomendadas.

Eventos adversos

En cuanto a los eventos adversos fueron en su mayoría mínimos y limitados al sitio de inoculación.

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. Muy pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. En la vacuna bivalente también se evaluaron los eventos adversos y fueron muy pocos los que tuvieron efectos serios (4%) comparado con placebo de (3,5%). En junio 2009, la FDA aprobó que se incorpore en el prospecto de la vacuna cuadrivalente (Gardasil) una advertencia sobre la posibilidad de síncope posterior a la vacunación. Por esa razón sugiere que la persona vacunada permanezca sentada o acostada por lo menos 15 minutos después de ser vacunada para prevenir desmayos y consecuencias de posibles caídas.

Contraindicaciones

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

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de vacuna no deben recibir más dosis de vacuna.

La administración de vacuna debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre de pocos grados no es una contraindicación para la inmunización.

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede aparecer hemorragia después de una administración intramuscular en estos individuos.

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas, por lo cual no se recomienda su administración en ese grupo.

En los estudios clínicos realizados con la vacuna cuadrivalente, 11,9%, 9,5%, 6,9% y 4,3% de las personas utilizaron analgésicos, drogas antiinflamatorias, antibióticos y preparaciones vitamínicas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad, y seguridad de la vacuna no se vieron impactadas por el uso de dichas medicaciones.

En los estudios clínicos de la vacuna cuadrivalente el 1,7% (n= 158), 0,6% (n= 56), y 1,0% (n= 89) de las personas utilizaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamen-

te, administrados cerca de la hora de administración de una dosis de vacuna cuadrivalente. Tales medicamentos no parecen afectar la respuesta inmune a la vacuna cuadrivalente. Las personas que tomaban esteroides en los estudios clínicos fueron muy pocas, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

No existe ningún dato sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con la vacuna. Las personas que recibieron tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder en forma óptima a la inmunización activa.

Manejo de brotes o de contactos

El VPH no genera brotes ya que se trata de una infección crónica.

Uso de la vacuna en pacientes con enfermedad de base

Como con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado para el caso de que se produzcan reacciones anafilácticas raras tras la administración de la vacuna.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación puede no dar como resultado la protección de todos los vacunados.

No hay datos sobre el uso de vacuna en sujetos con la respuesta inmune alterada. Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u a otras causas, podrían no responder a la vacuna.

La administración concomitante de vacuna cuadrivalente (en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/ml) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-hepatitis B se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Hay estudios donde se comprueba que esta vacuna se puede administrar con otras sin disminuir la respuesta protectora de las vacunas. Esto ya se comprobó con la cuadrivalente conjugada de meningococo, la triple acelular, vacunas combinadas con difteria, tétanos, *B. pertussis* y polio, y es de esperar que los próximos estudios demuestren que la respuesta inmune es buena con cualquier vacuna que se aplique en forma concomitante.

3. Factibilidad programática

Impacto en los Programas de Inmunización

Los encargados de la salud son responsables de estimular la aceptación de la vacuna entre padres y adolescentes.

La vacuna compromete aspectos éticos, culturales sociales y religiosos. Su aceptación requiere educación en todos los niveles, teniendo en cuenta que el 70% de los adultos no conocen el VPH.

Hay varios aspectos de la implementación de la vacunación que son importantes de destacar:

- Los que reciben la vacuna deben tener claro que el hecho de tener la vacuna no los exime de cumplir con las medidas de protección de las ITS y del uso de barreras adecuadas.
- La aceptación de la vacuna requiere un tiempo, tanto en los profesionales de la salud como en la comunidad y en ese intervalo también se dispondrá de más datos científicos.
- Los acuerdos de precio y el rol del sistema de salud serán prioritarios para la introducción de estas vacunas.

