

eBook



**Sociedad Argentina
de Pediatría**

Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS 2025: recomendaciones y desafíos.

**COMITÉ NACIONAL
DE INFECTOLOGÍA**



**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS 2025: recomendaciones y desafíos

Año 2025

Comité Nacional de Infectología

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS 2025: recomendaciones y desafíos /
Gentile A. ... [et al.]; Editores: Ángela Gentile; Gabriela Ensinck.

1ª edición - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2025.

Libro digital, Otros

236 páginas; 28 x 20 cm.

Archivo Digital: online

ISBN 978-987-3715-96-9

1. Pediatría. I. Abate, Héctor II. Gentile, Ángela, coord. III. Ensinck, Gabriela, coord.
CDD 618.92

© Sociedad Argentina de Pediatría, 2025.

Av. Coronel Díaz 1971/75 (C1425DQF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Telefax: (54-11) 4821-8612 / 4821-2318.

Correo electrónico: publicaciones@sap.org.ar

Internet: <http://www.sap.org.ar>

Hecho el depósito que marca la ley 11.723

Gramática y estilo: Si bien la Sociedad Argentina de Pediatría apoya la equidad, diversidad e inclusión en materia de género, en la redacción utiliza el genérico tradicional a los fines exclusivos de facilitar la lectura, sin que ello represente jerarquías ni exclusiones.

*Ninguna parte de esta publicación, ni el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna por ningún medio sin la autorización escrita de la **Sociedad Argentina de Pediatría**.*

Diseño de tapa: Dolores Cobas • lolacobas@gmail.com

Producción gráfica:  • ideografica1988@gmail.com



COMISIÓN DIRECTIVA 2023-2025

Presidente

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Vicepresidente 1°

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Prosecretario General

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretaria de Comités y Grupos de Trabajo

Dra. Myriam Prieto

Secretaria de Relaciones Institucionales

Dra. Constanza Paola Soto Conti

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretaria de Filiales y Delegaciones

Dra. Analía Susana Arturi

Secretario de Actas

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Medios y Relaciones Comunitarias

Dr. Juan Pablo Mouesca

Vocal 1°

Dr. Nicolás Molina Favero

Vocal 2°

Dra. Silvina Cipriani

Vocal 3°

Dra. Silvina Elisabet Bianco

Sociedad Argentina
de Pediatría



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGÍA

Período 2023 - 2025

Secretaria

Dra. Miriam Calvari

Prosecretaria

Dra. Silvina Ruvinsky

Vocales titulares

Dra. Luciana María del Valle Bellone

Dra. Marianela Borra

Dra. Alejandra Bontcheff Mineff

Vocales suplentes

Dra. María Paula Della Latta

Dr. Martín Eduardo Brizuela

Dra. Alejandra del Carmen Gaiano

COORDINADORAS GENERALES

Dra. Ángela Gentile

Dra. Gabriela Ensink

AUTORES

Abate Héctor

Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Mendoza.
Integrante del Honorable Consejo Académico, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Mendoza, provincia de Mendoza

Bakir, Julia

Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA

Bazán, Virginia

Coordinadora Académica de los Cursos de Actualización en Inmunizaciones a Distancia del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez - Epidemiología, provincia de Buenos Aires

Bellone, Luciana

Servicio Infectología, Hospital Regional de Ushuaia, provincia de Tierra del Fuego

Bontcheff, Alejandra

Servicio de Infectología, Hospital de la Madre y el Niño, provincia de Formosa.
Cátedra de Epidemiología de la carrera de Medicina de la Universidad Provincial de Laguna Blanca

Borra, Marianela

Policlínico Regional J.D Perón de Villa Mercedes, provincia de San Luis

Bruno, Miriam

Consultora Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, CABA

Calvari, Miriam

Servicio de Infectología, Hospital Pediátrico del Niño Jesús de Córdoba, provincia de Córdoba

Cancellara, Aldo Daniel

División Infectología, Hospital Pedro Elizalde, CABA

Carrizo Herrera, Patricia I.

Hospital Interzonal de Niños Eva Perón, provincia de Catamarca

Castellano, Vanesa E.

Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Fundación Vacunar Vanesa. CABA

Ceballos, Ana

Centro de Investigación del Instituto Médico Dra. Ana Ceballos, provincia de Córdoba

Clementz, Gabriela

Dirección Provincial de Promoción y Prevención de la Salud. Programa Ampliado de Inmunizaciones de la provincia de Santa Fe

Della Latta, María Paula

Epidemiología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA
Hospital Alemán, CABA

Efron, Adriana

Red de Infecciones Bacterianas del SNC, Respiratorias y Sistémicas. Servicio Bacteriología Clínica.
Laboratorio de Referencia de *Neisseria meningitidis*. Laboratorio de Referencia de *Haemophilus influenzae*.
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)- ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán. CABA

Ellis, Alejandro

Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la República Argentina

Ensinck, Gabriela

Servicio de Infectología. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, provincia de Santa Fe

Euliarte, Cristina I.

Hospital Pediátrico Avelino Castelan, Resistencia, provincia de Chaco

Feldman, Florencia Johanna

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. CABA. Fundación Hospitalaria

Ferrero, Fernando

Departamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, CABA

Gaiano, Alejandra

Infectología Pediátrica Hospital Materno Infantil de San Isidro Dr. Gianantonio, provincia de Buenos Aires

Gentile, Ángela

Departamento Epidemiología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA
Universidad de Buenos Aires

Gregorio, Gabriela L.

Hospital Nacional Prof. A. Posadas. El Palomar, provincia de Buenos Aires
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Hernández, Sofía Laura

Hospital Zonal Nuestra Señora de Luján, Luján, provincia de Buenos Aires

Juárez, María del Valle

Área de Epidemiología, Hospital de Niños "R. Gutiérrez", CABA

Lanzotti, Mariana

Instituto del Niño. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, provincia de Santa Fe

Libonati, Carmen

Hospital Dr. Diego Paroissien de La Matanza. provincia de Buenos Aires

López, Oscar Herminio

Hospital Provincial de Pediatría Dr. F. Barreyro, Posadas, provincia de Misiones

López Papucci, Santiago M.

Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, provincia de Santa Fe

Lucion, María Florencia

Servicio de Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA

Melonari, Pablo

Servicio de Infectología, Hospital Notti, provincia de Mendoza

Nolte, María Florencia

Docente en las Facultades de Medicina de la Universidad Austral y de la Universidad de Buenos Aires
Inmunizaciones, Hospital de Niños R. Gutiérrez, CABA

Palma, Myriam

Hospital Nacional Prof. A. Posadas, provincia de Buenos Aires

Pérez, Guadalupe

Servicio de Epidemiología e Infectología. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

Picconi, María Alejandra

Laboratorio de Referencia de HPV, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Malbrán, provincia de Buenos Aires.

Consultora OPS/OMS

Puscama, Alicia

Dirección de Farmacología del Ministerio de salud y Deportes, provincia de Mendoza

Rosales, María Marcela

Departamento de Inmunizaciones, provincia de Mendoza

Russ, Carlota

Fundación Hospitalaria, CABA

Stupka, Juan A.

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS)
Dr. Carlos G. Malbrán, CABA

Tapponnier, Gabriela

Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas, El Palomar, provincia de Buenos Aires

Uboldi, Maria Andrea

Ministerio de Salud, Secretaría de Salud, provincia de Santa Fe

PRÓLOGO

La medicina preventiva y la vacunación constituyen, sin duda, dos de los pilares más sólidos en la conservación de la salud pública y la protección de la infancia. A lo largo de la historia, las vacunas han demostrado ser una de las intervenciones sanitarias más eficaces y seguras, logrando reducir la incidencia de enfermedades que, en tiempos pasados, azotaron a poblaciones enteras con devastadoras epidemias, secuelas incapacitantes y pérdidas humanas irremplazables. En este contexto, la vacunación no solo ha salvado innumerables vidas, sino que también ha permitido erradicar, y controlar patologías que durante siglos representaron una amenaza constante.

El avance científico en el campo de la vacunología y la farmacéutica han facilitado el desarrollo de nuevas vacunas y la mejora de las existentes, permitiendo responder a los desafíos emergentes derivados de nuevas variantes virales, resistencia a tratamientos, y fenómenos de vacunación incompleta. La globalización, las grandes migraciones y desplazamientos poblacionales, así como el cambio climático también han contribuido a la aparición y reemergencia de enfermedades infecciosas, haciendo que la vacunología siga siendo un campo dinámico y en permanente actualización.

La Sociedad Argentina de Pediatría, consciente de estas realidades, ha dedicado esfuerzos sostenidos para ofrecer a los profesionales de la salud, los responsables políticos y a las propias familias, las herramientas y conocimientos más recientes. La finalidad es garantizar que todos los niños y adolescentes tengan acceso a esquemas vacunales completos y actualizados, protegiéndolos no solo a nivel individual, sino también en la comunidad, alcanzando así la tan esencial inmunidad colectiva.

Las vacunas, además de ser una barrera eficaz contra la enfermedad, representan una estrategia de equidad en salud. La alta cobertura vacunal es un derecho y un deber que nos une en la lucha contra las enfermedades infecciosas. La inmunización masiva no solo protege a quienes la reciben, sino que también beneficia a quienes no pueden vacunarse por motivos médicos o a quienes, por diversas circunstancias, permanecen vulnerables. La disminución en las coberturas de vacunación, un fenómeno que no es exclusivo de Argentina sino a nivel global, representa una amenaza significativa para estos logros. La desinformación, las dudas sobre la seguridad de las vacunas y la falta de acceso en algunos sectores, han contribuido a una reducción en la cobertura, poniendo en riesgo la protección de toda la comunidad. La vulnerabilidad de los sectores más desfavorecidos, en particular, requiere que los profesionales de la salud mantengamos un compromiso firme y constante en la promoción de la vacunación universal.

Nuestro país tiene uno de los calendarios de vacunación más completos, pero aún así no hemos alcanzado los niveles de vacunación pre pandémicos. Hemos expresado en innumerables ocasiones nuestra preocupación por la caída de la vacunación en los primeros años de vida hasta la adolescencia, especialmente en el primer año de vida y en el ingreso a la escuela. Esto obedece a múltiples factores, como dificultades económicas para acceder al centro de salud, la escasez de recurso humano, horarios de vacunación acotados, la disminución de las consultas y de los controles de salud que posibiliten la indicación de las vacunas correspondientes, oportunidades perdidas frente a falsas contraindicaciones, desconocimiento o baja percepción de riesgo por parte de la población y la falta de confianza”.

Este libro, titulado “*Actualización en Vacunas 2025: recomendaciones y desafíos*”, surge como respuesta a esa necesidad imperante de contar con una fuente confiable y actualizada. Producto de un trabajo colaborativo entre diversos expertos en inmunología, pediatría, epidemiología, Infectología y salud pública, esta obra recopila la evidencia científica más reciente y las recomendaciones vigentes tanto a nivel nacional como internacional. Con un enfoque en mejorar los esquemas incompletos, actualizar las estrategias frente a las enfermedades emergentes, y ofrecer una visión clara sobre temas actuales como las vacunas contra el COVID-19, el virus del papiloma humano y la prevención del virus sincicial respiratorio, este volumen se presenta como una herramienta ineludible para quienes trabajan en la protección de la infancia.

Sus 13 capítulos abordan en profundidad aspectos esenciales, desde la inmunización contra el poliovirus y la coqueluche, hasta la vacunación materna y la prevención de patologías respiratorias graves. Cada sección presenta las recomendaciones más recientes, ajustadas a la evidencia científica más sólida, y analiza los desafíos específicos que enfrentamos en la implementación efectiva de los esquemas vacunales, incluyendo obstáculos logísticos y sociales. La actualización constante es la clave para mantenernos un paso adelante en la lucha contra las enfermedades infecciosas, y este libro busca facilitar esa tarea a los profesionales de la salud que día a día trabajan con ese objetivo.

Quiero expresar mi gratitud a todos los autores, investigadores y colaboradores que aportaron su conocimiento y experiencia para hacer posible esta publicación. Sin su dedicación, no sería posible consolidar un material tan completo y preciso.

Esperamos que esta obra sea una referencia valiosa para el fortalecimiento de las estrategias vacunales, promoviendo una mayor cobertura, una mayor equidad y, sobre todo, una mayor protección para todos los niños y adolescentes de nuestra sociedad. La inmunización es, sin duda, una de las mayores victorias de la medicina moderna y un compromiso que debemos renovar constantemente para asegurar un futuro saludable para las próximas generaciones.

Dra. Elizabeth Bogdanowicz

Tesorera de la Sociedad Argentina de Pediatría

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Presidente de la Sociedad Argentina de Pediatría

PREFACIO

Las vacunas han logrado avances extraordinarios para proporcionar a los niños una amplia protección contra enfermedades que causan mortalidad o bien secuelas que impactan en la vida futura y disminuyen las oportunidades. Los grandes hitos logrados como la erradicación de la poliomielitis, la interrupción de la transmisión endémica del virus del sarampión, y los más recientes logros en la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita, solo se logran con altas coberturas de vacunación.

Las vacunas y las inmunizaciones salvan más de 4 millones de vidas cada año. La gran ambición de la Agenda de Inmunización 2030 (IA2030), la estrategia mundial de Inmunización de 2021–2030, es lograr en un marco de equidad, combatir las enfermedades que se pueden prevenir por vacuna y dar las mismas oportunidades a poblaciones vulnerables y a las que no lo son, para poder así, alcanzar los objetivos del milenio. Es fundamental que los programas de vacunación sean accesibles, de gran impacto y con capacidad de respuesta frente a los desafíos actuales.

La pandemia de COVID-19 ha hecho retroceder los esfuerzos para proteger a la población mundial contra las enfermedades prevenibles por vacunación, y ya hay evidencias que la vacunación contra COVID-19 ha interrumpido también, en algunos países, la prestación de los servicios de vacunación existentes y se han generado dudas en la comunidad que impactan no solo en las vacunas COVID sino también en las vacunas de Calendario.

En este marco Argentina, enfrenta una situación de bajas coberturas de vacunación en el marco de una realidad social desafiante. Estas coberturas, si bien venían en descenso previo a la pandemia, aun no se han podido recuperar totalmente. Las causas son múltiples y exigen una mirada ampliada considerando no solo los factores vinculados a salud sino también a otros espacios y actores. La voz de los pediatras, adecuadamente capacitados, es fundamental para lograr los objetivos.

Los datos anuales de cobertura de vacunación, pasan por un amplio proceso de validación. Si bien esto proporciona información más fiable, significa que los datos se publican muy tardíamente, casi un año después del cierre anual.

Un desafío para el futuro es asegurar que se disponga de datos de cobertura de vacunación oportunos y “adecuados para el propósito” en todos los niveles del programa especialmente el nivel local, el objetivo es guiar la toma de decisiones y la acción. Es clave ubicar a los niños con “dosis cero” y aquellos que no han completado sus esquemas regulares. El proceso de nominalización que ha iniciado el país este año, es una esperanza firme en esa dirección.

En este contexto, el presente libro, producto de un gran esfuerzo del Comité Nacional de Infectología, ofrece a los pediatras capacitación para los desafíos a los cuales se enfrenta diariamente en sus actividades habituales, fundamentalmente con el recupero de esquemas debido a las bajas coberturas, las nuevas vacunas y estrategias importantes a tener en cuenta y que impactaran en los niños y sus familias. Esta edición proporciona información sobre la situación actual de las realidades epidemiológicas de la Región y del país, ofrece un amplio panorama sobre el tipo de vacunas a administrar, pone énfasis en los diferentes aspectos de la vacunación para evitar las

oportunidades perdidas de vacunación, las estrategias a usar y jerarquiza la seguridad de vacunas y las nuevas posibilidades de prevención.

Sea esta la oportunidad para agradecer a todos y a cada uno de los autores por su generosidad y compromiso; año tras año el Comité ofrece a la comunidad pediátrica consensos, actualizaciones y un análisis de la situación epidemiológica vinculada a las enfermedades inmunoprevenibles.

Ha sido una tarea ardua, sin embargo, gracias al apoyo y compromiso de todos, hemos logrado publicar esta edición 2025.

Este libro contribuirá a la capacitación de nuestros pediatras para tomar las mejores decisiones para el niño y las familias que consultan, cada uno en el lugar donde ejerza su actividad.

La voz del pediatra es clave para lograr los objetivos.

Dra. Angela Gentile
Dra. Gabriela Ensinck
Coordinación general

ÍNDICE

Autoridades	3
Autores	5
Prólogo	9
<i>Miguel Javier Indart De Arza</i>	
Prefacio	11
<i>Ángela Gentile, Gabriela Ensínck</i>	
Actualización de esquemas de vacunación incompletos	15
<i>María Andrea Uboldi, Gabriela Tapponier, Florencia Feldman</i>	
Capítulo 1 Poliovirus	33
<i>Julia Bakir, Florencia Nolte, Pablo Melonari</i>	
Capítulo 2 Coqueluche	49
<i>Virginia Bazán, Vanesa Castellano, Alicia Puscama, Marianela Borra</i>	
Capítulo 3 Rotavirus	63
<i>Miriam Bruno, Patricia I. Carrizo Herrera, Juan A. Stupka</i>	
Capítulo 4 Enfermedad neumocócica: su prevención	73
<i>Ana Ceballos, Santiago López Papucci, Marcela Rosales</i>	
Capítulo 5 Meningococo	85
<i>Héctor Abate, Adriana M. Efron</i>	
Capítulo 6 Varicela zóster. Herpes zóster	107
<i>Gabriela Ensínck, Mariana Lanzotti, Gabriela Clementz</i>	
Capítulo 7 Gripe 2025	127
<i>Alejandro Ellis, Aldo Cancellara, Myriam Palma, Sofía Laura Hernández</i>	
Capítulo 8 Triple viral (sarampión-rubéola-paperas)	143
<i>Miriam Calvari, Luciana Bellone, Alejandra Bontcheff</i>	
Capítulo 9 Virus papiloma humano	163
<i>Carlota Russ, Carmen Libonati, María Alejandra Picconi</i>	
Capítulo 10 Vacunas contra COVID-19	173
<i>María del Valle Juárez, Gabriela L. Gregorio, Guadalupe Pérez</i>	
Capítulo 11 Actualización vacuna dengue 2025	189
<i>Alejandra Gaiano, María Paula Della Latta, Oscar López, Cristina I. Euliarte</i>	
Capítulo 12 Vacunación Materna	203
<i>Ángela Gentile, María Florencia Lucion, Miriam Bruno</i>	
Capítulo 13 Prevención del virus sincicial respiratorio	225
<i>Ángela Gentile, Gabriela Ensínck, Fernando Ferrero, María del Valle Juárez, María Florencia Lucion</i>	

ACTUALIZACIÓN DE ESQUEMAS DE VACUNACIÓN INCOMPLETOS

Coordinadora: *María Andrea Uboldi*

Colaboradoras: *Gabriela Tapponnier, Florencia Feldman*

INTRODUCCIÓN

En la Argentina se ha observado un descenso de las coberturas de las vacunas de calendario desde el año 2019. Esta tendencia se acentuó a partir de la pandemia, de manera tal que la disminución por debajo del 80 % para algunas vacunas nos expone al riesgo de reintroducción de enfermedades que en este momento están controladas. En tal contexto, conocer los esquemas de recuperado y/o esquemas abreviados de vacunación, y evitar las “oportunidades perdidas” constituyen herramientas fundamentales para poder resolver prontamente la vacunación en aquellos niños, niñas y adolescentes incompletamente inmunizados.

Vacunación de recuperado

La vacunación de recuperado, también llamada “Puesta al día”, tiene como objeto lograr la protección adecuada contra la enfermedad prevenible por vacunas lo más rápido posible. Se trata de completar la pauta vacunal recomendada para una persona en el período de tiempo más corto, pero respetando los intervalos mínimos.

Recuperar esquemas es mucho más frecuente para los individuos pequeños que para las personas mayores. Sin embargo, a veces los adolescentes pierden dosis y deben ponerse al día. También pueden necesitar dosis de refuerzo o revacunación.

Las personas que no tuvieron una infección natural cuando eran pequeñas y no fueron vacunadas siguen teniendo riesgo de contraer enfermedades prevenibles con vacunas (**Tabla 1**).

Calendarios o pautas de vacunación de rescate para niños, niñas y adolescentes sin antecedentes de vacunación o con vacunación incompleta

En muchas ocasiones se desconocen los antecedentes de vacunación, es decir, es necesario vacunar a individuos que se han vacunado y no cuentan con el registro de vacunación, o bien no han recibido vacunas previamente o no han completado su calendario de vacunación de forma regular, de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

Otro aspecto para considerar es la adaptación que se requiere, según el Calendario Nacional de Vacunación (CNV) de la Argentina, en el caso de aquellas personas que han sido vacunadas en otros países, teniendo en cuenta las vacunas recibidas, la edad y si presentan factores de riesgo.

Si el individuo no cuenta con ninguna vacuna

Se deben seguir los pasos que se detallan a continuación:

1. Confirmar el historial de vacunación. La documentación debe ser escrita (carné o registro electrónico o de formato papel). Es importante hacer todo lo posible para confirmar la vacunación previa y obtener la documentación.
2. Si no es posible confirmar la vacunación y no hay registros escritos disponibles, la vacuna se debe considerar como no recibida y se debe ofrecer a la persona una vacunación de recupero adecuada para su edad. No suelen presentarse para la mayoría de las vacunas eventos adversos asociados con dosis adicionales en personas que ya son inmunes.
3. Planificar y documentar el esquema de recuperación. Explicar esta propuesta a los cuidadores del menor que necesita la vacuna.
4. Tener en cuenta:
 - la edad a la que se comienza la vacunación,
 - las vacunas de calendario que debe recibir,
 - el número de dosis necesarias de acuerdo con los esquemas recomendados de cada vacuna según la edad de inicio,
 - la importancia de utilizar los intervalos mínimos entre dosis.

Si el individuo presenta un esquema incompleto

Seguir los pasos que se detallan a continuación:

- ¿Recibió vacunas previamente?
- ¿Se puede recuperar el registro de las vacunas aplicadas?
- ¿A qué edad inició el esquema?
- ¿Número de dosis aplicadas y edad de cada una de estas dosis?
- Edad al momento de la consulta.
- Número de dosis aplicadas válidas.
- Número de dosis faltantes.
- Situación de salud.
 1. Riesgo incrementado: la persona tiene alguna condición médica o factores que aumentan el riesgo de complicaciones para alguna enfermedad prevenible por vacunación (vacuna para influenza, vacuna para enfermedad neumocócica y meningocócica).
 2. Contraindicaciones: la persona tiene alguna condición que aumenta de forma importante el riesgo de padecer un efecto adverso grave si se le administra una vacuna en particular. La mayoría de las contraindicaciones son temporales y, una vez pasada esa situación, el paciente podrá ser vacunado.
- Validez de una dosis de vacuna según la edad y el intervalo desde la última dosis.

Una dosis de vacuna “válida” es aquella que se considera inmunogénica dada la edad y el estado de salud del receptor, así como el intervalo desde la última dosis aplicada de la misma vacuna (Tabla 2).

Factores por considerar para vacunación

Edad

El inicio de la inmunización debe ser lo más temprano posible para evitar la aparición de las enfermedades. La edad de inicio depende de varios factores:

- El riesgo de padecer la enfermedad en función de la prevalencia.
- El riesgo de padecer complicaciones de la enfermedad.
- La interferencia potencial de los anticuerpos maternos (vacunas vivas).
- La capacidad de respuesta inmune.

Tener en cuenta que los lactantes, a partir de las 6 semanas de vida, tienen capacidad de respuesta inmune frente a antígenos proteicos (**Tabla 3**).

En el caso de aquellos pacientes que requieren recuperar esquema de vacunación desconocido o incompleto, hay que tener en cuenta las edades máximas para ciertas vacunas (**Tabla 4**).

Intervalos

En el esquema de vacunación actual, la mayoría de las vacunas requiere la administración de múltiples dosis en la serie primaria para inducir una respuesta inmune adecuada. En estos casos, hay que prestar atención a los intervalos de tiempo recomendados.

Se define como intervalo el tiempo que debe transcurrir entre múltiples dosis del mismo antígeno.

- Los intervalos mínimos se utilizan en viajes o esquemas atrasados o incompletos.
- La administración en intervalos inferiores a lo recomendado puede reducir la respuesta inmune y, por lo tanto, la eficacia de la vacuna. Estas dosis se deben reportar como eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y deben considerarse no válidas.
- La administración con intervalos superiores a lo establecido no reduce las concentraciones finales de anticuerpos, por lo que la interrupción de esquema no supone que este se reinicie.
- Período de gracia de “4 días”: se refiere a la cantidad de días de anticipación en que, al aplicarse las vacunas, pueden considerarse válidas según el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización. Se admite universalmente cuando se administra a un intervalo de 26-29 días posteriores a la dosis anterior.

No se aplica para la vacunación contra la rabia. La administración a intervalos inferiores de lo estipulado no debe considerarse válida.

- Con respecto a la administración de dos vacunas inactivadas en simultáneo, hay que tener en cuenta que, si se aplican en el mismo miembro, deberían estar separadas al menos a 2,5-5 cm entre sí.
- En el caso de administración de dos vacunas atenuadas, tener en cuenta excepciones:
 1. Fiebre hemorrágica argentina (FHA): no se estudió hasta la fecha su aplicación simultánea con otras vacunas, por lo que se sugiere intervalo de 4 semanas.
 2. En el caso de la administración simultánea de vacuna para la fiebre amarilla y triple viral: existen estudios que demuestran disminución de anticuerpos de paperas, rubéola y fiebre amarilla 28-30 días posteriores a la aplicación de esas vacunas, no así en el caso de sarampión. Sin embargo, los títulos de anticuerpos se mantuvieron por encima del nivel necesario para seroconversión, por lo cual se recomienda la administración simultánea de ambas vacunas.
 3. En el caso de administración de vacunas atenuadas por vía oral, no hay interferencia con las vacunas atenuadas parenterales, por lo que se pueden administrar sin tener en cuenta ningún intervalo, si es que no se aplican el mismo día (**Tabla 5**).

En la **Tabla 6** se encuentra un resumen de las vacunas con sus edades mínimas, esquemas recomendados e intervalos mínimos entre dosis.

Calendarios de individuos extranjeros

Es importante informarse sobre el calendario vigente en el país de origen. Se considera un objetivo primordial poner al día el calendario de vacunación en los niños inmigrantes y en aquellos cuyo calendario de vacunación esté incompleto, no solo para lograr su protección individual ante las enfermedades inmunoprevenibles, sino también para evitar la formación de grupos de población susceptible.

A la hora de evaluar un carné

Individuos sin ninguna dosis = iniciar esquema	Individuos con esquemas incompletos = completar
<ul style="list-style-type: none"> • Intentar conseguir la información. • Iniciar siempre con las dosis del esquema primario. • No reiniciar esquemas 	<ul style="list-style-type: none"> • Intentar conseguir la información. • Considerar las dosis aplicadas no importa el tiempo transcurrido.

1. Identificar fecha de nacimiento (FN) = identifica la cohorte a la que pertenece
2. Analizar las dosis por fecha de aplicación relacionando con la edad
3. Conocer los cambios en el Calendario Nacional

Recomendaciones

- **Aplicar todas las vacunas juntas para lograr rápida protección.**
- **Utilizar intervalos mínimos.**
- **Pautar la próxima cita.**
- **Diseñar un plan de recupero.**

Se adjunta propuesta de planilla para recupero de esquemas (**Tabla 7**).

Es muy importante contar con una guía que contenga las visitas con las vacunas para aplicar de acuerdo con la edad de inicio y respetando los intervalos mínimos (**Tabla 8**).

Es fundamental conocer las modificaciones del Calendario Nacional de Vacunación (CNV) de la Argentina para poder realizar el recupero de esquemas (**Tabla 9**).

Oportunidades perdidas

Es toda visita a un establecimiento de salud realizada por el niño, niña o adolescente que no tiene esquema de vacunación completo y no presenta contraindicación, que no se utiliza para que reciba la/s dosis necesaria/s. Las causas más comunes de la pérdida de oportunidades de vacunación incluyen:

1. Por parte de la población: falta de información sobre los beneficios de las vacunas, escasez de recursos para acceder a la vacunación, razones culturales, mitos y creencias por parte del paciente o su familia.
2. Por parte del sistema de salud y sus efectores: falta de conocimiento de las indicaciones, intervalos entre dosis, contraindicaciones y efectos adversos de las vacunas; falta de tiempo; desconocimiento de la magnitud del problema; falta de corroboración del estado de inmunización del paciente; fallas en la provisión de vacunas; corte de energía eléctrica; fallas en el mantenimiento y/o de la cadena de frío.

Existen diferentes estrategias a fin de aprovechar las situaciones que se presenten para vacunar a la población, especialmente a los niños, niñas y adolescentes y mujeres en edad fértil:

- Involucrar activa y conscientemente al personal institucional y a la población en general en las actividades de vacunación.
- Instalar la unidad de vacunación en un lugar adecuado, cerca de la puerta de entrada o de la salida, debidamente señalizado.
- Evitar los horarios restringidos para la vacunación.
- Promover el cambio de actitudes en la población, utilizando la imagen y credibilidad de los mensajes que difunden líderes civiles y religiosos, autoridades locales y educadores.
- Modificar las actitudes del personal de salud para que la vacunación sea activa y no pasiva, mejorando la comunicación entre los profesionales de la salud y la comunidad.
- El personal de salud debe estar adecuadamente capacitado y actualizado mediante la lectura de informes técnicos, asistencia a cursos y conferencias, y participando en reuniones de personal para el análisis del desempeño.
- Reconocer las falsas contraindicaciones, causas muy habituales de oportunidades perdidas de vacunación (**Tabla 10**).

Para evitar el inconveniente que se genera en el recupero de esquemas de vacunación y el riesgo que implica para aquellos que no cuentan con su vacunación completa, es necesario aprovechar cada instancia de visita del individuo para revisar el historial de vacunación y darle las vacunas que necesita.

La conservación de los registros de vacunación por parte de los individuos y la existencia y utilización de los registros institucionales, especialmente la implementación de sistemas de información como los registros de inmunización electrónicos, pueden evitar la necesidad de recupero o facilitar la tarea.

CONCLUSIONES

- **Es fundamental instalar estrategias para evitar oportunidades perdidas de vacunación, involucrando tanto a la población como a las instituciones.**
- **Es prioritario aprovechar cada situación de contacto del individuo con el sistema de salud para poner su calendario al día, promover vacunatorios con horarios amplios y flexibles, con personal entrenado y registros electrónicos que permitan obtener una información fiable.**

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Académico de Medicina Informatizada de SLIPE. Innovación y gestión en la vacunación: trazabilidad y calidad en Latinoamérica y Caribe Latino, sentando las bases para un plan de acción regional. www.slipe.org/articulos_manual_vacunas.as
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.
- Debagg R, Gentile A. Papel de las vacunas combinadas con componentes pertussis para la recuperación de esquemas en Latinoamérica. Documento de posición. Cali: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; 2021. <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2022/04/Publicacion-papel-de-las-vacunas-combinadas.pdf>
- Fernández Cuesta LM. Efectos secundarios y contraindicaciones de las vacunas. Puesta al día. Formación Activa en Pediatría de Atención Primaria 2012; 5 3). <https://fapap.es/articulo/206/efectos-secundarios-y-contraindicaciones-de-las-vacunas>
- Forcada Segarra JA. Guía Práctica de Administración de Vacunas para Enfermería. Madrid: Undergraf; 2017. https://portalcecova.es/output/files/CECOVA_GuiaVacunasEnfermeria_DEFINITIVA.pdf
- Kimberlin D, Barnett E, MD, Lynfield R, et al. Libro rojo (2021): Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas (32.ª edición). Academia Americana de Pediatría <https://doi.org/10.1542/9781610025225>. Libro Rojo en línea <https://publications.aap.org/redbook>
- Kroger A, Bahta L, Long S, Sánchez P. Pautas generales de mejores prácticas para la inmunización. Guía de mejores prácticas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP). Actualizado el 7 de abril de 2023.
- Manual de Vacunas de Latinoamérica. 4.a edición. Cali, Colombia: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica- SLIPE; 2021. ISBN: 978-958-53569-1-7.
- Organización Panamericana de la Salud. Metodología para la evaluación de oportunidades perdidas de vacunación. Washington, DC: OPS; 2014.
- Uboldi A. Generalidades de vacunas “Actualización en Inmunizaciones a Distancia”. Curso Latinoamericano Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez 2023. Buenos Aires – Argentina.
- Uboldi A. “El vacunatorio en el día a día”. Curso Latinoamericano Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez 2023. Buenos Aires – Argentina.

ENLACES DE INTERÉS

- Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018 Sociedad de Pediatría de Argentina (SAP). Disponible en [www.sap.org.ar › uploads › consensos › consensos actualización](http://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_actualizacion).
- Australia Government. Department of Health. Fundamentals of immunisation. In: <http://immunisationhandbook.health.gov.au/>
- Recupero Australian Immunisation Handbook. Recupero actualizado 30/01/2023.
- Documento sobre recupero-Documento intersocietario SAVE 2021. <https://save.org.ar/equipo-de-salud/documento-sobre-recupero/Junta de Andalucía>
- <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/salud-vida/vacunas/paginas/calendario-vacunacion.html>
- <http://www.juntadeandalucia.es/salud/absys/documento/vacunaciones.pdf> Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica. Javier de Aristegui.
- Libro Azul de Infectología Pediátrica. 5a edición. Comité de Infectología de la SAP, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. Arch Argent Pediatr 2018;116(Supl.2):S34-S47. <https://www.sap.org.ar>
- Ministerio de salud de Argentina [msal.gov.ar vacunas](http://msal.gov.ar/vacunas) <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>
- Manual del vacunador Ministerio de Salud de la Nación. 2011 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2018-10/0000000437cnt-2011-10_biblio-manual-vacunador_2011.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación-Recomendaciones Nacionales de Vacunación 2012 <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>
- Recomendaciones de vacunas Sociedad Argentina de infectología SADI 2010. <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>
- Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019. Sociedad Argentina de infectología SADI <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019>
- Recupero Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html> actualizado 13/04/2023
- Recomendaciones sobre vacunas tetravalentes conjugadas https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/recomendaciones_para_las_vacunas_tetravalentes_conjugadas.pdf
- Vacunación por cohortes 5 y 11 años https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/memo_vacunacion_cohortes_5_y_11_anios.pdf
- Vacuna de neumococo PCV20 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024.pdf
- Vacuna de neumococo transición PCV13 a PCV20 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/vacuna_neumococo_transicion_26022025.pdf

ANEXO TABLAS

Tabla 1. Claves para el recupero de esquemas de vacunación

<ul style="list-style-type: none"> • En caso de esquemas interrumpidos, se completarán con las dosis faltantes. En ningún caso deben reiniciarse esquemas de vacunación. • Las dosis administradas previamente, si las hubiese, solo se considerarán válidas cuando estén correctamente registradas o identificadas. • En los casos en los que no hubiese ninguna prueba documentada de las vacunas administradas, se aplicarán todas las vacunas adecuadas para la edad, como si se tratase de un paciente no vacunado. • Se utilizarán preferentemente vacunas combinadas (para disminuir el número de inyecciones). • Las vacunas recibidas en forma simultánea no interfieren entre sí en cuanto a inmunogenicidad y eficacia. • No existe un límite máximo de aplicaciones para ser administradas en una misma ocasión. • Se administrarán de forma simultánea las vacunas que correspondan por edad en lugares anatómicos distintos. • Es fundamental conocer y respetar los intervalos entre dosis para asegurar la correcta respuesta inmunológica. Si estos intervalos se acortan, la respuesta inmunitaria no será satisfactoria. • Solo las vacunas de virus vivos y atenuados de administración parenteral requieren respetar un intervalo de 4 semanas cuando no fueron administradas en forma simultánea (p. ej., varicela, triple viral y fiebre amarilla). • Aunque la respuesta inmune a las vacunas es variable en los niños prematuros, deben ser vacunados según edad cronológica sin efectuar corrección por edad gestacional.

Tabla 2. Consideraciones sobre las dosis

Dosis	Significado	Validez
Muy temprana	Aplicada antes del tiempo recomendado.	No
No válida	No se respetó el intervalo mínimo entre dosis.	No Error programático. Reportar ESAVI. Citar en la fecha adecuada.
Oportuna	Administrada a la edad y respetando intervalos recomendados.	Sí
No oportuna	Administrada tardíamente, pero se incluye en la cobertura (menores de 1 año y de 1 año).	Sí
Tardía	Se aplica fuera de lo recomendado. No se incluye en la cobertura, pero sí se da para proteger al individuo.	Sí

ESAVI: eventos adversos supuestamente atribuidos a vacunación o inmunización.

Tabla 3. Edades mínimas de cada vacuna

Vacunas del calendario/opcionales	Edad mínima
HBV	Recién nacido
DTPa, Hib, Men ACWY (Nimenrix), Rotavirus, IPV,PCV-13	6 semanas
Meningococo B, Men ACWY (Menveo)	2 meses
Gripe trivalente y algunas tetravalentes	6 meses
Men ACWY (Menactra)	9 meses
Hep A, varicela y SRP -varicela + triple viral (Proquad)	12 meses
PPSV23	2 años
Tdpa	4 años
HPV	9 años

HBV: vacuna contra la hepatitis B; DTPa: vacuna contra difteria/tétanos/pertusis acelular; Hib: vacuna contra Haemophilus influenzae de tipo b; Men ACWY: vacuna contra meningococo A, C, W e Y; Hep A: vacuna contra hepatitis A; SPR: vacuna contra sarampión/paperas/rubéola; PPSV23: vacuna contra neumococo 23 valente; Tdpa: vacuna contra difteria/tétanos/pertusis acelular para adolescentes, adultos y niños >7 años; HPV: vacuna contra papillomavirus humano.

Tabla 4. Edades máximas de cada vacuna

Vacunas del calendario/opcionales	Edad máxima para la dosis
BCG	Hasta 6 años, 11 meses y 29 días
DPT	Hasta 6 años, 11 meses y 29 días
Rotavirus	1.ª dosis 14 semanas 2.ª dosis 6 meses 3.ª dosis (MSD) 8 meses
HPV	Bivalente/cuadrivalente/nonavalente 45 años
Fiebre amarilla	Precaución en mayores de 60 años
FHA	Mayores de 65 años
dTpa	Sin límite de edad
Doble viral	Tener acreditadas dos dosis en adultos nacidos a partir del año 1965 (mayores de 58 años)
HBV	Sin límite de edad
Meningococo B	La seguridad y eficacia en mayores de 50 años no ha sido establecida

BCG: vacuna antituberculosa; DPT: vacuna contra difteria/pertusis/tétanos; HPV: vacuna contra papillomavirus humano; FHA: vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina; dTpa: vacuna triple bacteriana acelular; HBV: vacuna contra la hepatitis B.

Tabla 5. Intervalo entre distintas vacunas

Tipos de vacuna	Intervalo mínimo
Entre 2 vacunas inactivadas *1	Ninguno
Entre inactivada y atenuada	Ninguno
Entre 2 atenuadas no simultáneas	4 semanas*

* Aplicable solo en el caso de que ambas vacunas se administren por vía parenteral (no si una es oral o intranasal).

Tabla 6. Edad recomendada para la aplicación de una vacuna, con los intervalos mínimos entre dosis

Vacuna	Edad mínima para 1ª dosis	Intervalo mínimo entre 1.ª y 2.ª dosis	Intervalo mínimo entre 2.ª y 3.ª dosis	Intervalo mínimo entre 3.ª y 4.ª dosis
BCG	Lo antes posible antes del egreso de la maternidad	-	-	-
Hepatitis B	Nacimiento dentro de 6 semanas			
- monovalente		1 mes	2 meses*	-
- vacuna combinada		1 mes	1 mes	1 mes
Antipoliomielítica oral trivalente (VPO) retirada desde 2020	6 semanas	1 mes	1 mes	6 meses
Antipoliomielítica inactivada (VPI)	8 semanas	1 mes	1 mes	6 meses
DPT-Hib-hepatitis B (quíntuple celular-pentavalente) DTPa-Hib-IPV (quíntuple acelular) DTPa-Hib-IPV-HBV (séxtuple) DPT-Hib (cuádruple celular) DTPa-Hib (cuádruple acelular) DPT, TT, dT	6 semanas	1 mes	1 mes	6 meses
Vacuna Haemophilus b **	6 semanas	1 mes	1 mes	6 meses
Rotavirus	6 semanas	4 semanas		
Monovalente***	Edad máxima para la primera dosis: 14 semanas y 6 días. (3 meses y medio)	Edad máxima para la última dosis: 24 sem. (6 meses y 0 días de vida)	-	-
Pentavalente	6 semanas	4 semanas	4 semanas (máx.)	
	(máx. 15 semanas)	(máx. 10 semanas)	32 semanas)	
Triple viral	12 meses 6 meses ****	1 mes	-	-
Fiebre amarilla	6-9 meses *****	10 años		
Influenza trivalente	6 meses	1 mes		
Influenza tetravalente	6 meses	1 mes		
Hepatitis A	12 meses	6 meses		
dTpa adultos	Desde los 7 años	-		
VPH*****	9 años	1 mes	12 semanas	
Bivalente (VPH2)	10 años Esquema: 0-1-6 meses	1 mes	12 semanas	

Cuadrivalente (VPH4)	Esquema de 3 dosis > 14 años (HIC) Esquema: 0-2-6 meses			
Cuadrivalente (VPH4) CNV Desde 2000 mujeres Desde 2017 se incluyen en la Argentina varones cohorte 2006 Actualmente Nonavalente (9vHPV CNV)	Desde 2024= Esquema de 1 dosis - 1 dosis desde los 11 años hasta los 20 años inclusive. - 2 dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años. - (HIC) 3 dosis : 0-2-6 meses hasta 26 años		-	
Nonavalente (9vHPV) tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52,58,	8 a 14 años 2 dosis	6-12 meses		
FHA (Candid # 1)	15 años	-		
Neumococo conjugada 13 valente	6 semanas	1 mes *****	1 mes	Debe ser mayor de 1 año a 2 meses de la dosis anterior
En Calendario Nacional Argentino se incorporó vacuna neumocócica conjugada (Prevenar 13) Esquema 2+1 en niños Actualmente transición con vacuna neumocócica conjugada (Prevenar 20)				
Meningococo C conjugada	8 semanas	8 semanas	Niños menores de 1 año 2 dosis + refuerzo Niños mayores de 1 año 1 dosis	
Neumococo polisacárida 23 valente	2 años	Un único refuerzo (+) a los 3 años si fueron vacunados antes de los 10 años y a los 5 años en mayores. *****		
Vacuna tetravalente conjugada con la proteína CRM197(Menveo®) ***** >= de 2 meses y hasta 6 meses (3- 4 dosis) 7 a 23 meses (2 dosis) Mayores de 24 meses (1 dosis)	2 meses 7 meses 24 meses	2 meses 2 meses	2 meses (> 1 año) La segunda dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (12 a 24 meses de edad).	
En Calendario Nacional Argentino se incorporó vacuna meningococo tetravalente Menveo® desde 01/2017. Esquema 2+1 = 3-5-refuerzo 15 meses RN 10/2016 Esquema 1 dosis = 11 años cohorte 2006 Actualmente Nimenrix (ver esquemas)				
Vacuna tetravalente conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide tetánico (Nimenrix®) • 6 semanas a 6 meses (2 dosis +1 R) • 6m a 12 m (1 dosis +1 R) • ≥ 12m (1 dosis)	6 semanas 6 meses			
Vacuna tetravalente conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico (Menactra®) • 9 a 23 meses (2 dosis) • 2 a 55 años (1 dosis)	9 meses		12 semanas	

Vacuna tetravalente conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide tetánico (MenQuadFI®) • ≥ 12m = 1 dosis	12 meses	
Varicela *****	9 meses	12 semanas (mayor de 12 meses)
Varicela	12 meses	1 mes
Vacuna combinada	12 meses	1 mes
Triple viral + varicela	En casos especiales puede aplicarse desde los 9 meses	3 meses
Vacuna de meningococo B *****	2 meses	2 meses (véase tabla)
Dengue (Qdenga®)	4 años	3 meses
Vacuna virus sincitial respiratorio 2 formulaciones • Vacuna inactivada, recombinante no adyuvantada Vacuna VSRpreF (Abrysvo®, de Pfizer) • Vacuna adyuvantada, recombinante, de una dosis Vacuna VSRPreF3 (Arexvy®, de GSK)	Embarazadas Desde 32 semanas a 36,6 semanas = 1 dosis Ambas Desde los 60 años de edad= 1 dosis desde los 18 años con factores de riesgo	

* El intervalo mínimo entre la 1.ª y la 3.ª dosis es de 4 meses. La 3.ª dosis no debe aplicarse antes de los 6 meses de vida para que tenga efecto de refuerzo si se inició en recién nacidos Si recibió vacunas combinadas, se recomiendan 4 dosis totales.

** La dosis refuerzo de vacuna *anti-Haemophilus b* (Hib) que sigue la serie primaria debe ser administrada no antes de los 12 meses de edad y, por lo menos, 2 meses después de la dosis previa. Se aplica combinada como quintuple/cuádruple.

*** Adaptado de: ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Vaccines to prevent Rotavirus Gastroenteritis. Resolution No. 6/08-1. June 2008. *WHO. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January 2013. WER Wkly Epidemiol Rec 2013;88(5):49-64.

**** La vacuna antisarampionosa puede administrarse a los 6 meses de vida en situación de brote para luego recibir la vacuna triple viral al año de edad.

***** En situación de riesgo, puede aplicarse entre los 6 y 9 meses.

***** Siempre que sea posible, administrar la serie según pauta del preparado comercial correspondiente: (VPH4) pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años, y pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses) si tienen 14 años o más; (VPH2) pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años, y pauta de 3 dosis (0, 1, 6 meses) si tienen 15 años o más. La VPH4 recomienda que la 2.ª dosis debe ser administrada, al menos, 1 mes después de la 1.ª dosis y la 3.ª dosis, al menos, 3 meses después de la 2.ª dosis; la 3.ª dosis deberá administrarse no antes de los 6 meses de la 1.ª, pero si han pasado, al menos, 4 meses de la 1.ª dosis, se considerará válida. La VPH2 recomienda que la 2.ª dosis se administre entre 1 y 2,5 meses tras la 1.ª dosis y la 3.ª dosis entre 5 y 12 meses después de la 1.ª dosis. Cuando la pauta es de dos dosis, el intervalo entre ambas será de 6 meses para las dos presentaciones comerciales, si bien solo la VPH2 admite 5 meses como intervalo mínimo, en su ficha técnica, para ser considerada válida.

***** Si se trata de refuerzo el intervalo mínimo, son 2 meses.

***** Indicaciones de revacunación VPN 23: pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* que se encuentran incluidos en el grupo de pacientes con inmunocompromiso.

Se les indicará revacunación a los 65 años de edad a quienes hayan sido vacunados previamente, si hubieran transcurrido cinco años o más de su aplicación.

***** En niños de 2-6 meses se administran 3 dosis (2-4-6 meses) con intervalo mínimo de 2 meses y un refuerzo entre los 12 y 16 meses (total 4 dosis). En niños no vacunados de 6 a 23 meses de edad, se deben administrar dos dosis; la segunda dosis entre los 12 y 24 meses y al menos dos meses después de la primera dosis. Las personas de 2 a 55 años reciben una única dosis.

***** Niños entre 12 meses y 12 años CNV Argentina: dos dosis. La 1.ª, entre los 12-15 meses y la segunda, en la edad escolar, entre los 4 y 6 años. Personas desde los 13 años: dos dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas entre ambas.

***** Vacuna de meningococo B.

ESQUEMA DE VACUNACION PARA MENINGOCOCO B Bexsero®

EDAD 1 ^{ra} . DOSIS		ESQUEMA PRIMARIO		REFUERZO
		N° de dosis	Intervalo mínimo	
2-5 meses	2 meses	3	1 mes	Si. Una dosis entre los 12 y 23 meses con un intervalo mínimo de 6 meses desde la última dosis
	3-5 meses	2	2 meses	Si. Una dosis entre los 12 y 23 meses con un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis
6-11 meses		2	2 meses	Si. Una dosis entre los 12 y 23 meses con un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis
12- 23 meses		2	2 meses	No establecido
≥ 2 años		2	1 mes	No establecido

RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA DE CALENDARIO EN LACTANTES Y ADOLESCENTES DURANTE EL CONTEXTO DE LA COEXISTENCIA DE VACUNAS MENVEO® Y NIMENRIX® EN EL SECTOR PÚBLICO

Edad	Esquema	Indicación
3 meses	Sin dosis previas	inicio de esquema= Nimenrix®
5 meses	1° dosis Menveo®	2° dosis Menveo®
	1° dosis Nimenrix®	2° dosis Nimenrix®
15 meses	Esquema completo de 2 dosis Menveo®	Refuerzo con Menveo® o Nimenrix®
	Esquema completo de 2 dosis Nimenrix®	Refuerzo con Menveo® o Nimenrix®
11 años	-	Nimenrix® (única dosis)

Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, MSAL.

Memorándum: Utilización de vacunas contra meningococo 2024 IF-2023-152040024-APN-DCEI#MS

Tabla 7. Propuesta de plan de recupero

Vacunas	Dosis aplicadas	Dosis que faltan	Aplicar ahora	Nueva cita
BCG				
Hepatitis B				
Pentavalente				
VPI				
PCV13				
Rotavirus				
Meningococo tetravalente				
Antigripal				
Covid-19				
Otras: opcionales o campaña				

1. Anotar las dosis de cada vacuna que se encuentran registradas.
2. Evaluar según edad y esquema de vacunación cuántas dosis faltan de esquema primario y si se requieren refuerzos.
3. Utilizar intervalos mínimos entre dosis.
4. Registrar las vacunas que se aplican en el momento.
5. Marcar fecha de cita de próxima visita.

Tabla 8. Recupero de esquemas de acuerdo con la edad de inicio

VISITAS	VACUNA	OBSERVACIONES
MENORES DE 2 AÑOS		
1° visita	BCG + Quintuple (Pentavalente) (*) + VPI + Antineumococica 13 valente + 20 valente(**)(transición) T Viral + Hepatitis A + 1° antigripal + 1° rotavirus Varicela Meningococo tetravalente (***)	BCG, sin PPD previa, si no tiene cicatriz o no tiene certificación de aplicada Para el componente Hib se considera completo con una dosis de pentavalente a los 15 meses , por eso sigue con DPT para completar esquema de difteria, tétanos y pertussis <i>Todos los que inicien esquema deben recibir IPV desde 2 meses</i> Menores de 1 año esquema 2+1 / mayores de 1 año y menores de 2 años 1 +1 Triple viral y hepatitis A si es mayor de 1 año Recibe vacunación antigripal desde los 6 meses durante otoño invierno <i>Edad máxima para la administración de la primera dosis: 14 semanas y 6 días.</i> <i>Se indica desde los 15 meses para todos los RN 10/2013 en adelante</i> Reciben 1° dosis RN 10/2016 Ver esquemas Menveo®/Nimenrix® (****)

2° visita	<p>Quintuple (Pentavalente) (*) + VPI + antineumocócica 13 valente/20 valente (**) + 2° antigripal</p> <p>2° rotavirus</p> <p>2° Meningococo tetravalente (Menveo®)(***)</p> <p>Si es mayor de 15 meses DPT + VPI + Hepatitis B + antineumocócica 13 / 20 valente (**)+ 2° antigripal</p>	<p>Recibe 2° Quintuple (Pentavalente) si es necesaria, sino DPT</p> <p>Recibe 2° dosis de antigripal si no cuenta con dosis previas <i>Edad máxima para administración de la última dosis: 24 semanas (6 meses y 0 días de vida)*.</i> Ver esquemas Menveo®/Nimenrix® (****)</p> <p>Para el componente Hib se considera completo con una dosis a los 15 meses , por eso sigue con DPT para completar esquema de difteria, tétanos y pertussis Si no recibe pentavalente por contar con una dosis a edad igual ó mayor de 15 meses debe completar la dosis con hepatitis B</p>
3° visita (a los 2 meses de la 2°) **	<p>Quintuple (Pentavalente) (*) + VPI + antineumocócica 13 valente / 20 valente (**) +</p> <p>DPT + VPI</p>	<p>Recibe 3° Quintuple (Pentavalente) si es necesario</p>
4° visita (a los 6 meses de la 3°)	<p>Quintuple (Pentavalente) + hepatitis B</p> <p>DPT + hepatitis B</p> <p>Meningococo tetravalente(****)</p>	<p>Si recibió 1 dosis de RN (<12 hs) y uso vacunas combinadas requiere 4 dosis de hepatitis B. Recibe 4° Quintuple (Pentavalente) 1° refuerzo si es necesario, si no DPT Requiere 3° Hepatitis B si no cuenta con 3 dosis Reciben refuerzos los que iniciaron esquema antes de los 6 meses y RN 10/2016 (ver cuadro para esquemas atrasados) Ver esquemas Menveo®/Nimenrix® (****)</p>
A los 4 a 6 años Desde 2024 Vacunación cohortes 5 y 11 años La indicación de vacunación en estos grupos será por cohorte (*****)	<p>2° ref. DPT, VPI, triple viral +</p> <p>Refuerzo de varicela</p>	<p>No realizan refuerzos los que recibieron 3° dosis de DPT /VPI a la edad de 4 años Verificar que se cuente con 4 dosis de VPI Recordar que se debe verificar que cuenten con 2 dosis de Triple viral</p> <p>Niños y niñas de 5 años edad (<i>a partir del inicio de la estrategia 1 de enero de 2022, residentes en Argentina</i> Recupero todos los niños y niñas mayores de 5 años que pertenezcan a la POV (nacidos a partir del 1 de octubre de 2013) hayan o no recibido oportunamente la primera dosis de vacuna, en función de iniciar o completar su esquema de dos dosis.</p>
A los 11 años Desde 2024 Vacunación cohortes 5 y 11 años La indicación de vacunación en estos grupos será por cohorte de (*****)	<p>Ref. con dTpa (única dosis)</p> <p>VPH cuadrivalente (Gardasil®) (*****)</p> <p>Meningococo tetravalente(***)</p>	<p>Se incorporó al calendario Nacional de Argentina para la cohorte de los nacidos a partir de 1999</p> <p>Desde 2024 1 dosis (desde cohorte 2000 en niñas hasta 20 años 1 dosis (desde cohorte 2006 en niños hasta 18 años) 2 dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años. 1 dosis (desde cohorte 2006 en adelante) Ver esquemas Menveo®/Nimenrix®(****)</p>
A los 10 años de la última dosis	<p>Ref. con dT</p>	<p>Luego a los 10 años , a los 21 años continuar con dT</p>

MAYORES DE 2 AÑOS Y HASTA 6 AÑOS INCLUSIVE		
1° visita	<p>BCG +</p> <p>Quintuple (pentavalente) (*) + VPI + Hepatitis B +</p> <p>T Viral + Hepatitis A</p> <p>Antineumococica 13 valente/ 20 valente (**)+</p> <p>1 dosis +Varicela</p> <p>Meningococo tetravalente (Menveo®) (***)</p>	<p>BCG sin PPD previa si no tiene cicatriz o no tiene certificación de aplicada se aplica hasta los 6 años inclusive en Argentina</p> <p>Recibe esta única dosis de quintuple por ser mayor de 15 meses para contar con una dosis para Hib Hepatitis A RN 2004 <i>Todos los que inicien esquema deben recibir IPV</i></p> <p>Antineumococica 13 valente RN 2011</p> <p>Se indica para todos los RN 10/2013 en adelante que no cuenten con una dosis y no hayan padecido la enfermedad RN 10/2016 (ver cuadro para esquemas atrasados) si inician con edad = a 2 años = 1 dosis pueden usarse cualquiera de las 2 vacunas</p> <p>Ver esquemas Menveo®/Nimenrix®</p>
2° visita (a los 2 meses de la 1°) **	DPT + VPI + Hepatitis B	Recibe 2° dosis como DPT para completar esquema de difteria, tétanos y pertussis
3° visita (a los 6 meses de la 2°) **	DPT + VPI + Hepatitis B	Hep B si no recibió dosis de RN (<12 hs) solo requiere 3 dosis (intervalo entre 1° y 3° dosis 4 meses)
4° visita (a los 6 meses de la 3°)	DPT	Se suspende refuerzo de VPI solo requiere 4 dosis totales, se realiza refuerzo al ingreso escolar
A los 4 a 6 años	<p>2° ref. DPT, VPI, triple viral</p> <p>+ refuerzo de varicela</p>	<p>No realizan refuerzos los que recibieron 3° dosis de DPT / VPI a la edad de 4 años Si 2° Triple Viral verificar VPI</p> <p>Segunda dosis</p> <p>Niños y niñas de 5 años edad (<i>a partir del inicio de la estrategia 1 de enero de 2022, residentes en Argentina</i> <i>Recupero todos los niños y niñas mayores de 5 años que pertenezcan a la POV (nacidos a partir del 1 de octubre de 2013) hayan o no recibido oportunamente la primera dosis de vacuna, en función de iniciar o completar su esquema de dos dosis.</i></p>
A los 11 años Se incluyen niñas y niños cohorte 2006	<p>Ref. con dTpa</p> <p>VPH cuadrivalente (Gardasil®)</p> <p>Meningococo tetravalente (***)</p>	<p>Si no recibió dTpa en el esquema primario el refuerzo se hará con dTpa</p> <p>2024</p> <p>1 dosis (desde cohorte 2000 en niñas hasta 20 años</p> <p>1 dosis (desde cohorte 2006 en niños hasta 18 años)</p> <p>2 dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años</p> <p>RN 10/2016</p> <p>1 dosis pueden usarse cualquiera de las 2 vacunas</p> <p>Ver esquemas Menveo®/Nimenrix® (****)</p>
A los 10 años de la última dosis	Ref. con dT	Luego a los 10 años (21 años continuar con dT)

MAYORES DE 7 Y HASTA 18 AÑOS		
1° visita	dT / dTpa + VPI + Hepatitis B + Triple Viral + Hep A + varicela	Hep B en los nacidos desde 1992 en adelante Hep A RN 2004 Se puede reemplazare dT por dpTa(única dosis) <u>Recupero todos los niños y niñas mayores de 5 años que pertenezcan a la POV (nacidos a partir del 1 de octubre de 2013) hayan o no recibido oportunamente la primera dosis de vacuna, en función de iniciar o completar su esquema de dos dosis</u>
2° visita (al mesde la 1°)	dT + VPI + Hepatitis B + Triple Viral + refuerzo de varicela	Si no se usó dpTa en la 1° visita se puede usar en esta visita 2° dosis de varicela
3° visita (a los 6 meses de la primera)	dT + VPI + Hepatitis B	1 de las 3 dosis de dT se puede reemplazar por dpta
A los 11 años	Ref. con dTpa VPH cuadrivalente (Gardasil®) Meningococo tetravalente	Si no recibió dTpa en el esquema primario el refuerzo se hará con dTpa Nuevo esquema de vacunación A partir del 1ero de enero de 2024 se modifica el esquema de vacunación de la siguiente manera: Simplificar el esquema de vacunación a una única dosis de vacuna contra el VPH a los 11 años, con la vacuna disponible en el CNV. Se considerará esquema completo a todas las personas menores de 20 años que hayan recibido al menos una dosis de vacuna contra el VPH. En caso de recupero de esquemas atrasados personas inmuno-competente 1 dosis (desde cohorte 2000 en niñas hasta 20 años 1 dosis (desde cohorte 2006 en niños hasta 18 años) 2 dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años En personas con inmunocompromiso, se mantiene la vacunación con 3 dosis (0 - 2 y 6 meses) hasta los 26 años inclusive. Esto aplica a personas viviendo con VIH y trasplantados. A fines de 2023 se amplía este grupo a personas con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Dermatomiositis (DM) y otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras RN 10/2016 desde 11 a 18 años 1 dosis pueden usarse cualquiera de las 2 vacunas Ver esquemas Menvéo®/Nimenrix® (****)

(*) Se puede usar intervalos mínimo de 1 mes (intervalo mínimo de VPO/ quintuple (pentavalente) / cuádruple/ DPT)
Cuando se aplican vacunas Cuádruple / pentavalente / séxtuple debe recordar la cantidad de dosis requeridas para el componente haemophilus.

(**) La vacuna VCN20 reemplazará el esquema actual de VCN13 en el Calendario Nacional (2 dosis + 1 refuerzo).

1° dosis: 2 meses de edad.

2° dosis: 4 meses de edad.

Refuerzo: 12 meses de edad Durante el período de transición y coexistencia de VCN13 y VCN20 se priorizará el uso de la vacuna VCN20 en niños que presenten mayor riesgo de ENI (huéspedes especiales). Los niños sanos que inicien esquemas o hayan iniciado su vacunación con VCN13 deberán completarlo con VCN13 mientras haya disponibilidad de esta vacuna en el sector público. Cuando la misma no esté disponible, iniciarán o completarán esquema con VCN-20. Es importante remarcar que los lactantes y niños que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden completar la inmunización pasando a VCN20 en cualquier momento del cronograma.

(***) Esquema de vacuna tetravalente de meningococo (MENVEO®) atrasados.

Inicio de esquema niños > 7 meses:

Esquema de 1 dosis + 1 Refuerzo (el refuerzo siempre después del año y sosteniendo un intervalo mínimo entre dosis de 8 semanas).

Inicio de esquema niños > 24 meses: 1 dosis (a partir de 2018)

(****) Desde 2024 Nimenrix Memorándum: Utilización de vacunas contra meningococo 2024 IF-2023-152040024-APN-DCEI#MS.

(****) Desde 2024 VPH una dosis resol-2023-4217-APN-MS.

(*****) Desde 2024 Vacunación cohortes 5 y 11 años La indicación de vacunación en estos grupos será por cohorte de nacimiento IF-2024-27473453-APN-DCEI#MS.

Tabla 9. Las modificaciones en el Calendario Nacional de Vacunaciones de Argentina

1978: 6 vacunas: **BCG/DPT/Sabin oral trivalente/AS.**

1984: **vacuna triple bacteriana (DPT)** al ingreso escolar.

1992: **vacuna para hepatitis B** para el personal de salud.

1997: **vacuna triple viral (sarampión, parotiditis, rubéola) SPR** al año y a los 6 años.

1998: inclusión de vacuna con **componente Hib** sumada a la DPT y luego vacuna cuádruple bacteriana celular (DPTHib).

2000: **vacuna para hepatitis B** para los recién nacidos dentro de las 12 horas de vida.

2003: estrategias para la vacunación de los **adolescentes (11 años) evaluación de esquemas de vacunas triple viral y hepatitis B.**

2003: **vacuna doble viral (SR) en puérperas y posaborto.**

2005: **vacuna hepatitis A**, dosis única.

2007: eliminación de la dosis de **vacuna de BCG de refuerzo de ingreso escolar.**

2007: incorporación según riesgo epidemiológico de:

- **Vacuna de fiebre amarilla** (áreas con riesgo de las provincias del noreste y noroeste). Niños y niñas entre 12 y 18 meses: 1 dosis

Refuerzo: 1 dosis a los 11 años para quienes iniciaron el esquema de vacunación antes de los 24 meses.

- **Vacuna de fiebre hemorrágica argentina** (residentes en el área endémica de las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y La Pampa) en mayores de 15 años única dosis.

2009: vacunación de los adolescentes (11 años) con **vacuna triple bacteriana acelular (dTpa).**

2009: **vacuna pentavalente/quíntuple.**

2011: **vacuna antigripal** (desde 6 meses y menores de 2 años, personal de salud, embarazadas y puérperas dentro de los 10 días, mayores de 65 años, huéspedes especiales).

- **Vacuna neumocócica conjugada 13 valente** menores de 2 años.

- **Vacuna para virus de papiloma humano (VPH) bivalente (tipos 16 y 18) niñas a los 11 años (cohorte 2000).**

2013: **vacuna triple bacteriana acelular (dTpa)** para embarazadas desde semana 20 de gestación.

2014: **transición de vacuna bivalente a cuadrivalente contra VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) + estrategia de vacunación** para varones y mujeres de 11 a 26 años que viven con VIH y trasplantados.

2014: se establece el **intervalo de 15 a 18 meses para recibir refuerzo de quintuple y Sabin oral.**

- 18 meses: 1.^a dosis vacuna fiebre amarilla y a los 11 años la segunda dosis.

2014: **hepatitis B vacunación universal.**

2014: **vacunación en huéspedes especiales.**

2015: **vacuna de rotavirus humano monovalente.**

2015: **vacuna de varicela**, dosis única a los 15 meses.

Modificación del esquema **de vacuna tetravalente VPH para las niñas** entre 11 y 13 años: dos dosis, 0-6 meses y en las mayores de 14 años tres dosis (0, 2 y 6 meses).

2016: **esquema secuencial antipoliomielítica inactivada trivalente (Salk)** a los 2 y 4 meses, y **antipoliomielítica oral bivalente (1 y 3)** a los 6, 15 y 18 meses e ingreso escolar.

2015: **esquema secuencial para neumococo** en grupos de alto riesgo.

2017: **esquema secuencial para neumococo** en todos los que presentan factores de riesgo.

2017: **vacuna tetravalente VPH para varones de 11 años.**

- **Vacuna meningocócica tetravalente conjugada (ACWY)**, esquema 2 + 1 / 3-5- 15 meses) y una única dosis a los 11 años.

- **Vacuna neumocócica con esquema secuencial** (vacuna conjugada 13 valente en dosis única y dosis de vacuna de 23 polisacáridos).

- 2020: se elimina la vacunación con vacuna para poliomielitis vía oral (Sabin oral);** el 01/06/2020 se inicia esquema con 4 dosis VPI/ Salk 2-4-6 meses y refuerzo al ingreso escolar (total 4 dosis); se elimina polio oral.
- 2020: huéspedes especiales. Estrategia de vacunación contra meningococo de la Argentina.**
Asplenia anatómica o funcional. Déficit de factores terminales del complemento (C5-C9). Pacientes bajo tratamiento con eculizumab. Niños con infección por VIH/sida (menores de 18 años). Trabajadores que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a *Neisseria meningitidis* (Nm) en los laboratorios de microbiología.
- 2021: segunda dosis de varicela.** Niños y niñas de 5 años (a partir del inicio de la estrategia 1 de enero de 2022, residentes en la Argentina).
Recupero: todos los niños y niñas mayores de 5 años que pertenezcan a la población objetivo (nacidos desde 10/2013) hayan o no recibido oportunamente la 1.^a dosis de vacuna, en función de iniciar o completar su esquema de 2 dosis.
- 2021 VPH** A partir del 1^{er} de enero de 2024 se modifica el esquema de vacunación de la siguiente manera: **Simplificar el esquema de vacunación a una única dosis de vacuna contra el VPH a los 11 años, con la vacuna disponible en el CNV.** Se considerará esquema completo a todas las personas menores de 20 años que hayan recibido al menos una dosis de vacuna contra el VPH. Desde 2024 VPH una dosis resol-2023-4217-APN-MS
- En caso de recupero de esquemas atrasados personas inmunocompetentes: 1) Única dosis de vacuna hasta los 20 años inclusive. 2) Dos dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años.
 - En personas con inmunocompromiso, se mantiene la vacunación con 3 dosis (0 - 2 y 6 meses) hasta los 26 años inclusive. Esto aplica a personas viviendo con VIH y trasplantados. A fines de 2023 se amplía este grupo a personas con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Dermatomiositis (DM) y otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras.
- 2024** La vacuna contra el VSR se ha incluido en el Calendario Nacional de Vacunación de forma obligatoria y gratuita desde 2023, según la Resolución Ministerial 4218/2023. Se recomienda una **dosis única de la vacuna bivalente RS-VpreF entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo, durante la temporada de circulación del VSR**, determinada mediante la vigilancia epidemiológica.
- 2024** Nimenrix Memorándum: Utilización de vacunas contra meningococo 2024 IF-2023-152040024-APN-DCEI#MS
- 2024** Vacunación cohortes 5 y 11 años La indicación de vacunación en estos grupos será por cohorte de nacimiento IF-2024-27473453-APN-DCEI#MS.
- 2024** Estrategia nacional para la incorporación de la vacuna conjugada de 20 serotipos en reemplazo del esquema secuencial de VCN 13-VPN 23 en la población de mayores de 5 años con factores de riesgo y las personas mayores de 65 años.
- 2024** Estrategia de transición La vacuna VCN20 reemplazará el esquema actual de VCN13 en el Calendario Nacional.

Tabla 10. Falsas contraindicaciones

<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda benigna. • Tratamiento antibiótico (ATB) y/o convalecencia de enfermedad leve. • Persona en contacto con embarazadas. • Lactancia. • Historia familiar o individual de alergias inespecíficas. • Reacciones leves a dosis previas de DPT. • Historia familiar de convulsiones con DPT o triple viral. • Historia familiar de muerte súbita en el contexto de vacunación con DPT. • Antecedentes de convulsiones febriles. • Enfermedad neurológica conocida, resuelta y estable. • Desnutrición. • Bajos dosis de corticoides, vía oral (VO) o inhalatorios.
--

Capítulo 1.

POLIOVIRUS

Coordinadora: *Julia Bakir*

Colaboradores: *Florencia Nolte, Pablo Melonari*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

La poliomielitis es una enfermedad transmisible aguda, cuya existencia se registra desde hace miles de años. Antiguamente, la enfermedad se presentaba en forma esporádica, pero a comienzos del siglo XX las epidemias causaron un número devastador de casos de parálisis.

A partir del lanzamiento de la Iniciativa Global de Erradicación de la Poliomielitis (GPEI) en la Asamblea Mundial de la Salud en el año 1988, la incidencia mundial de esta enfermedad se redujo más de un 99 % y el número de países endémicos disminuyó de 125 a solo 2 en la actualidad (Afganistán y Pakistán). Sin embargo, la reemergencia y extensión de la poliomielitis, tanto por virus salvaje como vacunal, en lugares en donde las coberturas de vacunación son insuficientes continúan siendo uno de los riesgos más importantes para la salud pública internacional.

La poliomielitis es producida por los poliovirus (PV), pertenecientes a la familia Picornaviridae, género Enterovirus, especie Enterovirus C. Son virus ARN monocatenarios de sentido positivo, con cápside proteica, sin envoltura, de aproximadamente 30 nm de diámetro. De acuerdo con la composición de su cápside, se conocen tres variantes antigénicas, todas capaces de causar parálisis: 1 (Brunhilde), que es la única causante de la infección que persiste en forma salvaje en la actualidad, 2 (Lansing) y 3 (Leon). Estas dos últimas han sido erradicadas.

Los PV se inactivan rápidamente con la temperatura superior a 50 °C, las radiaciones ionizantes, el formaldehído y el fenol, pero, si existe suficiente cantidad de detritos orgánicos, pueden sobrevivir durante largos períodos.

El único reservorio es el ser humano. Se transmiten de persona a persona por contacto con heces o secreciones respiratorias, o ambas. La vía principal de transmisión es fecal-oral, como sucede en los países en desarrollo en donde el saneamiento es deficiente, mientras que la transmisión oral-oral es muy infrecuente y ocurre en países con estándar sanitario elevado. Esta última también puede presentarse en situaciones de brote.

La transmisión de los PV puede comenzar de 7 a 10 días antes del inicio del cuadro y seguir siendo excretado en las heces durante 6 a 8 semanas. Los inmunocomprometidos infectados pueden eliminar los PV por períodos prolongados.

En promedio, el período de incubación desde el momento de la exposición al virus hasta la aparición de parálisis es de 7 a 21 días (con un mínimo de 4 días y un máximo de 40). La infección es más común en bebés y niños menores de 5 años, y ocurre en edades más tempranas entre los niños que viven en malas condiciones higiénicas. En climas templados, los PV producen infecciones en los meses de verano y otoño, mientras que en las zonas de clima cálido tienen una distribución homogénea durante todo el año.

Las infecciones por PV en niños son asintomáticas en aproximadamente el 70 % de los casos. En alrededor del 25 %, se presenta como una enfermedad leve, semejante a la gripe, con fiebre baja, odinofagia, cefalea, somnolencia, náuseas, vómitos, constipación, en diferentes combinaciones. Unos días después de que la enfermedad leve se ha resuelto, entre un 1 % y un 5 % de los pacientes desarrolla meningitis viral (polio no paralítica), a veces acompañada de parestesias y, en menos del 1 %, ocurre la poliomiелitis paralítica. Este cuadro se manifiesta como una parálisis flácida aguda (PFA). Comienza como enfermedad leve, seguida de un período sin síntomas de 1 a 3 días. Luego se inicia en forma rápida la parálisis, generalmente asimétrica, con arreflexia, sensibilidad conservada y compromiso preferentemente de los músculos proximales. Deja secuelas permanentes (hipotrofia-atrofia) en el miembro afectado, generalmente inferior. La afectación del nervio craneal (poliomiелitis bulbar) y la parálisis del diafragma y los músculos intercostales pueden conducir a una insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación asistida.

Los adultos que contrajeron poliomiелitis paralítica durante la infancia pueden desarrollar el síndrome pospolio no infeccioso 15 a 40 años después, que se caracteriza por una exacerbación lenta e irreversible de la debilidad en los grupos musculares afectados durante la infección original. El dolor muscular y articular también son manifestaciones comunes. La incidencia estimada del síndrome pospolio en los sobrevivientes de poliomiелitis es del 25 % al 40 %.

Los PV generan inmunidad antígeno-específica (no existe inmunidad cruzada) duradera, de tipo humoral y mucosa que inhibe la replicación y excreción, actuando como barrera para su diseminación. Las personas con alteración de la inmunidad humoral tienen aumentado el riesgo de poliomiелitis paralítica.

El diagnóstico se efectúa por el curso clínico, el aislamiento viral y por la parálisis que persiste 60 días después de finalizado el cuadro (véase Vigilancia epidemiológica).

Diagnóstico diferencial

Es difícil confirmar la poliomiелitis paralítica en la fase aguda sobre la base de los signos y síntomas clínicos solamente, ya que muchas otras enfermedades y trastornos pueden causar síntomas similares. Por lo tanto, la confirmación del laboratorio es indispensable para el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico diferencial de poliomiелitis debe incluir todos los cuadros de PFA principalmente el síndrome de Guillain-Barré (SGB), la mielitis transversa y el botulismo del lactante. Otros diagnósticos para descartar son parálisis traumáticas, neuropatías, enfermedades neuromusculares, meningoencefalitis (incluidas las producidas por el virus de West Nile y el virus de la rabia), tumores, intoxicaciones, parálisis discalémicas, polineuritis, polirradiculoneuropatías, etcétera.

Vigilancia epidemiológica

La PFA en menores de 15 años es un evento de notificación obligatoria (ENO), individual e inmediata.

La poliomiелitis requiere la vigilancia sumamente sensible de todos los casos de PFA en menores de 15 años, que no se deban a traumatismos graves. Si hay una firme presunción de poliomiелitis en personas mayores de 15 años, estos casos también deberán investigarse en forma exhaustiva.

• Identificación del caso

El circuito se inicia en el efector asistencial donde se identifica el caso de PFA.

• Notificación del caso

La notificación a la autoridad sanitaria local debe ser realizada dentro de las 24 horas de haber tomado conocimiento del caso, a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). De acuerdo con la ley 15.465 y la resolución 2827/2022 vigentes, la obligación de notificar alcanza a profesionales de la salud del ámbito público, privado o de la seguridad social que participen en la detección o seguimiento de un caso de PFA. La ficha de notificación se puede consultar en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-10/ficha_paralisis_flacida_aguda-pfa_9102023.pdf

• Investigación epidemiológica

Todos los casos deben ser investigados dentro de las 48 horas de su notificación. Se desencadena una alerta a nivel jurisdiccional con la movilización de un equipo que lleva adelante un proceso de investigación epidemiológica, que consiste en la visita al domicilio del caso, la evaluación del estado de inmunización de los contactos, las actividades de vacunación si corresponden, la búsqueda activa de otros casos de PFA que no hubieran sido identificados anteriormente (**Figura 1**).

- **Recolección y transporte de muestras de heces para su análisis**

Todos los casos deben ser estudiados con una muestra de materia fecal obtenida dentro de los 14 días del inicio de la parálisis e idealmente dentro de los primeros 7 días. No se deben usar laxantes ni enemas para obtención de muestras.

Figura 1. Pasos en la notificación de los casos de PFA



Fuente: Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Nuevo esquema de vacunación antipoliomielítica. 2020. [Última consulta: 29 de abril de 2025].

Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-06/vacunacion-antipoliomielitica_lineamientos_2020.pdf

La muestra debe ser enviada en forma inmediata o dentro de las 72 horas, refrigerada entre 2 °C y 8 °C (no congelada) y acompañada por la notificación correspondiente, al Laboratorio Nacional de Referencia de Neurovirología del INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán para investigar la presencia de enterovirus.

En situación de extrema gravedad del caso, cuando no se pueda enviar materia fecal, se puede enviar hisopado rectal (no perianal) en frasco con solución fisiológica estéril.

En casos excepcionales de no poder recoger una muestra de materia fecal del caso de PFA en los 14 días siguientes a la aparición de la parálisis, o si la muestra llega al laboratorio en mal estado, se puede: a) tomar una muestra hasta dentro de los 60 días de comenzado el cuadro clínico, b) recoger una muestra de tres contactos menores de 5 años de edad cercanos al caso de PFA y sin antecedente de vacunación en los últimos 30 días con vacuna polio oral (OPV), o c) hacer el seguimiento del caso de PFA a los 60 días desde el inicio de la parálisis para descartar secuelas y la presencia de un diagnóstico alternativo, consignando la evaluación en el SNVS. Se debe asegurar el registro de todos los datos al SNVS 2.0 para posibilitar su adecuado estudio por parte de la Comisión Nacional para Certificación de la erradicación de la polio y contención de los poliovirus.

Para más información, se puede consultar:

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/instructivo_para_la_toma_conservacion_y_envio_de_muestras_paf-junio_2024.pdf

- **Confirmación por el laboratorio**

La muestra se inocula en cultivos celulares en donde el virus puede infectar y replicar. El virus aislado es posteriormente tipificado mediante ensayos moleculares; se inicia con una RT-PCR para identificar el serotipo y determinar si corresponde a un PV salvaje o vacunal. Luego se realizan pruebas de secuenciación genética para confirmar genotipo. La secuencia genética obtenida se compara con un banco de referencia de PV conocidos, lo que permite identificar si el virus está relacionado genéticamente con otros PV previamente informados. La información de la secuencia genética permite hacer inferencias sobre el origen geográfico del virus aislado de la muestra.

- El estudio del caso se completa con la devolución del resultado de laboratorio a nivel local y el seguimiento clínico del paciente a los 60 días del inicio de la parálisis, lo que permite la clasificación final del caso.

Definiciones de caso

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

- **Caso sospechoso**

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

- **Caso confirmado**

Caso de PFA asociada al aislamiento de PV salvaje (PVS), con parálisis residual o sin ella.

- **Caso compatible**

Caso de PFA con parálisis residual similar a la de la poliomielitis al cabo de 60 días, o bien falta de seguimiento o defunción antes de los 60 días, en el que no se obtuvo una muestra de materia fecal durante los primeros 14 días del comienzo de la parálisis.

Si la vigilancia epidemiológica es adecuada, la proporción de estos casos debe ser pequeña.

- **Caso de polio asociado a la vacuna (PAV)**

Caso de PFA que reúne los siguientes requisitos:

- se aísla un PV similar al de la vacuna en la muestra de materia fecal,
- la parálisis se inicia entre 4 y 40 días después de recibir la vacuna, y
- presenta secuelas neurológicas compatibles con poliomielitis a los 60 días del inicio de la parálisis.

El riesgo de PAV es mayor con la primera dosis de vacuna Sabin o vacuna polio oral atenuada trivalente 1, 2 y 3 (tOPV), con tasas de 1 caso por 1.400.000 a 3.400.000 de dosis administradas, y disminuye notablemente con las dosis subsiguientes de vacunación con tOPV (1 caso por 5.900.000 de dosis administradas), así como también para los contactos de personas vacunadas con esta vacuna (1 caso por 6.700.000 de dosis administradas). En inmunocomprometidos, el riesgo es de 3200 a 6800 veces más alto que en inmunocompetentes. Clínicamente, este cuadro es indistinguible de la parálisis por PVS. El ARN del PV aislado tiene una semejanza superior al 99 % con el contenido en la vacuna. El 40 % de las PAV se debe al componente tipo 2 de la tOPV.

En Argentina, desde 2020, se modificó el esquema de vacunación contra la poliomielitis: se utiliza exclusivamente la IPV y dejó de emplearse la OPV. Por ello, si se presentara un caso de PAV en el país, se presumiría que el paciente fue vacunado en algún país donde aún se utiliza la bOPV, lo que hace fundamental conocer su procedencia y los contactos del paciente con PFA.

Este caso debe notificarse además como un evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) a través de la plataforma SISA.

- **Caso asociado a poliovirus derivado de la vacuna (PVDV)**

Los PV derivados de la vacuna presentan un porcentaje de mutación de los nucleótidos de la región VP1 del virus respecto de la vacuna Sabin original. Su divergencia genética es ≥ 1 % para los tipos 1 y 3, y $\geq 0,6$ % para el tipo 2. Estos virus se dividen en tres categorías:

1. PVDV circulante (cPVDV): cuando existe evidencia de transmisión de persona a persona en la comunidad, basada en detecciones humanas y/o ambientales de virus genéticamente relacionados. Si la circulación continúa más de 6 meses, se trata de cPVDV persistente, y puede resultar de fallas programáticas en la contención.
Los cPVDV fueron reconocidos por primera vez en el año 2000, durante un brote en la isla La Española (Haití y República Dominicana). La experiencia indica que la baja cobertura de vacunación es un importante factor de riesgo para los brotes provocados por cPVDV. Estos virus tienen la capacidad de volverse endémicos (p. ej., La Española, Nigeria y Egipto) y se pueden importar y difundir en una comunidad no vacunada en un país desarrollado (p. ej., comunidad amish, EE. UU.).
2. PVDV asociado a la inmunodeficiencia (iPVDV): cuando se aísla en personas con inmunodeficiencia primaria de células B o combinada. Tienen dificultades para controlar la infección y pueden eliminar el virus en forma prolongada. Se han informado casos en que la excreción de virus persiste durante 10 años o más.
3. PVDV ambiguo (aPVDV): cuando se aísla en una persona que no es inmunocomprometida o en aguas residuales de origen desconocido, sin evidencia de circulación.

- **Caso descartado de poliomielitis**

Caso sospechoso que cumpla con uno o varios de los siguientes criterios:

- No hay evidencia de laboratorio de PVS o PVDV en una muestra de heces adecuada.
- No presenta secuelas compatibles con poliomielitis o de hipoplasia muscular luego de 60 días del inicio de los síntomas.
- Es considerado por la Comisión Nacional de Erradicación de la Poliomielitis como no compatible con poliomielitis.

Indicadores

Los siguientes indicadores son objeto de evaluaciones e informes regulares.

Vigilancia

- a. Porcentaje de unidades notificadoras que informan cada semana: debe ser por lo menos del 80 %, aunque no se haya producido ningún caso.
- b. Tasa de notificación de casos de PFA cada 100.000 menores de 15 años: estima la sensibilidad de la vigilancia epidemiológica de PFA y debe ser ≥ 1 .
Deben analizarse los datos de vigilancia de los países para saber si las unidades territoriales (estados, provincias, departamentos) están cumpliendo con la pauta anual correspondiente. Este indicador es particularmente útil para detectar áreas silenciosas, es decir, donde no se cumple con la pauta indicada, y se utiliza para adoptar las medidas correctivas que resulten del análisis respectivo.
- c. Porcentaje de casos de PFA investigados dentro de las 48 horas siguientes a la fecha de notificación: debe ser ≥ 80 %.
- d. Porcentaje de muestras de materia fecal tomadas dentro de los 14 días siguientes al inicio de la parálisis: debe ser ≥ 80 %.
- e. Porcentaje de seguimiento del caso a los 60 días: debe ser ≥ 80 %.

Laboratorio

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

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Momentos destacados en el recorrido de la erradicación

- 1988** La Organización Mundial de la Salud (OMS) crea la Iniciativa Global para la Eliminación de la Polio con el objetivo de erradicar la polio. La carga mundial anual estimada era de más de 350.000 casos.
- 1994** Región de las Américas libre de polio.
- 1999** Último caso de polio por PVS2. (Se declara la erradicación mundial de PVS2 en 2015).
- 2000** Región del Pacífico occidental libre de polio.
- 2002** Región de Europa libre de polio.
- 2012** Último caso de polio por PVS3. (Se declara la erradicación mundial de PVS3 en 2019).
- 2014** Región del sudeste de Asia libre de polio.
- 2014** La OMS declara la polio como “Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional (ESPII)” e insta a elaborar el plan estratégico para la fase final de la erradicación de la polio. Las principales metas fueron la vigilancia epidemiológica intensificada, las coberturas de vacunación >95 %, el retiro de la vacuna polio oral atenuada y la contención de los PV en laboratorios adecuados.
- 2016** Switch o sustitución global sincronizada de la vacuna oral atenuada trivalente (tOPV) por una vacuna polio atenuada bivalente (bOPV) con los componentes tipo 1 y tipo 3, teniendo en cuenta que el componente tipo 2 de la tOPV causa más del 80 % de los casos de parálisis por PVDV, el 40 % de los casos de PAV e interfiere con la respuesta inmunitaria a los PV vacunales de tipo 1 y 3 contenidos en la tOPV. Asimismo, todos los países debían tener incorporada, en sus programas de vacunación, por lo menos 1 dosis de IPV (vacuna polio inactivada inyectable contra los poliovirus 1, 2 y 3), con el fin de reducir los riesgos asociados con la retirada del componente tipo 2 de la tOPV.
- 2020** Región de África libre de polio.

Situación actual

Según la GPEI, actualmente son 2 los países endémicos (Afganistán y Pakistán) y 47 los países con brotes de PV a nivel global. Los países con brotes son aquellos que han eliminado el PVS autóctono, pero que están experimentando una reinfección ya sea a través de la importación de PVS o PVDV de otro país, o la aparición y circulación de PVDV. En la 41.^a reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) realizada el 10 de abril de 2025,

se acordó por unanimidad que el riesgo de propagación internacional del poliovirus sigue constituyendo una ESPII y se recomendó continuar con las recomendaciones según la siguiente categorización de riesgo de los países:

- Estados infectados con PVS1, cPVDV1 o cPVDV3.
- Estados infectados con cPVDV2 con o sin evidencia de transmisión local.
- Estados previamente infectados por PVS1 o cPVDV, en los últimos 24 meses.

Al 20 de febrero de 2025, 2 países poseen casos infectados con PVS1 (Afganistán y Pakistán), 2 países con cPVDV1 (Mozambique y República Democrática del Congo) y 2 países con cPVDV3 (Guayana Francesa y Guinea). Cabe destacar que durante el año 2024 se ha mantenido una tendencia al alza en los casos de PVS1 y las detecciones ambientales en ambos países endémicos.

Los países infectados con cPVDV2 con o sin evidencia de transmisión local se concentran predominantemente en el continente africano. Además, 5 países corresponden a Europa (Alemania, España, Finlandia, Polonia y Reino Unido) y 3 a Asia (Indonesia, Palestina y Yemen).

La lista completa de todos los países según categoría con las respectivas recomendaciones temporarias se encuentra disponible en: <https://www.who.int/news/item/10-04-2025-statement-of-the-forty-first-meeting-of-the-polio-ihf-emergency-committee>

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA

América, a través de la vacunación sistemática, las campañas y la vigilancia de las PFA, fue la primera región del mundo en eliminar la poliomielitis liderando el camino hacia un mundo libre de la enfermedad.

En 1975 se notificaron casi 6000 casos de poliomielitis en América y en 1991 se detectaron los últimos 6 casos (último caso en Perú). Tres años más tarde, en 1994, la Comisión Independiente de Expertos declaró formalmente la eliminación de la circulación de PVS del continente americano. Desde entonces, no se registraron casos de parálisis por PVS.

Figura 2. Nivel de riesgo de polio por país y territorio para el 2024 (basado en datos del 2023)



- Muy alto: Haití, Argentina, Curazao, Sint Maarten, Surinam, Bahamas, Panamá y República Dominicana.
- Alto: Honduras, México, Bolivia, Jamaica, Venezuela, Brasil, Islas Vírgenes Británicas, Perú.
- Medio: 11 países y territorios.
- Bajo: 17 países y territorios.

Fuente: OPS/OMS. Tablero de vigilancia de polio. Evaluación de riesgo. [Consultado: 24 de abril de 2025]
Disponible en: <https://www.paho.org/es/polio-surveillance-dashboard>

Sin embargo, los descensos en las coberturas han permitido la aparición de casos de cPVDV en el continente.

En julio de 2022, Estados Unidos de América registró un caso de poliomiélitis en el condado de Rockland, estado de Nueva York, en un paciente joven no vacunado y sin historia reciente de viajes, que finalmente fue clasificado como cPVDV2.

Las investigaciones en muestras ambientales de aguas residuales resultaron consistentemente positivas para virus Sabin tipo 2 con secuencias genéticas relacionadas con el cPVDV2 del caso de PFA, tanto en el condado de residencia del caso como en condados cercanos en el estado de Nueva York, en sitios vinculados estrechamente con comunidades de Canadá, incluso en el Reino Unido e Israel.

El 21 de marzo de 2023, Perú notificó a la OPS/OMS un caso confirmado de PVDV1. Se trataba de un niño de 16 meses, perteneciente a una comunidad indígena, no vacunado y sin antecedente reciente de viajes. Y en 2024 se aisló cPVDV3 en muestras de aguas residuales en Guayana Francesa.

La cobertura regional de vacunación para la tercera dosis de vacuna polio (polio 3) en 2023 fue del 87 %. Algunos países presentaron en reiteradas ocasiones coberturas menores del 80 % en algunas áreas a nivel subnacional, con lo que aumenta el riesgo de resurgimiento de un PVDV.

La disminución de la inmunidad de las mucosas al virus tipo 2 entre los niños pequeños nacidos después del switch (de tOPV a bOPV + IPV) sumada a la baja cobertura de inmunización con IPV contribuyen al riesgo de un brote de cPVDV2.

La Comisión Regional para la Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis en la Región de las Américas (RCC) realizó para el año 2024 el análisis de riesgo para la Región de las Américas considerando variables de cobertura de vacunación, vigilancia, estatus de la contención, determinantes de salud y preparación y respuesta ante eventos y brotes. La clasificación de los países según riesgo de polio se muestra en la **Figura 2**.

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

En la Argentina, los mayores brotes epidémicos de poliomiélitis se registraron a mediados del siglo XX. En 1953 ocurrieron 2700 casos y en 1956 casi 6500 casos con una tasa de mortalidad del 33,7 ‰.

A fines de la década de 1950, la vacuna Salk o IPV logró contener las epidemias de poliomiélitis en nuestro país. Era una vacuna de baja potencia, en comparación con las formulaciones actuales de IPV que contienen cantidades de antígeno mayores. Se sucedieron otros brotes en 1958-1959, 1960-1961. Y en el año 1964 comenzó a utilizarse en forma masiva la vacuna tOPV. Esta permitió una mayor reducción en el número de casos debido a la inmunidad colectiva que genera, con la ventaja de su fácil administración. En la década de los 70, los operativos masivos con tOPV lograron el control de la enfermedad; se presentaron casos aislados hasta 1984, año en que ocurrió el último caso de enfermedad por PVS en Orán, provincia de Salta. En 1987, se creó el Programa Nacional de Erradicación de la Poliomiélitis, implementando la vigilancia de las PFA para estudiar todo caso probable de poliomiélitis.

El 29 de abril de 2016, la Argentina realizó el switch o cambio de tOPV a bOPV, de manera sincronizada con más de 150 países. Esta estrategia incluyó el reemplazo de tOPV por IPV a los 2 y 4 meses de edad continuando el esquema con bOPV a los 6 y 18 meses, y al ingreso escolar (resolución ministerial 159/2016).

Desde ese año no se detectaron casos de PVDV circulante, pero sí ocurrieron 2 casos por PVDV en niños inmunocomprometidos (uno residente en la provincia de Salta en el año 2016 y el otro residente en la provincia de San Juan en el año 2018). En ambos casos, los niños presentaban inmunodeficiencias no advertidas ni diagnosticadas al recibir la OPV.

Con el fin de avanzar en el camino hacia la erradicación de todos los PV (salvajes, vacunales o derivados de la vacuna), la Argentina en 2020 modificó su esquema de vacunación antipoliomielítica. Se comenzó a vacunar únicamente con la vacuna inactivada IPV (esquema full IPV), según las recomendaciones de la Comisión Nacional de Inmunizaciones y del Comité Nacional de Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis.

En el año 2022, entre el 01/10/2022 y el 31/03/2023, la Argentina realizó la Campaña Nacional de Seguimiento contra Sarampión, Rubéola, Paperas y Polio para niñas y niños entre 13 meses y 4 años inclusive, quienes recibieron una dosis adicional de vacuna triple viral y una dosis adicional de IPV. La cobertura nacional de la campaña fue del 67,0 %, con diferencias entre jurisdicciones.