Posición de la OMS y creación de la Red Global de Laboratorios de VPH: En 2009, la OMS publicó un documento donde alentaba la introducción de las vacunas contra VPH en los programas nacionales de inmunizaciones, como parte de una estrategia para prevenir el cáncer cervical y otras enfermedades asociadas a la infección por VPH Asimismo, inició la organización de una Red Global de Laboratorios de VPH (WHO VPH LabNet) para armonizar los laboratorios de virología a nivel mundial a fin de organizar una efectiva vigilancia virológica y monitoreo del impacto de la vacunación contra VPH. Esta Red comprende hasta la fecha, dos laboratorios de referencia mundiales y ocho laboratorios regionales; el Servicio Virus Oncogénicos del INEI-ANLIS "Carlos G. Malbrán" fue designado como Laboratorio Regional de Referencia para las Américas (http://www.who.int/biologicals/areas/human_papillomavirus/WHO_VPH_LabNet/en/index.html)

Impacto en el sistema de distribución

Estudios basados en modelos matemáticos han evaluado el costo-beneficio y el impacto en salud de la vacunación. La gran mayoría de ellos se basan en vacunación del pre-adolescente y adolescente antes de su iniciación sexual.

Aceptación social

El cáncer de cérvix (CC) refleja la enorme inequidad social que sobrellevan las mujeres que lo padecen. En los países con elevada incidencia y mortalidad por tumores prevenibles se han observado grandes disparidades en cuanto al acceso a la atención y tratamiento oportunos. En lo que refiere a la prevención y control del cáncer cervical, se han identificado diversas dimensiones de iniquidad, la primera de ellas es el acceso desigual a los servicios de salud en las mujeres pobres. Adicionalmente, se ha documentado una mala calidad y escasa infraestructura en programas de prevención y control del cáncer cervical en áreas rurales. Actualmente, la prevención primaria con vacunación contra la infección por virus papiloma humano (VPH) abre perspectivas prometedoras, aunque hay que tener en cuenta diversos factores que impactan en su implementación.

La aceptación universal de la vacuna requiere educación sobre VPH y soporte de las instituciones públicas y privadas además de las sociedades científicas.

Es claro que los esfuerzos para el futuro deben estar dirigidos hacia los adolescentes y padres concientizándolos sobre el beneficio de las vacunas, sin descuidar la atención secundaria con el tamizaje con PAP y la colposcopía.

Los puntos a definir en el futuro de las vacunas son:

- Vacunación universal para las niñas a nivel mundial.
- Vacunación a mujeres adultas.
- Vacunación a los hombres.
- Definir si se requerirá una dosis de refuerzo y en ese caso cuándo.
- Optimizar la fórmula vacunal con el agregado de otros tipos virales según la epidemiología.

Compromiso político

Este tiempo marca un verdadero desafío en el control de las infecciones por VPH, fundamentalmente en dos áreas: en la **prevención primaria** de la infección y sus enfermedades asociadas, en base a tres puntos críticos:

a. una intensa campaña de educación e información dirigida a los adolescentes, adultos y efectores de salud insistiendo en la relación causal entre la adquisición del VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix y su prevención,
b. la introducción de las vacunas profilácticas y,
c. la organización de una eficiente vigilancia epidemiológica.

En cuanto a la **prevención secundaria**, los esfuerzos deberían enfocarse en:

a. la implementación de un programa de tamizaje más efectivo, evaluando la posibilidad de la aplicación de la detección viral y
b. el desarrollo de antivirales específicos y vacunas terapéuticas para mejorar el tratamiento de las lesiones inducidas por VPH.

La prevención de las ITS resulta más efectiva que su tratamiento o el de las secuelas.

Los pediatras, los médicos generalistas y todos aquellos profesionales que asistan a niños o adolescentes deben conocer cómo diagnosticar y tratar las ITS, y actualizarse en el tema de VPH pero también deben hablar con sus pequeños pacientes acerca de la prevención de la transmisión. Es importante proveerles información acerca de la abstinencia, el retraso en la iniciación de las relaciones sexuales, del apropiado y correcto uso del preservativo, como así también deben ayudarlos a destruir falsos mitos, temores o creencias.

Los elementos básicos para el control de las ITS son cuatro, a saber: 1) identificación, 2) tratamiento, 3) educación y 4) controles periódicos.

Las ITS están en aumento en estas edades de la vida, aunque se carece de datos estadísticos consistentes. Es importante recordar que los esfuerzos preventivos de padres, docentes y equipo de salud nos permitirán alcanzar el tan ansiado objetivo de su disminución a corto plazo.