Vigilancia epidemiológica de PFA en Argentina

En la **Tabla 1** se describen los casos de PAV, PVDV y aislamiento de PVDV detectados a través de la vigilancia de PFA desde 1984 hasta la actualidad. Y en la **Figura 3** se reseñan los datos de vigilancia de PFA y las coberturas de vacunación de polio 3 en el período 1980-2022. Se observa una tendencia en descenso en las coberturas desde el año 2016 hasta 2019, del 87 % al 83 %, respectivamente. En el año pandémico 2020 este problema se profundizó: la tasa fue del 74,3 % y, en los años 2021 y 2022, fue del 78,5 % y el 83,6 %, respectivamente. En 2023 la cobertura disminuyó al 71,2 %, por lo cual el análisis según cobertura de polio 3 del país exhibe un **RIESGO MUY ALTO de POLIO**.

Tabla 1. Vigilancia de parálisis flácida aguda. Casos de polio asociado a la vacuna, poliovirus derivado de la vacuna y aislamiento de poliovirus derivado. 1984-Actualidad

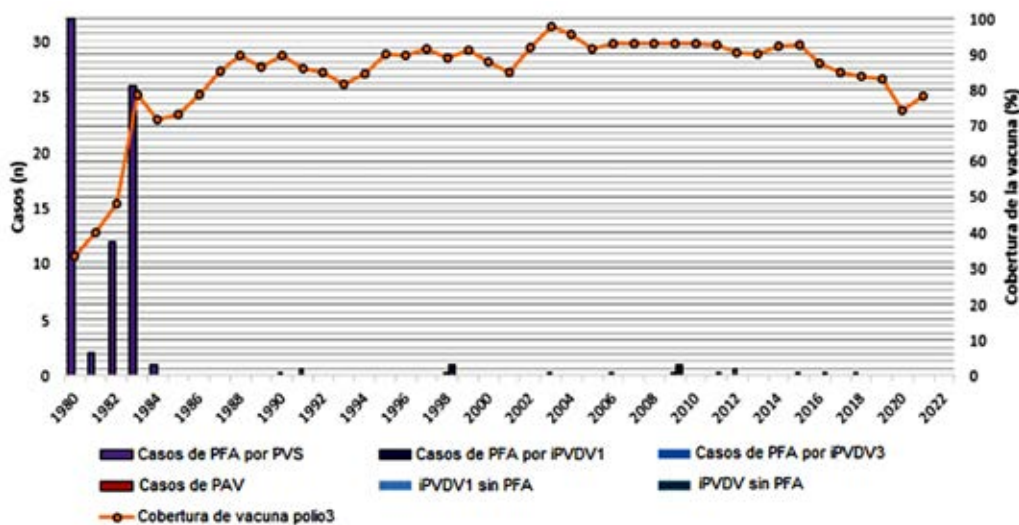
EVEN TO DETECTADO EN LA VIGILANCIA	n	AÑOS	CARACTERÍSTICAS
Casos de PAV	9	1990-2015	
Casos de PVDV	3	1998 y 2009	iPVDV1 (inmunocomprometidos con PFA)
		2018	iPVDV3 (paciente inmunocomprometido con PFA)
Aislamientos de PVDV	3	2006	aPVDV2 (muestra ambiental)
		2011	aPVDV1 (lactante con botulismo)
		2016	iPVDV2 (paciente inmunocomprometido sin PFA)

Fuente: Elaboración propia con datos del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL).

PAV: polio asociado a la vacuna.

PVDV: poliovirus derivado de la vacuna.

Figura 3. Casos de parálisis flácida aguda según poliovirus causal y cobertura de 3.a dosis de polio, Argentina, período 1980-2022



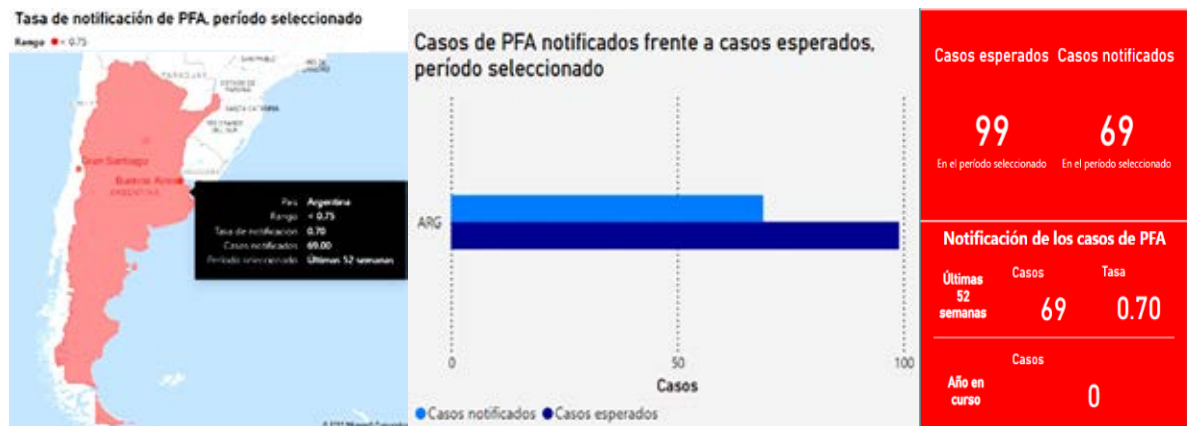
PFA: parálisis flácida aguda; PVS: poliovirus salvaje; PAV: polio asociado a la vacuna; iPVDV: poliovirus derivado de la vacuna en personas con inmunodeficiencia.

Fuente: Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Poliomieltis. Parálisis aguda flácida en menores de 15 años. Boletín Epidemiológico Nacional 2023;SE6(640):57-63. [Última consulta: 29 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_640_se_6.pdf

Cabe destacar que, al desagregar las coberturas por jurisdicción, si bien 15 de las 24 jurisdicciones registraron aumento de las coberturas en 2021 en comparación con 2020, solo 6 alcanzaron coberturas del 90 % o más para polio 3. Se estima que alrededor de 100.000 lactantes quedaron desprotegidos con el esquema primario incompleto durante 2021.

La **Figura 4** corresponde a la tasa de notificación de casos de PFA cada 100.000 menores de 15 años de las últimas 52 semanas epidemiológicas (hasta la SE 15, 2025) que es de 0,70 (la tasa esperada debe ser ≥ 1).

Figura 4. Tasa de notificación de parálisis flácida aguda de últimas 52 semanas epidemiológicas (hasta SE 15, 2025). Argentina



Fuente: OPS/OMS. Poliomieltis. Tablero de vigilancia de polio. [Fecha de consulta: 27 de abril de 2025].
Disponible en: <https://www.paho.org/es/polio-surveillance-dashboard>

En la **Figura 5** se observan tres indicadores clave de la vigilancia de PFA durante el último quinquenio (2020-2024) en Argentina: 1) la tasa de notificación de PFA representada con la línea negra muestra que se alcanzó la meta en los años 2022 y 2023, 2) el porcentaje de casos investigados en <48 horas (barras celestes), y 3) el porcentaje de casos con muestras adecuadas (barras azules). Estos dos últimos, relacionados con la calidad de la vigilancia epidemiológica, no alcanzaron la meta de $\geq 80\%$ en todo el período.

Figura 5. Tasa de notificación de parálisis flácida aguda, porcentaje de casos investigados en <48 horas y porcentaje de casos con muestras adecuadas, Argentina 2020-2024



Fuente: OPS/OMS. Poliomieltis. Tablero de vigilancia de polio. [Fecha de consulta: 27 de abril de 2025].
Disponible en: <https://www.paho.org/es/polio-surveillance-dashboard>

AGENTE INMUNIZANTE

Existen 2 tipos de vacunas antipoliomielíticas: la IPV, vacuna inactivada, y la OPV, de virus vivos atenuados. Esta última dejó de emplearse en la Argentina como vacuna del calendario en junio de 2020.

Vacuna Polio Inactivada (IPV, Salk)

Actualmente es la única vacuna antipoliomielítica disponible en la Argentina para su administración en calendario.

Composición

Es una suspensión acuosa de cepas de VP (Salk o Levine) tipos 1, 2 y 3 obtenidas en cultivos de células de riñón de mono (células vero) o en células diploides humanas y posteriormente inactivadas con formaldehído.

Los principios activos correspondientes a una dosis de 0,5 ml son PV inactivados:

- Tipo 1 (cepa Mahoney o Brunhilde): 40 unidad de antígeno D.
- Tipo 2 (cepa MEF-1): 8 unidad de antígeno D.
- Tipo 3 (cepa Saukett): 32 unidad de antígeno D.

Puede contener formaldehído, así como trazas de estreptomina, neomicina o polimixina B. No contiene timerosal, porque es incompatible con la antigenicidad de la IPV.

Existe también una IPV elaborada con cepas de virus Sabin (sIPV), desarrollada y autorizada en Japón en 2012. Las sIPV tienen la ventaja de que los requisitos de biocontención son menos estrictos que para los virus salvajes, y que las consecuencias de cualquier escape de estas cepas del laboratorio a la población serían de menor gravedad que con la liberación de cepas salvajes.

Presentación

Se dispone de presentaciones de IPV monovalente o combinada:

- DTPa + IPV (vacuna cuádruple acelular).
- DPT/DTPa + Hib + IPV (vacuna quintuple acelular).
- DTPa + Hib + hepatitis B + IPV (vacuna séxtuple acelular).

Actualmente la vacuna IPV sin combinar forma parte del Calendario Nacional de Vacunación.

La presentación combinada como vacuna séxtuple acelular: DTPa + Hib + HB + IPV forma parte de la estrategia nacional de vacunación para el esquema primario de personas con antecedente de prematuridad y peso menor de 1500 g, y antecedente de un evento supuestamente atribuible a la vacunación e inmunizaciones (ESAVI) grave con la vacuna quintuple celular (DTP + Hib + HB).

Manipulación y almacenamiento

La vacuna IPV no debe ser expuesta al calor ni al congelamiento. Tiene una vida útil de 24 a 36 meses (dependiendo de la marca) cuando se almacena en la heladera a 2 °C-8 °C, se protege adecuadamente de la luz y no sobrepasa la fecha de vencimiento indicada. Los viales multidosos se pueden conservar después de abiertos hasta 28 días de acuerdo con la política de la OMS.

Eficacia clínica

Los niveles de anticuerpos neutralizantes de PV por encima del umbral de dilución 1:8 son los aceptados como correlatos de protección contra la parálisis clínica.

Se han publicado varias revisiones de estudios de inmunogenicidad con esquemas de dos y tres dosis de IPV durante el primer año de vida. Después de dos dosis de vacuna IPV, las tasas de seroconversión variaron del 89 % al 100 % para el PV tipo 1; del 92 % al 100 % para el PV tipo 2; y del 70 % al 100 % para el PV tipo 3. Y luego de tres dosis, los títulos protectores alcanzaron el 99-100 %.

La inmunogenicidad de la IPV depende, además del número de dosis de los esquemas, de la edad en el momento de la administración. Esto se debe a la interferencia de los anticuerpos maternos. Un estudio de inmunogenicidad de un esquema de 3 dosis en Puerto Rico encontró tasas de seroconversión del 85,8 %, el 86,2 % y el 96,9 % para los serotipos 1, 2 y 3, respectivamente, en un esquema de 6, 10, 14 semanas, en comparación con el 99,6 %, el 100 % y el 99,1 % en un esquema de 2, 4, 6 meses.

La inmunidad probablemente persiste de por vida. Salk argumentó que la memoria inmunológica se establece mediante la vacunación primaria con IPV y no se necesitan más inmunizaciones.

Diversos estudios avalan la persistencia de anticuerpos después de diferentes esquemas de series primarias de vacuna IPV en la infancia con o sin un primer refuerzo administrado durante el segundo año de vida, al ingreso escolar o en ambas circunstancias.

Muchos países emplean esquemas de cuatro a cinco dosis de IPV con la última administrada al ingreso escolar. Por ejemplo, actualmente:

- En Estados Unidos se aplican las dosis a los 2, 4 y de 6 a 18 meses, y de 4 a 6 años (2 + 1 + 1 o 3 + 0 + 1).
- En Reino Unido se aplican a los 2, 3 y 4 meses, y de 3 a 5 años (3 + 0 + 1). En este caso, el Reino Unido recomienda una quinta dosis a los 13-18 años.
- En otros países europeos, el esquema es de 2, 4, 6 y 15 a 18 meses, y 4 a 6 años (3 + 1 + 1).

Esta vacuna produce una importante respuesta inmunitaria sistémica y a nivel faríngeo, pero menor a nivel intestinal, por lo que no genera inmunidad colectiva como la OPV. Los niños inmunizados con IPV ante una eventual exposición a PVS podrían colonizarse y excretar el virus en las heces. Por tal motivo, las tasas de cobertura con esquema de IPV exclusivo deben ser muy elevadas con el fin de reducir a cero la posibilidad de padecer una infección por virus salvaje.

Reacciones adversas

La IPV se considera muy segura, ya sea que se administre sola o en combinación con otras vacunas. Los eventos adversos descritos son los siguientes:

- Dolor, eritema y/o induración en el sitio de aplicación: poco frecuentes.
- Reacción alérgica grave (erupción tipo urticaria, angioedema en cara y cuello, dificultad respiratoria y shock anafiláctico): es extremadamente rara.

La notificación de los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) se debe realizar en las primeras 24 horas.

Vía, dosis y esquemas

- **Vía de administración:** intramuscular o subcutánea. Cuando se utiliza una forma combinada, debe emplearse la vía intramuscular. No debe administrarse en un vaso sanguíneo.
- **Lugar de aplicación:** región anterolateral externa del muslo (de preferencia en niños no deambuladores) o en región deltoidea del brazo (en niños deambuladores o mayores).
- **Dosis:** 0,5 ml.
- **Esquema**

El 1 de junio de 2020 se realizó el cambio de esquema de vacunación antipoliomielítica en la Argentina (resolución ministerial 814/2020). Se implementó el esquema de vacunación 3 + 1 con IPV (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, y un refuerzo al ingreso escolar), suprimiendo la dosis de los 18 meses (Tabla 2).

Tabla 2. Esquemas de vacunación antipoliomielítica en la Argentina desde el 01/06/2020

DOSIS	EDAD	VACUNA
Dosis 1	2 meses	IPV
Dosis 2	4 meses	IPV
Dosis 3	6 meses	IPV
Único refuerzo	Ingreso escolar: 5-6 años	IPV

No se administra más la dosis antipoliomielítica correspondiente a los 18 meses de edad.

Esquemas atrasados o incompletos

Solo la documentación escrita de la recepción de IPV constituye una prueba de vacunación. En ausencia de registros, se recomienda iniciar la vacunación o completar las vacunas faltantes, de acuerdo con el esquema recomendado para la edad (Tabla 3), sin importar el tiempo transcurrido desde la última dosis. Se deben considerar los intervalos mínimos para completar el esquema (Tabla 4).

Tabla 3. Esquema de vacuna IPV según edad en la primera dosis

EDAD DE LA PRIMERA DOSIS	SERIE PRIMARIA*	DOSIS REFUERZO
2 meses-6 años	3 dosis**	1 dosis
≥7 años	2 dosis	1 dosis

* Intervalo entre dosis: 2 meses (mínimo 1 mes).

** Si la tercera dosis se hubiera administrado a los 4 años o más, con un mínimo de 6 meses después de la segunda dosis, no es necesario el refuerzo del ingreso escolar.

Tabla 4. Intervalo mínimo entre dosis

DOSIS	INTERVALO MÍNIMO
Entre 1. ^a y 2. ^a dosis	4 semanas
Entre 2. ^a y 3. ^a dosis	4 semanas
Entre 3. ^a dosis y refuerzo*	6-12 meses

* La dosis de refuerzo debe ser aplicada a partir de los 4 años.

No se reinician esquemas.

Edad mínima para la administración de 1.a dosis de la serie primaria: 6 semanas.

Las personas con esquemas incompletos que incluyen la OPV (bOPV o tOPV) deben completar el esquema recomendado para la edad con dosis de IPV.

Recordar que, si fue vacunado previamente con bOPV, debe tener por lo menos 2 dosis de IPV en su esquema.

En el caso de uso de vacunas combinadas, es clave considerar el tipo de combinación de vacunas más adecuada a la edad, en función de la disponibilidad (**Tabla 5**).

Tabla 5. Esquemas con vacunas combinadas

2 MESES	4 MESES	6 MESES	18 MESES	INGRESO ESCOLAR
Séxtuple acelular DTaP-IPV-Hib-HB	Séxtuple acelular DTaP-IPV-Hib-HB	Séxtuple acelular DTaP-IPV-Hib-HB	Séxtuple acelular DTaP-IPV-Hib-HB o quíntuple acelular DTaP-IPV-Hib o quíntuple celular o pentavalente DTaP-Hib-HB	Tetravalente acelular DTaP-IPV

Indicaciones

Es la vacuna de calendario a partir de los dos meses de vida. Los esquemas atrasados se completan hasta los 18 años.

Sin embargo, los adultos ≥18 años que tienen un mayor riesgo de exposición a PV salvajes o derivados de la vacuna (p. ej., viajeros a zonas con circulación viral, trabajadores de salud del mundo, personal de laboratorio que manipula muestras que puedan contener PV) deben iniciar o completar el esquema de vacunación (esquema 2 + 1).

Aquellos que ya tienen el esquema completo deben recibir una única dosis de refuerzo entre 4 semanas y 12 meses antes de viajar.

La aplicación de IPV no tiene límite de edad.

Huéspedes inmunocomprometidos

Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) deben cumplir el esquema con vacuna IPV.

En los pacientes que hubieran recibido tratamiento inmunosupresor, se deben respetar los siguientes intervalos entre la finalización de este y la aplicación de la vacuna para asegurar una respuesta inmunitaria adecuada:

- Trasplante: 6 a 12 meses
- Quimioterapia: 3 meses
- Corticoterapia: 1 mes
- Radioterapia total: 1 mes

Los niños inmunocomprometidos y sus convivientes deben recibir esquema completo con vacuna IPV (todas las dosis).

Precauciones y contraindicaciones

Precauciones (evaluar relación riesgo-beneficio)

- Primer trimestre del embarazo (riesgo teórico).
- Enfermedad aguda grave con fiebre.

Contraindicaciones

- Reacción alérgica grave (anafilaxia) a algún componente de la vacuna (neomicina, estreptomina o polimixina B).
- Reacción anafiláctica después de una dosis previa de IPV atribuible a cualquier componente de la vacuna.

Administración simultánea con otras vacunas

La IPV se puede administrar con otras vacunas del Calendario Nacional en la misma consulta. Deben aplicarse en sitios distintos.

Posibilidad de intercambio

No hay dificultades de intercambio entre vacunas.

VACUNA POLIO ORAL (OPV) Y NUEVA OPV (NOPV)

La vacuna OPV contiene virus vivos atenuados capaces de replicarse en el intestino y generar inmunidad local, además de inducir anticuerpos sistémicos. Existen formulaciones monovalentes (mOPV), bivalentes (bOPV, que incluye tipos 1 y 3) y trivalentes (tOPV, actualmente en desuso desde 2016 tras el switch global). La OPV ha sido clave en el control de brotes por su capacidad de cortar rápidamente la transmisión viral comunitaria. Sin embargo, su uso conlleva el riesgo infrecuente de PAV y la emergencia de PVDV, especialmente en contextos de baja cobertura. Por este motivo, en Argentina dejó de utilizarse en 2020.

La nueva OPV tipo 2 (nOPV2), aprobada en 2020 para uso de emergencia por la OMS, es una versión genéticamente más estable de la mOPV2. Ofrece una protección comparable, pero con menor riesgo de generar virus derivados. Está indicada exclusivamente para el control de brotes específicos por cVDPV2. Se espera el desarrollo de versiones similares frente a los tipos 1 y 3 en los próximos años.

En la **Tabla 6** se comparan los aspectos más relevantes de las diferentes vacunas antipoliomielíticas.

Tabla 6. Comparación entre vacunas antipoliomielíticas

Característica	IPV (Salk)	OPV (Sabin)	nOPV2
Tipo de vacuna	Inactivada (virus muerto)	Atenuada (virus vivo)	Atenuada, genéticamente modificada
Vía de administración	Intramuscular/subcutánea	Oral	Oral
Inducción de inmunidad intestinal	No significativa	Alta (IgA mucosa)	Alta
Inducción de inmunidad humoral	Alta	Alta	Alta
Capacidad de cortar la transmisión	Baja	Alta	Alta
Riesgo de PAV/PVDV	Ninguno en baja cobertura	Bajo (PAV) y riesgo de cVDPV	Muy bajo (menor que OPV)
Uso en Argentina	Exclusiva desde 2020	Suspendida en 2020	No disponible (uso solo con autorización OMS)
Indicaciones actuales	Calendario Nacional	Brotos (en países que aún la usan)	Control de brotes por cVDPV2

CONCLUSIONES

Argentina enfrenta desafíos cruciales en la prevención de la poliomielitis, donde las coberturas de vacunación y los indicadores de vigilancia no han alcanzado las metas esperadas, con amplias brechas entre jurisdicciones.

En el año 2020, durante la pandemia, se implementó el reemplazo de todas las dosis de OPV por IPV, a pesar del contexto sanitario difícil, en el cual se deterioraron todos los indicadores de salud. Las migraciones regionales y los desplazamientos internacionales provocados por conflictos bélicos representan un riesgo potencial de reintroducción del poliovirus, lo que subraya la necesidad de sostener estrategias integrales de prevención. En este sentido, la vigilancia activa de PFA y el mantenimiento de coberturas vacunales superiores al 95 % son pilares recomendados por la OMS para eliminar el riesgo de reintroducción, y deben ser consideradas una prioridad política, técnica y financiera.

Es indispensable fortalecer la vigilancia epidemiológica, promover la recuperación de esquemas atrasados y garantizar el acceso oportuno a la vacunación, especialmente a través de estrategias locales que reduzcan las oportunidades perdidas en cada contacto con el sistema de salud.

El uso de vacunas combinadas hexavalentes con componente acelular representa una herramienta clave para optimizar la operatividad de los calendarios, mejorar coberturas y facilitar la tarea en los vacunatorios.

Como ha señalado la OMS: “Mientras haya un solo niño infectado, los niños de todos los países corren el riesgo de contraer la poliomielitis”.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Poliovirus Infections. En: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics;2024: 682–689.
- Argentina, Ministerio de Salud de la Nación. Manual de normas y procedimientos de vigilancia y control de eventos de notificación obligatoria. Año 2022. [Consultado: 28 de abril de 2025] Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-de-normas-y-procedimientos-de-vigilancia-y-control-de-eventos-de-notificacion>
- Argentina, Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Guía para la notificación de parálisis aguda flácida al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). Octubre 2024 [Consultado: 27 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ministerio-salud-guia-notificacion-paf_revision-octubre-2024.pdf

- Argentina, Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI). Recomendaciones Vacuna contra la poliomielitis. Octubre 2024 [Consultado: 29 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/2024_recomendaciones_vacuna_contra_la_polio_27112024.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Actualización de Recomendaciones Epidemiológicas. 12 de abril de 2023 – SE 15. Detección de un caso de poliovirus derivado de la vacuna tipo 1 (VDPV1) en Perú. [Consultado: 8 de mayo de 2023]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-04/Actualizacion_de_recomendaciones_epidemiologicas_de_Polio_1242023.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Nuevo esquema de Vacunación Antipoliomielítica. 2020. [Última consulta: 29 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-06/vacunacion-antipoliomielitica_lineamientos_2020.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Plan para la Respuesta ante un Evento de Detección de Poliovirus y un Brote de Poliomielitis. Argentina; 2019. [Última consulta: 29 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-01/plan-respuesta-evento-poliovirus-brote-poliomielitis.pdf>
- Kew OM, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;296:356-9.
- Nakayama T, et al. Persistence of antibodies against diphtheria, tetanus, pertussis, and poliovirus types I, II, and III following immunization with DTaP combined with inactivated wild-type polio vaccine (DTaP-wIPV). *Jpn J Infect Dis* 2019;72(1):49-52. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/72/1/72_JJID.2018.314/_pdf-char/en
- OPS/OMS. Actualización epidemiológica: Detección a largo plazo de poliovirus cVDPV2 genéticamente relacionados: consideraciones para la Región de las Américas. 19 de enero de 2023, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2023. [Última consulta: 29 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2023-01/2023-enero-19-phe-actualizacion-polio-sp-final_0.pdf– OPS/OMS. Actualización Epidemiológica: Poliomielitis en la Región de las Américas. 23 de marzo de 2023, Washington, D.C.: OPS/ OMS; 2023. [Última consulta: 29 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2023-03/2023-marzo-23-phe-actualizacion-epi-polio-esp.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Estrategia para la Fase Final de la Erradicación de la Poliomielitis 2019-2023. Erradicación, integración, certificación y contención. Ginebra: OMS; 2019. [Última consulta: 29 de abril de 2025]. Disponible en: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/06/spanish-polio-endgame-strategy.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Declaración de la 41.ª reunión del Comité de Emergencia del RSI sobre la Polio. Ginebra; 2025. . [Consultado: 29 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/10-04-2025-statement-of-the-forty-first-meeting-of-the-polio-ihf-emergency-committee>
- Organización Mundial de la Salud. Procedimientos operativos estándar: respuesta a un evento o brote de poliovirus. Versión 4; 2022. [Consultado: 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/procedimientos-operativos-estandar-respuesta-evento-brote-poliovirus>.
- Platt LR, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis* 2014;210 (Suppl 1):S380-9.
- Servicio de Neurovirosis - INEI - ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Instructivo para la toma, conservación y envío de muestras de parálisis flácida aguda (PAF). Buenos Aires: ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”; 2024. [Consultado: 28 de abril de 2025] Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/instructivo_para_la_toma_conservacion_y_envio_de_muestras_paf-junio_2024.pdf
- Sociedad Argentina de Pediatría-UNICEF. 2.º Informe especial del Observatorio de la infancia y adolescencia. Actualización 2023. [Última consulta 222999 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/pdf/files_2-informe-especial-del-observatorio-de-la-infancia-y-adolescencia-sap-unicef_1684457497.pdf
- Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Alerta frente a la amenaza de reintroducción de poliomielitis en América Latina y el Caribe. Santo Domingo, 3 de mayo de 2022. [Última consulta 222999 de abril de 2025]. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/de-interes/alerta-frente-a-la-amenazareintroduccion-de-poliomielitis-enamerica-latina-y-el-caribe/>
- Sutter RW, et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9753):1682-8.
- Vidor EJ, Modlin JF. Poliovirus Vaccine-Inactivated. In: Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, Plotkin SA, editors. *Plotkin’s Vaccines*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023:890-913.
- Voyes M, et al. The predicted persistence and kinetics of antibody declined 9 years after pre-school booster vaccination in UK children. *Vaccine* 2016;34(35):4221-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16304753?via%3Dihub>
- World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper – June 2022. *Wkly Epidemiol Rec*. 2022;97(25):277–300. [consultado 24 abr 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/357167/WER9725-eng-fre.pdf?sequence=1>
- WHO. Poliomyelitis vaccination coverage [Consultado: 29 de abril de 2025]. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global/wise-detail-page/poliomyelitis-vaccination-coverage?CODE=ARG&ANTIGEN=POL3&YEAR=>
- WHO. Detection of circulating vaccine derived polio virus 2 (cVDPV2) in environmental samples– the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland and the United States of America, 14 September 2022. [Consultado: 24 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON408>

Capítulo 2.

COQUELUCHE

Coordinadora: *Virginia Bazán*

Colaboradoras: *Vanesa Castellano, Alicia Puscama, Marianela Borra*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

La tos convulsa o coqueluche es una enfermedad infecciosa aguda producida por *Bordetella pertussis* que genera elementos biológicamente activos, como la toxina *pertussis* (TP), la hemaglutinina filamentososa (FHA, por su sigla en inglés), los aglutinógenos, la pertactina (Pn) y la toxina traqueal. Estos antígenos son los responsables de las características clínicas de la enfermedad y de la respuesta inmunitaria.

La coqueluche es una enfermedad mundial con reservorio humano. La transmisión es de tipo respiratorio, a través de la inhalación de las gotitas de secreciones respiratorias expelidas por la tos del enfermo o portador sintomático, con menos frecuencia por contacto con artículos recién contaminados. Es una enfermedad altamente transmisible, con tasa de ataque secundario del 80 % entre los contactos domésticos susceptibles. El período de incubación es de 7 a 10 días, con un rango de 4 a 21 días.

El curso clínico de la enfermedad se divide en tres estadios: una fase catarral de 1 a 2 semanas de duración, en la que el paciente presenta tos inespecífica; una fase paroxística de 1 a 6 semanas de duración con accesos de tos paroxística y estridor inspiratorio comúnmente seguido de vómitos; y un tercer período de convalecencia donde los síntomas disminuyen de manera gradual (esta fase puede durar semanas o meses). La fiebre puede ser mínima o estar ausente durante todo el curso de la enfermedad. La coqueluche es más grave cuando ocurre en los primeros 6 meses de vida, particularmente en los lactantes prematuros y no inmunizados. En este grupo etario, la fase catarral es muy corta, seguida de náuseas, agitación, bradicardia y apnea (67 %); como manifestaciones tempranas más importantes se constata ausencia de estridor y una prolongada convalecencia. En esta edad, se puede presentar un cuadro de muerte súbita. Las complicaciones más frecuentes son neumonía e hipertensión pulmonar, la presencia de hemorragia subdural y sangrado conjuntival a partir de los ataques de tos graves, hernias, hipoxia, convulsiones, encefalopatía, apnea y muerte. Más de dos tercios de los lactantes con coqueluche se internan; la tasa de mortalidad en los menores de 2 meses es del 1 %, y entre los 2 y los 11 meses, del 0,5 %.

Los niños más grandes, los adolescentes y los adultos presentan un cuadro clínico más clásico y, muchas veces, con tos persistente que dura semanas sin que se observen los rasgos típicos de esta enfermedad. Los adolescentes con coqueluche tosen durante 10 semanas o más. Las complicaciones incluyen síncope, pérdida de peso, trastornos del sueño, incontinencia, fractura de costillas y neumonía; en los adultos, las complicaciones se incrementan con la edad.

La vacunación reduce la morbimortalidad. Los niños con vacunación incompleta, los adolescentes y los adultos pueden enfermarse, pero el cuadro clínico suele ser más moderado que en los lactantes y los niños pequeños. Aun con un cuadro clínico leve o moderado, los pacientes pueden transmitir la bacteria a otras personas susceptibles, incluidos los lactantes sin vacunación o con un esquema incompleto. El tratamiento antibiótico temprano puede controlar los síntomas y prevenir la propagación de la enfermedad. Los enfermos son contagiosos desde el comienzo de la etapa catarral hasta la tercera semana después del inicio de los paroxismos o hasta 5 días después del inicio de un tratamiento antimicrobiano eficaz.

La coqueluche es una enfermedad mediada por toxinas. La bacteria se adhiere a las células epiteliales, produce toxinas que paralizan las cilias y causa inflamación del tracto respiratorio, lo cual impide la eliminación de las secreciones bronquiales.

Luego de la infección natural por *B. pertussis*, los anticuerpos antitoxina se detectan en el 80 % al 85 % de los pacientes. Ni el tipo ni la concentración de anticuerpos tienen un buen correlato con la protección clínica y, hasta ahora, no se ha observado protección mediada por la inmunidad celular en los seres humanos. La infección natural no confiere protección a largo plazo. Se pueden producir reinfecciones en adolescentes y adultos, y también se han informado en niños. La duración de la protección conferida por la inmunidad natural, así como por la inmunidad inducida por la vacuna, ha sido difícil de determinar; es por ello que no es posible distinguir entre la inmunidad inducida por la infección primaria y la inducida por reinfecciones sintomáticas o asintomáticas. Aunque hay pasaje transplacentario de anticuerpos anti- *B. pertussis*, la mayoría de los lactantes no están protegidos contra la enfermedad en los primeros meses de vida, a menos que la madre haya recibido la vacuna recientemente.

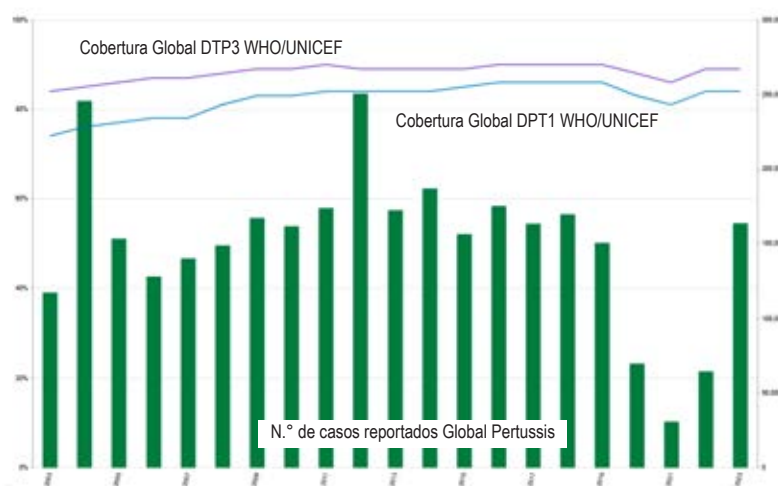
La introducción de programas efectivos de vacunación infantil y la vacunación de la embarazada en cada gestación se asoció con una marcada disminución en el número de casos y muertes por tos ferina en niños.

EPIDEMIOLOGÍA EN EL MUNDO

La coqueluche es una causa importante de morbilidad y mortalidad en lactantes en todo el mundo y sigue siendo un problema de salud pública a pesar de la alta cobertura de vacunación. La enfermedad, causada por la bacteria *B. pertussis*, es endémica en todos los países. Los ciclos epidémicos se han producido cada 2 a 5 años (en general, cada 3 a 4 años), incluso después de la introducción de programas de vacunación eficaces y el logro de una alta cobertura de vacunación.

En el año 2023 se informaron 163388 casos de coqueluche. En ese año se administraron tres dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la coqueluche (DTP3) al 84 % de los lactantes de todo el mundo. Como resultado, 23 millones de niños no estaban vacunados o estaban insuficientemente vacunados en 2023, de los cuales 14.5 no tenía la primera dosis de DTP1 (**Figuras 1 y 2**).

Figura 1. Coberturas DTP1 y DTP3 y número de casos (2003-2023)



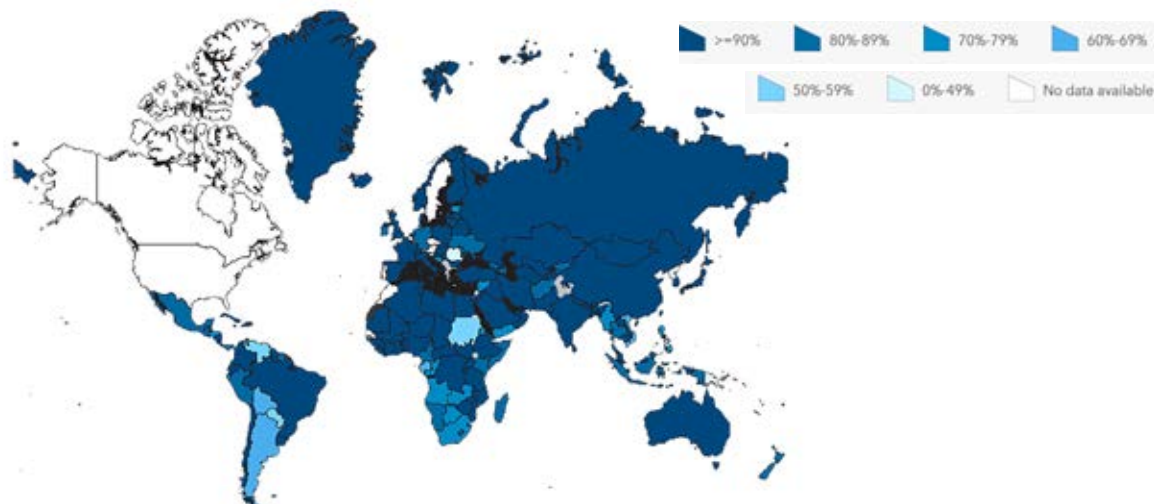
Fuente: World Health Organization. WHO Immunization Data portal. Comparison of Reported cases for Pertussis and Immunization coverage for Diphtheria Tetanus Toxoid and Pertussis (DTP) vaccination coverage (2003-2023). <https://immunizationdata.who.int/> [Consultado: abril 2025].

En los últimos años, en los países más desarrollados, en especial en aquellos donde se reemplazó la utilización de la vacuna contra la coqueluche con células enteras por la vacuna acelular, se ha observado un cambio de distribución de la enfermedad hacia grupos de mayor edad (adolescentes y adultos jóvenes). Este cambio puede explicarse, en parte, por el incremento en la detección de manifestaciones menos típicas de la enfermedad en sujetos de mayor edad, pruebas de laboratorio más sensibles y una mejor vigilancia extendida a todos los grupos etarios. Es probable que la pérdida de la protección derivada de la vacuna y la reducción del refuerzo natural por la circulación de la *B. pertussis* aumente la susceptibilidad en adolescentes y adultos.

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA LATINA

Entre 2011 y 2024 se registra un descenso en las coberturas de vacunación contra coqueluche, particularmente en 2020 durante la pandemia de COVID-19, seguido de un aumento del número de casos en los casos. En el año 2023, se registraron 7183 casos de *pertussis*. La cobertura regional para la tercera dosis de DPT cayó del 91 % en 2016 al 86 % en 2023 (**Figura 3**).

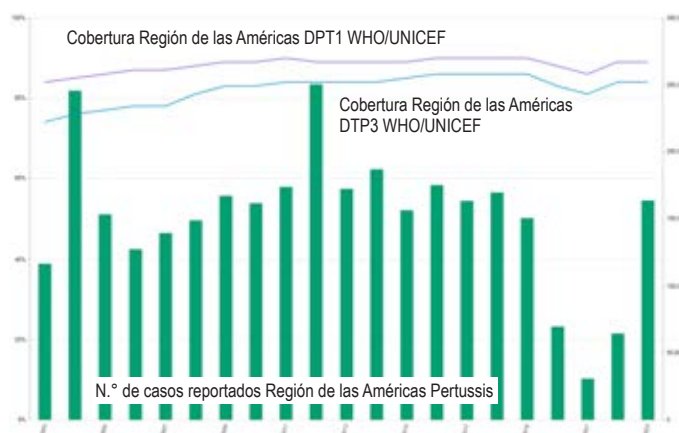
Figura 2. Porcentajes de cobertura 3^{ra}. dosis DPT según país. 2023



DTP3: vacuna triple bacteriana contra la difteria, el tétanos y la coqueluche.

Fuente: World Health Organization. Diphtheria tetanus toxoid and *pertussis* (DTP3) immunization coverage among 1-year-olds (%). Disponible en: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/diphtheria-tetanus-toxoid-and-pertussis-\(dtp3\)-immunization-coverage-among-1-year-olds-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/diphtheria-tetanus-toxoid-and-pertussis-(dtp3)-immunization-coverage-among-1-year-olds-(-)) [Acceso: Abril de 2025].

Figura 3 . Coqueluche en la región de las Américas. Coberturas (%) y número de casos 2014-2023



Fuente: World Health Organization. WHO Immunization Data portal. Comparison of Reported cases for Pertussis and Immunization coverage for Diphtheria Tetanus Toxoid and Pertussis (DTP) vaccination coverage (2014-2025) <https://immunizationdata.who.int/> [Acedido: Abril 2025].

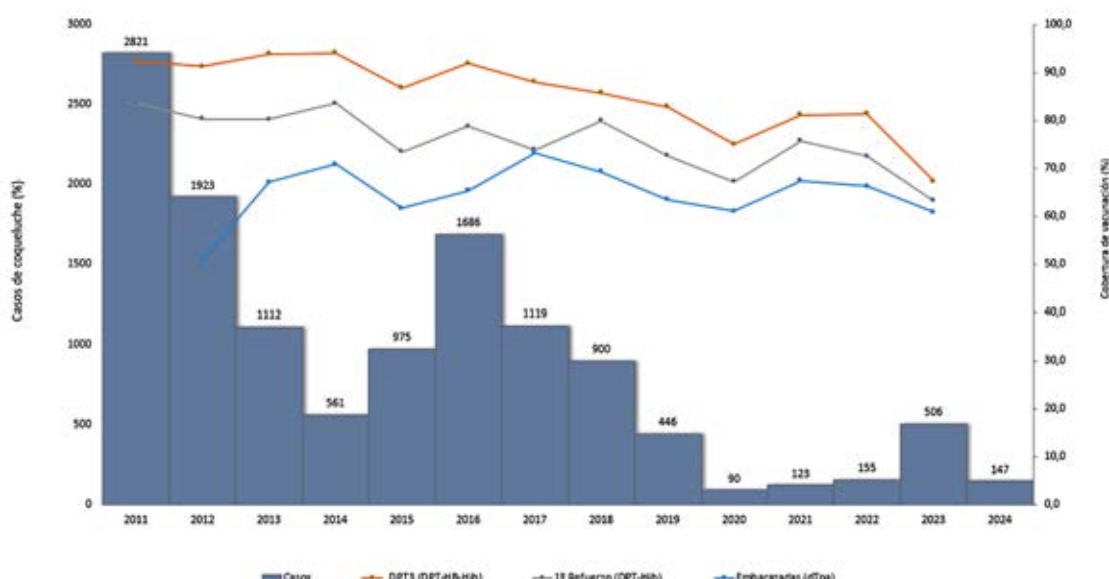
EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

La tasa de notificación de casos sospechosos de tos convulsa de los últimos 39 años mostró su pico en el año 2012. Desde ese año, se observó una adecuada sensibilidad del sistema de notificación hasta 2020, cuando se alcanzó la menor notificación de los últimos 20 años.

La mayor mortalidad de los últimos años también coincidió con el pico de incidencia de la enfermedad en la temporada 2011-2012. Similar a lo observado en la Región de las Américas, entre 2011 y 2024 se registra un descenso en las coberturas de vacunación contra coqueluche, particularmente en 2020 durante la pandemia de COVID-19, seguido de un aumento en los casos con un pico en 2023 y 2024 (Figura 4). Cuando comparamos los casos clínicos con el porcentaje de coberturas de vacunación, se observa un claro aumento del número de los casos directamente proporcional al descenso de las coberturas.

Esta situación genera un escenario de alto riesgo, por lo que es esencial que los servicios de salud fortalezcan el monitoreo, el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de los casos para prevenir la propagación de esta enfermedad altamente contagiosa.

Figura 4 Coqueluche. Casos confirmados y coberturas de vacunación con componente *pertussis*. Argentina 2011-2024.



Fuente: DICEI en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2 -SIMLA) y SNVS2.0.

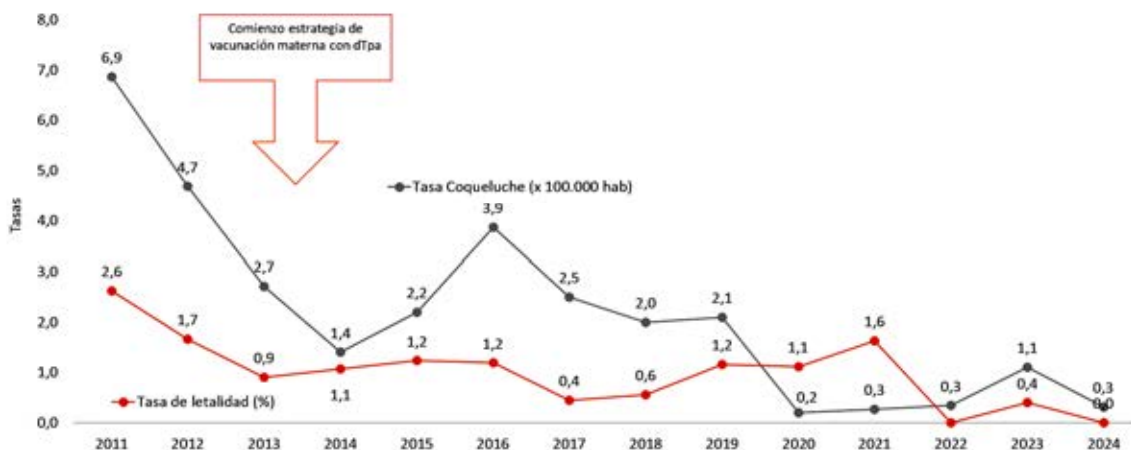
En 2016 se registró un aumento en la incidencia de la enfermedad con respecto al año anterior; sin embargo, la tendencia en descenso de la letalidad se observa desde el año 2013 y hasta la actualidad, luego de la introducción de la vacunación triple acelular adultos (dTpa) y en embarazadas a partir de la semana 20 de gestación. Las tasas de letalidad muestran una tendencia en descenso sostenido, a pesar de los cambios en la incidencia de la enfermedad. Esto evidencia la efectividad en el mundo real de la estrategia de vacunación en embarazadas (Figura 5).

Durante el período 2020-2024, se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) un total de 18998 casos sospechosos de coqueluche, de los cuales 1020 fueron confirmados (con clínica y laboratorio compatibles). Sin embargo, al analizar las notificaciones de casos de las últimas 10 semanas epidemiológicas (SE), de la SE 43 a la SE 52, se observa que, aunque el número total de casos sospechosos permanece estable, el año 2024 muestra el mayor número de casos confirmados (Figuras 6 y 7).

Este comportamiento sugiere cambios en la dinámica epidemiológica que merecen ser monitoreados. Esta situación genera un escenario de alto riesgo, por lo que es esencial que los servicios de salud fortalezcan el monitoreo, el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de los casos para prevenir la propagación de esta enfermedad altamente contagiosa.