El preservativo cumple un rol aceptable en la prevención de la mayoría de las ITS. El VPH se detectó en la vulva en el 20% de mujeres vírgenes y en un metaanálisis se llegó a la conclusión que tiene hasta un 70% de protección, lo que es notablemente menor que en el VIH. Esto se debe fundamentalmente a que el VPH por ser epiteliotropo puede alojarse en cualquier localización anogenital y cutánea, por fuera de la zona que cubre el preservativo; se transmite por contacto íntimo entre epitelios, aunque no se consume el coito. Estos cuidados son útiles para la mayoría

Tabla 2. Fortalezas y debilidades para la entrada a Calendario. Esquemas posibles. Estrategias

Fortalezas	Debilidades	Observaciones
La administración de la vacuna para VPH reducirá la incidencia de: - Neoplasia intraepitelial Cervical (CIN) - Adenocarcinoma *in situ* (AIS) producidos por VPH 16 y 18 y - Verrugas genitales (vacuna cuadrivalente) - Reducción de la incidencia tumores de cabeza y cuello y de las vías respiratorias, - Papilomatosis respiratoria recurrente, estos 3 últimos en el caso de utilizar la vacuna que incluye el tipo 6 y 11.	Grupos de edades fuera de los esquemas tradicionales de inmunización	Oportunidad para iniciar inmunización al final de la escuela primaria (11-12 años) y asociarla con otras vacunas
El beneficio de las vacunas se podrá observar en pocos años en la prevención de lesiones benignas y prenoplásicas de bajo grado de severidad	El beneficio de las vacunas se podrá observar después de décadas en la prevención de cáncer de cérvix.	Cómo afectaría a corto y a medio plazo la introducción de la vacuna profiláctica frente a VPH a los programas de detección de cáncer ya implantados e institucionalizados.
	La introducción de la vacuna requiere la aceptación de los profesionales de la salud y la comunidad; involucra temas culturales y religiosos.	La vigilancia de la infección por VPH en nuestro país debe fortalecerse y mantenerse.
	La vacunación no exime de cumplir con las medidas de protección de las ITS y la el uso de barreras adecuadas, ni de realizar el tamizaje poblacional en el caso de las mujeres.	El efecto que la vacunación frente a una ITS en edades tan tempranas de la vida pueda tener sobre los conceptos y los hábitos sexuales de los más jóvenes.
	La eficacia y el papel de la vacuna administrada en el sexo masculino, y la importancia y la rentabilidad de su eventual vacunación.	
	Establecer la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en poblaciones inmunocomprometidas (SIDA, trasplantados) o con otras afecciones endémicas (hepatitis B, malaria).	

de las ITS, no con el VPH, ya que para esta ITS el preservativo tienen una utilidad relativa; el contagio por el contacto del pene en los genitales femeninos previo a la penetración, momento del juego sexual en el cual no se utiliza preservativo, puede ser un factor de contagio.

4. Suministro de la vacuna

Impacto en la producción local

Los antígenos de las vacunas contra VPH actualmente disponibles están patentados por las empresas productoras; esta propiedad intelectual caduca en 2015, por lo que es poco esperable que antes de esa fecha puedan prosperar los productores emergentes (públicos o privados).

Suministro adecuados

La disponibilidad de las dos vacunas licenciadas está restringida, al menos en la próxima década, a la capacidad de producción de las dos empresas que las fabrican y comercializan.

Asequibilidad financiera

Existen diversas posibilidades a explorar para formar alianzas y acceder a las vacunas a costos más bajos, tales como: Fondo rotatorio (OPS), Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI), Facilidad Financiera Internacional para Inmunizaciones (IFFIm) y Compromiso de Mercados Avanzados (AMCs). Si bien uno de los puntos de interés de estas entidades es la introducción de nuevas vacunas (entre ellas contra VPH), estas alternativas presentan restricciones según el nivel de ingreso per capita del país, siendo los países más pobres los preferentemente beneficiados por estos programas.

Conclusiones

La licencia de la primera generación de vacunas contra VPH representa un punto crucial en los esfuerzos para reducir el impacto del cáncer de cuello uterino en todo el mundo, brindando una herramienta de prevención primaria sumamente valiosa. Deberán tomarse recaudos para que la integración entre la prevención primaria (vacunas) y la secundaria (tamizaje) se articulen adecuadamente para lograr las mayores reducciones en esta neoplasia y sus lesiones precursoras.

Los tipos virales de alto riesgo incluidos en la actual fórmula vacunal (VPH16 y 18) son los responsables de alrededor del 70% de los cánceres de cérvix a nivel mundial y también en América Latina y en Argentina, según se demuestra en el metaanálisis presentado en este documento.