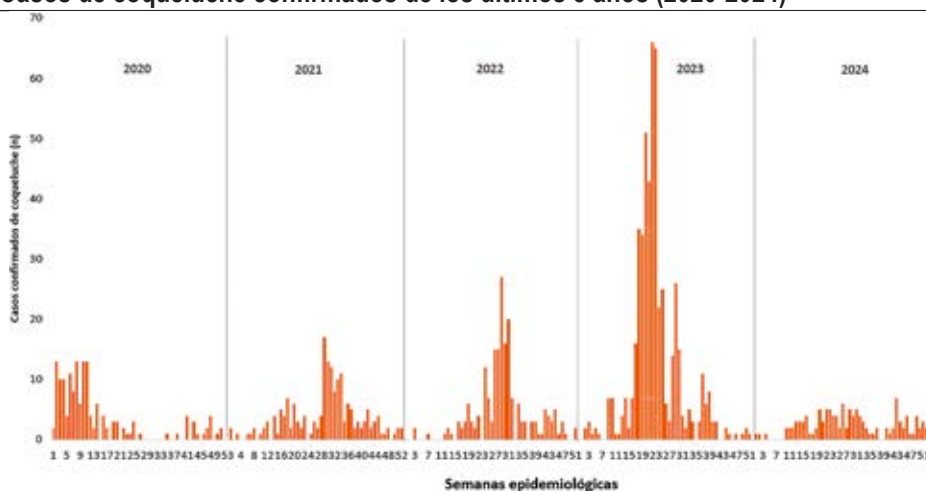
Es crucial que el personal de salud esté debidamente sensibilizado para identificar y reportar oportunamente los casos sospechosos, con especial atención a los grupos más vulnerables, como los lactantes.

Figura 5 Coqueluche. Tasas de incidencia por 100.000/hab. y letalidad (%). Argentina 2011-2024



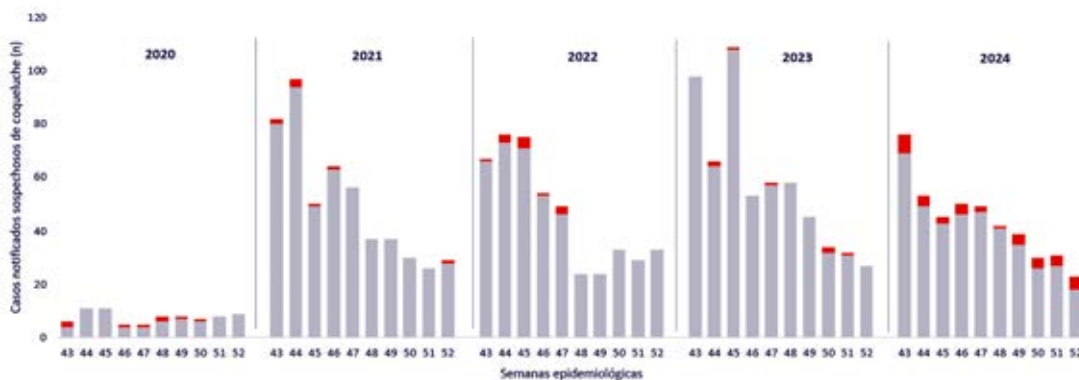
Fuente: DICEI en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2 SIVILA- SNVS2.0), Dirección de Estadísticas e Información de Salud y de los informes jurisdiccionales.

Figura 6 : Casos de coqueluche confirmados de los últimos 5 años (2020-2024)



Fuente: Elaboración propia de DICEI en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2-0).

Figura 7: Casos de coqueluche confirmados y no confirmados entre las semanas 43-52 de los últimos 5 años (2020-2024)



Fuente: Elaboración propia de DICEI en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2-0).

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas contra la coqueluche: las vacunas con células enteras con base en células muertas de *B. pertussis* y las vacunas acelulares con base en antígenos de *B. pertussis* altamente purificados. La vacuna se administra en combinación con otros antígenos de acuerdo con la edad (**Tabla 1**).

Las vacunas con células enteras fueron introducidas ampliamente en los países industrializados en la segunda mitad del siglo XX y están incluidas en el programa de inmunizaciones desde 1974. Muchos países desarrollados han reemplazado estas vacunas por vacunas acelulares a partir de la década de los 80 como una estrategia para disminuir la reactividad.

Vacunas celulares

La vacuna triple DTP (difteria/tétanos/*pertussis*) celular es una combinación de toxoides diftérico y tetánico purificado, y una suspensión de bacilos muertos de *B. pertussis* (inactivados con formalina o calor). Esta mezcla es adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio:

- **Toxide diftérico:** debe contener entre 10 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método de la OMS) o 2 UIA/ml de suero (método de los Institutos Nacionales de Salud [NIH, por su sigla en inglés]).

Tabla 1. Vacunas con componente *pertussis* celular y acelular

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

UO: unidades opacimétricas. DTP-Hib-HB: difteria, tétanos, *pertussis* celular, hepatitis B.

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

dT: doble adultos (difteria, tétanos). DTPa-Hib-HB-IPV: difteria, tétanos, *pertussis* acelular, *Haemophilus influenzae*, hepatitis B, polio inactivada. DTPa-Hib-IPV: difteria, tétanos, *pertussis* acelular, *Haemophilus influenzae*, polio inactivada.

DTPa: difteria, tétanos, *pertussis* acelular pediátrica. dTpa: difteria, tétanos, *pertussis* acelular en adolescentes y adultos.

- **Toxoide tetánico:** debe contener entre 5 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de ≥ 40 UI/dosis (método de la OMS) o 2 UIA/ml de suero (método de los NIH).
- **B. pertussis:** elaborada según criterios de la OMS, en el año 1979, a partir de células completas. Debe tener una potencia de 4 UI y contener hasta 16 unidades opacimétricas de microorganismos muertos por dosis individual.

La vacuna DTP puede combinarse con otros antígenos, como los de la hepatitis B (HB) y Haemophilus influenzae de tipo b (Hib); de hecho, la vacuna quintuple con componentes de HB y Hib es la vacuna actualmente incluida en el Calendario Nacional.

Vacunas acelulares

Las vacunas acelulares (*pertussis* acelular, Pa) pueden contener algunos de los siguientes componentes de *B. pertussis*: toxina *pertussis* (TP), hemaglutinina filamentosa (FHA, por su sigla en inglés), pertactina (Pn) y aglutinógenos de por lo menos dos tipos de fimbrias.

Vacunas con componente *pertussis* acelular de formulación pediátrica

- **DTPa-Hib-HBV-IPV:** llamada vacuna séxtuple acelular, incluye la vacuna triple bacteriana DPaT (difteria, tétanos y coqueluche), anti-HBV, anti-Hib y antipoliomielítica inactivada inyectable (IPV).
- **DTPa-Hib-IPV** (quintuple acelular).
- **DTPa-IPV** (cuádruple acelular).

Vacunas con componente *pertussis* acelular de formulación para adolescentes y adultos: dTpa

Las formulaciones acelulares para adolescentes y adultos contienen una dosificación menor tanto del componente *pertussis* (específicamente de la toxina *pertussis*) como del componente diftérico, en comparación con las formulaciones acelulares pediátricas. Por ello, y para diferenciarlas de las pediátricas, las vacunas dirigidas a la población adulta se designan con las letras minúsculas (dTpa). Las vacunas acelulares aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina y la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) que se pueden administrar a adolescentes y adultos contienen un menor tenor de toxoide diftérico y del componente *pertussis* que la dosis pediátrica.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Las vacunas con componente *pertussis* celular o acelular deben ser almacenadas entre 2 °C y 8 °C (parte central de la heladera) evitando la congelación (fundamental en los toxoides) aun transitoria por debajo de -2 °C. Las bajas temperaturas pueden producir precipitación de los geles de aluminio, con posible pérdida de potencia. En estas condiciones, la vacuna mantiene su eficacia durante 18 a 36 meses, según el fabricante. Una vez abierto, el frasco se puede usar durante 4 semanas, conservándolo entre 2 °C y 8 °C, si el componente anti-Hib es líquido. Si la vacuna se hubiera mantenido en la conservadora y/o transportado para uso en terreno, se debe descartar el frasco al término de la jornada.

EFICACIA CLÍNICA Y EFECTIVIDAD

La vacuna protege contra la coqueluche por un período de tres años aproximadamente; de hecho, aparecen cuadros de coqueluche en niños con esquemas de vacunación completos después de este período. Se registró una eficacia clínica del 70 % al 90 % en los primeros 3 años luego de cuatro dosis; para la prevención de las formas graves, la eficacia es superior al 91,4 %.

La inmunogenicidad de las vacunas acelulares es comparable a la de las vacunas con células enteras. La respuesta de anticuerpos es principalmente mayor para la FHA. El componente TP modificaría la calidad de la respuesta a otros componentes en las diferentes combinaciones o asociaciones. Se ha observado que, en las vacunas combinadas con Hib, disminuye el tenor de anticuerpos anti-PRP, pero esto no se traduce en una disminución de la eficacia clínica.

La eficacia clínica de la vacuna DTPa es mayor del 84 % y comparable con la DTP celular. Luego de la aplicación de la primera dosis de vacunas *pertussis* tanto celular como acelular, se obtiene un 50 % de eficacia contra las formas graves de la enfermedad; luego de la segunda dosis, la protección es del 80 %. Sin embargo, ya que la evidencia es congruente con el incremento de la protección después de cada dosis adicional, es esencial completar una serie primaria y los respectivos refuerzos para obtener los efectos protectores conferidos por esta vacuna.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

La inmunización con vacunas con células enteras es eficaz. Estas vacunas tienen un costo relativamente bajo, pero se han asociado con una elevada incidencia de eventos adversos, principalmente en menores de un año, tales como fiebre, irritabilidad y llanto persistente.

Los efectos adversos de esta vacuna se asocian con el componente *pertussis*. Las reacciones locales tienden a aumentar con la edad y el número de inyecciones; por lo tanto, no se recomiendan las vacunas con células enteras para la inmunización a partir de los 7 años. Para evitar la aparición de estas reacciones, se desarrollaron las vacunas acelulares; estas presentan una tasa menor de eventos adversos cuando se las compara con las vacunas celulares. Para la serie primaria de vacunación, las vacunas acelulares no tienen mayor frecuencia de eventos adversos que los controles, aunque en las dosis posteriores se observa una mayor tasa de hinchazón, que lleva a utilizar vacunas con menor contenido de antígeno para adolescentes y adultos. Existe evidencia de que las vacunas acelulares combinadas, como la hexavalente, reducen la reactogenicidad, el impacto en la vida diaria y los costos asociados, y podrían mejorar la calidad de vida y la economía de las familias después de la vacunación.

La vacunación con vacunas con células enteras se asocia frecuentemente con reacciones adversas menores a nivel local y sistémico (1 de cada 10 vacunados): el llanto prolongado y las convulsiones febriles son frecuentes (<1 %), pero los episodios de hipotonía e hiporrespuesta son infrecuentes (<1-2 casos 0, 1-0, 2 %).

El componente *pertussis* es el que puede causar reacciones locales y generales con mayor frecuencia, que suelen producirse en las 48 horas posteriores a la vacunación. No obstante, la mayoría de ellas son leves y transitorias, y desaparecen de manera espontánea.

Reacciones locales

- Tumefacción y dolor.
- Rara vez, abscesos estériles o quistes (6 a 10 por cada millón de dosis). Estas lesiones pueden persistir hasta semanas o meses, pero la mayoría de las veces no requieren otro tratamiento que el sintomático.

Reacciones generales en orden de frecuencia, las más comunes son estas:

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

A pesar de que se demostró que no hay asociación entre la vacunación de *pertussis* y la encefalopatía, todavía se continúa asociándola a este evento adverso grave. Los métodos diagnósticos cada vez más sofisticados han permitido demostrar un número de causas alternativas, incluido el síndrome de Dravet, grave trastorno neurológico falsamente atribuido a las vacunas. La evidencia no apoya una relación causal entre la vacunación con DTP y el síndrome de muerte súbita del lactante, los espasmos infantiles o la enfermedad neurológica aguda grave que cause una lesión neurológica permanente. La vigilancia activa realizada por la Red IMPACT de los centros pediátricos de Canadá que evaluó más de 12000 internaciones por trastornos neurológicos entre 1993 y 2002 no detectó ningún caso de encefalopatía atribuible a la DTPa tras la administración de más de 6,5 millones de dosis.

VÍA, DOSIS E INTERVALOS

La vacuna contra la coqueluche puede ser administrada partir de las 6 semanas de vida. Ni la enfermedad natural ni la inmunización proveen protección de por vida; por lo tanto, el antecedente de haber padecido la enfermedad no debe ser tenido en cuenta y se debe aplicar la vacuna.

Se administran 0,5 ml por vía intramuscular (IM). En los lactantes, se aplica en la región anterolateral (externa) del muslo; en los niños de 12 meses o más, en el brazo (músculo deltoides).

La vacuna no puede mezclarse en la misma jeringa con otros inmunobiológicos administrados de manera simultánea.

INDICACIONES

Esquema regular:

Se pueden aplicar tanto vacunas celulares como acelulares con sus diferentes combinaciones. Es clave considerar el tipo de combinación vacunal más adecuada a la edad (Tabla 2).

- En niños menores de 1 año: se aplicarán 3 dosis de 0,5 ml cada una (DTP-Hib-HB o DTPa-Hib-HB-IPV), con un intervalo de 4 a 8 semanas, comenzando a partir de los 2 meses de edad (edad mínima: 6 semanas).
- Niños mayores de 1 año: la cuarta dosis (primer refuerzo) se aplica a los 15-18 meses de vida (DTP-Hib-HB o DTPa-Hib-IPV o DTPa-Hib-HB-IPV); se aplicará un segundo refuerzo de DTP o DTPa-IPV al ingreso escolar (cohorte año de nacimiento). Si la cuarta dosis se administra entre los 4 y 6 años, no debe aplicarse la dosis al ingreso escolar.
- Niños de 11 años (cohorte año de nacimiento): dTpa. Los refuerzos posteriores se aplican cada 10 años con vacuna doble bacteriana dT.
- Personal de salud: se aplica una dosis de dTpa a los que atiendan a niños menores de 12 meses; se aplica una dosis de refuerzo cada 5 años.

Tabla 2. Vacunas combinadas con componente diftérico, tetánico y *pertussis*

VACUNA	COMPONENTES	UTILIDAD
Triple bacteriana celular	DTP	Ingreso escolar
Triple bacteriana acelular	dTpa	Adolescentes, adultos, embarazada. Recupero de esquemas (≥ 7 años, edad mínima 4 años)
Cuádruple acelular	DTPa + IPV	Ingreso escolar
Quíntuple acelular*	DTPa + Hib + IPV	Ref. de los 15-18 meses o como esquema primario (sin vacuna hepatitis B)
Quíntuple celular *	DTP + Hib + HBV	Esquema primario y Ref. 15-18 meses (sin vacuna de polio)
Hexavalente o Séxtuple (acelular)	DTPa + Hib + IPV + HBV	Esquema primario y Ref. 15-18 meses y prematuros

Fuente: Elaboración propia basada en Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Argentina.

Disponibles <https://www.argentina.gob.ar/anmat> y Ministerio de Salud Recomendaciones, Manuales y Lineamientos.

<https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>

- Prematuros: el Programa Nacional de Inmunización provee la vacuna DTPa-Hib-HB-IPV para administrar a todos los recién nacidos de pretérmino (<35 semanas) con peso de nacimiento menor de 1500 gramos.
- Embarazadas: la vacunación durante el embarazo tiene como objetivo que la mujer genere anticuerpos que sean transferidos al recién nacido y lo protejan de la enfermedad, así como también que la madre no se enferme durante el período de lactancia y no transmita la coqueluche. Se recomienda vacunar con dTpa en cada embarazo a partir de la semana 20, independientemente de la edad y el antecedente de vacunación.

La vacunación en cada embarazo es segura y es la estrategia más útil para la prevención de la coqueluche grave en lactantes pequeños, y la evidencia científica así lo ha demostrado.

Después de la exposición intrabrote, se debe colocar un refuerzo con componente *pertussis* (fórmulas de acuerdo a la edad) en aquellos que hayan recibido la vacuna hace más de 5 años.

REVACUNACIÓN CON DTPA

En la actualidad, la revacunación con dTpa solo está indicada en cada embarazo y en el personal de salud que asiste a los menores de un año cada cinco años. En aquellos niños que hubiesen recibido una dosis de dTpa al ingreso escolar o una dosis para completar un esquema incompleto antes de los 11 años, se recomienda que reciban nuevamente la dosis de los 11 años según el calendario vigente.

Tabla 3. Esquemas atrasados con DPT, DTPa, dTpa y dT y recupero de esquemas. Niños de 3 meses a 6 años

Edad	Nº de dosis previas	Edad de las dosis previas	Intervalo con la última dosis aplicada	Dosis para aplicar de DTP y/o dTPa	Próxima dosis	Recupero de esquema (dosis totales)
3 m a 6 años						
4-11 m	0	-	-	1º dosis	4 semanas	3
	1	-	4 semanas	2º dosis	4 semanas	
	2	-	4 semanas	3º dosis		
1-3 años	0	-	-	1º dosis	4 semanas	4
	1	-	4 semanas	2º dosis	4 semanas	
	2	-	4 semanas	3º dosis	6 meses	
	3	-	6 meses s	4º dosis	Ingreso escolar	
4-6 años	0	-	-	1º dosis	4 semanas	4
	1	-	4 semanas	2º dosis	4 semanas	
	2	-	4 semanas	3º dosis	6 meses	
	3	-	6 meses	4º dosis	11 años	
	4	Todas antes de los 4 años	6 meses	5º dosis	11 años dTpa	

Fuente: Elaboración propia basada en Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Argentina.

Disponibles <https://www.argentina.gob.ar/anmat> y Ministerio de Salud Recomendaciones, Manuales y Lineamientos. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-Lineamientos>

Tabla 4. Esquemas atrasados con dTPa y dT; recupero de esquemas en niños de 7 años y más

Edad	Nº de dosis previas	Edad de las dosis previas	Intervalo con las dosis aplicadas	Dosis para aplicar	Intervalo con la próxima dosis
≥7 años					
	0	-	-	1º dosis	4 semanas
	1	Una dosis <12m meses de edad	-	2º dosis	4 semanas
		Una dosis ≥12 meses de edad	-	2º dosis	4 semanas
	2	Una dosis <12m meses de edad	4 semanas	3º dosis	6 meses
		Una dosis ≥12 meses de edad	6 meses	3º dosis	11 años: dTpa (intervalo mínimo de 6 meses)
	3	Una dosis <12m meses de edad	6 meses	4º dosis: dTpa	11 años: dTpa (intervalo mínimo de 6 meses) Refuerzos cada 10 años con dT
		Una dosis ≥12 meses de edad (ninguna como dTpa)	6 meses	4º dosis: dTpa	11 años: dTpa Refuerzos cada 10 años con dT

Fuente: Elaboración propia basada en Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Argentina. Disponibles <https://www.argentina.gob.ar/anmat> y Ministerio de Salud Recomendaciones, Manuales y Lineamientos. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-Lineamientos>

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Contraindicaciones absolutas

No deben indicarse vacunas con componente *pertussis* celular o acelular a las personas que hayan padecido una reacción anafiláctica inmediata (dentro de los tres días posteriores a la vacunación).

Precauciones

Si se produce alguno de los siguientes eventos luego de la administración de DTP o DTPa, se debe evaluar la relación entre el riesgo y el beneficio antes de la administración de dosis posteriores:

- Fiebre de 40,5 °C o más que no se explique por otra causa y que ocurra dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación.
- Colapso o cuadro de shock (episodio de hipotensión sin respuesta) dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación.
- Llanto persistente o inconsolable que dura ≥ 3 horas dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación.
- Convulsión con fiebre o sin ella que ocurra dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

No se ha comprobado la aparición de secuelas permanentes como consecuencia de estas reacciones adversas.

El Programa Nacional de Inmunizaciones dispone de vacunas con componente *pertussis* acelular para estos casos.

En los niños con un trastorno neurológico en evolución, generalmente se retrasa la vacunación con DTPa de manera transitoria hasta que estén estabilizados. En estos pacientes, cuando los beneficios de la vacunación son mayores que los riesgos, se pueden administrar vacunas con componente *pertussis* acelular.

Otras situaciones en las que se debe tener precaución son los pacientes que presentan síndrome de Guillain-Barré relacionado con una dosis previa de antitetánica o trombocitopenia hasta su reversión.

Contraindicaciones falsas

- Temperatura menor de 40,5 °C, malestar o leve mareo posterior a una dosis anterior de vacuna DTP/DTPa.
- Historia familiar de convulsiones.
- Historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o de un evento adverso posterior a la administración de DTP.
- Condiciones neurológicas estables (p. ej., parálisis cerebral, síndrome convulsivo controlado, retardo de crecimiento).
- Antecedente de difteria y tétanos: estas no dejan inmunidad de por vida, por lo que las personas con antecedente de haber padecido la enfermedad deben continuar su esquema de vacunación con DTP o dT, según la edad.
- Antecedente de enfermedad por *B. pertussis*: los niños que han padecido tos convulsa adecuadamente documentada (cultivo positivo para *B. pertussis* o nexo epidemiológico con un caso documentado por cultivo o PCR positiva) desarrollan inmunidad natural, aunque se desconoce su duración, por lo cual deben continuar con el esquema de vacunación con el componente *pertussis* en la forma indicada por el Calendario Nacional de Vacunación. Inmunocomprometidos: deben cumplir con el esquema regular de vacunación de coqueluche.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

Se puede administrar junto con otras vacunas en uso. Deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes. Las personas inmunocomprometidas deben seguir con el esquema regular de vacunación contra difteria, tétanos y coqueluche.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

Todas las vacunas con componente *pertussis* celular o acelular autorizadas pueden ser intercambiadas tanto en la serie primaria como en los refuerzos.

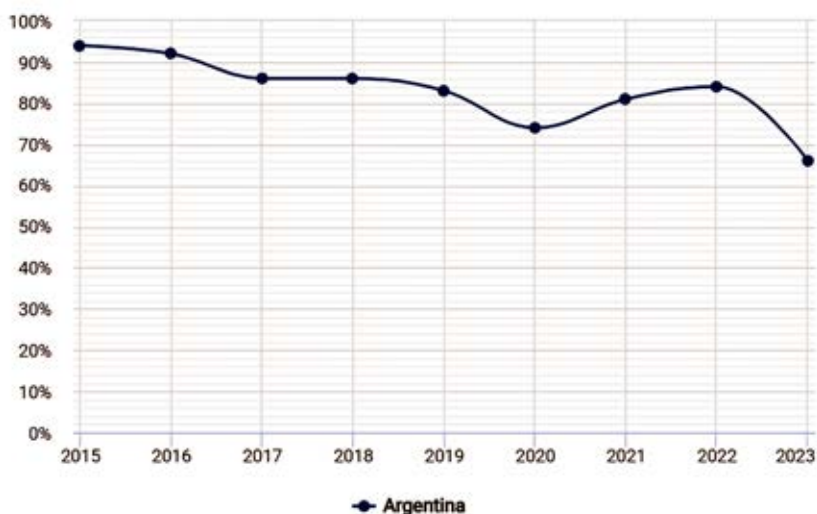
VACUNAS COMBINADAS

En la Argentina, en los últimos años, se ha observado una disminución en las coberturas de vacunación cada vez más pronunciada, hecho intensificado por la pandemia de COVID-19 (Figura 8).

En este contexto, la incorporación de las vacunas combinadas en los primeros meses de vida es una herramienta eficaz para incrementar dichas coberturas y evitar oportunidades perdidas de vacunación.

Las vacunas combinadas fusionan vacunas de componentes equivalentes en productos individuales para prevenir más de una enfermedad o para proteger contra múltiples cepas de agentes infecciosos que causan la misma enfermedad. Cuando los pacientes han recibido la serie de vacunas para un antígeno en particular, está permitido administrar una dosis extra de ese antígeno como parte de una combinación de vacunas (p. ej., la dosis extra de hepatitis B a los 15-18 meses); esto, a su vez, reducirá el número de inyecciones necesarias, siempre y cuando las vacunas sean apropiadas para la edad y no existan contraindicaciones.

Figura 8. Argentina Cobertura DPT3 2015-2023



Fuente: WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage, 2015-2023 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2025). WUENIC Analytics.
<https://data.unicef.org/resources/immunization-coverage-estimates-data-visualization/> (accedido Abril 2025)

El valor de las vacunas combinadas involucra varias esferas: en los lactantes y niños, la vacunación es más rápida, reduce el malestar y el dolor, y tiene menos efectos locales; los padres aceptan mejor las vacunas; evita la disminución de la productividad; en los trabajadores de la salud, mejora la eficacia de la práctica de la vacunación (tiempo, cadena de frío) y aumenta la seguridad (se utilizan menos agujas y disminuyen los errores programáticos); en el ámbito de la salud pública, permite incorporar antígenos sin aumentar el número de inyecciones, mejora las coberturas y reduce el costo de las visitas. Además, debe tenerse en cuenta el valor en la innovación al utilizar fórmulas más complejas, basadas en evidencias científicas y con producción de alta calidad. Por otro lado, se reducen y podrían representar un mejor valor económico general (costos directos e indirectos de inyecciones adicionales, vacunaciones demoradas u omitidas, y menores costos de almacenamiento).

CONCLUSIONES

- Las vacunas con componentes *pertussis* celular o acelular presentan similar inmunogenicidad y eficacia clínica; las vacunas acelulares son menos reactogénicas.
- Las coberturas de vacunación para coqueluche han ido en descenso en los últimos años, y este descenso ha sido más marcado en el contexto de la pandemia de COVID-19.
- En el control de la enfermedad por *B. pertussis* es primordial intensificar la estrategia de vacunación en la gestación y en cada embarazo, como la mejor estrategia que permite evitar la enfermedad por *B. pertussis* grave en el lactante pequeño disminuyendo las muertes y la tasa de letalidad por coqueluche en los menores de 1 año de edad.

Las vacunas combinadas con componente acelular representan una excelente opción para su inclusión en los calendarios nacionales; esto facilita el cumplimiento de aspectos programáticos, el recupero de esquemas y la aceptación por parte de la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Pertussis (Whooping Cough). In: Kimberlin D, Brady M, Jakson M, Long S (eds.). Red Book. 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2024:656-667.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía rápida para el recupero de esquemas de vacunación. Argentina 2024. Consultado abril 2025: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/guia-rapida-para-el-recupero-de-esquemas-de-vacunacion-en-ninasninos-y-adolescentes-2024.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Memo Vacunación cohortes 5 y 11 años. Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/memo_vacunacion_cohortes_5_y_11_anios.pdf

- Bar-On E, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, *pertussis*, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). Cochrane Database for Systematic Reviews 2012(4):CD00553
- Castellano V, Gentile A. Recupero de esquemas atrasados: Cómo evitar oportunidades perdidas de vacunación. Rev Hosp Niños (B. Aires) 2018;60(268):8-15.
- Documento de expertos. Consorcio de Salud Global, Departamento de Salud Global, Escuela Robert Stempel de Salud Pública y Trabajo Social, Universidad Internacional de la Florida. ID# 800017319 Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica -SLIPE Espinal C, Debbag R, Gentile A, et al. Tosferina situación actual de la enfermedad y recomendaciones para el abordaje: desde la prevención al tratamiento. SLIPE 3 de mayo 2023. Disponible en <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2023/05/Publicacion-tosferina.pdf>. Consultado junio 2023.
- Gentile A, Giglio ND, Castellano V, López JG, et al. Análisis económico de las vacunas del primer año de vida con componente *pertussis* en el contexto de la iniciativa mundial de erradicación de la poliomielitis en Argentina. Rev Chil Infectol (Santiago de Chile) 2021; 38 (2). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200224>
- Gentile A, Castellano VE, Pacchiotti A, et al. Infant vaccination against *pertussis* in Argentina: Parent-reported outcomes on reactogenicity, impact on daily routine and satisfaction after pentavalent whole-cell or hexavalent acellular *pertussis* vaccines. Vaccine: X 14 (2023) 100339 <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2023.100339>.
- Gentile A, Castellano VE, Ulloa- Gutiérrez R, et al Pertussis Vaccination During Pregnancy: Regional Situation and Impact of Implementation on National Immunization Programs in Latin America. The Pediatric Infectious Disease Journal 44(2S):p S80-S84, February 2025. | DOI: 10.1097/INF.0000000000004598
- Informe especial: Enfermedades inmunoprevenibles. Coqueluche. Boletín Epidemiológico Nacional 2023; 670(SE06):72-6. Ministerio de salud. Argentina (Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-640-se-6-2023>). Consultado junio 2023.
- Issa, AN (2025) Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger-United States 2025. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report,74.
- Khaled M, et al. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. Human Vaccines Immunother 2015; 11(9):2132-41. doi: 10.1080/21645515.2015.1044180.
- Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2018; 67 (RR-2):1-44.
- Lineamientos de la vacuna contra la tos convulsa para embarazadas. DINACEI. Manuales Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2012 Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-de-la-vacuna-contra-la-tos-convulsa-para-embarazadas>. Consultado junio 2023.
- Lineamientos de Vacuna Séxtuple Acelular para prematuros. DINACEI. Manuales Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2016. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-de-vacuna-sextuple-acelular-para-prematuros>. Consultado junio 2023.
- Manual de almacenamiento de vacunas para el nivel operativo. DICEI. Octubre 2022. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-de-almacenamiento-de-vacunas-para-el-nivel-operativo>. Consultado junio 2023.
- Organización Panamericana de la Salud. Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Módulo III: Cadena de frío. Washington, D.C.: OPS, 2006. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51816>. Consultado junio 2023.
- Pangilinan, Ar Brangman, S.A Gravenstein, S SchmaderK, & Kuchel,G. A (2025) Vaccinations in older adults. Optimization, strategies and latest guidelines. Journal of the American Geriatrics Society.
- Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloira R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell *pertussis* vaccines: A systematic review. Vaccine 2018;36(40):6007-16. doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.022
- Gentile A, Castellano VE, Pacchiotti A, et al. Infant vaccination against *pertussis* in Argentina: Parent-reported outcomes on reactogenicity, impact on daily routine and satisfaction after pentavalent whole-cell or hexavalent acellular *pertussis* vaccines. Vaccine: X 14 (2023) 100339 <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2023.100339>.
- Recupero del Calendario de Vacunación. Sociedad Argentina de Pediatría. https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_recupero-de-vacunas-05-21_1620430640.pdf
- Romanin V, Acosta AM, Juárez MV, Briere E, et al. Maternal Vaccination in Argentina: Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness During Pregnancy in Preventing Pertussis in Infants. Clin Infect Dis 2020; 70(3): 380-7. doi:10.1093/cid/ciz217 Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876368/pdf/nihms-1779039.pdf> Consultado junio 2023.
- Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV (eds). Encyclopedia on Early Childhood Development [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013. pp.1-5.
- Torres Torretti JT. Papel de las Vacunas Combinadas componentes Pertussis para la recuperación de esquemas en Latinoamérica. Slipe 2022. Disponible en <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2022/04/Publicacion-papel-de-las-vacunas-combinadas.pdf>
- Torres-Martínez C, Chaparro E, Mariño A-C, Falleiros-Arlant LH, Camacho-Moreno G, Castillo ME, et al. Recommendations for modernizing infant vaccination schedules with combination vaccines in Colombia and Peru. Rev Panam Salud Pública 2023;47:e24. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.24>

- Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6207a4.htm>. Consultado junio 2023.
- Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Argentina. Disponibles <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
- Vasconcelos, A. B. S Silva, A. M. Vaz L F dos Reis L. A. E & Molina R. J (2024) Perfil epidemiológico vacinal prè e pòs pandemia pela COVID-19 na cidade de Juiz de Fora-MG Brazilian Journal of Health Review.7(5) e73079-e 73079.
- WHO Immunization Data portal. Comparison of Reported cases for Pertussis and Immunization coverage for Diphtheria Tetanus Toxoid and Pertussis (DTP) vaccination coverage (2014-2023) Disponible en <https://immunizationdata.who.int/>. Consultado abril 2025
- WHO Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions - Diphtheria, *pertussis*, tetanus vaccines, May 2014. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/DTP-vaccine-rates-information-sheet> Consultado junio de 2023.
- WHO Pertussis Vaccines: WHO position paper. August 2015.WER N.º 35, 2015, 90, 433-60.
- WHO. The Global Health Observatory. Themes. Immunization and vaccine-preventable communicable diseases. Disponible en <https://www.who.int/data/gho/data/themes/immunization>. Consultado abril 2025.
- Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No. CD001478. DOI: 10.1002/14651858.CD001478.pub6.

Capítulo 3.

ROTAVIRUS

Coordinadora: *Miriam Bruno*

Colaboradores: *Patricia I. Carrizo Herrera, Juan A. Stupka*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

Rotavirus es uno de los doce géneros que conforman la familia *Reoviridae*. Son virus no envueltos con un genoma formado por once segmentos de ARN de doble cadena, recubiertos por tres capas concéntricas de proteínas que constituyen la cápside viral. Posee capsómeros que se irradian desde la cápside interna y le dan, en la microscopía electrónica, la característica forma de rueda a la cual debe su nombre. Fue descubierto en seres humanos por Ruth Bishop en el año 1973 y posteriormente se demostró que puede infectar a una amplia variedad de animales, pero conserva especificidad de especie.

Los once segmentos del genoma codifican seis proteínas virales estructurales (VP1-VP4, VP6 y VP7) y seis no estructurales (NSP1-NSP6). Las proteínas de cápside externa VP7 y VP4 inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y se utilizan en un sistema de clasificación binaria para determinar los genotipos G (en base a la VP7, glicoproteína) y P (en base a la VP4, proteasa sensible).

Hasta la fecha se han descrito 36 genotipos G y 51 genotipos P en diferentes estudios de vigilancia en seres humanos y animales en todo el mundo. Más recientemente, el sistema binario fue reemplazado por un sistema de tipificación de genoma completo que asigna genotipos a cada gen (Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx). De este modo, para los rotavirus humanos se han descrito tres constelaciones de genotipos denominados genogrupos: Wa-like (genogrupo 1: que contiene los G tipos más comunes en humanos), DS-1-like (genogrupo 2) y AU-1-like (genogrupo 3).

Rotavirus infecta los enterocitos maduros, ubicados en la porción apical de las vellosidades del intestino delgado, en los cuales se produce una intensa replicación del virus. En la etapa aguda de la enfermedad, se excretan viriones infectivos durante aproximadamente 1 semana por materia fecal; esta excreción puede ser más prolongada en inmunocomprometidos. La dosis infectiva es de 10 a 10³ partículas virales y en el pico de la enfermedad se excretan hasta 10¹² partículas/ml de heces, lo cual facilita su diseminación.

La protección clínica está relacionada con la respuesta inmunológica local y sistémica y/o inmunidad celular. En niños, se producen anticuerpos neutralizantes dirigidos contra los epítopos de las proteínas VP7 y VP4, correspondientes al genotipo de la cepa responsable de la primoinfección (respuesta inmunitaria homotípica). Con sucesivas infecciones, se producen anticuerpos dirigidos hacia distintos genotipos (respuesta inmunitaria heterotípica). Este concepto de protección homotípica y heterotípica es relevante en el desarrollo de vacunas antirrotavirales.

El primer episodio de gastroenteritis por rotavirus es el que se presenta con mayor gravedad clínica, que disminuye en los episodios subsiguientes.

La mayoría de las infecciones sintomáticas se observan entre los 3 meses y los 2 años, con una mayor incidencia entre los 7 y 15 meses de edad. La lactancia materna, a través de la lactaderina, protege contra la infección sintomática por rotavirus.

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

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

En el mundo, hacia el año 2000, el rotavirus era la principal causa de diarrea grave y deshidratación en niños menores de 5 años, lo que derivaba en más de 500 000 muertes y más de 2 millones de hospitalizaciones.

Entre 2013 y 2017, se estima que ocurrieron anualmente entre 122 000 y 215 000 muertes infantiles debido al rotavirus, lo que representa una disminución del 59 % al 77 % desde el año 2000. Los países en desarrollo de África subsahariana y el sudeste asiático soportan la mayor carga de mortalidad.

En relación con la diversidad viral, los genotipos G1-G4, G9 y G12, junto con los genotipos P[4], P[6] y P[8], son los más prevalentes en el rotavirus humano. Si bien se han identificado más de 60 combinaciones G/P, las combinaciones más frecuentes en infecciones humanas a nivel global son G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] y G12P[8]. Estas cepas predominantes muestran cocirculación con variaciones temporales y regionales en su prevalencia; por ejemplo, en África representan casi el 63 % de las infecciones por rotavirus, mientras que en Europa superan el 90 %. En los países en desarrollo, donde el hacinamiento y la interacción de humanos y animales son más comunes, se informan con mayor frecuencia combinaciones de genotipos G/P poco comunes debido a la mayor posibilidad de transmisión entre especies y eventos de recombinación. Así, los genotipos inusuales como G1P[4], G2P[8], G9P[4], G12P[4], G8P[6], G8P[8] y G12P[6] adquieren una importancia epidemiológica mayor en áreas rurales de África, Asia y América del Sur.

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA LATINA

En la etapa prevacunal, en América Latina, rotavirus era el agente causal de aproximadamente 15 000 muertes y 75 000 internaciones anuales. En pacientes internados o en consultas ambulatorias por diarrea, la mediana de detección de rotavirus fue alrededor del 30 %.

El riesgo de mortalidad relacionada con diarrea por rotavirus fue mayor en los países con menores recursos económicos como Bolivia (1/1160 niños), Guyana (1/1296 niños) y Guatemala (1/1638 niños). Los genotipos detectados más frecuentemente fueron G1 P[8], G9 P[8] y G2 P[4]. Se identificó circulación de otros genotipos menos comunes, cepas no tipificables e infecciones mixtas. Las combinaciones poco habituales fueron diferentes en los distintos países. La detección del serotipo G9 fue variable y de aparición en los últimos años, como el genotipo G9 P[4] identificado en la década de los 90 en Brasil y registrado posteriormente en 2009-2010 en Honduras, México y Guatemala. En algunos países han surgido otros serotipos infrecuentes, posiblemente por reordenamientos genómicos con cepas de rotavirus animales.

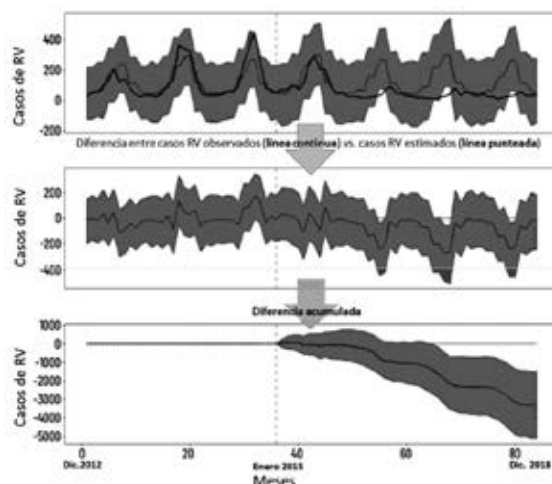
EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

Desde el año 2009, el Laboratorio Nacional de Referencia para Gastroenteritis Virales del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán) adoptó la estrategia de notificación a través del Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) con el objetivo específico de implementar la vigilancia de rotavirus en el país. Durante el período prevacunal 2012-2014, la prevalencia global de rotavirus fue de alrededor del 25-30 %. Las mayores prevalencias se observaron en las regiones del norte del país.

En un estudio reciente que evaluó el resultado de la vacunación antirrotavirus en la Argentina, se observó una disminución de las tasas de diarrea aguda en menores de 5 años de alrededor del 20 % en el período posvacunación 2015-2018. Al desagregar el dato según rango etario, el mayor impacto se constató en los menores de 1 año, con una reducción de casos del 26,3 % (17,4, 36,0) $p = 001$.

En otro estudio en el que se analizaron las variaciones estacionales de las tasas de diarrea aguda en menores de 5 y 1 año, mostró una reducción del 42 % y del 56 %, respectivamente, entre las semanas epidemiológicas 16 y 36 (pico esperado para la enfermedad por rotavirus) en el período posvacunal inmediato (2016). Esto representó un achatamiento del pico estacional de casos observados normalmente en los meses de otoño-invierno en nuestro país (**Figura 1**).

Figura 1. Impacto de la vacunación en los casos de rotavirus en menores de 2 años



El gráfico de la parte superior muestra el número de notificaciones de casos de RV observados (SIVILA - SNVS) vs. los casos estimados en un escenario sin inclusión de la vacuna antirrotavirus al PNI.

La línea continua grafica los casos de RV observados (SIVILA - SNVS) (enero 2012-diciembre 2014 sin vacunación y enero de 2015 a diciembre de 2018 con vacunación).

La línea punteada representa los casos estimados de RV sin inclusión al PNI de la vacuna antirrotavirus (enero 2012-diciembre 2018 sin vacunación).

El gráfico del medio muestra la tendencia a lo largo del período de estudio de la diferencia entre ambos escenarios (casos RV observados vs. casos RV estimados sin vacunación, enero 2012-diciembre 2018).

El gráfico en la parte inferior muestra la diferencia acumulada entre los datos previstos y observados a lo largo del tiempo.

La línea punteada vertical es la fecha de inclusión de la vacuna en el PNI (enero de 2015).

DA: diarrea aguda, **RV:** rotavirus, **PNI:** Programa Nacional de Inmunizaciones.

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

Hasta la actualidad han sido precalificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuatro vacunas contra el rotavirus. RotarixTM (RV1) y RotaTeqTM (RV5) obtuvieron la preaprobación en 2008, y Rotavac[®] y ROTASIL[®] fueron precalificadas en 2018. Existen, además, otras dos vacunas que se están utilizando a nivel nacional, Totavin-M1 en Vietnam y Lanzhou Lamb RV en China.

En la Argentina, las vacunas que fueron licenciadas y disponibles son las siguientes:

- Vacuna monovalente humana, RV1: vacuna con virus vivos humanos atenuados que contiene la cepa RIX4414. Monovalente, con especificidad G1 P1A[8], derivada de la cepa de origen 89-12, que pertenecen al genogrupo Wa.
- Vacuna pentavalente reordenamiento humano-bovina, RV5: vacuna con virus atenuado reordenamiento con virus bovino (WC3) y genes VP7 de cepas de serotipos humanos G1, G2, G3 y G4, y el VP4 de una cepa serotipo P1[8].

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

EFICACIA Y EFECTIVIDAD

La vacunación contra el rotavirus redujo la mortalidad por diarrea en todo el mundo, así como las hospitalizaciones por rotavirus y gastroenteritis por todas las causas. Hasta marzo de 2021, las vacunas contra el rotavirus se introdujeron a nivel nacional en 106 países y a nivel regional en 4 países.

Según el estudio de impacto global publicado por Burnett y cols. sobre datos de 27 países, entre los niños menores de 5 años, la mediana de reducción porcentual de las hospitalizaciones fue del 38 % en general, y del 41 %, del 30 % y del 46 % en los países con mortalidad infantil baja, media y alta, respectivamente. Las hospitalizaciones y visitas al servicio de emergencias debido a gastroenteritis por rotavirus (GERV) se redujeron en una mediana del 67 % en general y del 71 %, del 59 % y del 60 % en países con mortalidad infantil baja, media y alta, respectivamente.

El estudio de eficacia global publicado en *The Lancet Global Health* en 2019 indica que la prevalencia de rotavirus entre los niños menores de 5 años ingresados con gastroenteritis aguda en hospitales o servicios de emergencia disminuyó en casi un 40 % después de la incorporación de la vacuna contra rotavirus en los países que la incluyeron en sus programas de inmunización tras 10 años de implementación de la estrategia, mientras que no se observó tal reducción en las regiones donde no se introdujo.

Es importante destacar que ambas vacunas muestran eficacia en la prevención de diarrea por rotavirus (casos graves y de cualquier grado de gravedad), como también en la reducción de diarreas graves en forma global. En la revisión publicada en Cochrane con datos de 11 estudios con RV1 y 6 con RV5 se observó protección contra GERV grave después de 1 a 2 años de seguimiento, del 80 % al 90 % en regiones de baja mortalidad infantil, en comparación con aproximadamente el 40 % al 60 % de eficacia de más de 2 años de seguimiento en áreas con alta o muy alta mortalidad infantil. Pero, dado que la incidencia de la enfermedad grave por rotavirus es mayor en regiones con alta mortalidad infantil y podría existir subregistro de ella, es probable que el número de casos de cuadros graves y muertes evitadas por las vacunas en este contexto sean más altos que en áreas de baja mortalidad.

Los análisis de impacto según las distintas regiones, en países que han incluido vacunas contra el rotavirus en sus programas de inmunizaciones, han mostrado disminuciones en las hospitalizaciones por GERV del 43 % al 70 % en África, del 67 % al 69 % en Europa, y del 59 % al 81 % en América Latina.

La revisión sistemática y metanálisis realizado por Sun y cols., en la que se evaluaron 20 estudios clínicos aleatorizados y 38 estudios de casos y controles, reveló que RV1 redujo significativamente la GERV (RR 0,316 [IC95%: 0,224-0,345]) y el riesgo de hospitalización relacionado a GERV (OR 0,347 [IC95%: 0,279-0,432]) en los niños con el esquema completo y RV5 tuvo resultados similares para GERV (RR 0,350 [IC95%: 0,275-0,445]) y riesgo de hospitalización por RVGE (OR 0,272 [IC95%: 0,197-0,376]). También mostraron una mayor protección contra la RVGE grave. En los países de altos recursos económicos, la eficacia supera el 90 %, mientras que en los de medios (como la mayoría de los países de América Latina y el Caribe) y bajos recursos, los valores disminuyen al 80 % y al 45 %, respectivamente. Además, se encontró una correlación positiva entre la inmunogenicidad y la protección de la vacuna. En el análisis estratificado de la duración de la protección vacunal, se observó que la protección de RV1 o RV5 frente a RVGE, si bien fue menor en el segundo año de seguimiento (RV1: RR 0,494; RV5: RR 0,622), en las comparaciones con el primer año de seguimiento (RV1: RR 0,297; RV5: RR 0,344) no es clínicamente significativa.

En América Latina y el Caribe, hasta la actualidad, 19 países y territorios incluyen las vacunas contra el rotavirus en sus programas nacionales de inmunización. La mayoría utiliza la vacuna RV1. La efectividad general informada en la región contra la gastroenteritis grave por rotavirus fue del 73 % para RV5 y del 83 % para RV1. La efectividad de RV5 contra la gastroenteritis moderada por rotavirus fue del 52 % y la efectividad de RV1 contra las hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus oscila entre el 76 % y el 96 %. El mayor efecto se observó en niños menores de 12 meses. Las estimaciones de efectividad demostradas en estudios de países de América Latina y el Caribe son altas y similares a los valores de eficacia observados previamente en ensayos clínicos.

En nuestro país se han publicado estudios que estiman una reducción en el número de casos de gastroenteritis por todas las causas del 20 % al 25 % y una disminución de las hospitalizaciones relacionadas con gastroenteritis del 55 % al 60 %.

Al analizar los casos de rotavirus notificados a través del módulo del SNVS-SIVILA en el período 2015-2018, en menores de 1 y 2 años, estos mostraron una reducción del 59 % y del 54 %, respectivamente, respecto de los casos observados en el período previo a la vacunación (2012-2014).

Por otra parte, la vacuna contra el rotavirus ha demostrado ofrecer protección indirecta a los niños mayores a la edad máxima para iniciar el esquema y para los adultos jóvenes. En este punto, se ha señalado que las hospitalizaciones por rotavirus en niños de 2 a 4 años disminuyeron un 41-80 % y todas las causas de hospitalizaciones por diarrea disminuyeron un 35-41 %.

Si bien la eficacia de RV1 y RV5 es mayor cuando se administra el esquema completo recomendado para cada vacuna, algunos estudios muestran que también puede conseguirse protección adecuada después de una serie incompleta.

En la revisión publicada por Sun y cols., los estudios informaron una mayor protección de la hospitalización por GERV entre los niños vacunados con 3 dosis de RV5 en comparación con 1 dosis, pero un riesgo similar entre 2 dosis y 3 dosis. Con la vacuna de RV1, 2 dosis mostraron una asociación más fuerte en la reducción del riesgo de hospitalización por GERV que con 1 dosis (OR 0,347 frente a 0,561; $p < 0,001$).

En estudios realizados en África para evaluar la eficacia de la vacuna contra rotavirus en poblaciones que también incluyeron a los niños con infección por VIH, los resultados de este estudio de casos y controles muestran que la vacuna proporciona protección sostenida durante los primeros 2 años de vida con eficacia del 57 %, similar en los niños expuestos al VIH del 64 %.

En relación con la población de prematuros, un estudio en Canadá describió el impacto positivo de un programa de

vacunación contra el rotavirus en recién nacidos prematuros menores de 3 años. Después de la introducción del programa de vacunación, se informa una disminución de 2,6 veces (IC95% 1,3-5,2) y un máximo de 11 veces (IC95% 3,5-34,8) en el número de hospitalizaciones por rotavirus en esta población en el período estudiado.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más frecuentemente informados son los que se detallan a continuación:

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

En cuanto a la asociación con invaginación, en los estudios realizados para licenciar estas vacunas se ha informado:

- Vacuna con virus vivo atenuado humano: se detectaron 25 casos de invaginación confirmadas en 59 308 niños, de los cuales 9 fueron niños que recibieron la vacuna y 16 los que recibieron placebo.
- Vacuna pentavalente humano-bovino: se evaluaron hasta 1 año después de haber recibido la primera dosis de vacuna. Se confirmaron 27 invaginaciones en 56 310 niños, 12 en el grupo de niños vacunados y 15 en el grupo que recibió placebo.

Diferentes evaluaciones realizadas posteriormente a la comercialización de ambas vacunas permiten evaluar el riesgo vs. el beneficio de la implementación de la vacunación (*Tabla 1*).

Recientemente se publicó un estudio de vigilancia poscomercialización de la vacuna RV1, que analizó, en base a datos mundiales, los casos de invaginación intestinal registrados durante un período de 15 años (2004 al 2020), después de 639 391 442 dosis de vacuna administradas. Se registraron 862 casos confirmados de invaginación, de los cuales 634 se presentaron dentro de los 30 días posteriores a la vacuna; 557 casos requirieron internación, lo cual indica un aumento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal, principalmente dentro de los 7 días posteriores a la primera dosis y en menor medida luego de la segunda dosis. Estos resultados coincidieron con el perfil de seguridad conocido de la vacuna contra el RV.

La información en relación con el perfil de seguridad presentada por la Dirección de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación refiere que, en los primeros 4 años de la introducción al Calendario Nacional, se registraron 160 eventos adversos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización (ESAVI) en 4 648 868 de dosis

Tabla 1. Riesgo-beneficio de la invaginación intestinal en relación con el evento evitado en diarreas por rotavirus

PAÍS	EVENTO	EVENTO EVITADO	INVAGINACIÓN	RELACIÓN ERV:I
México	Internación	11 551	41	282:1
	Mortalidad	663	2	331:1
Brasil	Internación	69 572	55	1265:1
	Mortalidad	640	3	213:1
Australia	Internación	6528	14	466:1
	Mortalidad	NR	NR	NR
Estados Unidos	Internación	53 444	35-166	322-1530:1
	Mortalidad	14	0,1-0,5	28-134:1
América Latina	Internación	144 746	172	841:1
	Mortalidad	4124	10	395:1
Francia	Internación	11 132	6,86	1624:1
	Mortalidad	743	0,01	743:1

aplicadas (tasa 3,4/100 000). Solo 22 notificaciones fueron relacionadas con la vacuna, de las cuales se categorizaron 8 como graves (4 invaginaciones).

En relación con la información disponible en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), una revisión retrospectiva de niños que habían recibido vacuna pentavalente durante la internación se comparó con los que no la habían recibido y estuvieron cerca de ellos. La vacuna RV5 fue bien tolerada en el 75 % de los niños vacunados y el 25 % restante presentó síntomas gastrointestinales atribuidos a otras situaciones clínicas. Solamente el 1 % de los contactos de la UCIN tuvo manifestaciones gastrointestinales, pero no relacionadas con infección por rotavirus vacunal.

En otra revisión más reciente publicada por Sicard y cols. de la evidencia relacionada con la vacunación en las UCIN, no se informaron casos de transmisión en el entorno de la UCIN, donde la mayoría de las veces solo se aplicaron precauciones estándar. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados y resultaron más frecuentes los gastrointestinales o sistémicos, pero en general no estuvieron relacionados con la vacuna contra el rotavirus, sino con las vacunas concomitantes o enfermedades subyacentes. Otros eventos fueron observados con relación a la prematuridad extrema, edad gestacional <28 semanas, o de muy bajo peso <1000 g. En la información disponible, no se han incluido casos de enterocolitis necrotizante (ECN) relacionados con la vacuna contra el rotavirus, pero se han notificado casos de ECN asociados con la identificación de rotavirus de tipo salvaje en muestras de heces en bebés prematuros.

En un estudio multicéntrico recientemente publicado por Costantino y cols., se evaluó la seguridad de la vacuna monovalente RV1, la cual se administró a recién nacidos prematuros con edad gestacional ≥ 28 semanas desde las 6 semanas de edad, en 6 unidades intensivas neonatales de Sicilia, Italia. Se incluyeron 449 prematuros, de los cuales solo en el 0,2 % de los niños vacunados se informó fiebre $>38,5$ °C, y, por otra parte, el 0,6 % y el 1,1 % presentaron cólico abdominal y diarrea, respectivamente, dentro de los 14 días posteriores a la primera o segunda dosis. Los eventos adversos fueron autolimitados y se resolvieron dentro de 24 a 48 horas después del inicio.

VÍA, DOSIS E INTERVALOS

Recomendación

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

Dosis

- Vacuna con virus vivo atenuado humano: dos dosis por vía oral.
- Vacuna pentavalente humano-bovino: tres dosis por vía oral.

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

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

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

En la tabla 2 se puede observar la comparación de los esquemas recomendados de administración de las vacunas para rotavirus.

Si bien hay datos insuficientes de seguridad con la administración de la primera dosis de vacuna en niños mayores de 15 semanas, podrían considerarse algunas situaciones con criterio individual, analizando el riesgo-beneficio.

En un modelo matemático, se evaluaron las muertes prevenidas por la vacunación y las muertes relacionadas con invaginaciones por la vacuna rotavirus comparando un esquema restrictivo con un esquema permisivo hasta los 3 años de edad. Con el esquema tradicional, se podrían prevenir 155 800 muertes por rotavirus (83 300-217 700) y causar 253 muertes por invaginación (76-689), mientras que con el esquema sin restricción de la edad se podrían evitar 203 000 muertes por rotavirus (102 000-281 500) y causar 547 muertes (237-1160) relacionadas con invaginación por la

vacunación, con un riesgo-beneficio de 154 muertes prevenidas por cada muerte relacionada con la vacunación. Por otra parte, el esquema con una edad ampliada para la vacunación podría incrementar la vacunación a un 21-28 % de niños y podría considerarse en áreas con bajos recursos.

El documento de posición de la Organización Mundial de la Salud en el año 2013 establece la posibilidad de evaluar, en población vulnerable, la administración de la primera dosis con la de vacuna DPT, aun fuera de la edad máxima recomendada, analizando el riesgo de mortalidad por diarrea en comparación con el de invaginación.

En cuanto a la edad máxima para la administración de ambas vacunas, es la que se ha considerado como segura en los estudios clínicos que fueron analizados para la autorización de la comercialización.

INDICACIONES

La vacuna contra rotavirus fue incorporada al Calendario Nacional de Inmunizaciones como obligatoria y gratuita el 01 de enero del año 2015. La introducción de la vacuna se basó en las siguientes consideraciones:

- Prevención de la enfermedad enteral por rotavirus y sus complicaciones como una prioridad en salud pública.
- La vacuna contra rotavirus es eficaz para prevenir la enfermedad grave por rotavirus y sus complicaciones.
- Evidencia de que la estrategia de vacunación en el país constituye una medida costoefectiva.

Recomendación

Niños y niñas con al menos 6 semanas de vida pueden recibir la primera dosis hasta las 14 semanas y 6 días de vida. Completar las dosis de acuerdo con la vacuna utilizada respetando los intervalos y la edad máxima de administración de la última dosis.

Los niños prematuros (<37 semanas) pueden y deben aplicarse la vacuna contra rotavirus según edad cronológica y dosis estándar, siempre que estén estables clínicamente. En los casos en que estos niños estuvieran internados, considerando las dificultades en la vacunación de los niños prematuros y la posibilidad de no poder iniciar el esquema adecuadamente, si estuviesen en una edad cercana a la máxima para poder administrar la primera dosis de vacuna, se podría considerar la indicación y fortalecer las medidas de precaución de contacto para evitar la transmisión a los niños de alto riesgo en la unidad.

Los niños prematuros tienen mayor riesgo de complicaciones e internaciones por rotavirus. La vacuna en este grupo ha demostrado ser eficaz y segura. No se demostró mayor proporción de efectos adversos. Hay evidencia que demuestra que la vacuna es segura e inmunogénica en niños prematuros nacidos a partir de las 25-27 semanas de edad gestacional, incluidos aquellos que estén internados.

Si bien los estudios realizados en niños internados en UCIN evidencian el beneficio de administrar la vacuna para rotavirus comparado con las posibles situaciones de transmisión, es necesario continuar con la vigilancia y disponer de mayor información.

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

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Precauciones

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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad grave a cualquier componente de la vacuna. Reacciones alérgicas graves (p. ej., anafilaxia) después de una dosis previa de la vacuna.
- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Una patología rara, congénita, en quienes se detectó diarrea persistente después de la vacunación con rotavirus. Por ello se determinó contraindicar esta vacuna en niños en quienes se sospeche o confirme SCID.
- En aquellos niños con antecedentes familiares de inmunodeficiencias, se sugiere diferir la vacunación y realizar la evaluación de la inmunidad antes de la edad límite para la aplicación de la primera dosis.

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

Situaciones especiales

- Enfermedad gastrointestinal crónica (intestino corto, colostomizados, atresia o estenosis, etc.): se deben evaluar riesgos y beneficios, ya que los niños se podrían beneficiar con esta vacuna.
- Hijos de madres con infección por VIH: no es necesario postergar la vacunación hasta realizar la evaluación de la infección en el niño. Solo se recomienda reforzar las precauciones de contacto durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna. Si bien el número de niños evaluados es bajo, la información disponible evidencia que la vacuna es segura en este grupo, por lo que no es una contraindicación para su administración; incluso estos niños podrían beneficiarse con la vacuna contra rotavirus.
- Inmunocomprometidos: esta población puede presentar episodios de gastroenteritis por rotavirus de mayor gravedad o duración.
- Niños con infección por VIH: se recomienda su administración en niños asintomáticos. En niños sintomáticos, evaluar individualmente el riesgo-beneficio.
Si bien los estudios realizados en países de África, con ambas vacunas, tienen la limitación de haber evaluado un número bajo de niños con VIH, los resultados sugieren que la respuesta inmunológica es similar a la de los niños no infectados, fue bien tolerada y su administración no modificó la inmunosupresión.
- Niños con inmunodeficiencias congénitas: los niños con deficiencia selectiva de IgA tienen una excreción de virus vacunal más prolongada y la respuesta inmunitaria podría ser baja, pero es poco probable que los niños tengan diagnóstico al momento de la indicación de la vacuna.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

Recomendación

La vacuna para rotavirus puede administrarse concomitante con otras vacunas y también con cualquier hemoderivado, incluidos los que contengan anticuerpos, sin necesidad de intervalos mínimos.

No se han observado alteraciones en la respuesta inmunitaria cuando estas vacunas se aplican junto con las correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación: DTP, DTPa, Hib, IPV, HB y antineumocócica conjugada. En los estudios realizados con la vacuna de virus vivos atenuados humanos, no se observó interferencia con los títulos de anticuerpos de ninguno de los tres serotipos de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV, Sabin). Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos contra el rotavirus, la seroconversión después de haber completado el esquema es alta y la eficacia para las gastroenteritis se mantiene. Esta puede ser administrada en forma simultánea o diferida con otras vacunas del Calendario Nacional, sin presentar interferencias entre sí.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

Recomendación

Completar el esquema de vacunación con el mismo producto siempre que sea posible.

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

Varios estudios publicados recientemente demostraron que la administración de esquemas mixtos de vacuna para rotavirus es segura, con una respuesta inmunológica no inferior a los esquemas con una misma vacuna y adecuada eficacia.

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

CONCLUSIONES

- La vacunación contra el rotavirus redujo las gastroenteritis, hospitalizaciones y muertes por diarrea en todo el mundo.
- Ambas vacunas existentes contienen virus vivos atenuados, con formulación líquida para su administración por vía oral.
- Si bien es una vacuna segura tanto en niños nacidos de término como en prematuros, se debe advertir sobre los

signos de alarma de invaginación intestinal, ya que la consulta temprana se asocia a un mejor pronóstico.

- No es necesario repetir la dosis de vacuna, aunque el paciente regurgitara, escupiera o vomitara durante su administración o después de ella.
- Se deben aplicar dos dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas.
- **Consideramos fuertemente la posibilidad de flexibilizar las edades máximas de aplicación de la 1ª y 2ª dosis de vacuna de rotavirus, especialmente en poblaciones vulnerables, analizando el riesgo de mortalidad por diarrea en comparación con el riesgo de invaginación.**

BIBLIOGRAFÍA

- Agocs MM, Serhan F, Yen C, et al. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:634-7.
- Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, Weldegebriel G, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *The Lancet Glob Health* 2019;7: e893-903.
- Bines JE, Kirkwood CD. Conquering rotavirus: From discovery to global vaccine implementation. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015;51:34-9.
- Burnett E, Jonesteller C, Tate J, Yen C, Parashar U. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality from Diarrhea. *J Infect Dis* 2017;215(11):1666-72.
- Costantino C, Conforto A, Bonaccorso N, et al. Safety of Rotavirus Vaccination in Preterm Infants Admitted in Neonatal Intensive Care Units in Sicily, Italy: A Multicenter Observational Study. *Vaccines* 2023; 11: 718. <https://doi.org/10.3390/vaccines11040718>
- Degiuseppe JI, Reale EA, Stupka JA and Argentine Rotavirus Surveillance Network. Rotavirus epidemiology and surveillance before vaccine introduction in Argentina, 2012–2014. *J Med Virol* 2017; 89:423-8.
- Degiuseppe JI, Stupka JA. First assessment of all-cause acute diarrhoea and rotavirus-confirmed cases following massive vaccination in Argentina. *Epidemiol Infect* 2018;146:1948-54.
- Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res* 2014;190C:75-96.
- Donato CM, Bines JE. Rotaviruses and Rotavirus Vaccines. *Pathogens* 2021; 10:959.
- García Martí S, Augustovski F, Gibbons L, Loggia V, et al. Impact assessment of the incorporation of the rotavirus vaccine in the province of San Luis-Argentina. *Epidemiol Infect* 2019;147, e308:1-11.
- Glass RI, Tate JE, Jiang B, Parashar U. The Rotavirus Vaccine Story: From Discovery to the Eventual Control of Rotavirus Disease. *J Infect Dis* 2021;224(12 Suppl 2):S331-S342.
- Groome MJ, Page N, Cortese M, Moyes J, et al. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhea in South African children: a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1096-104.
- Groome MJ, Zell ER, Solomon F, Nzenze F, et al. Temporal Association of Rotavirus Vaccine Introduction and Reduction in All-Cause Childhood Diarrheal Hospitalizations in South Africa. *CID* 2016;62(S2):S188-95.
- Immergluck LC, Parker TC, Jain S, Laghaie E, et al. Sustained effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccines in children. *J Pediatr* 2016;172:116-20.
- Ku Leuven. Laboratory of viral metagenomics. Rotavirus Classification Working Group (RCWG). rega.kuleuven.be/cevl/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg h. 2016.
- Ledent E, Arlegui H, Buyse H, Basile P, et al. Benefit Versus Risk Assessment of Rotavirus Vaccination in France: A Simulation and Modeling Analysis. *BioDrugs* 2018;32:139-52.
- Libster R, McNeal M, Walter E, Shane A, VTEU Rotavirus Vaccine Study Work Group. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics* 2016;137(2):e20152603.
- Mandile MG, Esteban LE, Argüelles MH, Mistchenko A, et al. Surveillance of group A Rotavirus in Buenos Aires 2008-2011, long lasting circulation of G2P[4] strains possibly linked to massive monovalent vaccination in the region. *J Clin Virol* 2014;60:282-9.
- Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos técnicos - Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus al calendario nacional de inmunizaciones 2015. Dinacei. Ministerio de Salud. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0458-12.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia. 2016;296:56-7.
- Mohammed A, Immergluck L, Chan Parker T, Jain Sh, et al. Association between mixed rotavirus vaccination types of infants and rotavirus acute gastroenteritis. *Vaccine* 2015;33(42):5670-7.
- Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of Rotavirus Vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133(6):e1555-60.
- Neyro S, Stecher D, Rancaño C, Juárez MV y cols. Evaluación del perfil de seguridad de la vacuna contra rotavirus, a cuatro años de su introducción al Calendario Nacional de Vacunación de Argentina. 10.º Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas. Resumen 186.
- Palaua M J, Vescina C M, Regairaz L, Cabanillas, Stupka J, De Giuseppe J. Persistent infection with a rotavirus vaccine strain in a child suffering from Severe Combined Immunodeficiency in Argentina. *Revista Argentina de Microbiología* 2021;53: 216-9.
- Patel M, Pedreira C, De Oliveira L, Tate J, et al. Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine Against a Diverse Range of Circulating

- Strains in Nicaragua. *CID* 2016;62(S2):S127-32.
- Pringle KD, Patzi M, Tate JE, Rojas VI, et al. Sustained Effectiveness of Rotavirus Vaccine against Very Severe Rotavirus Disease through the Second Year of Life, Bolivia 2013-2014. *CID* 2016;62(S2):S115-20.
 - Rha B, Tate J, Payne D, Cortese M, et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccine en the United States–2006-2012. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:365-76.
 - Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, et al. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98(4):1197-201.
 - Roué J, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E, Poulhazan E, et al. Impact of Rotavirus Vaccine on Premature Infants. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21(10):1404.
 - 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.
 - Shioda K, de Oliveira LH, Sanwogou J, Rey-Benito G, et al. Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries. *Vaccine* 2020;38:323-9.
 - Sicard M, Bryant K, Muller ML, Quach C. Rotavirus vaccination in the neonatal intensive care units: where are we? A rapid review of recent evidence. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(1):167-91
 - Singh T, Delannois F, Haguinet F, Molo LY. Review of Over 15 Years Postmarketing Safety Surveillance Spontaneous Data for the Human Rotavirus Vaccine (Rotarix) on Intussusception. *Drug Saf* 2022;45:155-68.
 - Soares-Weiser K, Macle hose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. Mayo 2012.
 - Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, Xu HG. Association of Rotavirus Vaccines with Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA Pediatr* 2021;175(7):e210347.
 - Tate J, Parashar U. Rotavirus Vaccines in Routine Use. *Clin Infect Dis* 2014;59(9):1291–301.
 - Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(S2):S96-105.
 - Thomas S, Walker J, Fenty J, Atkins K, et al. Impact of the national rotavirus vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine* 2017;35(4):680-6.
 - Trojnar E, Sachsenroder J, Twardziok S, Reetz J, Otto PH, Johne R. Identification of an avian group A rotavirus containing a novel VP4 gene with a close relationship to those of mammalian rotaviruses. *J Gen Virol* 2013;94:136-42.
 - Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in Argentina. *Vaccine* 2015;33S:A126-A134.
 - Vesikari T, Matson D, Dennehy P, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
 - Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usoni V. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe Update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
 - WHO. Rotavirus vaccines: WHO position paper, February 2013. *WER Wkly Epidemiol Rec* 2013;88(5):49-64. <http://www.who.int/werx>

Capítulo 4.

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA: SU PREVENCIÓN

Coordinadora: *Ana Ceballos*

Colaboradores: *Santiago López Papucci, Marcela Rosales*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

La enfermedad neumocócica (EN) es una de las causas de mayor de morbimortalidad en el mundo. Después de la introducción de la vacuna anti *Haemophilus influenzae* b (Hib), el *Streptococcus Pneumoniae* (Spn) es el principal causante de infecciones focales e invasivas, en particular neumonía y meningitis bacteriana y es el segundo agente que causa neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) que requieren internación después del Virus Respiratorio Sincitial (VRS).

En 2024 la epidemiología global del neumococo revela que la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en niños menores de 5 años y adultos mayores

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 1 millón de niños sucumben a esta enfermedad cada año y más de 300 000 son menores de 5 años.

Streptococcus pneumoniae es un diplococo Gram positivo, alfa hemolítico, catalasa negativa. La cápsula polisacárida es el factor de virulencia más importante, permite eludir la acción fagocitaria en ausencia de anticuerpos específicos. Además, inhibe la activación del complemento por vía alterna. Posee una neuraminidasa, enzima que hidroliza las glucoproteínas ayudando a la diseminación y multiplicación en los tejidos infectados. El polisacárido capsular es antigénico y blanco de las vacunas específicas desarrolladas. Se identificaron 100 serotipos (ST) capsulares, cada uno de ellos definido por la especificidad de su polisacárido capsular, del que depende la inmunidad tipo específica. Se estima que los 10 ST (14, 9V, 1, 8, 23F, 4, 3, 6B, 19F, 7F) más frecuentes producen a nivel mundial más del 70 % de las infecciones invasivas; su prevalencia difiere por edad y región.

No obstante, el uso amplio de vacunas conjugadas, se observa un incremento de serotipos (ST) incluidos y no incluidos en las mismas; en particular los ST 3 y 19 A, causantes de infecciones invasivas graves.

Spn tiene la habilidad de cambiar de serotipo capsular por recombinación genética, si recibe el gen que codifica otro serotipo.

Spn integra la flora normal de la nasofaringe (NF), en particular la zona posterior, desde los primeros meses de la vida. La colonización de la mucosa nasofaríngea es el sitio primario de infección, es asintomática y juega un importante rol en el desarrollo de la enfermedad, la transmisión del germen, y un papel esencial en la selección de resistencia. La colonización con diversos serotipos es frecuente.

La mayor tasa de colonización se observa en los niños que asisten a jardines maternos y preescolares. La tasa de colonización asintomática varía con la edad, el medio ambiente y la presencia de infecciones del tracto superior respiratorio.

Un 20 a 60 % de los niños en edad escolar pueden estar colonizados. La duración del transporte varía y generalmente es más larga en niños que en adultos. Solo 5 % al 10 % de los adultos sin niños están colonizados, aunque en instalaciones militares, el 50-60 % del personal de servicio puede estar colonizado. La transmisión intrafamiliar ha sido demostrada, no solo entre hermanos, sino entre niños y adultos

La portación nasofaríngea es el factor causal de enfermedades neumocócicas invasivas, en particular neumonía adquirida en la comunidad (NAC). La diseminación hematológica causa bacteriemia y meningitis. Si la bacteriemia es elevada y persiste puede evolucionar a sepsis y shock séptico, con alta tasa de mortalidad. Infecciones focales como otitis media aguda (OMA) y sinusitis son frecuentes en la infancia. Raramente Spn se aísla en líquido articular en casos de artritis. La niñez temprana, ancianidad, inmunodeficiencia, infección por VIH y asplenia, son factores de elevado riesgo para enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

El uso rutinario de las vacunas conjugadas para Spn actualmente disponibles a nivel mundial, ha disminuido rápidamente la portación nasofaríngea y las infecciones focales e invasivas por los ST incluidos. Simultáneamente se incrementaron infecciones por ST no incluidos en las mismas, aunque no en la misma medida.

Incremento de la susceptibilidad a la ENI (Enfermedad Neumocócica Invasiva)

Edad: menores de 5 años, con alto impacto en menores de 2 años, especialmente los que concurren a Jardines Maternales y en los mayores de 65 años.

Se consideran Factores de Riesgo de adquirir la enfermedad:

- **Niños inmunocompetentes:**

Cardiopatía crónica - Enfermedad pulmonar crónica (incluido asma moderado a severo) - Diabetes mellitus - Fístula de LCR - Implante coclear - Enfermedad hepática crónica - Enfermedad renal crónica

- **Niños inmunocomprometidos:**

Infección por VIH - Insuficiencia renal crónica - síndrome nefrótico - niños en tratamiento con diálisis - Enfermedades asociadas con tratamientos inmunosupresores o radioterapia, incluyendo neoplasias malignas, leucemias, linfomas, Enfermedad de Hodgkin, trasplante de órgano sólido o médula ósea- Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas - Asplenia anatómica o funcional - Anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías

Personas entre 5 y 64 años que presenten factores de riesgo:

- **Inmunocomprometidos:**

- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas Infección por VIH
- Insuficiencia renal crónica
- Síndrome nefrótico
- Leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin
- Enfermedades neoplásicas
- Inmunodepresión farmacológica
- Trasplante de órgano sólido
- Mieloma múltiple
- Asplenia funcional o anatómica
- Anemia de células falciformes
- Trasplante de células hematopoyéticas

- **No inmunocomprometidos**

- Cardiopatía crónica
- Enfermedad pulmonar crónica
- Diabetes mellitus
- Alcoholismo
- Enfermedad hepática crónica
- Tabaquismo
- Implante coclear
- Fístula de LCR

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Globalmente, la incidencia de neumonía en niños menores de 5 años disminuyó un 30 % y la mortalidad un 51 % durante el período 2000-2015 de acuerdo con los Objetivos de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas (*United Latins Millennium Development Goals*).

En 2025 la enfermedad neumocócica sigue siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, especialmente en niños menores de 5 años y adultos mayores, el número de episodios descendió de 178 millones de casos en 2000 a 138 millones en 2015 y la mortalidad de 1.7 millones a 0.9 millones respectivamente.

Bajo la presión de las vacunas antineumocócicas actuales, la epidemiología de la enfermedad continúa evolucionando, con la aparición de los serotipos de reemplazo en la mayoría de los países. En Estados Unidos de América se observó una disminución de la ENI del 61 % en general y del 87 % cuando se consideraron los serotipos contenidos en la vacuna PCV13. En este país el reemplazo de los serotipos no es aún un problema acuciante. Esta realidad contrasta con lo observado en países de Europa, donde la incidencia de ENI causada por serotipos no vacunales se duplicó, observándose un aumento del 84 %.

El impacto en MBA (Meningitis Bacteriana Aguda) en los países que implementaron la vacunación PCV, fue de una disminución de casos del 77 %.

Las vacunas conjugadas PCV10 y PCV13 redujeron significativamente la incidencia de ENI ya que cubren del 57 al 84 % de los neumococos en los menores de 5 años

EPIDEMIOLOGÍA EN LATINOAMÉRICA

En un metaanálisis publicado en 2024 que incluyó 155 estudios realizados en Latinoamérica y el Caribe, que proveyeron datos epidemiológicos sobre serotipos, carga de enfermedad neumocócica e impacto de las vacunas conjugadas en niños menores de 5 años, mostró que 57 % a 65 % de los serotipos causantes de enfermedad invasiva estaban incluidos en la VCN 10v y 66 % a 84 % en la VCN13.

Otro estudio realizado en la región encontró que la proporción de enfermedad invasiva por serotipos vacunales disminuyó de 57.3 % a 6.5 % luego de esta intervención

EPIDEMIOLOGÍA EN ARGENTINA

Entre enero 2006 y diciembre 2019 se recibieron en el Laboratorio Nacional de Referencia, INEI-ANLIS “Dr Carlos G. Malbrán” 2908 aislamientos de SPN provenientes de sitios estériles de niños menores de 5 años, pertenecientes a 169 hospitales de 23 provincias argentinas; 1518 fueron admitidos durante el período prevacuna PCV13 (2006-2011) y 1390 luego de la introducción de la PCV13 en Argentina (2012-2019). Se observó un aumento significativo en la proporción de serotipos no presentes en la vacuna PCV13, con mayor prevalencia de los serotipos 24 y 12F y una disminución en los serotipos contenidos en la vacuna, que incluyeron los serotipos 14, 5 y 1, entre otros. Los serotipos 3 y 19A permanecieron entre los más frecuentes a pesar de estar contenidos en la PCV13.

El proyecto SIREVA II del año 2021 realizó un análisis de los serotipos prevalentes y sus perfiles de sensibilidad a los betalactámicos. Se estudiaron 159 aislamientos de SPN provenientes de infecciones invasivas, 60 de los cuales (37,7 %) correspondieron a niños menores de 5 años. Los serotipos prevalentes fueron el 3 y 8 (N= 20), 19A (15), 15B (10), 16F (7), 23B (6), 15A (5) y 24F (3). Del total de aislamientos provenientes de meningitis (N= 14), el 30 % presentó un perfil de resistencia con CIM $\geq 0,12$ mg/l. Entre los aislados recuperados de sitios no meníngeos (N=118), solo el 0,8 % fue considerado con una sensibilidad intermedia (CIM 4mg/l) y no hubo cepas con CIM ≥ 8 mg/l. No hubo aislamientos resistentes a la ceftriaxona en ninguno de los casos estudiados.

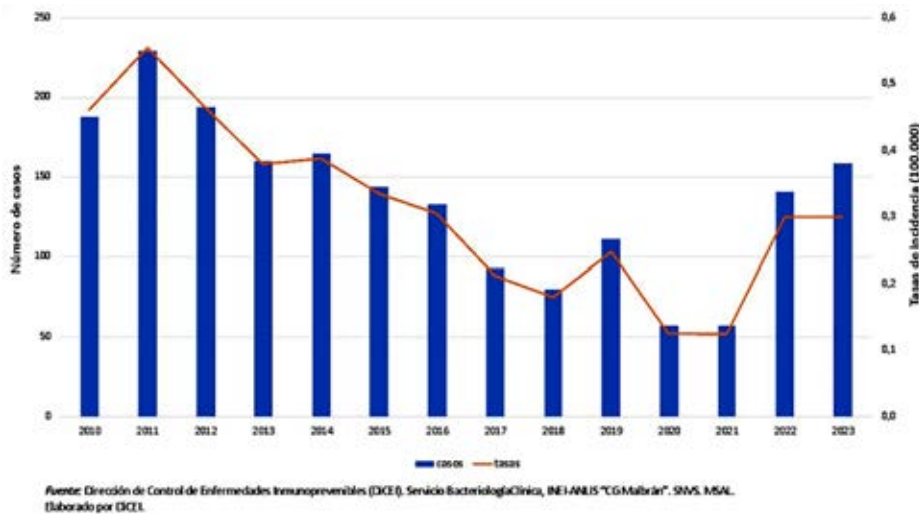
Las diferencias observadas en los serotipos prevalentes entre el estudio que abarcó el período 2006-2019 y el del año 2021 probablemente obedezcan al bajo número de cepa recolectadas en el período 2020-2021, producto de la pandemia. Es importante continuar con la vigilancia epidemiológica para conocer la situación actual de la región.

Número de casos y tasas de incidencia de meningitis neumocócica. Argentina 2010-2023

Desde el año 2012, después de la introducción de la vacuna PCV13 al Calendario Nacional de Vacunación se evidenció una tendencia decreciente de casos. La reducción del número de casos entre 2010 y 2021 está relacionada fundamentalmente con el impacto de la vacunación en el grupo etario menor de 2 años.

2010-2023: 50- 230 casos anuales en población general (0,12 y 0,55 /100.000 habitantes) con tendencia decreciente a partir de 2012 (**Figura 1**)

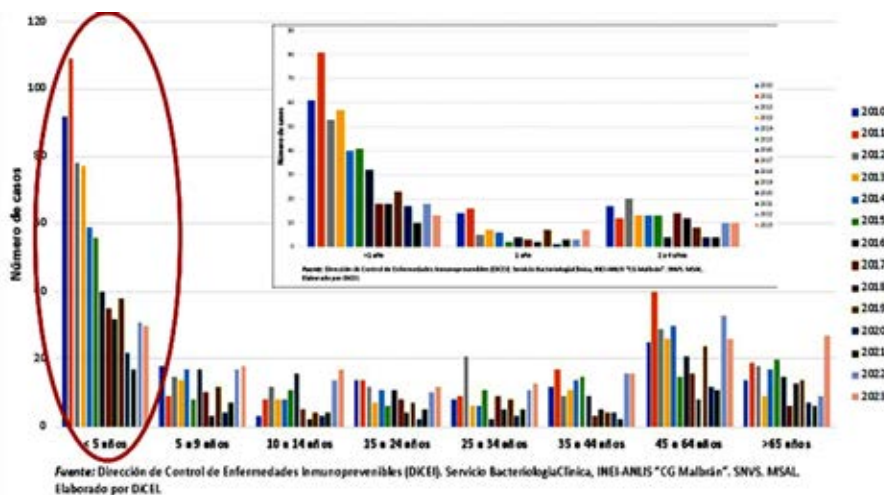
Figura 1: Número de casos de meningitis neumocócica por grupo etario. Argentina 2010-2023



La distribución de casos por grupo etario presenta un perfil acorde al descrito internacionalmente, con afectación principalmente pediátrica (menores de 5 años) seguida en frecuencia por el grupo de adultos mayores de 45 años.

El impacto de la vacunación en la reducción de la meningitis fue más notable en los menores de 5 años, fundamentalmente en los menores de 1 año (*Figura 2*).

Figura 2: Meningitis neumocócica, casos por año y grupo etario Argentina 2010-2023



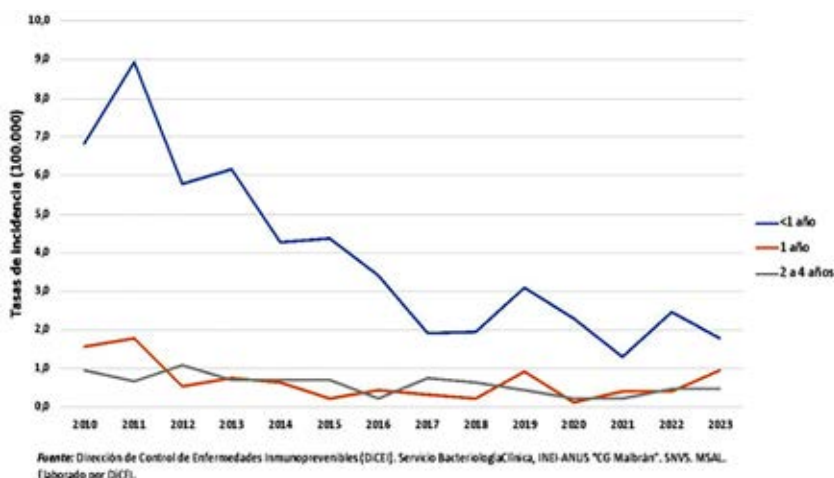
En el año 2022, el número de casos de MBA por neumococo se incrementó significativamente, más del doble, comparando con el registro de casos de 2020 y 2021 y un 19% más que en 2019, con 141 casos, 14 fallecidos y una tasa de letalidad del 9,9%. La tasa de letalidad fue la más alta de los últimos años.

Estos datos muestran el impacto de la caída de coberturas de vacunación en el aumento de incidencia de meningitis neumococo.

En la población adulta, en los mayores de 65 años se observa una tasa de incidencia menor a la que se registró en 2019, mientras que en el grupo de 45-65 años se evidencia una tasa similar (0,3/100.000) y en el grupo de 35-44 años una tasa que ya ha superado a la de 2019 (0,2/100.000) momento, son menores a las registradas en la totalidad del año 2019 en los 3 subgrupos.

La reducción en las tasas de incidencia fue mayor en los menores de 1 año, subgrupo principalmente afectado (*Figura 3*).

Figura 3: Tasas de incidencia. Meningitis neumocócica, < 5 años. Argentina 2010-2023



IMPACTO DE LA VACUNACIÓN

Las Vacunas Neumocócicas están cambiando tanto la epidemiología como la carga de la enfermedad neumocócica en el mundo. Como parte de los programas nacionales de vacunación previenen la enfermedad no solo en los niños que recibieron la vacuna sino también en los no vacunados, en los lactantes aun sin edad para vacunarse y los adultos al generar protección de rebaño.

Esto se debe a que también previenen la colonización de la nasofaringe por los serotipos vacunales evitando la transmisión del germen.

Estudios en diferentes regiones se dedicaron a documentar el impacto importante de las vacunas PCV10 Y PCV 13 en entidades invasivas y no invasivas de la infancia, por ejemplo, en bacteriemia, neumonía, empiema pleural, meningitis, otitis media y sinusitis.

Impacto mundial

Un estudio realizado en Australia, Canadá, Inglaterra y Gales, Israel y Estados Unidos demuestra la disminución de la incidencia en el grupo etario menor de 5 años del 60 al 90 %, y en el grupo ≥ 65 años después de 4 a 5 años del 60 al 80 %. Estos datos demuestran el beneficio directo e indirecto importante de la vacunación en la reducción de 1 dosis ENI, pero el aumento de serotipos no vacunales implica la necesidad de utilizar una vacuna PCV con mayor número de serotipos.

Se ha demostrado un significativo efecto de la vacunación en la disminución de OMA en niños menores de 5 años post introducción de la vacuna PCV13 o PVC10 en los programas nacionales de vacunación

Impacto de la vacunación en Latinoamérica

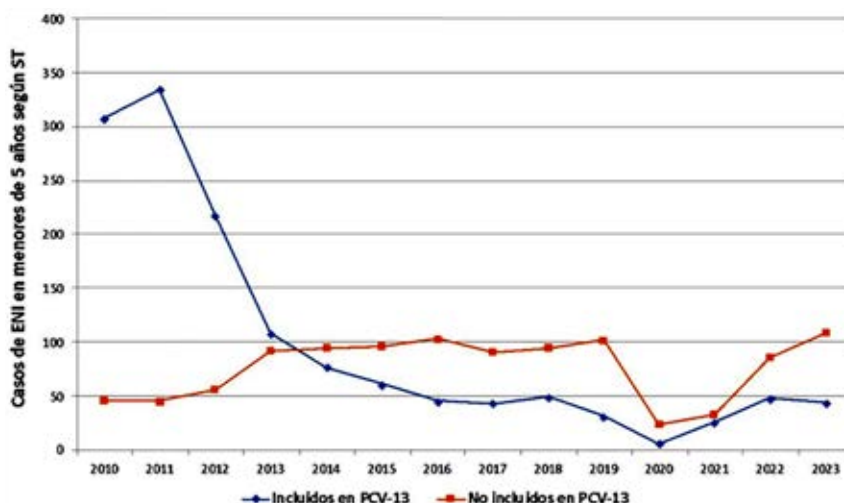
La vacuna conjugada neumocócica reduce significativamente la ENI en Latinoamérica y el Caribe.

PCV13 cubre el 57-84 % de los serotipos en niños menores de 5 años, con marcada declinación de ENI en Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, and Uruguay, y disminución de mortalidad entre 11 y 35 % post introducción de vacuna PCV en niños de 2 a 59 meses.

Impacto de la vacunación en Argentina

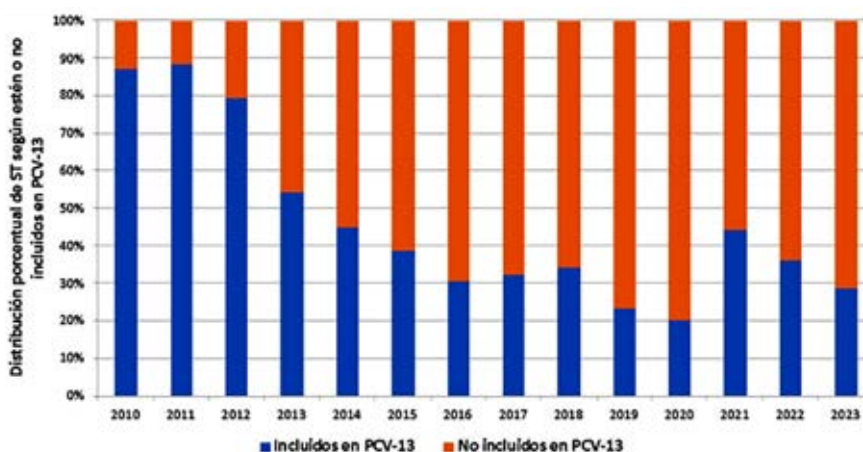
En relación a los serotipos identificados como causantes de ENI, los incluidos en la vacuna PCV-13 han presentado una significativa reducción en el grupo de menores de 5 años luego de la introducción de la vacuna al Calendario Nacional. Los serotipos vacunales presentaron una disminución del 87 % en el año 2010 al 19 % en el 2020, con un incremento al 36 % en 2022. Los ST no vacunales muestran un aumento de casos que no ha alcanzado la magnitud de la carga de enfermedad que registraban los ST vacunales previo al inicio de la vacunación y desde el año 2014 representan proporcionalmente la mayoría de los aislamientos serotipificados. (**Figura 4**)

Figura 4: Casos de ENI en menores de 5 años según serotipo



La proporción de ST vacunales se redujo de 87% en 2010 a 29% en 2023, luego de 11 años de vacunación con PCV-13. Los ST no incluidos en PCV-13 representan la mayor proporción de los aislamientos serotificados desde 2014 (Figura 5)

Figura 5: Distribución porcentual de serotipos causantes de ENI en menores de 5 años Argentina 2010-2023



Las coberturas de vacunación subóptimas en los últimos años (especialmente en la dosis de refuerzo) generan un aumento en la población pediátrica susceptible que podría haber favorecido el aumento de casos por ST vacunales.

En Rosario (Santa Fe) comparando las tasas de hospitalización en menores de 5 años entre los períodos 2008-11 y 2013-17 se observó una reducción significativa de neumonía consolidante a partir del año de vida y en empiema en todo el rango etario; la proporción de etiología neumocócica sobre el total de los casos con cultivo positivo disminuyó 60,2 % (de 77 % a 30,4 %) en neumonías bacteriémicas y 71,7 % (de 72,9 % a 20,6 %) en empiemas.

La rápida disminución de casos de ENI en todos los países que incluyeron la VNC 13v en sus programas, el hecho de que los serotipos no vacunales reemplacen a los vacunales como causa de enfermedad es motivo de preocupación y obliga a continuar con la vigilancia estrecha de la epidemiología del neumococo

VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

El polisacárido capsular (PS) purificado es la base para la generación de vacunas.

Los anticuerpos anti PS dan protección uniéndose a la cápsula, actuando como receptor para los componentes del complemento facilitando así la opsonofagocitosis.

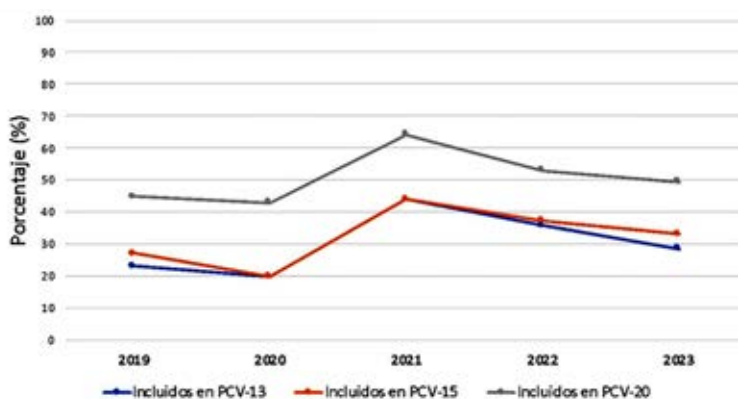
Vacunas conjugadas antineumocócicas

- Las vacunas conjugadas acoplan los polisacáridos capsulares a una proteína de transporte que hace que la generación de anticuerpos sea antígenos T-dependientes.
- Inducen memoria inmunológica y dan lugar a respuestas secundarias de anticuerpos (mucho más rápidas, con títulos mucho más elevados y con mayor avidéz y afinidad por el antígeno).
- Son inmunogénicas en menores de 2 años; generan inmunidad de mucosas (IgM e IgA salivales), disminuye la portación orofaríngea, logrando así inmunidad de rebaño, inducen respuesta de memoria inmunológica ante la reexposición al antígeno.

Vacunas conjugadas actuales

- **TRECEVALENTE (PCV 13):** vacuna conjugada con CRM197, variante no toxica de toxina diftérica que contiene los serotipos: 1-3-4-5-6 A -6B -7F-9V-14-18C-19A (vacuna incorporada a Calendario Nacional). Reemplazada actualmente en nuestro calendario por la vacuna PCV20.
- **QUINCEVALENTE (PCV 15):** vacuna conjugada con CRM197, polisacáridos bacterianos de los serotipos neumocócicos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F (2,0 microgramos de cada serotipo); - polisacárido bacteriano del serotipo neumocócico tipo 6B
- **VEINTEVALENTE (PCV 20):** vacuna conjugada con CRM197 que adiciona a VCN13v los serotipos 8, 10 A, 11 A, 12 F, 15B ,22F, 33F
- **VACUNA DE 21 SEROTIPOS (PCV21):** adiciona serotipos 15 A ,15C, 16F, 20 A, 23 A, 23B, 24 F, 31, 35B

Figura 6: Representatividad de los ST identificados en ENI dentro las vacunas conjugadas (2019-2023). Argentina 2019-2023



ESQUEMA DE VACUNACIÓN

La vacuna PCV13 (Prevenar 13) Indicación en huéspedes inmunocompetentes

Esquema 2+1: dos dosis (2- 4 meses) + 1 dosis de refuerzo. (12 meses).

Después de dos dosis la mayoría de los lactantes alcanzan buenos niveles de anticuerpos protectores. **La aplicación de la 3ra dosis (booster) es fundamental: genera alto nivel de anticuerpos con persistencia a largo plazo y disminuye la portación orofaríngea. Es fundamental que siempre se aplique a partir de los 12 meses de edad.**

El intervalo entre la 1ra y 2da dosis debe ser de 2 meses y entre 2da y 3ra dosis el intervalo mínimo debe ser de 8 semanas; si se requiere esquema acelerado de recupero de esquema pueden aplicarse las 2 primeras dosis con intervalo de ≥ 4 semanas y el refuerzo a los 2 meses de la 2da dosis.