La vacuna muestra los mejores resultados en el impacto sobre la enfermedad cuando se suministra a niñas adolescentes tempranas antes del inicio de la actividad sexual (9 a 15 años), por lo que el momento de terminar la escuela primaria podría ser el más adecuado.

La introducción de la vacuna contra VPH dependerá no sólo de la capacidad de producción global y precios accesibles, sino más importante aún, de los esfuerzos globales y nacionales para reforzar los sistemas de salud e inmunización, mejorar los programas de vigilancia y tamizaje y del conocimiento y compromiso de las autoridades sanitarias.

Para mejorar la situación local y avanzar en la prevención de la infección por VPH y sus enfermedades asociadas, en el 2009 sugerimos algunas recomendaciones que se fueron implementando durante el año 2010:

a. Establecer en el Ministerio de Salud de la Nación un comité asesor multidisciplinario para VPH y sus enfermedades asociadas, a fin de orientar adecuadamente las políticas de salud. En febrero de 2011, la CONAIM convocó a varios participantes (entre ellos la SAP) a planificar la incorporación en 2011 de la vacuna VPH al Calendario Oficial.
b. Reorganizar el Programa Nacional de Prevención del Cáncer de cérvix.
   El PNPCCU (Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino) se reorganizó en 2008. Estableció un programa de control de calidad para la citología cervical y en la actualidad tiene programado iniciar una prueba piloto de tamizaje empleando la prueba virológica. Se debe tener en cuenta que este cáncer tiene características particulares en su patogenia; su origen se remonta a una infección persistente por VPH de alto riesgo sucedida probablemente más de una década atrás.
c. Fortalecer la vigilancia epidemiológica, activando el accionar de las redes de laboratorio de VPH en coordinación con Epidemiología. Para ello habría que diseñar una apropiado programa que debería incluir la tipificación viral de todos los casos nuevos de cáncer anogenital, de al menos 1.000 muestras anuales de CIN2/3 y de un muestreo en jóvenes sexualmente activas; asimismo se deberá estanda-

rizar una prueba serológica para estudiar posibles fallas en la vacunación y determinar la correlación inmunológica con protección.

d. Articular una ágil interacción entre el área de Inmunizaciones, el Programa de Cáncer y la vigilancia epidemiológica, incluyendo el Laboratorio Nacional de Referencia de VPH.
En febrero 2011 se iniciaron los primeros pasos con miras a este trabajo conjunto.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics, Report of the Committee on Infectious Diseaseas of Red Book, Human Papilloma virus. 2009.Pág.477-483.
2. Arrossi S, Ramos S, Paolino M, Sankaranarayanan R. Social inequality in Pap smear coverage: identifying under-users of cervical cancer screening in Argentina. R Reprod Health Matters 2008;16(32):50-8.
3. Boughton B. HPV Vaccine Trials Show Long-Term Protection Against Abnormal Cytology, Medscape Medical News. May 21, 2010.
4. Bonnez W. Inmunization against Genital Human Papillomavirus. Pediatr Infect Dis J 2005;24(11):Pág.1005-1008.
5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, CJLM Meijer, KV Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Cl Clin Pathol 2002;55:244-65.
6. 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 2010;59(20):626-629.
7. 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 2010;59(20):630-632.
8. Chaturvedi Anil K. Review article Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV-Related Cancers Among Men and Women. J Adolescent Health 2010;46:S20-S26.
9. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Picconi MA, Gibbons L. Prevalencia tipo-específica de virus papiloma humano en lesiones de alto grado y cáncer cervical en América Latina y el Caribe: una revisión sistemática de estudios epidemiológicos. Libro de resúmenes del XI Congreso Argentino de Virología, Bs. As. Rev Asoc Argent de Microbiol 2008.Pág.114.
10. Colantonio L, Gómez J, Demarteau N, Standaert B, et al. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in Five Latin American countries. Vaccine 2009;27:5519-5529.
11. Comité de infectologia pediatrica de la Sociedad Argentina de Pediatría. Libro azul de Infectología. Pediatría 2007;43:Pág.429-434.
12. De Carvalho N, Texeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, et al Sustained efficacy and inmunogenicity of the HPV-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine up to 7,3 years in young adult women. Vaccine 2010;28:6247-6255.
13. Einstein M, Baron M, Levin M.J, Chatterjee A, et al Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus(HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Human Vaccines 2009;5(10):705-719.
14. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. Vaccine 2005;23:Pág.2388-2394.
15. Frazer IH. Advances in Prevention of Cervical Cancer and other human papillomavirus related diseases. Pediatr Infect Dis J Number 2006;25(2):Pág.61-81.
16. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007;356:1928-43.
17. Harper DM, Franco EL. Weeler CM, et al. Sustained efficacy up to ⁿ,5 years of a bivalent L! virus-particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized control trial. Lancet 2006;367(9518):Pág.1247-55.
18. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1693-702.
19. Kenneth. Diagnosis and Management of Human Papillomavirus Infections. Pediatr Infect Dis J Nov 2005;24(11):Pág.1007-1008.
20. Kim SY, Goldie SJ. Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. 2008;26(3):191-215.
21. Lazcano-Ponce E, Salmerón-Castro J, García-Carrancá A, Aranda-Flores C, et al. Recommendations for the definition of a policy on vaccination against papillomavirus in Mexico. Strategic Advisory Group of Experts of the World Health Organization. OG. Salud Publica Mex 2009;51(4):336-41.
22. Olsson Sven-E, Villa Luisa, Costa R, Petta C, et al. Induction of immune memory following asministration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Vaccine 2007;25:4931-4939.
23. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009;374(9686):268-70.
24. Pérez G, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M, García P, et al. Safety, inmunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. Int J Cancer 2008;122:1311-1318.

25. Pedersen C, Petäjä T, Strauss G, Rumke H, et al. Inmunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-like Particle Vaccine Containing AS04 Adjugant. J Adolescent Health 2007;40:564-571.
26. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, et al. Inmunogenicity and Safety of Human Papillomavirus(HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys aged 10-18 years. J Adolescent Health 2009; 44:33-40.
27. Picconi MA. Vacunas contra el virus papiloma humano asociado al cáncer de cérvix: estado actual y perspectivas futuras. Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología 2010;189:Pág.7-11.
28. Matos E, Loria D, Amestoy G, Herrera L, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina: A polulation-Based Study. Sex Trasmited Dis 2003;30(8).
29. Mendez Ribas JM. Nuevos paradigmas en la Prevención primaria del Cancer ginecologico, Carcinoma de cuello uterino, VPH y adolescencia. Rev Hosp Clín junio 2006;2:Pág.5-9.
30. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. blind trial. Lancet 2009;373(9679):1949-57.
31. Reisinger K, Block S, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, et al. Safety and Persistent Inmunogenicity of a Qradrivalent Human Papillomavirus Types 6.11.16,18 L1 Virus-Like Particle in Preadolescentes and Adolescents. A Randomized Controlled Trial. Pediatr Infect Dis J 2007;26(3).
32. Reynales-Shigematsu L, Rodrigues E and Lazcano-Ponce E. Cost-Effectiveness Analysis of a Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine in Mexico. Arch Med Res 2009;40:503-513.
33. Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, et al. A Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009;374(9706):1975-85.
34. Schiller JT, Frazer IH, Lowy DR. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 5th ed, 2008. Saunders Elsevier, Inc 243-257.
35. Schwarz T, Kochen M, Petäjä T, Einstein M, et al, Correlation between levels of human papillomavirus (HPV)-16 and 18 antibodies in serum and cervicovaginal secretions in girls and women vaccinated with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. Human Vaccines 2010;6:12,1054-1061.
36. Schwarz T, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, et al. Inmunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. Vaccine 2009;27:581-587.
37. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370(9590):890-907.
38. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. Vaccine 2006;21(24 Suppl 3):S106-13.
39. Tsu VD, Levin CE. Making the case for cervical cancer prevention: what about equity? Reprod Health Matters 2008;16(32):104-112.
40. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pfletschinger U, et al 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):314-318.
41. Yang BH, Bray F, Parkin M, Sellors J, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lostInt. J Cancer 2004;109:418-24.
42. WHO/ICO HPV Information centre, Argentina, Sep 15 2010. WHO HPV position paper. http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf.≠ß

Esta primera edición de 3.000 ejemplares
se terminó de imprimir en
el mes de abril de 2011 en

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

Perón 935, Buenos Aires
ideografica@interlink.com.ar
telefax: 4327-1172