Si no se completó el esquema, se recupera con las dosis faltantes: nunca se reinicia esquema.

Recordar:

- Los Recien Nacidos Pretermino se vacunan a la edad cronológica de 2 meses, cuando alcanzan los 1800 g de peso.
- Recien Nacidos Preterminos sin comorbilidades deben recibir las mismas dosis que los recién nacidos de término.
- Inmunocomprometidos: deben aplicarse esquema 3+1

Vacuna Conjugada de 15 ST (PCV-15): vacuna conjugada que agrega a los 13 serotipos de PREVENAR-13 los serotipos 22F y 33F.

National Advisory Committee on Immunization-Canada, (NACI) autoriza su uso en mayores de 18 años en 2021 y para niños y adolescentes desde 6 semanas de edad a 17 años en 2022. En 2023 recomienda que esta vacuna puede ser intercambiada con Prevenar 13 en menores de 18 años y que la serie puede ser completada con cualquiera de las dos vacunas (PCV13-PCV15)

Autorizada por EMA (European Medicine Agency) (2022) en ≥ 6 meses a 17 años con número de dosis dependiente de la edad y en > 18 años con 1 dosis

- PCV-15 muestra mayor protección para ST 3 y extiende su cobertura a ST22 y 33F
- Esquema de vacunación recomendado:
- 2-6 meses: 2 dosis + refuerzo a 12-15 meses
- 7 a 11 meses: 2 dosis + refuerzo a 12 -15 meses
- 12 a 23 meses: 2 dosis
- 24 a 59 meses: 1 dosis

Vacuna Conjugada de 20 ST (PCV-20): vacuna conjugada que adiciona los serotipos 8-10A-11 A-12F-15B-22F-33F

La transición a una vacuna conjugada con mayor valencia (VCN13 a VCN20) permitirá ampliar la cobertura sobre los ST circulantes identificados en nuestro país y así lograr un mayor impacto sobre la carga de enfermedad actual. Para el año 2023, la representatividad sobre los ST circulantes para VCN20 fue del 50-60 % respecto al 29 % para VCN13.

Propósitos y objetivos de la vacunación con VCN20 en el Calendario Nacional

Propósitos:

- Disminuir la incidencia, complicaciones, secuelas y mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva en niños de Argentina.
- Ampliar la cobertura de serotipos que ofrece la vacunación actual de calendario con el objetivo de generar un mayor impacto en la reducción de la carga de enfermedad en niños.

Objetivos: Lograr coberturas mayores o iguales al 95 % en la población objetivo, para todas las dosis del esquema.

Esquema de vacunación: La vacuna VCN20 reemplazará el esquema actual de VCN13 en el Calendario Nacional (2 dosis + 1 refuerzo).

- 1° dosis: 2 meses de edad
- 2° dosis: 4 meses de edad
- Refuerzo: 12 meses de edad
- 7 a 11 meses: 2 dosis + refuerzo a 12-15 meses
- 12 a 23 meses: 2 dosis
- 24 a 59 meses: 1 dosis

Los niños sanos que inicien esquemas o hayan iniciado su vacunación con VCN13 deberán completarlo con VCN13 mientras haya disponibilidad de esta vacuna. Cuando la misma no esté disponible, completarán esquema con VCN-20. Es importante remarcar que los lactantes y niños que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden completar la inmunización pasando a VCN20 en cualquier momento del cronograma. Los esquemas de vacunación del Calendario Nacional se continuarán recuperando en niños sanos hasta los 5 años de edad, como se encuentra contemplado actualmente.

Los lactantes y niños menores de 15 meses que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden completar el esquema continuando con PCV20 en cualquier momento del cronograma. Si se administró una vacuna antineumocócica conjugada previa, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de administrar PCV20 (**Figura 7**).

Figura 7: Esquemas de vacunación en menores de 5 años (inclusive) de edad con factores de riesgo para ENI (Huéspedes Especiales) según edad y antecedente de vacunación

	Antecedentes de vacunación	Esquema	Dosis totales de VCN 13 y/o VCN20
Entre 2 a 6 meses (inclusive) incluidos prematuros	Si inicio esquema con VCN13 completar con VCN20	3 +1 - 3 dosis con intervalo de 8 semanas + 1 refuerzo a los 12 meses de vida.	4 (cuatro)
Entre 7 a 11 meses (inclusive)	Si inicio esquema con VCN13 completar con VCN20	2+1 - 2 dosis (intervalo 8 semanas entre dosis) + 1 refuerzo a los 12 meses de vida.	3 (tres)
Entre 12 y 23 meses (inclusive)	Si inicio esquema con VCN13 completar con VCN20	1 + 1. 2 dosis con intervalo de 8 semanas	2 (dos)
Entre 24 a 71 meses (inclusive)	Si inicio esquema con VCN13 completar con VCN20	1 + 1. 2 dosis con intervalo de 8 semanas	2 (dos)
	Esquema completo VCN13 + VPN23	No requiere dosis adicional	2 (dos)

Los niños receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) el esquema completo es de 4 dosis:

- Tres dosis de VCN20 con un intervalo interdosis de 4 semanas, comenzando la vacunación entre los 3 y 6 meses post TCH.
- Una cuarta dosis o refuerzo de VCN20 a partir de los 6 meses de la tercera dosis o 12 meses del TCH (lo que ocurra más tarde).

Quienes hayan iniciado esquema con VCN13 deberán completar esquema con VCN20

Personas de 5 a 64 años:

A. Con inmunocompromiso (inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin, enfermedades neoplásicas, inmunodepresión farmacológica, trasplante de órgano sólido, mieloma múltiple, asplenia funcional o anatómica, anemia de células falciformes), implante coclear y fistula de LCR.

El esquema de vacunación es de 1 (una) dosis de VCN20.

B. Sin inmunocompromiso (cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, tabaquismo)

El esquema de vacunación es de 1 (una) dosis de VCN20.

C. Trasplante de células hematopoyéticas

El esquema completo es de 4 dosis:

- 3 dosis de VCN20 con un intervalo interdosis de 4 semanas, comenzando la vacunación entre los 3 y 6 meses post TCH.
- Una cuarta dosis o refuerzo de VCN20 a partir de los 6 meses de la tercera dosis o 12 meses del TCH (lo que ocurra más tarde).

Personas de 65 años y más

El esquema de vacunación es de 1 (una) dosis de VCN20

PERSONAS CON ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN PREVIA CON VCN13 O PCV 23, aplicar una dosis de VCN 20 a las 8 semanas en niños de 5-17 años y a los 12 meses a partir de los 18 años.

Vacuna conjugada de 21 serotipos; adiciona los serotipos 3-6 A- 7F-19 A- 15 A -15C -16 F-20 A-23 A-23 B-24 F-31-35B; esta indicada 1 dosis en adultos ≥ 50 años sin antecedentes previos de vacunación o en grupos de riesgo de 19 a 64 años sin antecedente de vacunación o vacunados con PCV13.

Contraindicaciones: Las vacunas antineumocócicas están contraindicadas cuando existe una reacción alérgica grave en una administración previa de la vacuna.

Coadministración: Las vacunas neumocócicas pueden administrarse simultáneamente con las vacunas de calendario

Presentación: Vacuna PCV20:

- Presentación: Jeringa prellenada

- Excipientes: fosfato de aluminio, ácido succínico, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para inyectables.

- **Conservación:** Conservar en heladera entre 2° - 8°C. **No congelar.**

- **Vía de administración:** Se debe administrar una dosis (0,5 ml) por vía intramuscular, en la región anterolateral del muslo en lactantes (no deambuladores) y el músculo deltoides en niños y adolescentes.

Reacciones adversas relacionadas a VCN20

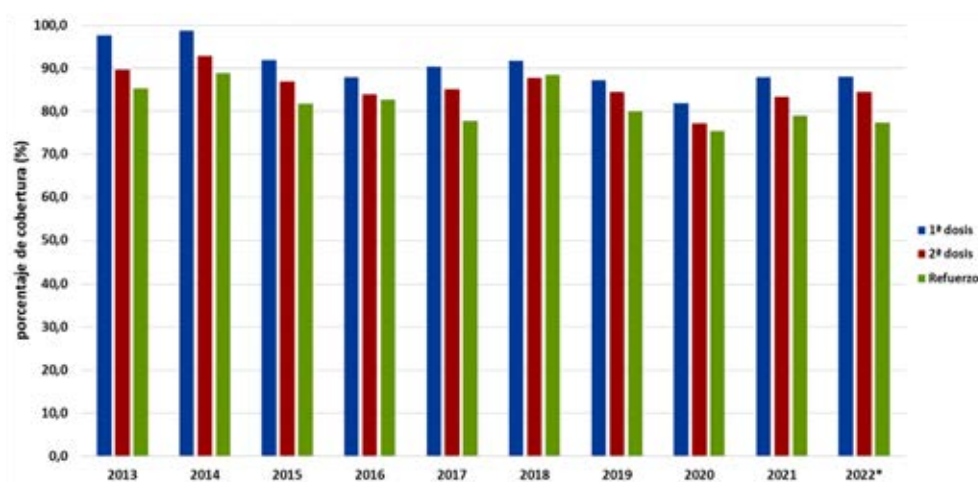
FRECUENCIA	6 SEMANAS A 5 AÑOS DE EDAD	5 A 18 AÑOS DE EDAD
Muy frecuente $\geq 1/10$	Disminución del apetito. Decaimiento. Fiebre. Tumefacción en el sitio de aplicación	Dolor de cabeza. Dolor muscular. En el lugar de la inyección:dolor, sensibilidad, enrojecimiento, hinchazón o endurecimiento. Cansancio.
Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/100$	Diarrea. Vómitos. Erupción. Fiebre. En el lugar de la inyección: enrojecimiento, sensibilidad o tumefacción mayor que 2cm a 7cm.	Dolor en las articulaciones. En el lugar de la inyección: dolor o sensibilidad que interfiere con el movimiento.
Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Convulsiones, incluidas las causadas por hipertermia. Urticaria. En el lugar de la inyección: enrojecimiento, hinchazón, dolor o sensibilidad que interfiere con el movimiento.	Urticaria. Fiebre.
Raras	Reacción alérgica en el lugar de la inyección	

Coberturas de vacunación

En el año 2020 durante la pandemia, las coberturas de vacunación contra el neumococo se vieron reducidas lo que impacto en el esquema básico de 2 dosis y en el refuerzo al igual que ocurrió con el resto de las vacunas del Calendario Nacional, profundizando el descenso que se venía observando en años previos.

En el año 2022 se evidencian valores similares de coberturas que, en 2021 para las dosis del esquema básico, pero menores para el refuerzo de los 12 meses (no alcanzan el 80 %), persistiendo todas ellas aún en valores subóptimos para poder avanzar en el desafío del control de la enfermedad (**Figura 8**).

Figura 8: Cobertura Nacional de Vacunación Neumococo -2013-2022 (datos al 07/ junio/ 2023)
Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI)- MSN



En el año 2023 de acuerdo a datos actualizados al 18 de diciembre de 2024, la cobertura de vacunación de la **1ª dosis** fue del **79,59 %**, **2da dosis** **78,69 %** y el **refuerzo a los 12 meses** del **76,44 %**. (MSN)

CONCLUSIONES

La introducción de la vacuna PCV 13 en Calendario Nacional de Inmunizaciones ha llevado a una sustancial reducción de la ENI. PCV13 ha demostrado un alto impacto en la reducción de la mayoría de los 13 serotipos contenidos en la vacuna.

La vacuna PCV20 reemplazara a PCV13 en Calendario Nacional y podrá indicarse con el resto de las vacunas del CNI.

El recupero de esquemas y el mantenimiento de una cobertura vacunal de más del 90 % es fundamental para el impacto de la vacunación en la disminución de la enfermedad neumocócica

BIBLIOGRAFÍA

- Bardach A, Ruvinsky S, Palermo M, Alconada T, Sandoval M, Brizuela M, et al. Invasive pneumococcal disease in Latin América and the Caribbean: Serotype distribution, disease burden, and impact of vaccination. A systematic review and meta-analysis- PLoS One: 2024 Jun 27;19(6): e0304978.
- Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in Latin América and the Caribbean: A systematic review and meta.analysis
- Brizuela M, Palermo MC, Alconada T, Sandoval MM, Ramirez Wierzbicki E, Cantos J, Gagetti P, Ciapponi A, Bardach A, Ruvinsky S. PLoS One. 2024 May 20;19(5): e0297767. doi: 10.1371/journal.pone.0297767. eCollection 2024.
- Pichichero M, Mally R, Kaur R, Zagursky Anderson P. Acute otitis media pneumococcal disease burden and nasopharyngeal colonization in children due to serotypes included and not included in current and new pneumococcal conjugates vaccines.
- Expert. Rev. Vaccines, 2023, Jan-Dec ;22(1)118-138. doi10.1080/14760584.2023.2162506
- Systematic Review on the impact of the pneumococcal conjugate vaccine ten valent (PCV 10) or the thirteen valent (PCV13) in all causes, radiologically confirmed and severe pneumonia hospitalization rates and pneumonia mortality in children 0-9 years old. J. Glob. Health 2023, Feb 3 ;13:050
- Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Children: Update Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) 2023
- Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C y col.The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. Acta Clin Belg 2023 Feb ;78(1):78-86
- Interim guidance on use of pneumococcal 15-valent conjugate vaccine (PNEU-C-15) in pediatric population. Summary of NACI statement on March 2023-
- ACIP: Recommendations of use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children-MMWR 2023; 72: 1072.DOI: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/133252>
- Update of the Advisory Committee on Immunization years Practice Journal of the Pediatric Infectious Disease Society 2023;12(5):257-61 Gaviria –Agudelo C, Yonts A, Kimberling D, O’Leary S and Paulsen G
- Public health level recommendations on use of pneumococcal vaccine in adults, including the use of 15-valent and 20 valent conjugate vaccine. Canada .ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci-html-february 2023

- Recommendations for public health programs on the use of pneumococcal vaccines in children, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines- Summary of NACI statement of March 2024
- Neumococo: Manual de Inmunizaciones en línea 2025-Asociación Española de Pediatría-Cap 31-<http://vacunas.aep.org/documentos-manual-cap-31>
- Vacunación contra neumococo en niños. Argentina 2024 - Acta Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN) 11 de Abril 2024
- Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años Abril 2024 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024_2342024.pdf
- Vacuna contra neumococo. Transición a la vacuna contra 20 serotipos en el Calendario Nacional de Vacunación. Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles(DICEI) del Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Enero 2025
- Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación Vacuna Neumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI)-Ministerio de Salud de la Nación- febrero 2025
- Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among US Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States-2024
- Expanded Recommendations for Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines Among Adults Aged ≥ 50 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024 - MMWR/Vol 74/N1- January 9-2025
- Guía Rápida para el Recupero de esquemas de vacunación en niñas, niños y adolescentes Argentina 2024
- Coberturas de Vacunación. Calendario Nacional de Vacunación 2023 – actualizado 18 de diciembre 2024. <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/coberturas>
- Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años Abril 2024 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024_2342024

Capítulo 5.

MENINGOCOCO

Coordinador: *Héctor Abate*

Colaboradora: *Adriana M. Efron*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

Neisseria meningitidis (Nm) o meningococo (Men) pertenece al género *Neisseria*, aislado por primera vez en 1887. Es un diplococo gramnegativo, aerobio estricto, inmóvil, de forma arriñonada, que se dispone en pares intracelulares y extracelulares (tamaño 0,6-0,8 μ). Es lábil a temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento.

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad grave (principalmente meningitis ~50 % y sepsis ~35-40 %), impredecible, de rápida evolución clínica. Se reconoce en el mundo como un importante problema de salud pública por las tasas de morbilidad y letalidad, unida a su potencial epidémico. La mayoría de los casos se presentan en forma esporádica, con mayor incidencia en invierno y primavera.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la meningitis bacteriana mata a una de cada seis personas a las que ataca y deja a una de cada cinco con discapacidades duraderas como trastornos neurológicos, retraso en el desarrollo, sorderas o amputaciones. Sin embargo, muchas de estas muertes y discapacidades se pueden prevenir con vacunas, como por ejemplo ocurrió en África, donde se redujeron drásticamente los brotes de meningitis por serogrupo A por la vacuna MenAfriVac®, Serum Institute, incorporada en 2010.

La mayor incidencia se da en menores de 5 años, especialmente en los menores de 1 año. En algunos países, les siguen en frecuencia los adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 24 años, y en otros en ~65 años.

Nm infecta solo a seres humanos y se transmite de persona a persona, desde un portador asintomático o un enfermo, a través de gotitas de la vía respiratoria o por contacto directo con secreciones respiratorias o saliva. Se requiere que el contacto sea cercano y prolongado. La portación nasofaríngea es un prerrequisito para desarrollar EMI y varía con la edad: es baja durante los primeros años de vida, aumenta en adolescentes y adultos jóvenes (tasas del 20-50 %), seguida de una disminución durante la edad adulta. En un estudio realizado en un centro de Buenos Aires, Argentina, sobre portación meningocócica orofaríngea en niños y adolescentes, previa a la incorporación de vacuna para meningococo por calendario, en el grupo etario de 1 a 9 años (n = 943) la portación de Nm resultó de un 4 % (IC95 %: 2,9-5,43) con la siguiente distribución: B 26,3 %, W 5,3 %, Y 2,6 %, Z 5,3 %, otros grupos 7,9 %. En el grupo de 10 a 17 años, la portación fue del 9,4 % (IC95%: 7,5-11,57): B 19,7 %, C 5,3 %, W 7,9 %, Y 9,2 %, Z 5,3 %, otros grupos 7,9 %.

La composición antigénica del polisacárido capsular permite la clasificación de Nm en 12 serogrupos: A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z. La mayor proporción de casos de EMI, en el mundo, son causados por los serogrupos A, B, C, W, X e Y. Los aislados de Nm se clasifican además en tipos y subtipos según las proteínas de membrana externa PorB y PorA. La estructura poblacional ha sido estudiada mediante tipificación por secuenciación de múltiples locus, MLST (*Multi-Locus Sequence Typing*) y más recientemente por secuenciación de genoma completo, WGS (*Whole Genome Sequencing*). De esta manera se define el secuenciotipo (ST) sobre la base del perfil alélico de 7 genes conservados. Los ST que comparten al menos 4 alelos con un ST fundador son agrupados en linajes denominados complejos clonales (cc). La enfermedad invasiva es producida por un número limitado de linajes hipervirulentos.

Nm puede sufrir eventos de recombinación en mosaico altamente conservados asociados al cambio de cápsula. Este fenómeno, llamado “*switching capsular*”, se ha observado entre cepas invasivas de Nm serogrupo W (NmW) pertenecientes al clon hipervirulento ST-11 (NmW:cc11) que parecen haber evolucionado de NmC:cc11. El *switching capsular* es relativamente común y se ha asociado con la aparición y persistencia de EMI. Este fenómeno también es de relevancia para la salud pública dado que la mayoría de las vacunas meningocócicas se dirigen a la cápsula. Además, se han descrito eventos de *switching capsular* dentro de organismos NmB y NmC pertenecientes a cc11.

WGS se ha convertido en una herramienta valiosa para la vigilancia mundial de EMI, dilucidando la evolución de linajes de Nm, ayudando a identificar y caracterizar patógenos emergentes y también para las investigaciones de brotes.

El complejo clonal cc11 es hiperinvasivo, se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad, y tiene propensión a causar brotes y epidemias. La enfermedad invasiva causada por NmW:cc11 ha ido aumentando a nivel mundial desde principios de los 2000. Los estudios de WGS han demostrado que existen dos linajes diferentes de NmW:cc11: 11.1 y 11.2. El linaje 11.1 se divide, a su vez, en dos sublinajes: la cepa anglofrancesa Hajj y la cepa sudamericana/británica. El primer sublinaje comprende cepas relacionadas con el brote de la peregrinación a La Meca del año 2000 (cepa Hajj 2000), representadas por la cepa que causó la epidemia en África subsahariana en 2001 (Burkina Faso/cepa norteafricana) y la cepa endémica de Sudáfrica que surgió en 2003 (cepa sudafricana); el segundo sublinaje incluye los grupos endémicos de MenW:cc11 de América del Sur que han provocado un aumento de casos de EMI en Brasil (2003), Argentina (2007), Chile (2012) y también en Inglaterra y Gales (2009).

Un nuevo linaje que surgió de la cepa sudamericana/británica, la cepa británica de 2013 provocó un brote en Japón asociado con el 23.º Jamboree Scout Mundial (gran campamento de *scouts*) y luego se extendió a Escocia y Suecia. En 2016 se detectó en Brasil una nueva variante del sublinaje sudamericano NmW:cc11, la cepa Brasil 2016. En el mismo año se identificó en Australia un clúster de aislados NmW:cc11 resistentes a la penicilina y más recientemente, otro clúster en Inglaterra que se diseminó a varios países del mundo, lo que sugiere que la resistencia a la penicilina entre los aislados NmW:cc11 puede continuar aumentando con el tiempo. En China emergió una cepa de NmC resistente a la ciprofloxacina perteneciente al cc4821 que más recientemente ha sido identificada en Canadá, Japón, Estados Unidos, Reino Unido y Francia, asociados a viajes a la Umrah en Arabia Saudita. Debido a la rápida propagación de estos complejos clonales hipervirulentos, se pone en riesgo la quimioprofilaxis con ciprofloxacina que se utiliza en muchos lugares del mundo. Por lo tanto, la vigilancia continua de la resistencia a los antibióticos entre la población meningocócica es esencial para garantizar un tratamiento antibiótico y quimioprofiláctico adecuado. WGS permite confirmar algunos de los fenotipos de resistencia mencionados más arriba e identificar mutaciones en los genes involucrados.

En conclusión, WGS es el método más rentable utilizado para caracterizar aislados de Nm con fines de vigilancia epidemiológica, evaluar cambios en la prevalencia de antígenos y estimar la posible cobertura de vacunas basadas en proteínas. Además, permite estudiar brotes, estructura poblacional, genes de resistencia y la emergencia de nuevas cepas.

Diversos estudios realizados a nivel mundial han demostrado una amplia diversidad genética entre los aislados invasivos de NmB. En Argentina, la mayoría de los aislados de NmB pertenecen a los complejos clonales cc865, seguido por cc32, cc35 y cc41/44. Hasta la fecha, cc865 solo ha sido identificado como prevalente dentro de los aislados de NmB causantes de EMI en Argentina y se desconoce el motivo; cc865 también se detectó como un cc importante junto con cc32 y cc41/44 dentro de los aislados de NmB provenientes de portación nasofaríngea en un estudio realizado en niños y adolescentes en Buenos Aires, Argentina.

A diferencia de NmB, NmW se asocia a pocos complejos clonales, principalmente al clon hipervirulento cc11. En Argentina la estructura de NmW se ha mantenido estable a lo largo de los años; como en el resto del mundo, se asoció principalmente a cc11 y, además, presentó una composición proteica homogénea.

Población con mayor riesgo de presentar EMI

La EMI puede desarrollarse entre 1 y 10-14 días después de la adquisición de la Nm. Se consideran mayores riesgos para contraerla:

- Vivir en condiciones de hacinamiento y poseer un nivel socioeconómico bajo.

- Exposición a la inhalación de humo de tabaco o biomasa.
- Haber padecido recientemente infecciones respiratorias virales o por *Mycoplasma*.
- Quienes tengan asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes o drepanocítica) presentan mayor tasa de mortalidad por sepsis fulminante posesplenectomía (40-70 %).
- El déficit persistente de componentes terminales de complemento C3, C5-C9, properdina, factor H o D tiene hasta 10 000 veces mayor riesgo de presentar EMI. Debe considerarse realizar pruebas de deficiencia del complemento en pacientes con EMI.
- Terapia con eculizumab y su derivado ravulizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea el C5, indicado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico hemolítico atípico: presenta entre 1000 y 2000 veces más riesgo de EMI. Se recomienda la indicación de la vacuna previamente al inicio del tratamiento.
- Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.
- Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinada.
- Pacientes con VIH asintomáticos o sintomáticos, sida tienen de 11 a 24 veces más riesgo de EMI y es aún mayor en aquellos que presentan bajos recuentos de CD4 y alta carga viral.
- Niños, adolescentes y adultos alojados en instituciones semicerradas.
- Personal de las fuerzas de seguridad.
- Tripulación de aviones y navíos.
- Viajeros a las regiones epidémicas o hiperendémicas.
- Hombres que tienen sexo con hombres (en inglés MSM) mostraron un riesgo aumentado para EMI fuera de los brotes, aunque la incidencia de la enfermedad sigue siendo baja. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) podría ser un factor importante para este mayor riesgo en los Estados Unidos.
- Personal de laboratorio de microbiología u otras áreas que manipulan cepas de Nm.

El 28 de septiembre de 2021, la OMS y sus asociados presentaron la primera estrategia mundial para derrotar a la meningitis hacia el año 2030. Su objetivo, mediante la vacunación, fue eliminar las epidemias de meningitis bacterianas, reducir las muertes en un 70 % y el número de casos a la mitad. Estiman que la estrategia podría salvar más de 200 000 vidas al año y reducir significativamente la discapacidad causada por la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

EPIDEMIOLOGIA EN AMÉRICA LATINA

En las distintas regiones del mundo, la epidemiología cambia constantemente con fluctuaciones importantes en la incidencia de la enfermedad y en la distribución de los serogrupos. En América Latina, la verdadera carga de EMI se subestima en la mayoría de los países y la disponibilidad de datos es limitada en muchos de ellos. Las estimaciones de incidencia de la enfermedad pueden variar entre países, por ejemplo, en México o Cuba la incidencia reportada es inferior a 0,1 casos por 100 000 habitantes; los serogrupos más frecuentes son el B y C, aunque en algunos países se han observado brotes por el serogrupo W. Para 2020, cuatro países de América Latina habían incluido una vacuna contra el meningococo en sus esquemas de vacunación de rutina: Argentina (conjugada contra los grupos A, C, W e Y), Brasil (conjugada contra el serogrupo C y conjugada contra los serogrupos A, C, W e Y), Chile (conjugada contra los serogrupos A, C, W e Y) y Cuba (contra el polisacárido B).

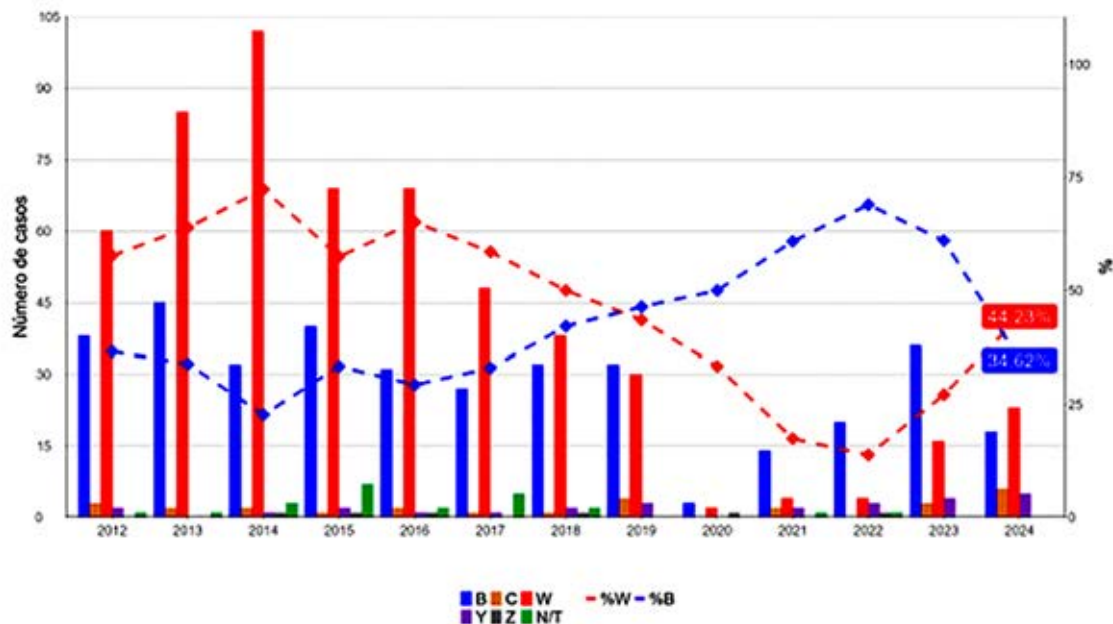
En Colombia, durante el período 2015-2021 la incidencia de EMI en la población general fue 0,04 a 0,18 por 100 000 habitantes; fue mayor en los lactantes <1 año (0,52-1,47/100 000). A partir del 2015 los serogrupos responsables fueron C, B e Y. El 20 % de los casos resultaron fatales.

En 2024, la epidemiología de la EMI en Brasil se caracteriza por ser un problema de salud pública importante, con el serotipo C como el más frecuente, seguido por el B, W e Y. Entre enero y agosto de 2022, hubo un aumento del 55,5 % en los casos EMI en comparación con el mismo período de 2021, con 28 casos y 7 muertes reportadas. El total de casos de meningitis hasta ese momento en 2022 fue de 977, superando los 959 de todo 2021. En 2022, la cobertura de la vacuna meningocócica C para menores de un año se redujo al 36,4 %.

En Chile, entre las semanas epidemiológicas 1 y 34 del 2024, se confirmaron 45 cultivos positivos para Nm correspondientes a los serogrupos W (n = 23), B (n = 14), C (n = 5) e Y (n = 3). Durante el mismo período del año 2023, se confirmaron 23 cultivos positivos para Nm correspondientes al serogrupo B (n = 14), W (n = 7), C (n = 1) e Y (n = 1). Los años 2023 y 2024 destacan el aumento de la contribución porcentual del serotipo W y disminución del serotipo B. Se observó que la tasa más elevada se registró en el grupo de menores de 1 año: 2,97 casos por 100 000 habitantes el año 2024. El 100 % de los cultivos fueron sensibles para ceftriaxona, rifampicina, cloranfenicol, ciprofloxacina y azitromicina.

Respecto a penicilina, 43 cultivos presentaron resistencia intermedia y 2 cultivos resultaron sensibles a este antimicrobiano (Figura 1).

Figura 1. Número de casos confirmados de *Neisseria meningitidis* a través de cultivo y PCR-RT, según serogrupo y porcentaje de serogrupos B y W. Chile 2012-2024*



*Hasta SE N°34 del año 2024.

W: serogrupo W, B: serogrupo B, C: serogrupo, Y: serogrupo Y, Z: serogrupo Z.

N/T: No agrupable.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

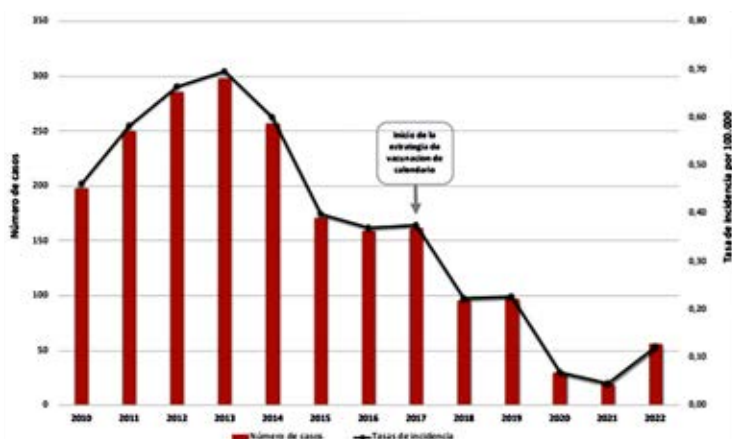
EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

En la Argentina, la EMI se considera una enfermedad endemoepidémica, englobada dentro del régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria, según la Ley Nacional 15465. Antes de 2015, se notificaban entre 150 y 300 casos anuales de EMI, con tasas de incidencia global entre 0,4 y 0,7 por 100 000 habitantes. A partir de 2015, comenzó a registrarse una tendencia decreciente en número de casos y tasas de incidencia, que se profundizó en 2018 y 2019 en forma independiente del inicio de la estrategia de vacunación (año 2017) y de las coberturas de vacunación subóptimas que se alcanzaron fundamentalmente dentro de los tres primeros años de la estrategia.

En los años 2020 y 2021, el impacto en la reducción de notificación de casos ha sido aún más importante y probablemente multifactorial en contexto de la pandemia por COVID-19. En el año 2021, se notificaron únicamente 20 casos de EMI en todo el territorio nacional, con una tasa de incidencia inferior a 1/100 000 en lactantes (población más frecuentemente afectada), registrando la cifra más baja de casos del país de las últimas décadas y aún más baja que en 2020. En la semana 52 del año 2022 se notificaron 56 casos, con una incidencia aproximada de 0,12/100 000. La mayor incidencia se presentó en niños menores de 5 años y especialmente en el grupo de menores de 1 año. No se observó un aumento de la incidencia en la población de adolescentes ni en mayores de 65 años.

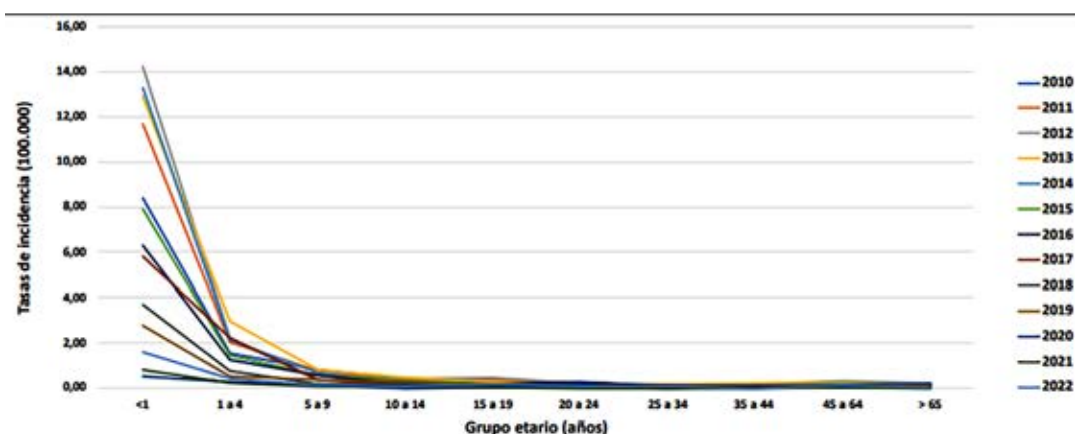
El número de casos en lactantes también presentó una tendencia decreciente desde 2015, generando un descenso en la tasa de incidencia de 14,2/100 000 en el año 2012 (108 casos) a una tasa de 1,6/100 000 hacia el año 2022 (12 lactantes). Entre el 20 % y el 30 % de los casos de EMI en la Argentina ocurren en el grupo de lactantes; esta proporción no se modificó, en forma significativa, desde la introducción de la vacuna tetravalente conjugada al calendario de inmunizaciones (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Número de casos y tasas de incidencia de enfermedad meningocócica invasiva. Argentina 2010-2022



Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles en base a datos extraídos del SNVS 2.0 e información aportada por el Laboratorio Nacional de Referencia-Servicio de Bacteriología Clínica INEI-ANLIS "Dr. C. G. Malbrán".

Figura 3. Tasas de incidencia de enfermedad meningocócica invasiva por grupo de edad/100000 habitantes. Argentina 2010-2022

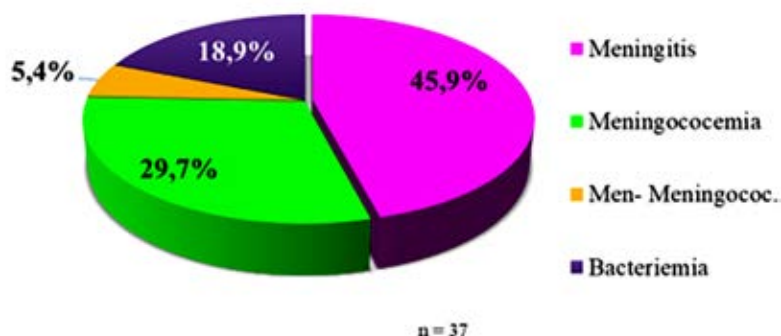


Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles en base a datos extraídos del SNVS 2.0 e información aportada por el Laboratorio Nacional de Referencia-Servicio de Bacteriología Clínica INEI-ANLIS "Dr. C. G. Malbrán".

En la última década, la tasa de letalidad promedio fue del 9,2 %, lo que representa una de las tasas más altas en lo que respecta a enfermedades inmunoprevenibles. En 2022 se notificaron 8 defunciones por EMI con una letalidad del 14,3 %, similar a años previos.

Durante el año 2023, se recibieron en el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) 34 aislados de Nm y 3 muestras de pacientes con sospecha de EMI y cultivo negativo, en las cuales se detectó Nm por PCR en tiempo real. La distribución de manifestaciones clínicas mostró predominio de meningitis. No se presentaron casos de artritis y neumonía como en años anteriores. El 81,1 % de los casos provinieron de la zona centro del país; el 10,8 %, de la zona noreste; el 5,4 %, de la zona sur; y el 2,7 % de Cuyo. No se confirmaron casos de la región noroeste (**Figura 4**).

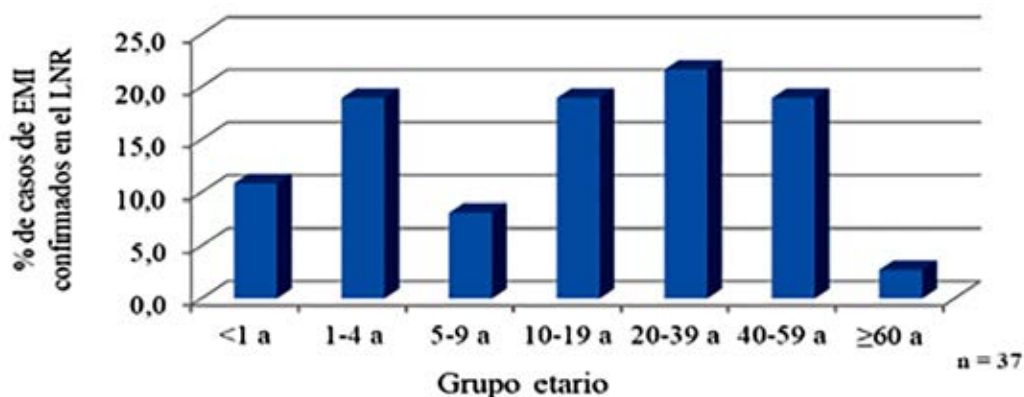
Figura 4. Distribución de casos de enfermedad meningocócica invasiva confirmados en el Laboratorio Nacional de Referencia por manifestaciones clínicas. Argentina 2023



Fuente: LNR de *Neisseria meningitidis*, Servicio Bacteriología Clínica, Dpto. Bacteriología INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán.

Si bien los datos a nivel nacional muestran que la incidencia más alta de la enfermedad ocurre en el grupo de menores de 1 año, se observó una distribución atípica de los casos confirmados en el LNR respecto al grupo etario. El grupo de menores de 1 año representó solo el 10 % de los casos, mientras que se observaron proporciones mayores en el grupo de 1-4 años (al igual que en los años 2017, 2018 y 2021) y en los grupos comprendidos entre 10 y 59 años. Meningitis predominó en los menores de 40 años y las manifestaciones extrameningeas en los mayores de 40 años (*Figura 5*).

Figura 5. Distribución de casos confirmados de enfermedad meningocócica invasiva en el Laboratorio Nacional de Referencia por grupo etario. Argentina 2023

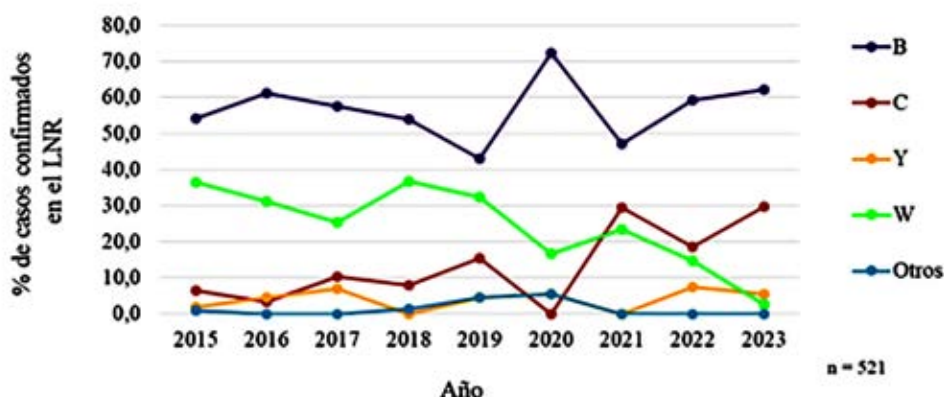


Fuente: LNR de *Neisseria meningitidis*, Servicio Bacteriología Clínica, Dpto. Bacteriología INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán.

La evolución de grupos capsulares a lo largo de los años mostró un aumento de NmC a partir del año 2020. Si bien el grupo NmW mostró una tendencia decreciente desde 2015, se observó una disminución marcada a partir de 2021; en 2023 representó solo el 2,7 % (1/37) de los casos confirmados en el LNR (*Figura 6*).

Número de casos confirmados en el LNR por año: 2015 = 107; 2016 = 90; 2017 = 87; 2018 = 76; 2019 = 65; 2020 = 18; 2021 = 17; 2022 = 27; 2023 = 37.

Figura 6. Evolución de la frecuencia relativa de grupos capsulares de *Neisseria meningitidis*. Argentina 2015-2023



Fuente: LNR de *Neisseria meningitidis*, Servicio Bacteriología Clínica, Dpto. Bacteriología INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

La respuesta poco satisfactoria obtenida con las clásicas vacunas de polisacárido tetravalentes (década de los 80) condujo al desarrollo de vacunas más eficaces, siguiendo la estrategia de conjugación (unión covalente) a una proteína transportadora para los serogrupos A, C, Y, W: mutante no tóxica de toxina diftérica-CRM197, toxoide tetánico-TT y toxoide diftérico-TD. La conjugación cambia la naturaleza de la respuesta inmunitaria al antígeno, transformándolo de célula T-independiente a célula T-dependiente. De esta manera, se logra una respuesta primaria importante en menores de 2 años, induciendo memoria inmunológica a la reexposición del antígeno (respuesta amnésica) y disminuyendo la portación nasofaríngea, en los vacunados, al tiempo que reduce la transmisión y logra inmunidad de grupo o rebaño.

En Estados Unidos, actualmente hay tres tipos de vacunas para Nm disponibles:

- Vacuna conjugada MenACWY
- Vacuna para serogrupo B o MenB
- Vacuna pentavalente o MenABCWY

En Argentina, actualmente están disponibles las siguientes vacunas de polisacáridos conjugadas tetravalentes MenACWY autorizadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Tabla 1):

Tabla 1. Características de las vacunas antimeningocócicas polisacáridas conjugadas tetravalentes

	MenACWY_CRM197	MenACWY-TT	MenACWY-TT *
Aprobación ANMAT	2013	2019	2021
Edad	A partir de los 2 meses	A partir de las 6 semanas	A partir de los 12 meses
Presentación	Polvo liofilizado + solución para reconstituir	Jeringa con diluyente + ampolla con polvo liofilizado	Solución inyectable
Composición Proteína de conjugación	A: 10 µg; CWY: 5 µg CRM197	A, C, W e Y: 5 µg de c/U TT	A, C, W e Y: 10 µg de c/u TT
Esquema	2-6 meses: 2 + 1 7 a 23 meses: 2 dosis ≥ 2 años: 1 dosis	≥6 semanas: 2 + 1 ≥6 meses: 1 + 1 ≥12 meses: 1 dosis	≥12 meses: 1 dosis

ANMAT: Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica; CRM197: mutante no tóxica de toxina diftérica; TT: toxoide tetánico.

*Difiere de MenACWY-TD por la proteína transportadora, porque tiene una mejor formulación, mayor vida útil (en inglés shelf life) y optimización en la producción.

Fuente: Adaptado de Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. Arch Argent Pediatr 2019.

El polisacárido de MenB es poco inmunogénico y autoantigénico, por lo que no se puede conjugar. Tiene una estructura antigénica (ácido acetilneuramínico a-2-8-N) similar a la de los tejidos neuronales embrionarios, por lo que se incrementa el riesgo de reacciones autoinmunes. Por lo tanto, se han buscado proteínas de vesículas de la membrana externa (OMV por su sigla en inglés) y subunidades proteicas o proteínas recombinantes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características de las vacunas MenB recombinantes

	4CMenB	MenB-fHbp
Aprobación	ANMAT 2015	ANMAT 2019
Edad	A partir de los 2 meses	≥10 años
Presentación	Jeringa prellenada	Solución líquida inyectable (monodosis)
Composición	Prot. recombinante de fusión NHBA 2 de Nm B: 50 µgr Prot. recombinante NadA 3.8 de Nm B: 50 µg Prot. recombinante de fusión fHbp variante 1 de Nm B: 50 µg Vesículas de la membrana externa (OMV) de Nm B, cepa NZ98/254 (PorA P1.4): 25 µg	fHbp de la subfamilia A de Nm serogrupo B: 60 µg fHbp de la subfamilia B de Nm del serogrupo B: 60 µg

fHbp: proteína de fijación del factor H; NHBA: antígeno de unión a la heparina; NadA: adhesina A de la *Nm*.

Fuente: Adaptado de Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. Arch Argent Pediatr 2019

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

La ANMAT, en octubre de 2013, aprobó la indicación a partir de los 2 meses de edad. El 25 junio de 2016, por resolución 6445, la ANMAT aprobó esquema de 2 o 3 dosis para la serie primaria de 2 a <7 meses de edad.

Se presenta como polvo liofilizado y solución transparente inyectable, el vial que contiene el componente A como vacuna liofilizada y el otro vial que contiene los otros componentes (C, Y, W135) en solución. No diluir la vacuna con un diluyente distinto al proporcionado por el laboratorio productor. Luego de su reconstitución, se debe usar inmediatamente. No obstante, se ha demostrado estabilidad química y física tras la reconstitución, durante 8 horas, por debajo de los 25 °C.

Composición de cada dosis de 0,5 ml:

Oligosacárido serogrupo A: 10 µg

- Oligosacárido serogrupo C-W-Y: 5 µg c/u
- Excipiente: 12,5 mg sacarosa, 4,5 cloruro de sodio, 5 mM fosfato de potasio dihidrogenado, 10 mM de amortiguador fosfato de sodio.
- Libre de timerosal

Esquema recomendado por el laboratorio productor

- 2 a 6 meses: 2 o 3 dosis (intervalo mínimo 2 meses) y refuerzo entre los 12 y 16 meses.
- 7 a 23 meses: 1 dosis y la 2.ª dosis entre 12 y 24 meses (al menos 2 meses después de la primera dosis).
- 2 años, adolescentes y adultos: 1 dosis. Con alto riesgo: 2 dosis (intervalo 2 meses).

Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico. MenACWY-TT

Aprobada por la ANMAT en marzo 2019 a partir de las 6 semanas de edad.

Presentación frasco ampolla con polvo liofilizado y jeringa prellenada con disolvente para solución inyectable. La inmunización debe realizarse únicamente mediante una inyección intramuscular.

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

- Polisacáridos de *Neisseria meningitidis* del grupo A (5 µg), C (5 µg), W-135 (5 µg) e Y (5 µg).

- Toxoide tetánico como proteína transportadora.
- Excipientes: sacarosa, trometamol, cloruro de sodio (disolvente) y agua para soluciones inyectables (disolvente).

Esquema de vacunación recomendado:

Edad	Esquema primario	Refuerzo
≥6 semanas a ≤ 6 meses	2 dosis separadas por 2 meses	≥ 12 meses de vida
≥6 meses a 12 meses	1 dosis	≥ 12 meses de vida
≥12 meses, adolescentes y adultos	1 sola dosis	
Niños ≥12 meses, adolescentes y adultos previamente vacunados	Puede aplicarse como refuerzo en individuos previamente vacunados con una vacuna meningocócica conjugada.	

Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico. MenACWY-TT

Aprobada por la ANMAT el 4 de mayo del 2021 (Disposición DI-2021-3152-APN-ANMAT#MS) a partir de los 12 meses. Difiere de MenACWY-TD por la proteína transportadora, tiene una mejor formulación, una mayor duración (*shelf life*) y optimización en la producción.

Se presenta como solución inyectable para uso intramuscular que no requiere reconstitución.

Una dosis (0,5 ml) contiene:

- Polisacárido del grupo A de Nm 10 µg
- Polisacárido del grupo C de Nm 10 µg
- Polisacárido del grupo Y de Nm 10 µg
- Polisacárido del grupo W de Nm 10 µg
- Conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico 55 µg

Esquema recomendado por el laboratorio productor:

- Vacunación primaria

Individuos de 12 meses de edad y mayores: 1 dosis única (0,5 ml).

- Vacuna de refuerzo

Se puede utilizar una dosis única de 0,5 ml para estimular a los sujetos que han recibido previamente una vacuna meningocócica que contiene los mismos serogrupos. No hay datos disponibles que indiquen la necesidad o el momento de una dosis de refuerzo.

4CMenB, Bexsero®

En 2015, fue aprobada por la ANMAT a partir de 2 meses de vida para la prevención de la EMI causada por el serogrupo B. El 20 de enero de 2017, por disposición 0790, la ANMAT autorizó a modificar el prospecto e información para el paciente presentado para vacuna meningocócica multicomponente del serogrupo B, recombinante, absorbida, suspensión inyectable, autorizada por certificado N° 5792 y luego, con fecha 13 de febrero de 2019 autorizó una nueva modificación del prospecto e información para el paciente.

El desarrollo clínico de esta vacuna se basa en la vacunología que parte de la secuencia genómica del microorganismo, llegando al aislamiento de los componentes más inmunogénicos del meningococo para consolidar los cuatro componentes finales. Es una vacuna con tres proteínas recombinantes de Nm: antígeno de unión a la heparina (NHBA por sus siglas en inglés); adhesina A de Nm (NadA); proteína de fijación del factor H (fHbp), producidas en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante, y vesículas de la membrana externa (OMV) de NmB cepa del brote de Nueva Zelanda NZ98/254 (antígeno PorA P1.4).

La suspensión de 0,5 ml, en jeringa prellenada, incluye 4 componentes, adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg) como adyuvante:

1. Proteína recombinante de fusión NHBA 2 (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina) de NmB: 50 µgr
2. Proteína recombinante NadA 3.8 (adhesina A de *Neisseria*) de NmB: 50 µgr
3. Proteína recombinante de fusión fHbp variante 1 (proteína de unión al factor H) de NmB: 50 µgr
4. Vesículas de la membrana externa (OMV) de NmB, cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µgr

Diversos ensayos demostraron que esta vacuna proteica NmB recombinante tiene un potencial de brindar protección cruzada para otros serogrupos no B, incluido el serogrupo W. El estudio de Reino Unido, publicado por Ladhani et al., es la primera evidencia de impacto en el mundo real de 4CMenB en NmW. En líneas generales, hubo una reducción del 69 % en NmW.

Biolchi A, Efron A, Pizza M y col. presentaron en el XXII Congreso Argentino de Infectología de SADI 2022 el trabajo "Actividad bactericida del suero en cepas de NmW aisladas en Argentina mediante sueros de lactantes y adolescentes inmunizados con 4C-MenB", cuyos resultados mostraron la evidencia de que la vacunación con esta vacuna podría brindar protección contra cepas de NmW aisladas de EMI de Argentina.

Esquema de vacunación

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

Esquema de vacunación recomendado:

Edad en la 1ª dosis		Esquema primario		Dosis de Refuerzo
		Nº dosis	Intervalo min	
2-5 meses	2 meses	3	≥ 1 mes	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 6 meses desde ultima dosis*
	3-5 meses	2	≥ 2 meses	
6- 11 meses		2	≥ 2 meses	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 2 meses desde ultima dosis*
12 a 23 meses		2	≥ 2 meses	Si. Una dosis, con intervalo min 12 meses desde ultima dosis*
Mayor a 2 años		2	≥ 1 meses	Necesidad no establecida

* Necesidad y oportunidad de nuevos refuerzos no establecida

Fuente: Prospecto Vacuna Bexsero (Vacuna Meningocócica Multicomponente del Grupo B (Recombinante, Adsorbida): GDS016 Fecha de última actualización: 19/07/24. Disp. N° DI-2024-6558-APN-ANMAT#MS.

No hay datos suficientes disponibles sobre la seguridad y efectividad del uso de manera intercambiable y con otras vacunas para completar las series de vacunación. Por eso, se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de 4CMenB completen el curso de vacunación con la misma vacuna.

MenB-fHbp

Fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) en 2014 para su uso en adolescentes y adultos jóvenes de 10 a 25 años, en un programa de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) o 2 dosis (0-6 meses) dependiendo del riesgo de exposición y la susceptibilidad del paciente a la EMI del serogrupo B. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) la aprobó en 2017 a partir de 10 años en adelante, en un esquema de dos dosis (0-6 meses) o en un programa de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses). Debe considerarse una dosis de refuerzo después de cualquier régimen de dosificación, para individuos en riesgo persistente de EMI. La ANMAT la aprobó en 2019, aunque aún no se encuentra disponible en la Argentina, para su indicación a partir de ~10 años.

La vacuna incluye la lipoproteína 2086 de superficie, que es una proteína de unión al factor H (fHbp) obtenida por técnica recombinante. Existen dos subfamilias de LP2086 genética e inmunitariamente diferentes: A y B. La vacuna

contiene una mezcla bivalente de ambas, en solución líquida. Está elaborada en células de *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante y adsorbida en fosfato de aluminio (0,25 mg por dosis).

La aplicación debe hacerse únicamente por vía intramuscular. El sitio de administración de preferencia es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

No hay datos de coadministración de MenB-fHbp con otras vacunas frente al MenB para completar esquema.

- Dos dosis: (0,5 ml cada una) administradas con intervalo de 6 meses.
- Tres dosis (0,5 ml cada una) 2 dosis administradas con 1 mes de diferencia como mínimo, seguida de una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Nueva vacuna pentavalente A, B, C, Y, W

La FDA la aprobó para Estados Unidos en el 2023, para personas entre 10 y 25 años. No está disponible en Argentina. Es la primera vacuna pentavalente que brinda cobertura contra los serogrupos más comunes que causan EMI en el mundo. Combina los componentes de dos vacunas meningocócicas: MenB-fHbp, y MenACWY-TT.

La decisión de la FDA se basa en datos de los ensayos de fase 2 y 3, que demostraron que tiene una inmunogenicidad sólida, no inferior a las dos vacunas por separado para todos los serogrupos y fue bien tolerado con un perfil de seguridad favorable.

Es una suspensión que se administra en una serie de dos dosis por vía intramuscular de 0,5 ml, una vez reconstituida, con un intervalo de 6 meses. Se suministra como un componente MenACWY liofilizado estéril que se reconstituirá con el componente estéril MenB. Aproximadamente la dosis contiene serogrupo A, C, W, Y: 5 mcg c/u; 20 mcg total, conjugada con TT 44 mcg; 2 variantes de proteína de unión al factor H lipídado recombinante de NmB (60 mcg cada una; total de 120 mcg de proteína), L-histidina (0,78 mg), trometamol (0,097 mg), sacarosa (28 mg), fosfato de aluminio (0,25 mg de aluminio), cloruro de sodio (4,65 mg) y PS80 80 (0,018 mg) a pH 6,0.

Las ventajas que posee que amplía la cobertura de los serogrupos más frecuentes de EMI y disminuye la cantidad de pinchazos.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar todas estas vacunas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar. No debe utilizarse el producto si se expuso a congelación. No utilizarla luego de la fecha de vencimiento.

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

INMUNOGENICIDAD

Todas las vacunas polisacáridas conjugadas para Nm mostraron ser inmunogénicas en lactantes, niños, adolescentes y adultos, así como adecuados perfiles de tolerabilidad y reactogenicidad. Los marcadores serológicos de inmunidad se utilizan para deducir la eficacia de las vacunas. La correlación de protección aceptada es la presencia de títulos de actividad bactericida del suero (SBA por sus siglas en inglés) ~4 usando complemento humano (hSBA) o títulos ~8 utilizando complemento de conejo (rSBA por sus siglas en inglés).

Niños vacunados con 3 dosis (2, 4 y 6 meses de edad) de MenACWY-CRM197 alcanzaron títulos de hSBA 1:8 del 76-89 % para el serogrupo A y del 94 % para los serogrupos C, Y, W, un mes después de la tercera dosis. Luego del refuerzo a los 12-17 meses de edad, la proporción de los niños con títulos hSBA 1:8 fueron el 89-96 % para el serogrupo A y el 95 % para los serogrupos C, Y, W.

En los niños que recibieron un esquema de 2 dosis (7-9 meses) y a los 12 meses o a los 12 meses y 15 meses, la proporción de los títulos hSBA 1:8 fueron del 88-97 % para los serogrupos C, Y, W. Entre los niños que recibieron una sola dosis entre los 2 y 10 años, la proporción de títulos hSBA 1:8 fue del 72-89 % para el serogrupo A, el 68-94 % para el serogrupo C, el 90-96 % para el serogrupo W y el 65-91 % para el serogrupo Y.

En adolescentes y adultos (11 a 55 años) con una sola dosis, los títulos hSBA 1:8 fueron alcanzados por el 66-72 % de los sujetos para el serogrupo A, el 79-98 % para el serogrupo C, el 84-99 % para el serogrupo W y el 79-96 % para el serogrupo Y.

MenACWY_CRM197 se administró a los 2, 4 y 6 meses concomitantemente con vacunas de rutina para lactantes que incluyeron la vacuna PCV13. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante, con excepción del serotipo 6B y 19A de la vacuna PCV13 en diversos estudios. No se observó interferencia

inmunológica después de la dosis 4, con ninguno de los serotipos. En un estudio de coadministración de MenACWY-CRM197 y 4C MenB, no se observó interferencia en la respuesta inmune de los serogrupos.

Los lactantes de 6 a 12 semanas de edad que recibieron MenACWY-TT en un esquema primario de 2 o 3 dosis, alcanzaron títulos rSBA y hSBA 1:8 el 93,1 % y el 88,5 % de los niños, para todos los serogrupos. La persistencia de la respuesta inmunitaria se evaluó hasta 10 años después de la vacunación. En niños de 12 a 14 meses, luego de 1 dosis, se observó en el 92,8 % títulos de rSBA 1:8, y en el 62,5 % títulos hSBA 1:4 para cada uno de los serogrupos. Los porcentajes de niños con títulos de hSBA1:4 fue más alto en el grupo de dos dosis comparado con el de una sola dosis para MenW (97,1 % vs. 62,5-68,9 %) y MenY (95,3 % vs. 64,3-67,6 %). Una sola dosis ha demostrado alcanzar en adolescentes y jóvenes títulos de rSBA 1:8 en el 100 % y títulos de hSBA 1:4 en el 83 % luego de un mes de su aplicación.

MenACWY-TT ha demostrado un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad en estudios de coadministración de vacunas en niños (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib o PCV13) y adolescentes (Tdap y HPV). También fue evaluada en estudios de coadministración con las vacunas de MenB como refuerzo en adolescentes y adultos vacunados anteriormente con vacuna MenACWY-CRM o MenACWY-TT sin identificar alertas de seguridad.

En el caso de los lactantes, entre el 84-100 % de los vacunados con 4CMenB demostraron anticuerpos protectores, para los diferentes antígenos, después de un esquema primario de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, y entre el 95 % y el 100 % después del refuerzo a los 12 meses de edad. En otro estudio, en el que se compararon 2 dosis (a los 3 y 5 meses de edad) o 3 dosis (a los 2-5, 3-5 y 5 meses de edad como esquema primario), el porcentaje de sujetos seropositivos (hSBA de al menos 1:4) oscilaron entre el 44 % y el 100 % un mes después de la segunda dosis, y entre el 55 % y el 100 % un mes después de la tercera dosis. Un mes después de la dosis de refuerzo administrada 6 meses tras la última dosis, los porcentajes de seropositividad oscilaron entre el 87 % y el 100 % para los esquemas de 2 dosis, y entre el 83 % y el 100 % para las series de 3 dosis. En el caso de los adolescentes, alrededor del 100 % de los vacunados demostraron anticuerpos protectores con esquemas de 2 dosis e intervalos entre 1, 2 y 6 meses.

En los últimos años se han publicado las experiencias del Reino Unido, España, Portugal y Australia en las cuales se observa que la vacuna 4CMenB es eficaz en la prevención de la EMI por NmB con esquema de dos dosis y en menor medida en la prevención de EMI de cualquier serotipo.

Aunque MenB-4C podría no proteger contra todas las cepas de MenB circulantes, es sabido que la protección contra la EMI depende de los antígenos expresados contra las cepas de una determinada zona geográfica y que podría tener protección cruzada con los antígenos incluidos en la vacuna.

Los datos de cepas meningocócicas circulantes son sumamente importantes para predecir la cobertura que potencialmente podría ofrecer la vacuna y evaluar el impacto sobre la carga de enfermedad.

En dos estudios, publicados recientemente, se utiliza hSBA para evaluar la susceptibilidad de los aislamientos de NmC, NmW y NmY obtenidos en Francia, Alemania, Reino Unido y Brasil a la actividad bactericida utilizando un *pool* de suero inmune de niños y adolescentes vacunados con 4CMenB. Ambos estudios proveen nueva evidencia del potencial beneficio de la vacuna de cuatro componentes en inmunización contra otros serogrupos no B, en el contexto de las características impredecibles y rápidamente evolutivas de la EMI.

En 2015, el Reino Unido se convirtió en el primer país que incorporó en su calendario la vacuna de NmB para lactantes con una serie de dos dosis (2 y 4 meses) y un refuerzo a los 12 meses. El trabajo en el Reino Unido, publicado por Ladhani y cols., es la primera evidencia de impacto en el mundo real de 4CMenB en NmW. En líneas generales, hubo una reducción del 69 % en EMI causada por NmW.

Un estudio realizado en Australia evaluó la protección de rebaño, luego de implementar un programa de vacunación en adolescentes de entre 12 y 15 años. La vacuna 4CMenB no mostró un efecto sobre la portación en una población de adolescentes con una cobertura moderada a alta. La falta de este efecto enfatiza la necesidad de una protección directa en aquellos que tienen alto riesgo de presentar enfermedad meningocócica. Otro trabajo de Marshall H, publicado en *N Engl J Med* 2020, en estudiantes de 10 a 12 años del sur de Australia que recibieron la vacuna 4CMenB al inicio (intervención) o a los 12 meses (control), mostró que la vacuna 4CMenB no tuvo un efecto apreciable sobre la portación de meningococos causantes de enfermedades, incluido el serogrupo B.

Ensayos de estimación de cobertura potencial de las vacunas dirigidas a NmB

Las vacunas disponibles contra la infección por NmB se dirigen a antígenos que son muy diversos. Esto es particularmente desafiante, ya que los antígenos de la vacuna pueden variar en sus secuencias entre los aislados de MenB como así también en sus niveles de expresión en la superficie bacteriana; en consecuencia, la cobertura de la vacuna debe monitorearse y actualizarse periódicamente. El ensayo bactericida del suero mediado por complemento humano (hSBA, *human serum bactericidal assay*) se convirtió en el estándar de oro para evaluar la eficacia de las vacunas meningocócicas. No obstante, este método no puede ser utilizado de rutina como parte de una respuesta en salud pública,

ya que posee muchas limitaciones como la disponibilidad de recursos, tiempo, disponibilidad de complemento humano, necesidad de personal capacitado y el número de aislados que se puede evaluar, especialmente en estudios de lactantes, debido a los volúmenes de suero relativamente pequeños que se pueden recolectar. Por lo tanto, se han desarrollado métodos para predecir la cobertura de 4CMenB que complementan al hSBA.

Originalmente se diseñó el Sistema de Tipificación de Antígenos Meningocócicos, MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) para evaluar la amplitud de cobertura de la vacuna Bexsero®. MATS es un método fenotípico que combina la secuencia del segmento del gen *porA* que codifica la región variable 2 (VR2) con tres ensayos ELISA tipo sándwich dirigidos a cada una de las tres proteínas recombinantes presentes en la vacuna 4CMenB (fHbp, NHBA y NadA) para medir el nivel de expresión de cada antígeno. La predicción de cobertura se basa en la presencia de PorA VR2-4 o niveles de expresión de al menos uno de los otros tres antígenos superiores a un umbral llamado umbral bactericida positivo (PBT, *positive bactericidal threshold*). Para superar el requisito de aislados bacterianos y las limitaciones de recursos, el método MATS fue mejorado mediante el desarrollo del MATS genético, gMATS (*genetic MATS*). Este enfoque se basa en la correlación entre la secuencia de ADN de los alelos que codifican los antígenos de la vacuna y los datos de predicción de MATS. Sin embargo, gMATS también posee sus limitaciones, ya que no predice la cobertura de alelos para los cuales aún no hay datos fenotípicos disponibles. Además, al igual que MATS, gMATS no mide ningún efecto sinérgico entre los diferentes componentes de la vacuna y, por lo tanto, puede subestimar la cobertura.

Cobertura potencial de las vacunas dirigidas a NmB en cepas argentinas

En un estudio previo en Argentina se evaluó la cobertura de 4CMenB en cepas de MenB del período 2010-2014, estimada mediante gMATS y hSBA. Más del 80 % de los aislados pertenecieron principalmente a cuatro complejos clonales: cc865, cc32, cc35 y cc41/44. La cobertura estimada mediante hSBA fue del 78,4 % en adolescentes y del 51,4 % y el 64,9 % (según dos umbrales diferentes utilizados) en lactantes. La cobertura estimada por gMATS fue del 61,3 %, compatible con los resultados del hSBA en niños. La distribución y composición antigénica de las cepas de MenB del período 2015-2022 fue similar a la del período anterior. Por lo tanto, podríamos suponer que la cobertura potencial estimada por gMATS y hSBA sería semejante en ambos períodos.

La identificación de cc865 como complejo clonal predominante en cepas de NmB es específica de Argentina y los factores que contribuyen a su prevalencia aún se desconocen. La persistencia de los principales cc y sus posibles fluctuaciones a largo plazo deben ser evaluados a través de la vigilancia genómica. Se debe priorizar la detección de la diversidad antigénica dentro de estos clones regionales para monitorear la evolución de las cepas de MenB circulantes y evaluar la cobertura potencial de las vacunas dirigidas a NmB.

Los antígenos de la vacuna 4CMenB están presentes y conservados en cepas que pertenecen a otros serogrupos. En el 91 % de un panel representativo de cepas de NmW que causaron EMI durante 2010-2011 en Argentina, se obtuvieron títulos bactericidas con sueros de adolescentes y lactantes que habían sido inmunizados con la vacuna 4CMenB. La mayor proporción de los aislados de NmW en Argentina pertenecen a cc11 y presentan P1.5-2, fHbp 2.22, NHBA 29 y NadA 6; esta estructura se mantiene estable a lo largo del tiempo. La presencia de NadA 6 podría indicar potencial reactividad cruzada de estas cepas con la vacuna 4CMenB. Estos datos resaltan el potencial de esta vacuna para proteger a adolescentes y lactantes contra cepas de NmW que son endémicas en Argentina.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

Los perfiles de seguridad y reactogenicidad de las vacunas conjugadas son, en general, adecuados. Los más frecuentemente informados en el sitio de inyección fueron dolor, induración y eritema. Los efectos sistémicos más frecuentes son: febrícula o fiebre no mayor de 40 °C y leve decaimiento. También se describieron vómitos, diarrea, cefalea, irritabilidad, somnolencia, dolor abdominal, prurito, exantema, mialgias, linfadenopatías y disminución del apetito. Los eventos fueron moderados a leves y se resolvieron dentro de los tres días.

En embarazadas no está establecida su inocuidad, pero tampoco su contraindicación. Se debe evaluar riesgo-beneficio. En mujeres embarazadas que habían recibido MenACWY-CRM antes de conocer su condición, no se observó un aumento en la prevalencia de abortos espontáneos, nacimientos pretérmino, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas mayores, en comparación con los datos de base de Estados Unidos. Igual situación se plantea durante la lactancia, al no contar con datos de excreción de la vacuna por leche materna.

Con 4CMenB se describieron a nivel local: dolor, eritema, edema, induración. A nivel sistémico: trastornos de la alimentación, diarrea, vómitos, fiebre (~38 °C). La fiebre se incrementa cuando se coloca simultáneamente con otras vacunas de calendario. También se vio tendencia al sueño, llanto inusual, irritabilidad, exantemas, convulsiones (incluye febriles), palidez, eccema, urticaria. Poco frecuente el síndrome de Kawasaki. Reacciones similares se describieron con MenB-fHbp.

La administración profiláctica de paracetamol antes y 4-6 horas después de la vacunación reduce significativamente la fiebre posterior a la vacunación, sin afectar la respuesta inmunológica.

VÍAS, DOSIS E INTERVALOS

Las vacunas polisacáridas conjugadas tetravalentes (A, C, Y, W) se aplican por vía intramuscular (IM), preferentemente en la región anterolateral del muslo en lactantes o en la región superior del brazo, en el músculo deltoides, en niños mayores de un año, adolescentes y adultos.

Si por error programático se hubiera administrado por otra vía distinta a la IM, la dosis debe considerarse no válida y se debe aplicar correctamente y notificar como evento adverso supuestamente atribuible a vacunación o inmunización (ESAVI).

Incorporación al Calendario Nacional

El Ministerio de Salud de la Nación Argentina, por resolución 10/2015, resolvió incorporar al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, a partir del año 2015, la vacunación contra meningococo, con vacuna tetravalente conjugada con la proteína CRM197 como única provista por el Ministerio de Salud de la Nación hasta el año 2023 inclusive. Esta estrategia tuvo inicio en el año 2017:

- Niños mayores de 3 meses de edad con esquema 2 + 1, a los 3, 5 y refuerzo a los 15 meses de vida
- Adolescentes con esquema de dosis única a los 11 años.

El objetivo de incorporar la vacunación antimeningocócica en adolescentes se tuvo en cuenta para disminuir la portación orofaríngea en la población vacunada y así contribuir a la disminución de la incidencia de la enfermedad en el grupo más vulnerable (especialmente los niños <2 meses). La vacunación se hizo efectiva para los nacidos a partir de octubre de 2016 (esquema 2 + 1) y para adolescentes nacidos en 2006 (dosis única). Inicio de la estrategia enero 2017.

Los niños prematuros deben aplicarse la vacuna contra meningococo según edad cronológica y en dosis estándar.

Actualmente, dada la disponibilidad en el mercado de otras vacunas tetravalentes conjugadas con similar eficacia y seguridad, y que pueden ser aplicadas también en lactantes pequeños, en el curso del año 2024 el Ministerio de Salud de la Nación proveyó la vacuna tetravalente conjugada MenACWY-TT.

A la fecha, no existe evidencia científica suficiente que avale la intercambiabilidad entre ambas vacunas MenACWY-CRM197 y MenACWY-TT en la serie primaria de vacunación en lactantes, por lo que la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles recomienda:

Priorizar el uso del *stock* de vacuna MenACWY-CRM197 para completar esquemas primarios de lactantes que ya iniciaron su vacunación con esta vacuna.

En caso de iniciar esquemas en lactantes, hacerlo con vacuna MenACWY-TT.

Para la dosis de refuerzo (15 meses) en niños con esquema básico completo con vacuna MenACWY-CRM197, puede utilizarse la vacuna MenACWY-TT o MenACWY-CRM197 en forma indistinta.

Se recomienda el uso de MenACWY-TT para preservar las dosis de MenACWY-CRM197 para completar esquemas primarios de lactantes.

Priorizar el uso de vacuna MenACWY-TT para la vacunación de adolescentes (*Tabla 3*).

Tabla 3. Recomendaciones para la vacunación antimeningocócica de calendario en lactantes y adolescentes durante el contexto de la coexistencia de vacunas MenACWY-CRM y MenACWY-TT en el sector público en el 2024

EDAD	ESTADO PREVIO DE VACUNACIÓN PARA MENINGOCOCO	INDICACIÓN
3 meses	Inicio de esquema	MenACWY-TT
5 meses	Recibió 1 dosis de MenACWY-CRM Recibió 1 dosis de MenACWY-TT	MenACWY-CRM MenACWY-TT
15 meses	Recibió 2 dosis de MenACWY-CRM Recibió 2 dosis de MenACWY-TT	Refuerzo MenACWY-CRM o MenACWY-TT Refuerzo MenACWY-TT
11 años		MenACWY-TT única dosis

Fuente: elaboración propia. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

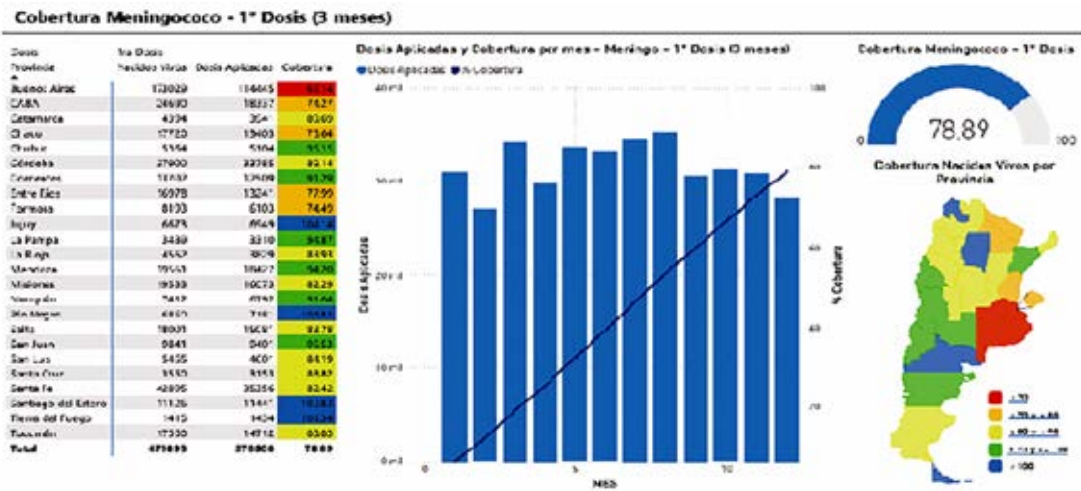
En caso de no contar con la vacuna recomendada actualmente, al momento de la consulta médica o en el vacunatorio, se administrará la vacuna que esté disponible a fin de evitar oportunidades perdidas de vacunación y esquemas atrasados.

Coberturas nacionales de vacunación contra meningococo

Las coberturas nacionales de vacunación contra meningococo han sido subóptimas (<80 %) para todas las dosis (esquema primario y refuerzo en lactantes, y dosis única de adolescentes) desde el inicio de la estrategia en 2017, con excepción de la primera dosis (3 meses) del año 2021 que alcanzó un valor del 83,6 %. En el año 2022, se registraron valores superiores a 2021 para la dosis de 3 meses, 5 meses y 11 años. El refuerzo de los 15 meses no alcanzó los valores registrados en 2021. Al momento, la única dosis que superó el 85 % en 2022 fue la de los 3 meses.

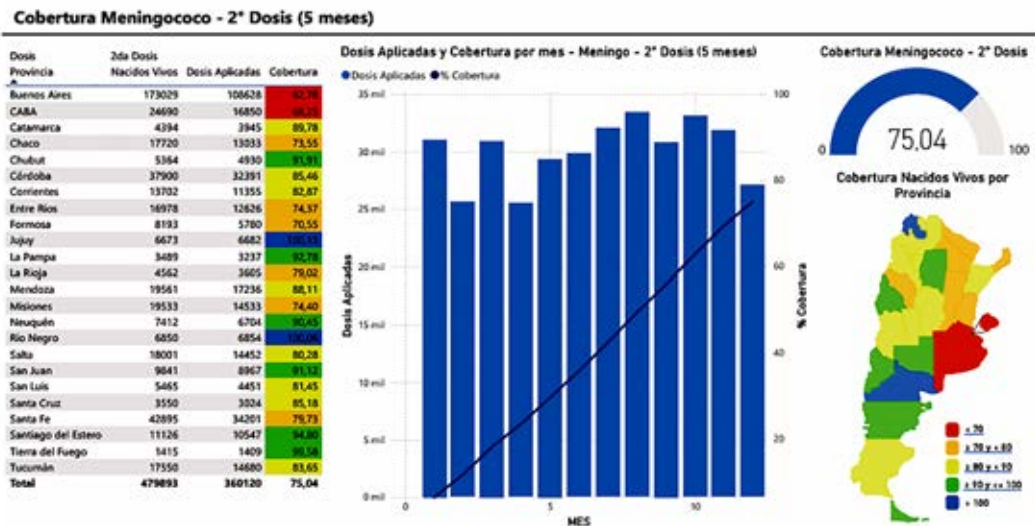
Las coberturas de 2023 se observan en las figuras 7, 8, 9 y 10; y la tasa de deserción, en la figura 11.

Figura 7. Cobertura primera dosis (3 meses) meningococo. 2023



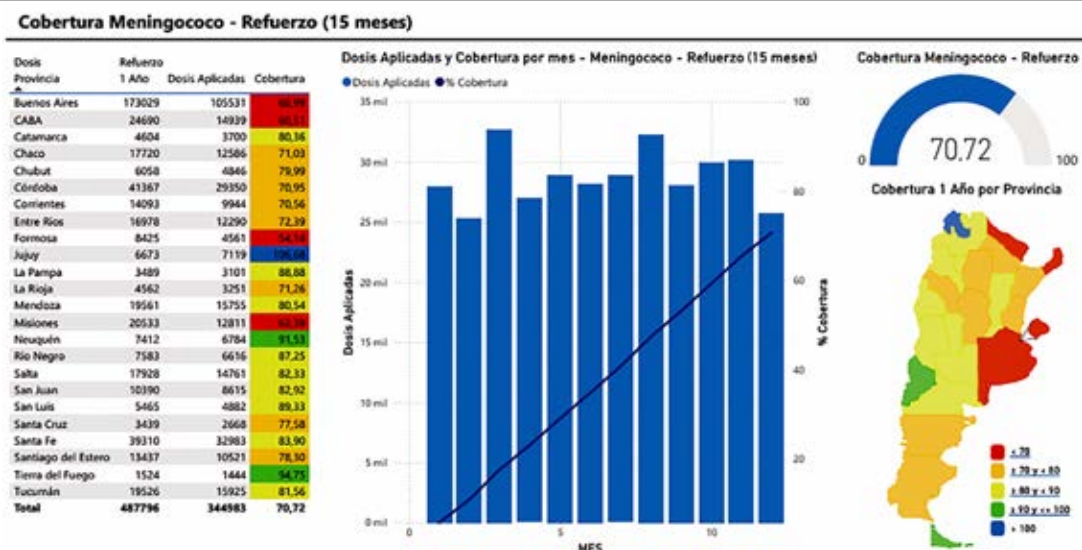
Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles 2024.

Figura 8. Cobertura segunda dosis (5 meses) meningococo. 2023



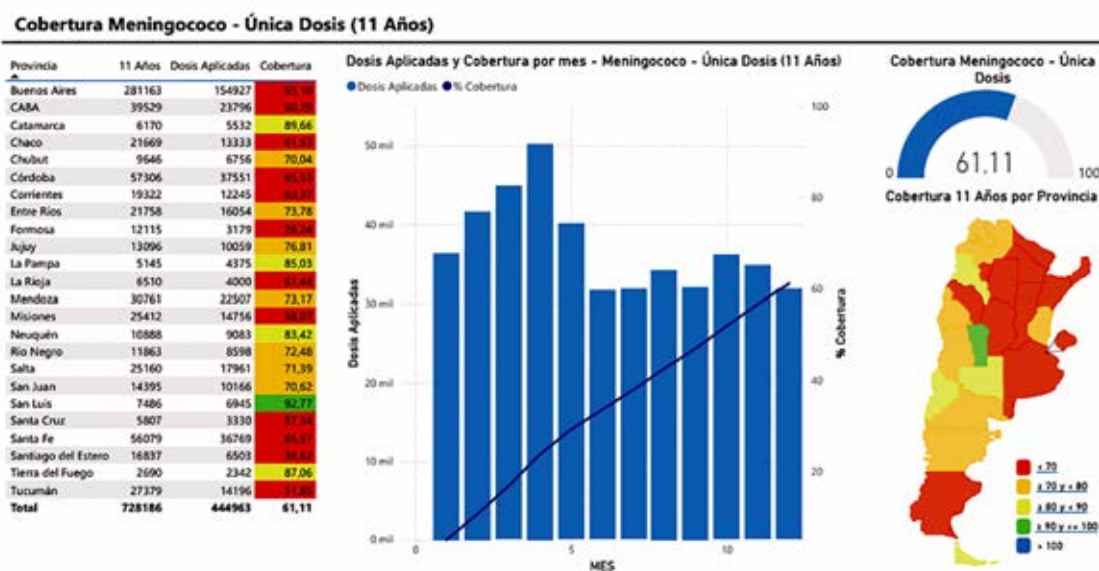
Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles 2024.

Figura 9. Cobertura refuerzo (15 meses) meningococo. 2023



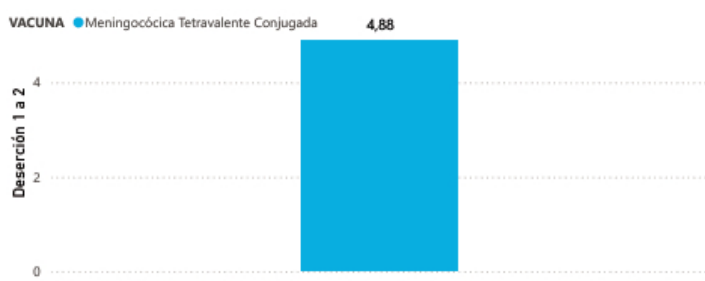
Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles 2024.

Figura 10. Cobertura única dosis (11 años) meningococo. 2023



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles 2024.

Figura 11. Tasa de deserción 1.ª a 2.ª dosis, de 3 a 5 meses de edad



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles 2024.

En caso de que consulten por un esquema atrasado, se sugiere actuar según **Tabla 4**.

Tabla 4. Recomendaciones para el recupero de esquema de vacunación antimeningocócica en lactantes, durante el contexto de coexistencia de MenACWY-CRM y MenACWY-TT en el sector público, año 2024

EDAD	ESTADO PREVIO DE VACUNACIÓN PARA MENINGOCOCO	INDICACIÓN
<1 año	1 dosis de MenACWY-CRM Ninguna dosis recibida	MenACWY-CRM y citar a los 15 meses para refuerzo con MenACWY-CRM o MenACWY-TT <6 meses esquema 2 + 1 con MenACWY-TT ≥6 meses esquema 1 + 1 con MenACWY-TT
≥1 año	Iniciando o no esquema primario	MenACWY-TT dosis única

Fuente: Elaboración propia. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

Huéspedes especiales

En contexto del programa de vacunación de huéspedes especiales, Argentina inició la vacunación antimeningocócica con la vacuna tetravalente conjugada (contra los serogrupos A, C, Y y W) para grupos de riesgo en el año 2012. Teniendo en cuenta la prevalencia de serogrupos circulantes en Argentina, se completa esta estrategia con la incorporación de 4CMenB para reducir al máximo posible el alto riesgo de padecer EMI y sus complicaciones. Esta estrategia se hace efectiva a partir de 2020.

Población objetivo

Está destinada a personas que presenten las siguientes condiciones de riesgo:

- Asplenia anatómica o funcional
- Déficit de factores terminales del complemento (C5-C9)
- Pacientes bajo tratamiento con eculizumab
- Niños con infección por VIH/sida (menores de 18 años)
- Trabajadores que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a Nm en los laboratorios de microbiología

Pacientes asplénicos: aumento significativo en el riesgo de infecciones graves por gérmenes capsulados (*Spn*; *Hib* y *Nm*), los cuales también son los principales gérmenes causantes de sepsis fulminante posesplenectomía, con una tasa de mortalidad que supera el 50 %.

Pacientes con déficit de complemento: han demostrado tener un riesgo de EMI aumentado 1000 veces respecto de la población general.

Niños con infección por VIH/sida: presentan un riesgo mayor (más de 25 veces) de padecer la enfermedad que los niños sanos.

Tratamiento con eculizumab: ha sido asociado a un riesgo aumentado (hasta 10 000 veces mayor) de EMI.

Estrategia combinada recomendada:

Vacuna MenACWY-CRM + vacuna 4CMenB

Esquema de vacunación con vacuna MenACWY-CRM

Edad en la 1ª dosis	Esquema primario		Dosis de Refuerzo
	Nº dosis	Intervalo min	
2-6 meses	3	≥ 2 meses	Si. Una dosis entre los 12-16 meses de vida
7-23 meses	1	-----	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 2 meses desde dosis previa
Mayor a 2 años	1	-----	Para niños entre 2-5 años de edad con elevado riesgo continuo de EMI (ej asplenia) se recomienda una segunda dosis 2 meses después de la primera.

Fuente: Huéspedes especiales: estrategias de vacunación contra meningococo de Argentina 2020. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud Argentina.

Revacunación: Los niños que permanecen en situación de riesgo deben recibir una primera dosis de refuerzo 3 años después de la serie primaria, si recibieron su serie primaria antes de su séptimo cumpleaños y luego cada 5 años a partir de entonces.

Si la serie primaria se le administró después del séptimo cumpleaños, entonces la primera dosis de refuerzo debe ser 5 años más tarde y luego cada 5 años a partir de entonces.

No existen datos para su administración a individuos mayores de 65 años. Existen datos limitados en individuos entre 56 y 65 años.

También puede utilizarse la vacuna MenACWY-TT con similar eficacia y seguridad.

Esquema de vacunación con vacuna 4CMenB

Edad en la 1ª dosis		Esquema primario		Dosis de Refuerzo
		Nº dosis	Intervalo min	
2-5 meses	2 meses	3	≥ 1 mes	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 6 meses desde última dosis*
	3- 5 meses	2	≥ 2 meses	
6- 11 meses		2	≥ 2 meses	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 2 meses desde última dosis*
12 a 23 meses		2	≥ 2 meses	Si. Una dosis, con intervalo min 12 meses desde última dosis*
Mayor a 2 años		2	≥ 1 meses	Necesidad no establecida

* Necesidad y oportunidad de nuevos refuerzos no establecida

Fuente: Huéspedes especiales: estrategias de vacunación contra meningococo de Argentina 2020. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud Argentina.

Ambas vacunas pueden ser administradas en forma simultánea o diferida con otras vacunas del Calendario Nacional, sin presentar interferencias entre sí. 4CMenB no posee datos de coadministración con vacunas de la adolescencia.

Las personas que no se encuentren incluidas en las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina y quieran estar protegidas contra Nm podrán aplicarse las vacunas antimeningocócicas siguiendo las indicaciones de su médico.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las vacunas tetravalentes conjugadas están contraindicadas:

- Si hay antecedente de reacción alérgica grave a dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.

- En los procesos febriles (>38 °C en las últimas 24 horas) o enfermedades agudas que impliquen compromiso del estado general, se aconseja postergar la administración hasta la mejoría clínica del sujeto. Un resfriado común no debería ser una contraindicación.

Todas las vacunas conjugadas son inactivadas, por lo que pueden ser administradas a personas inmunosuprimidas; sin embargo su respuesta puede ser menor.

En relación con la vacuna 4CMenB, se contraindica:

- Antecedente de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, incluye a kanamicina.

Tener precauciones ante las siguientes situaciones:

- Posponer ante enfermedad febril aguda.
- No administrar en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar inyecciones IM.
- No hay datos suficientes en pacientes inmunocomprometidos, en el embarazo y durante la lactancia.
- Los individuos con una respuesta inmunitaria disminuida, debido al uso de inmunosupresores, trastornos genéticos, etc., pueden tener una respuesta de anticuerpos. reducida.
- Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidos síncope, hiperventilación; o reacciones relacionadas con estrés, asociadas a la vacunación, como respuesta psicógena a la aguja de la inyección (principalmente en adolescentes).

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

Deben usarse sitios de inyección separados si se administra más de una vacuna a la vez.

La administración simultánea de la mayoría de las vacunas es segura, eficaz y recomendada. Los bebés y los niños tienen suficiente capacidad inmunológica para responder a múltiples vacunas administradas al mismo tiempo.

MenACWY-TT puede coadministrarse con MMR, MMRV, DTaP-HBV-IPV/Hib, PCV10 y PCV13, HA y HB, HPV2, antigripal no adyuvantada.

MenACWY-CRM puede administrarse con las vacunas de calendario sin observarse interferencia inmunológica. Puede administrarse concomitantemente con vacuna triple bacteriana acelular y vacuna para papilomavirus cuadrivalente (Tdpa y VPH) en los adolescentes entre 11 y 18 años.

En un estudio fase 3b, abierto, aleatorizado, realizado en 7 centros en México y la Argentina, entre junio 2014 y octubre del año 2016, se evaluó la administración concomitante de la vacuna MenB-4C con MenACWY-CRM. El estudio concluye que ambas vacunas 4CMenB y MenACWY-CRM pueden ser aplicadas de manera simultánea. También asegura que la coadministración de ambas vacunas deriva en una respuesta inmunitaria adecuada y es bien tolerada.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

En la actualidad, no hay datos que avalen el intercambio de vacunas tetravalentes conjugadas en lactantes en el esquema primario.

En un estudio realizado con MenACWY-CRM en personas que habían recibido anteriormente MenACWY-TD y vacuna polisacárida no conjugada (MenACWY-PS), se ha demostrado que se puede completar esquema con igual respuesta inmunogénica.

MenACWY-TT puede aplicarse como refuerzo en individuos previamente vacunados con una vacuna meningocócica conjugada o polisacárida.

CONCLUSIONES

- Es imprescindible tener un conocimiento profundo de la realidad de cada país o región a través de una vigilancia adecuada de la carga de enfermedad y de los serogrupos circulantes, teniendo en cuenta la variabilidad regional y temporal.
- En los últimos años, ha habido cambios importantes en los programas de inmunización universal con la incorporación de nuevas vacunas seguras y eficaces. Este avance tiene el potencial de contribuir, significativamente, a la reducción global de la morbimortalidad infantil.
- En el curso del año 2024, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina proveyó la vacuna tetravalente conjugada con toxoide tetánico para el Calendario Nacional de Vacunación.

- En los últimos años, las tasas de coberturas descendieron, por lo cual es de vital importancia elevar y mantener, en forma homogénea, las tasas de cobertura, evitando oportunidades perdidas.
- Diversos ensayos demostraron que la vacuna 4CMenB *recombinante* tiene un potencial de brindar protección cruzada para otros serogrupos no B, incluido el serogrupo W, como también se documentó que en adolescentes no tiene un efecto apreciable sobre la portación de Nm-B.
- A futuro y teniendo en cuenta la dinámica de la EMI, la realidad epidemiológica de Nm, la evidencia científica y la flexibilidad de los calendarios, permitirán discutir y reevaluar los esquemas actuales de vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

- Abate HJ. Neisseria Meningitidis. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica, Comité Nacional de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría: 2022. 5ª ed: Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 2022, cap 093, pag 591-598
- Abate HJ. Vacuna antimeningocócica 2025. Curso Latinoamericano "Actualización en Inmunizaciones a distancia". Hospital de niños Ricardo Gutiérrez. Disponible en: <https://www.vacunashnrg.com.ar/mod/page/view.php?id=1671>
- American Academy of Pediatrics. Summaries of infectious diseases: meningococcal infections. [Section 3]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red book: 2021–2024 report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021:519–32.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Fundamentos de la introducción de la vacuna tetravalente (ACYW) conjugada contra Meningococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Argentina 2017. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000927cnt-2017-04_lineamientos-meningo.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Huéspedes especiales: Estrategia de vacunación contra meningococo de Argentina. Lineamientos técnicos y manual del vacunador. 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/huespedes-especiales-estrategia-de-vacunacion-contrameningococo-de-argentina>
- Borrow R, Taha MK, Giuliani MM, Pizza M, Banzhoff A, Bekkat-Berkani R. Methods to evaluate serogroup B meningococcal vaccines: from predictions to real-world evidence. J Infect. 2020;81(6):862–72. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.034>
- Borrow R, Martín-Torres F, Abitbol V, Andani A, Preiss S, Muzzi A, Sohn WY. Use of expanded *Neisseria meningitidis* serogroup B panels with the serum bactericidal antibody assay for the evaluation of meningococcal B vaccine effectiveness. Expert Review of Vaccines, 2023;22(1):738–748. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2244596>
- Efron A, Moreira L, De Belder D, Moscoloni M, Poklepovich T, et al. Laboratory surveillance of invasive isolates of *Neisseria meningitidis*. Argentina 2015-2022. Meningitis Research Foundation Conference 2023. 7-8 de Noviembre 2023. London, UK.
- Efron A, Brozzi A, Biolchi A, Bodini M, Giuliani M, Guidotti S, Lorenzo F, Moscoloni MA, Muzzi A, Nocita F, Pizza M, Rappuoli R, Tomei S, Vidal G, Vizzotti C, Campos J, Sorhouet Pereira C. Genetic characterization and estimated 4CMenB vaccine strain coverage of 284 *Neisseria meningitidis* isolates causing invasive meningococcal disease in Argentina in 2010-2014. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2378537. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2378537>
- Efron A, Biolchi A, Sorhouet Pereira C, Tomei S, Campos J, De Belder D, Moscoloni MA, Santos M, Vidal G, Nocita F, Vizzotti C, Pizza M. Bactericidal killing of meningococcal W strains isolated in Argentina by the sera of adolescents and infants immunized with 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). Hum Vaccin Immunother. 2023;19(3):2288389. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2288389>
- Gentile A, Della Latta MP, Bloch M, Martorelli L, Wisner B, et al. (2021) Oropharyngeal meningococcal carriage in children and adolescents, a single center study in Buenos Aires, Argentina. PLoS ONE 16(3): e0247991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247991>
- Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE, Marsh JW, Harcourt BH, Wang X, Whitney AM, Stephens DS, Cohn AA, Messonnier NE, Mayer LW. Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era--United States, 2000-2005. J Infect Dis. 2010 Apr 15;201(8):1208-24. <https://doi.org/10.1086/651505>
- Increase in Invasive Serogroup Y Meningococcal Disease in the United States. Distributed via the CDC Health Alert Network, March 28, 2024, CDCHAN-00505
- Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora *Neisseria meningitidis*. Chile. SE 1-34, 2024. file:///C:/Users/54261/Desktop/Informe-Meningitis_SE-1-34_17sept2024.pdf
- Lemos APS, Gorla MCO, de Moraes C, Willemann MC, Sacchi CT, et al. Emergence of *Neisseria meningitidis* W South American sublineage strain variant in Brazil: disease and carriage. J Med Microbiol. 2022;71(2). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001484>
- Marshall H, McMillan M, Koehler A, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. N Engl J Med 2020;382:318-327 DOI: 10.1056/NEJMoa1900236
- McNeil L, Zlotnick G, Camposano E, Logan S, Novikova E, Zhao X, et al. Development of a meningococcal antigen surface expression (MEASURE) assay for the phenotypic characterization of fhBP expression by *Neisseria meningitidis*. In: Proceedings of the eleventh EMGM meeting.2011;18–20.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Nacional N° 657, SE 23, Año 2023. Ministerio de Salud. Argentina. ISSN: 2422-698X (en línea) ISSN 2422-6998 (correo electrónico).

- Ministerio de Salud de la Nación. Coberturas de Vacunación. Calendario Nacional 2023. Ministerio de Salud. República Argentina. Actualización al 18 de diciembre de 2024. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019/05/nacion_cnv_2023_actualizado-18dic2024.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación. Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en Argentina, Febrero 2023
- Neyro S, Urueña A, Efron A, Rancaño C, Pannunzio ME, et al. Meningococcal burden of disease in Argentina: 10 years epidemiologic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Aug 1;19(2):2237391. doi: 10.1080/21645515.2023.2237391
- Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C.; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.
- Poder Ejecutivo Nacional. Memorandum: Recomendaciones para la utilización de las vacunas tetravalentes conjugadas contra los serogrupos A, C, Y y W de *Neisseria meningitidis* disponibles en Argentina, 2024. Ciudad de Buenos Aires, 22 de diciembre de 2023. Numero: IF-2023-152040024-APN-DCEI#MS
- Reiner D, Bhuyan P, Eiden J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine* 2016; 34, issue 6: 809-813
- Rodrigues CMC, Jolley KA, Smith A, et al, Feavers IM, Maiden MCJ. Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity (MenDeVAR) Index: a Rapid and Accessible Tool That Exploits Genomic Data in Public Health and Clinical Microbiology Applications. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1):e02161-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02161-20>
- Rubis AB, Howie RL, Marasini D, et al. Notes from the Field: Increase in Meningococcal Disease Among Persons with HIV — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:663–664. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7224a4>
- Vachon MS, Barret AS, Lucidarme J, Neatherlin J, Rubis AB, et al. Cases of Meningococcal Disease Associated with Travel to Saudi Arabia for Umrah Pilgrimage - United States, United Kingdom, and France, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Jun 6;73(22):514-516. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7322e1>
- Willerton L, Lucidarme J, Walker A, Lekshmi A, Clark SA, et al. Increase in penicillin-resistant invasive meningococcal serogroup W ST-11 complex isolates in England. *Vaccine.* 2021 May 6;39(19):2719-2729. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.002>.

Capítulo 6.

VARICELA ZÓSTER

Coordinadora: *Gabriela Ensínck*

Colaboradoras: *Mariana Lanzotti, Gabriela Clementz*

VARICELA

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

- El virus varicela-zóster (VVZ) produce como infección primaria la varicela, enfermedad infectocontagiosa que ocurre generalmente durante la niñez, pero puede reactivarse años más tarde como herpes zóster (infección secundaria).
- En países donde la vacuna no ha sido incluida en el Calendario Nacional de Vacunación (CNV), continúa siendo la infección exantemática más frecuente de la infancia, lo cual determina que solo 10 % de los adultos jóvenes sean susceptibles. %
- Es endemoepidémica, su único reservorio es el hombre, se transmite por vía respiratoria o por contacto directo con las lesiones de piel, y cursa generalmente en forma sintomática con un exantema de tipo eritemato vesicular en diferentes períodos de evolución.
- Aunque es una enfermedad generalmente benigna y autolimitada, puede complicarse con infecciones bacterianas secundarias, tales como infecciones de piel y partes blandas, otitis, neumonía; o por el propio virus, como encefalitis, cerebelitis, hepatitis o neumonitis, entre otras.
- Es altamente contagiosa y puede determinar brotes en instituciones cerradas, principalmente en jardines maternas, colegios u otros centros asistenciales. La tasa de ataque secundario en los convivientes susceptibles es del 80-90 %.
- Suele conferir inmunidad para toda la vida. La infección primaria asintomática es inusual. La reinfección sintomática es infrecuente en personas inmunocompetentes.

El período de incubación es de 14 a 16 días, pero en más del 90 % de los casos es de aproximadamente 10 días; en pacientes que han recibido inmunización pasiva se puede prolongar hasta 28 días.

El período de invasión se presenta como un cuadro febril que precede a la erupción en aproximadamente 24 a 48 horas. El individuo puede referir dolor abdominal leve y presentar un enantema mucoso vesicular. El mayor contagio se produce 2 días antes (período de invasión) y 2 días después de la aparición del exantema.

Durante el período de estado, 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 cefalocaudal. Lo característico de la erupción es su polimorfismo regional y general. La erupción es centrípeta y evoluciona en forma de brotes. El paciente refiere prurito que puede ser leve a moderado. Normalmente, las lesiones evolucionan en su totalidad a la etapa costrosa y, hacia los 7 a 14 días del comienzo del exantema, la costra se desprende sin dejar cicatriz.

La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana: celulitis, impétigo, adenitis, neumonía. Los gérmenes involucrados más frecuentemente son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*; en ocasiones se han descrito infecciones invasivas por estos microorganismos. El síndrome de *shock* tóxico estreptocócico es una complicación infrecuente, pero muy grave. El tratamiento es médico y, en algunas oportunidades, quirúrgico.

Otras complicaciones menos frecuentes son compromiso del sistema nervioso central: convulsiones, ataxia 1 cada 4000 casos (buen pronóstico, no requiere tratamiento) y encefalitis 1,7 cada 100 000 casos con una mortalidad que oscila entre 5 y 20 % y que dejará secuelas en el 15 % de los casos, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, estas últimas menos frecuentes. Se han descrito también: hemorragias, púrpura, síndrome de Reye, artritis, miopericarditis y glomerulonefritis.

En los **adolescentes y adultos jóvenes**, se presenta como una enfermedad más sintomática, con fiebre más elevada, mayor compromiso del estado general, erupción intensa y deshidratación. El riesgo de internación es 9 veces más frecuente que en los niños, así como también el riesgo de encefalitis, que es 7 veces más alto. Los casos fatales son 25 veces más probables que en los niños.

La enfermedad en los **huéspedes inmunocomprometidos** suele tener mayor morbimortalidad. Se presenta como formas clínicas graves y progresivas, con mayor cantidad de lesiones en forma diseminada, fiebre alta y persistente. El 40 % puede desarrollar complicaciones como: encefalitis, hepatitis o neumonía. La varicela hemorrágica también es más frecuente. Puede presentarse como herpes zóster recurrente. La alteración de la inmunidad celular (congénita o adquirida) genera un mayor riesgo para la aparición de la varicela grave, recurrente, hemorrágica o el zóster diseminado.

Otro grupo de presentaciones clínicas graves son las relacionadas con el **embarazo o el período perinatal**, e incluyen: la varicela congénita y la varicela perinatal.

La varicela fue considerada durante años como una enfermedad benigna; sin embargo, actualmente se sabe de sus complicaciones en algunas etapas de la vida y en pacientes con enfermedades de base. La vacuna ha demostrado alta eficacia disminuyendo los casos por virus salvaje en todos los grupos etarios y, si bien han aparecido casos en población vacunada, no se han informado formas graves.

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

EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL

La dinámica VVZ varía en el mundo y en cada país según su clima, densidad de población y el riesgo de exposición. Su distribución es universal, endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2-3 años. En la mayoría de los países europeos, con clima templado, se observa una aparente estacionalidad, principalmente durante el invierno y la primavera, y el 90 % de las personas son seropositivas antes de la adolescencia. En las regiones tropicales, esta estacionalidad es menos pronunciada.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima una carga anual mundial de morbilidad debida a la varicela de 140 millones de casos, 4,2 millones de complicaciones graves y 4200 muertes relacionadas.

Entre 1990 y 1994 se registraban en Estados Unidos de Norteamérica, alrededor de 4 millones de casos por año, 10000 requerían hospitalización y 100 fallecían. Estados Unidos incorpora la vacuna a su CNV, lo que deriva en una sustancial disminución de la incidencia de varicela, internaciones y muerte. Un reciente metanálisis llevado a cabo en China mostró que dos dosis de vacuna varicela tienen una eficacia del 90 % versus el 75 % de una sola dosis. Otra revisión sistemática llevada a cabo en Italia y Alemania mostró eficacia de la vacuna del 97,3 % con dos dosis vs. el 86,6 % con una dosis.

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA LATINA

América Latina presentaba una incidencia previa a la incorporación de la vacuna de 2,7/1000 habitantes para todas las edades durante un período de 15 años (1995-2010), con un índice de hospitalización de 3,5/100 000 habitantes.

La OMS recomienda evaluar la posibilidad de incorporar la vacuna de varicela a los programas nacionales de vacunación, teniendo en cuenta la epidemiología local de la enfermedad, así como sus repercusiones socioeconómicas. Se sugiere considerar la inmunización infantil sistemática contra varicela en los países en los que la vacuna sea asequible y en los que se pueda alcanzar una cobertura elevada y sostenida de vacunación (85-90 %). Distintos países de la región ya han evaluado esta situación y han incorporado la vacuna contra varicela a sus CNV.

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

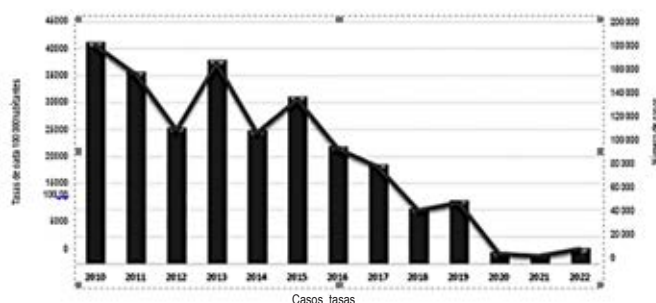
El Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) registraba en la era prevacunación entre 150 000 y 180 000 casos anuales de varicela, con una tasa aproximada de 250-450 casos/100 000 habitantes, con predominio en niños menores de 10 años y una incidencia que demostraba que las mayores tasas específicas según edad correspondían a los grupos de 12-23 meses y de 24-48 meses. Sin embargo, debido a que existía una importante subnotificación de las consultas ambulatorias, se estimaba que ocurrían alrededor de 350 000 a 400 000 casos nuevos de varicela por año (**Figura 1**). En países con climas templados, como la Argentina, prácticamente todos los individuos han padecido la infección hacia la edad adulta joven (solo un 10 % a un 15 % permanecen susceptibles), con la incidencia más alta de enfermedad en niños en edad preescolar o en escolares, mostrando además un patrón estacional característico, con una incidencia máxima durante la primavera y el verano.

Un estudio realizado en la Argentina, en tres centros asistenciales, evaluó la carga de enfermedad por varicela antes de la introducción de la vacuna. Este mostró una considerable demanda hospitalaria, con un promedio de 22 consultas ambulatorias por varicela/semana/centro. La mayoría de estas (99,2 %) y de las internaciones (87,6 %) se dieron en pacientes previamente sanos. La proporción de casos de varicela hospitalizados sobre el total de casos registrados fue del 4,9 % (IC95 %: 4,2-5,6). Esta cifra es similar al 5,8 % (2,6-10,1 %), publicado por Bardach y cols. en un metanálisis que evaluó la incidencia de esta enfermedad en Latinoamérica y el Caribe. Este último estudio refirió una tasa de internación en menores de 16 años de 43 casos (IC95 %: 24-66) cada 10 000 hospitalizaciones/año, un tercio más baja que la estimada en nuestra investigación.

En el año 2015, la Argentina introdujo la vacuna contra varicela a su CNV con esquema de dosis única a los 15 meses de vida, con el objetivo de controlar la enfermedad causada por el VVZ, disminuir la internación, morbilidad y mortalidad por varicela, y sus complicaciones. Antes de la pandemia y a 5 años de su implementación (2015-2019), se registraba una disminución mayor del 50 % en la tasa de incidencia global de la enfermedad (**Figura 1**) aun con coberturas nacionales de vacunación inferiores al 80 %.

En los años 2020 y 2021 se puede evidenciar una reducción más pronunciada en la notificación de casos (que no supera los 9000 casos en ninguno de ambos años) y tasas de incidencia global, probablemente relacionada con múltiples factores vinculados a la ocurrencia de la pandemia por COVID-19 (**Figura 1**).

Figura 1. Número de casos y tasas de varicela (100000 habitantes). Argentina. Años 2010-2022



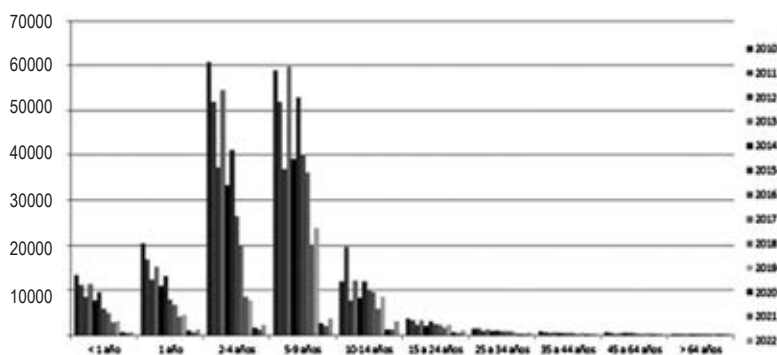
Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

En 2022 se registraron 12 503 casos, con una tasa global de 27/100 000 habitantes (**Figura 1**).

Las mayores reducciones en la incidencia de la enfermedad en el período 2010-2019 se registran en el grupo de edad alcanzado por la estrategia de vacunación (población objetivo para vacunar): grupos de 12-23 meses y de 2-4 años (**Figuras 2 y 3**). Sin embargo, se evidencia también una disminución significativa de casos y tasas en todos los grupos etarios no elegibles para la vacunación (**Figuras 2 y 3**), incluidos los lactantes, adolescentes y adultos. Esto sugiere una considerable protección de rebaño que amplía el beneficio de la vacunación más allá de la población beneficiada de forma directa por la estrategia.

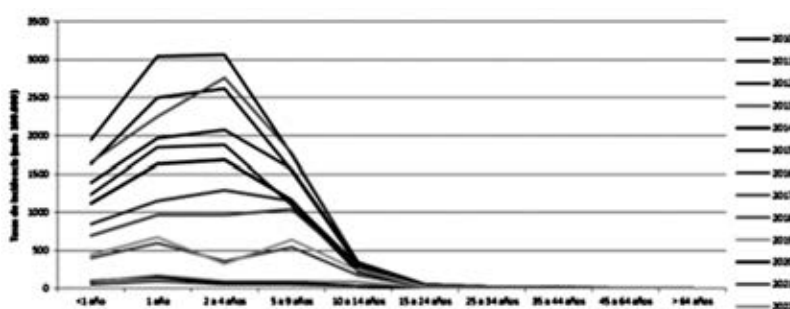
En 2020 y 2021 se registró el menor número de casos y de tasas de incidencia de toda la serie histórica, en todos los grupos etarios, probablemente relacionado con la pandemia por COVID-19, como ya se mencionó. En 2022, todos los grupos etarios y todas las jurisdicciones registraron casos de varicela (**Tabla 1**). Dentro del grupo de menores de 5 años, la tasa más alta se registró en el subgrupo de 1 año de vida (173/100 000), seguido por el grupo de 2 a 4 años y posteriormente el de menores de 1 año. De todos los grupos etarios por encima de los 5 años, el grupo de 5 a 9 años registró la tasa más alta de incidencia (**Figura 3**).

Figura 2. Número de casos de varicela por grupo etario, por año. Argentina 2010-2022



Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

Figura 3. Tasas de incidencia de varicela por grupo etario (cada 100000), por año. Argentina 2010-2022



Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

La mayor cantidad de casos (el 41 % de las notificaciones) se concentraron en las provincias de Buenos Aires, Córdoba y Mendoza. Las provincias de Neuquén, La Rioja y Tierra del Fuego presentaron las tasas de incidencia más altas, superando valores de 52/100 000 habitantes (*Tabla 1*).

Tabla 1. Número de casos y tasas de incidencia (cada 100000 habitantes) de varicela, por jurisdicción. Argentina 2022

Jurisdicción	Número de casos (n)	Tasas de incidencia (100.000)
Buenos Aires	2944	16,47
CABA	496	16,1
Catamarca	197	46,63
Chaco	573	46,67
Chubut	268	41,42
Córdoba	1196	31,18
Corrientes	165	14,48
Entre Ríos	637	45,15
Formosa	118	19,2
Jujuy	362	45,97
La Pampa	203	55,72
La Rioja	275	68,12
Mendoza	1016	50,05
Misiones	251	19,48
Neuquén	577	84,76
Río Negro	373	47,67
Salta	561	38,44
San Juan	346	43,37
San Luis	260	49,92
Santa Cruz	183	47,68
Santa Fe	480	13,37
Santiago del Estero	172	17,23
Tierra del Fuego	96	52,75
Tucumán	754	43,48
Sin dato	0	*****
TOTAL	12503	27

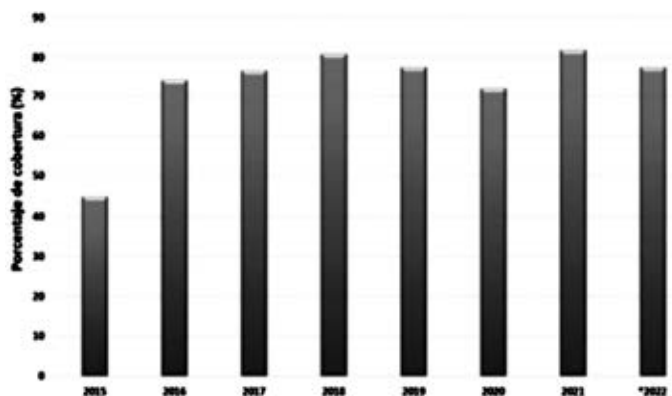
CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

Las coberturas nacionales de vacunación contra varicela han sido subóptimas desde el inicio de la estrategia en 2015, alcanzando valores máximos en 2018 y 2021: el 81 % y el 81,9 %, respectivamente (**Figura 4**). En el año 2022 se registró una cobertura menor que en 2021, que no alcanzó el 78 % en la dosis de los 15 meses (**Figura 4**).

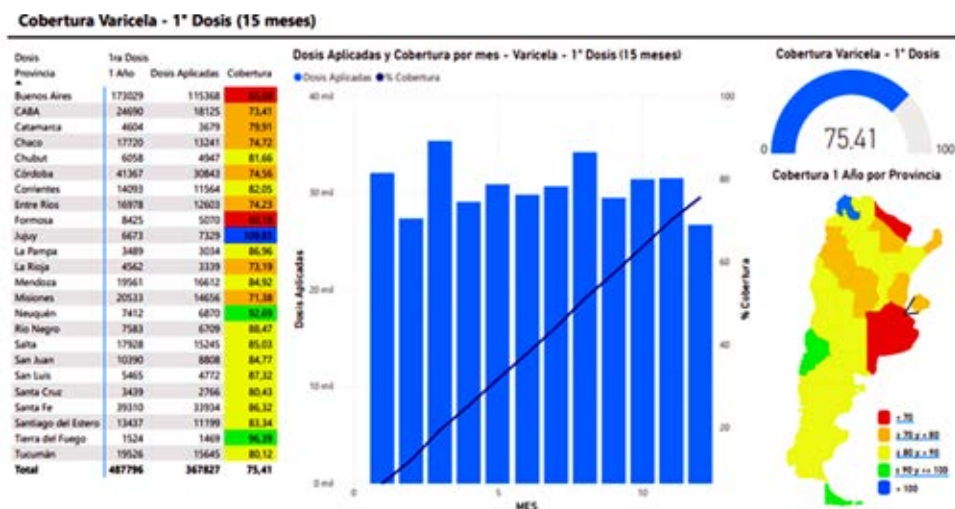
En el año 2022 se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación la segunda dosis de vacuna contra varicela para ser aplicada al ingreso escolar (5 años) con el objetivo de contribuir al control de la enfermedad causada por el VVZ en la Argentina, así como de la posibilidad de brotes en poblaciones vacunadas. En el año 2023 la cobertura de vacunación para la primera dosis fue del 75,41 % y para la segunda dosis del 52,33 %, con gran heterogeneidad en las diferentes provincias (**Figuras 5 y 6**).

Figura 4. Coberturas nacionales de vacunación. Vacuna contra varicela en lactantes (15 meses). Argentina 2015-2022



Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

Figura 5. Coberturas nacionales de vacunación. Primera dosis (15 meses). Argentina 2023



CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

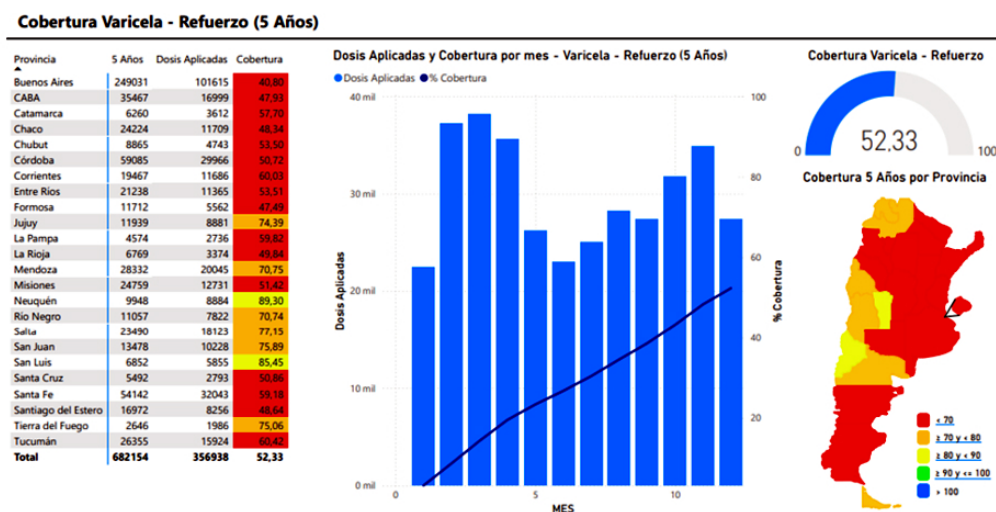
Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

Las vacunas contra la varicela se preparan a partir de VVZ vivos atenuados (cepa Oka) y difieren en el número de unidades víricas formadoras de placas (UFP) por dosis vacunal y el volumen del inóculo.

La vacuna VVZ puede ser monovalente para varicela (V) o combinada para sarampión, rubéola, parotiditis y varicela (SRPV).

Figura 6. Coberturas nacionales de vacunación. Segunda dosis (5 años). Argentina 2023



CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fuente: Elaboración de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI) sobre la base de datos extraídos del SNVS 2.0.

VACUNA MONOVALENTE

Es una vacuna viral atenuada que utiliza el virus varicela-zóster cepa OKA Japón (aceptada por la OMS) obtenida en cultivos de células diploides humanas WI-38 y MRC 5. Todos los tipos de vacunas contienen sucrosa y sales *buffer* que varían según sus productores.

Las variaciones entre los distintos tipos de vacunas son mínimas y se basan en:

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

Manipulación y almacenamiento

Las vacunas de origen europeo permiten una conservación entre 2 °C y 8 °C, en la parte central de la heladera, la que debe tener un sistema de control de temperatura de máxima seguridad. Bajo estas condiciones, la vacuna se mantiene estable durante 2 años.

Efectividad y eficacia clínica

Niños de 12 meses a 12 años

Los niños mayores de 12 meses desarrollarán una **respuesta inmunitaria humoral** del 76 % al 85 %, con títulos protectores después de una única dosis y cerca del 100 % después de 2 dosis.

La **eficacia clínica** de una dosis de vacuna es del 73-92 % para prevenir cualquier forma de presentación clínica y del 94-99 % para enfermedad moderada-grave. El esquema de dos dosis tiene una eficacia del 78-100 % para prevenir cualquier forma de presentación clínica y del 93-100 % para enfermedad moderada-grave.

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

Con dos dosis de vacuna, la efectividad es del 95 % al 98 % contra cualquier tipo de enfermedad y del 100 % contra la enfermedad moderada a grave. Los receptores de 2 dosis de vacuna tienen 7 veces menos probabilidad de padecer varicela por falla de la vacuna que los que recibieron 1 dosis, durante los primeros 10 años después de la vacunación.

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

En niños \geq 13 años

La seroconversión es del 78 % después de la primera dosis y del 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 y supera el 90 % cuando se administra la segunda, en un intervalo comprendido entre 1 y 3 meses.

En la Argentina, en el año 2022, se evaluó la importancia de la transición a un esquema de dos dosis al CNV, y se basó en las siguientes consideraciones:

- La vacunación, en esquema de dosis única, demostró ser efectiva para reducir significativamente la carga de enfermedad por varicela en nuestro país a 6 años de su implementación (2015-2020).
- La incorporación de una segunda dosis de esta vacuna al CNV es factible desde un punto de vista programático y puede garantizarse su financiamiento.
- Existe evidencia científica basada en la experiencia de otros países que demuestra que la vacunación sistemática con esquema de dos dosis magnifica el impacto de la estrategia y es una herramienta costoefectiva.

El Ministerio de Salud de la Nación Argentina incorporó la vacuna de varicela al CNV en el año 2015 con el propósito **de disminuir los casos de varicela, la internación, morbilidad y mortalidad de la varicela y sus complicaciones**. La estrategia de vacunación contemplaba como población objetivo para vacunar (POV) a todos los niños y niñas que cumplieran 15 meses de edad a partir del 1 de enero de 2015 (nacidos a partir del 1 de octubre de 2013). En el año 2022 incorporó una segunda dosis de vacuna monovalente contra varicela, en acuerdo con las recomendaciones emitidas por la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN) **con el objetivo de disminuir los brotes de varicela en niños vacunados**. La recibirán todos los niños y niñas mayores de 5 años que pertenezcan a la POV (nacidos a partir del 1 de octubre de 2013) hayan o no recibido oportunamente la primera dosis de vacuna, en función de iniciar o completar su esquema de dos dosis.

Como indicación individual, todos aquellos sujetos susceptibles que no están incluidos en la POV podrán recibir la vacuna en un esquema de **dos dosis**.

Los niños prematuros deben y pueden aplicarse la vacuna según edad cronológica y en dosis estándar, con el mismo esquema de dos dosis que los niños de término. Se ha demostrado que esta población logra resultados similares de eficacia que los nacidos de término y no presentan mayor tasa de efectos adversos que la población general.

Riesgos y reacciones adversas

a) En personas con inmunidad normal: son inusuales

Locales: observados en menos de 3 días después de la aplicación de la vacuna

- En el 20 % al 25 % de los niños y el 20 % al 30 % de los adultos se constatan eritema, tumefacción y dolor en el sitio de aplicación.
- Menos del 1 % al 3 % de los vacunados presentan vesículas en número de 1 a 5, en la primera semana de la vacunación.

Generales: observados en menos de 42 días después de la aplicación de la vacuna.

- El 15 % de los niños presentaron fiebre.
- El 3 % al 5 % de los niños y el 8 % de los adultos presentan un *rash* variceliforme con escasas lesiones (2 a 15 vesículas), entre 5 a 28 días siguientes a la vacunación. Aunque el riesgo de transmisión es extremadamente raro, el virus vacunal puede ser aislado de las lesiones, por lo cual se debe tener especial cuidado cuando se está en contacto con mujeres embarazadas o huéspedes inmunocomprometidos.
 - La tasa de incidencia de herpes zóster posvacunal es 2,6/100 000 dosis aplicadas y aparece luego de 25 a 722 días. La incidencia de herpes zóster posinfección natural en personas sanas menores de 20 años es 68/100 000 personas/año y, para todas las edades, la tasa global es 215/100 000/personas/año.

b) En pacientes inmunocomprometidos

Generales:

- El 20 % al 40 % de los vacunados presentan un *rash* variceliforme. El virus vacunal puede ser aislado de las lesiones. No se ha observado diseminación visceral. La persona con alto riesgo de tener complicaciones que sufra erupción variceliforme después de la vacunación debe ser tratada con aciclovir o valaciclovir.
- El 5-10 % de los vacunados presentan fiebre.

Los receptores de la vacuna que desarrollan un *rash* variceliforme localizado o generalizado deberán evitar, en la medida de lo posible, el contacto estrecho con personas susceptibles de alto riesgo al menos mientras perdure el *rash*. En circunstancias en que sea inevitable el contacto con personas de alto riesgo, se deberá valorar la vacunación y el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de la varicela de tipo salvaje.

Entre las personas susceptibles de alto riesgo se encuentran:

- Individuos inmunocomprometidos.
- Mujeres embarazadas sin historial positivo de varicela documentado ni evidencia de laboratorio de infección previa.
- Recién nacidos de madres sin historial positivo de varicela documentado ni evidencia de laboratorio de infección previa.

Vía, dosis e intervalos

La vía de aplicación es subcutánea, en la región superior del brazo (región deltoidea). En determinadas circunstancias, se puede aplicar a partir de los 9 meses de edad.

Esquema recomendado

La dosis recomendada de la vacuna es de 0,5 ml.

De acuerdo con el CNV se aplicará: **la primera dosis a los 15 meses y la segunda dosis a los 5 años.**

Si concurriera a vacunarse un niño o niña mayor de 5 años que pertenezca a la POV (nacidos a partir del 1 de octubre de 2013) y que no presente constancia de haber recibido la primera dosis de vacuna, deberá iniciar el esquema de vacunación respetando un intervalo mínimo de 1 mes (4 semanas) entre ambas dosis.

Como recomendación individual, la segunda dosis puede administrarse más tempranamente, separada por 3 meses de la 1.ª dosis, por ejemplo, a los 18 meses. Si se aplicará la 2.ª dosis entre los 30 días y 3 meses, no debe repetirse ya que el intervalo entre dos dosis de vacuna viral atenuada parenteral debe ser de por lo menos un mes.

Personas mayores de 13 años: si la persona refiere no haber padecido la enfermedad, considerar la necesidad de una prueba serológica previa a la vacunación, para probar susceptibilidad. Los seronegativos recibirán dos dosis de vacuna separadas por al menos 4 semanas.

Los niños que han padecido la varicela o una infección por herpes zóster con posterioridad a la administración de la primera dosis de la vacuna, no necesitan recibir la 2.ª dosis.

Indicaciones

- a) Todos los niños a partir del año de edad, adolescentes y adultos susceptibles.
- b) Personas susceptibles, con alto riesgo de exposición o transmisión:
 - b1. Trabajadores de salud susceptibles.
 - b2. Contactos cercanos susceptibles de pacientes inmunocomprometidos.
 - b3. Personal de guarderías, jardines de infantes, colegios e instituciones.
 - b4. Mujeres en edad fértil (evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación). En caso de vacunación accidental, el riesgo sobre el feto es teórico.

Se consideran susceptibles aquellas personas que, por interrogatorio, refieren no haber padecido la enfermedad o su respuesta sea dudosa, no estén vacunados o sean serológicamente negativos para el VVZ. El 70-90 % de los adultos con antecedente negativo de varicela, por interrogatorio, tienen serología positiva.

- c) Vacunación posexposición y control de brotes:

La vacuna 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 5.º día de la exposición al caso de varicela. La ACIP (Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación, por sus siglas en inglés) recomienda la vacuna de la varicela para la profilaxis posexposición dentro de los 3 a 5 días posteriores a la exposición, para personas de 12 meses o más que no tienen evidencia de inmunidad contra la varicela y que no tienen contraindicaciones para la vacunación. La efectividad de la vacuna aplicada dentro de los 3 días del contacto es del 80 %, mientras que después del tercer día se reduce al 50 %. Si la exposición a la varicela no causa infección, la vacunación posterior a la exposición también inducirá protección contra exposiciones futuras. Si la exposición da como resultado una

infección, no hay evidencia de que la administración de la vacuna contra la varicela durante el período de incubación o la etapa prodrómica de la enfermedad aumente el riesgo de reacciones adversas asociadas a la vacuna.

Indicaciones para posposición o control de brotes

- Contactos convivientes (tasa de ataque del 85 % en los contactos susceptibles).
- Contacto estrecho (más de una hora).
- En el hospital: paciente o visitante con varicela en la misma habitación o en camas adyacentes en pabellones o contacto estrecho.
- Zóster: contacto íntimo (tacto).

La vacuna contra la varicela se ha utilizado con éxito para controlar brotes en jardines maternos y escuelas. Durante un brote de varicela, las personas que han recibido una dosis de la vacuna contra la varicela deben recibir una segunda dosis, siempre que haya transcurrido el intervalo de vacunación adecuado desde la primera dosis (3 meses para personas de 12 meses a 12 años, y al menos 4 semanas para personas de edad 13 años o más).

d) Situaciones especiales en las que podrán recibir la vacuna de varicela:

El tiempo de la reconstitución inmunitaria puede variar de acuerdo con el tipo e intensidad de tratamiento inmunosupresor, terapia radiante y enfermedad de base.

1. Pacientes con leucemia linfocítica aguda: podrán recibir la vacuna 3 meses después de finalizada la quimioterapia. Si reciben terapia anti linfocitos B, deberán esperar 6 meses para aplicarse la vacuna.
2. Pacientes con enfermedades crónicas que no reciban inmunosupresores o corticoides en dosis ≥ 2 mg/kg/día o 20 mg/día de metilprednisona o su equivalente, durante menos de 15 días. En aquellos que reciben dosis inmunosupresoras durante más de 15 días, se deberá esperar 1 mes para aplicar la vacuna.
3. Pacientes en programa de trasplante:
Órganos sólidos: vacunar por lo menos 4 semanas antes del tratamiento inmunosupresor. Hay poca evidencia para vacunar con vacunas de virus vivos en el postrasplante de órganos sólidos.
Trasplante de células hematopoyéticas o células madre: se deberá administrar la vacuna 24 meses después del trasplante, en paciente sin enfermedad injerto vs. huésped, y la última dosis de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) debe haber sido aplicada de 8 a 11 meses antes.
4. Infección VIH asintomática o sintomática con recuento de CD4+T >15 % (específicamente CDC clase N1, N2, A1, A2, B1 o B2 con recuento de CD4+T >15 %) y adolescentes y adultos con recuentos de CD4+T >200 cel/ μ L: en estas circunstancias, la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura, y debe ser considerada su aplicación.

El Ministerio de Salud de la Nación provee la vacuna contra varicela para los siguientes grupos de riesgo:

1. Personal de salud sin antecedentes de infección y con serología negativa.
2. Convivientes de inmunocomprometidos.
3. Huéspedes en situaciones especiales:
 - niños con VIH con CD4 ≥ 15 % o adolescentes y adultos con CD4 ≥ 200 /mm³;
 - pacientes con deterioro de la inmunidad humoral, sin requerimiento de tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina intravenosa (IV);
 - pacientes en plan de recibir trasplante de órgano sólido;
 - pacientes con leucemias, linfomas y otras enfermedades malignas en remisión;
 - síndrome nefrótico.

El esquema en huéspedes inmunocomprometidos es de dos dosis, con intervalo mínimo de 4 semanas entre ambas.

Precauciones y contraindicaciones

Contraindicaciones

- Reacción alérgica grave (anafilaxia) a la vacuna o a alguno de sus componentes (neomicina, gelatina).
- Inmunodeficiencias celulares (congénitas, adquiridas, procesos tumorales, tratamiento con inmunosupresores o radioterapia).

- Pacientes VIH con alteraciones inmunológicas graves (recuento de linfocitos T CD4 inferior al 15 %).
- Tratamiento en altas dosis de corticoides (dosis ≥ 2 mg/kg/día de prednisona o 20 mg/día de prednisona o equivalentes durante más de 14 días). Se puede recomendar la vacuna al mes de suspendida la corticoterapia. Los tratamientos con corticoides inhalatorios, intranasales o tópicos no constituyen una contraindicación para la vacunación.
- Embarazo. La vacuna está contraindicada en el embarazo por los posibles efectos en el feto. No se han registrado casos de varicela congénita o malformaciones en casos de vacunación accidental. El embarazo debe evitarse un mes después de la vacuna. Los convivientes de la gestante pueden vacunarse si no presentan contraindicaciones. La lactancia no está contraindicada.
- Durante los 3 meses posteriores a radioterapia.

Varicela posvacunal

- Si la varicela aparece antes de los 14 días siguientes a la vacunación, lo más probable es que se trate de una infección por el virus salvaje adquirida antes de la vacunación, ya que no hubo tiempo de formar anticuerpos y seguramente la exposición fue previa a la vacunación.
- Si la varicela aparece entre la tercera y sexta semana (15-42 días) después de la vacunación, puede deberse al virus salvaje o vacunal, pero se estima que lo más probable es que esté causada por el virus vacunal.
- Si la varicela aparece después de 42 días desde la vacunación (varicela *breakthrough* o varicela del vacunado), se trata de una infección por el virus salvaje y, por lo tanto, un caso de fracaso vacunal primario.
- En ninguno de los estos casos se necesita proseguir con la vacunación, pues se entiende que son individuos no susceptibles tras este evento. No obstante, si el diagnóstico de varicela es incierto, la vacunación sí debería completarse con la segunda dosis.

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella (p. ej., tuberculosis [TBC] activa no tratada: postergar la vacunación).
- Reciente administración de gammaglobulina, sangre y hemoderivados que contienen anticuerpos: se recomienda postergar la vacunación durante 3 a 11 meses, dependiendo de la dosis y el producto recibido. En caso inverso, si se ha aplicado la vacuna contra la varicela, se sugiere (en caso de ser posible) postergar durante al menos dos semanas la administración de inmunoglobulina. Si esto no fuera factible, considerar la aplicación de la vacuna como no válida.
- Tratamiento con salicilatos: evitar el uso durante 6 semanas. Sin embargo, deberá evaluarse la aplicación de esta vacuna en pacientes que reciben tratamiento crónico con salicilatos, ya que el riesgo de complicaciones serias parece ser mayor en niños con varicela salvaje que en niños que reciben la vacuna de varicela.
- Tratamiento antiviral contra el virus herpes (p. ej., aciclovir, famciclovir o valaciclovir) puede reducir la eficacia de la vacuna. Estos fármacos deben ser discontinuados ≥ 24 horas antes de la administración de la vacuna de varicela y, si es posible, hasta 21 días después de aplicada.

Falsas contraindicaciones

- Embarazo de la madre del vacunado o de otro conviviente cercano.
- Mujeres en edad fértil.
- Convivientes de pacientes inmunosuprimidos.
- Infección VIH asintomática o sintomática con recuento de CD4+T > 15 % (específicamente CDC clase N1, N2, A1, A2, B1 o B2 con recuento de CD4+T > 15 %) y los adolescentes y adultos con recuentos de CD4+T linfocitos > 200 cel/ μ L; en estas circunstancias, la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura y debe ser considerada
- Inmunodeficiencia humoral (p. ej., agammaglobulinemia).

Administración simultánea con otras vacunas

La vacuna de varicela se puede aplicar simultáneamente con otras vacunas del CNV recomendadas a niños de 15 a 18 meses y de 4 a 6 años. Recordar que puede aplicarse en forma simultánea o separada por 1 mes de la vacuna triple viral (SRP) y fiebre amarilla por tratarse de dos vacunas con virus vivos atenuados.

Posibilidad de intercambio

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

VACUNA COMBINADA

Composición

Es una vacuna viral atenuada que contiene antígenos de los virus del sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela (SRPV). Entre los excipientes posee neomicina y gelatina.

Conservación

Igual que la vacuna monovalente.

Indicaciones

La vacuna puede ser administrada a personas a partir de los 12 meses de edad, para la vacunación simultánea frente a varicela, sarampión, parotiditis y rubéola. También se puede administrar a niños a partir de los 9 meses de edad bajo circunstancias especiales.

Vía, dosis e intervalos

Dos dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis, entre los 12 y 15 meses; la segunda, en la edad escolar, entre los 4 y 6 años (intervalo mínimo de 3 meses después de la primera dosis).

Vía de administración

Intramuscular o subcutánea.

Efectos adversos

En ensayos clínicos previos a la aprobación de la vacuna combinada con vacuna contra la varicela (SRPV), se apreció una tasa de incidencia de fiebre (0-42 días después de la vacunación) mucho mayor en los niños de 12-23 meses que habían recibido una primera dosis de vacuna SRPV que en los que habían recibido la primera dosis de SRP y la vacuna contra la varicela en forma separada.

Una revisión de los estudios de inocuidad de la vacuna combinada SRPV realizados con posterioridad a la aprobación de esta permitió identificar un mayor riesgo de convulsiones febriles en los niños de 12-23 meses a los que se administró la vacuna combinada, en comparación con los niños que habían recibido por separado las vacunas SRP y antivárica. La tasa de incidencia de convulsiones febriles en los niños que habían recibido una primera dosis de SRPV fue dos veces mayor que la registrada en los que habían recibido la vacuna monovalente y la SRP al mismo tiempo, tanto 5-12 días como 7-10 días después de la vacunación (RR: 2,0; IC95 %: 1,4-2,9 y RR: 2,2; IC95 %: 1,0-4,7), lo cual representa un episodio de convulsión febril adicional por cada 2300-2700 niños vacunados. No se observaron diferencias en reacciones sistémicas tales como fiebre durante los 42 días que siguieron a la vacunación, cuando se administró la SRPV como segunda dosis a niños durante su segundo año de vida o a la edad de 4-6 años. Un metanálisis recientemente publicado describe no haber diferencia en la frecuencia de convulsiones febriles entre la vacuna monovalente y la vacuna tetravalente.

Contraindicaciones y precauciones

Las mismas que para la formulación monovalente.

El uso de antipiréticos (p. ej., paracetamol o ibuprofeno) para la prevención de convulsiones febriles no ha demostrado eficacia.

Uso concomitante con otras vacunas

Se pueden aplicar juntamente con las vacunas del calendario.

Intercambiabilidad

Es posible intercambiar las vacunas monovalentes entre sí y con la SRPV en la pauta de 2 dosis recomendada y en cualquier orden.

Para la 1.^a y 2.^a dosis se pueden utilizar vacuna triple viral y vacuna de varicela o vacuna combinada.

Vacuna monovalente de varicela (V) + triple viral (SRP) vs. vacuna combinada (SPRV)

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda que se administre:

- Para la primera dosis: la vacuna triple viral y la vacuna monovalente para la varicela por separado, entre los 12 y 47 meses de edad.
- Para la segunda dosis, el uso de la vacuna combinada SPRV entre 15 meses y 12 años de edad.
- Si se aplicara como primera dosis a la edad ≥ 48 meses, puede usarse la combinada SPRV.

Se debe informar a los padres los beneficios y riesgos de ambas opciones de vacunación.

CONCLUSIONES

- La inmunogenicidad, eficacia y efectividad de dos dosis es cercana al 100 % pues evita la aparición de varicela en vacunados.
- Las dos dosis pueden aplicarse separadas por 3 meses, una dosis entre los 12 y 15 meses, y la segunda dosis a los 18 meses.
- Los niños de 15 a 18 meses, los trabajadores de salud, las mujeres susceptibles en edad fértil y los contactos de inmunocomprometidos deben recibir la vacuna.
- La vacuna de varicela puede utilizarse para evitar o controlar brotes.
- Los niños que han padecido varicela o herpes zóster con posterioridad a la administración de la primera dosis de la vacuna no necesitan recibir la segunda dosis.
- La vacuna de varicela está contraindicada en reacciones alérgicas graves a la vacuna o alguno de sus componentes, durante el embarazo en huéspedes con compromiso de su inmunidad.
- La vacuna de varicela es una vacuna segura; su efecto adverso más frecuente es la tumefacción y dolor en el sitio de aplicación.

Se sugiere que la primera dosis de la vacuna de la varicela se administre como vacuna monovalente junto con la vacuna triple viral (V + SRP) entre los 12 y 15 meses de edad y la segunda dosis en forma combinada (SRPV) o monovalente junto con la vacuna triple viral (SPR + V) a los 18 meses de edad para lograr de esta manera una mayor protección a más temprana edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Academia Americana de Pediatría. Varicella-Zoster Infections. Red Book. Kimberly D (ed). 32.^a ed. Informe del Comité sobre Enfermedades Infecciosas 2021-2024.
- Ahern S, Walsh K, Paone S, Browne J, et al. Safety of varicella vaccination strategies: An overview of reviews. Rev Med Virol. 2023;33:e2416. wileyonlinelibrary.com/journal/rmv -1 of 17 <https://doi.org/10.1002/rmv.2416>
- Ávila-Agüero ML, Beltrán S, Castillo JBD, Castillo Díaz ME, et al. Varicella epidemiology in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Vaccines 2018;17(2):175-83. doi: 10.1080/14760584.2018.1418327. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29254392.
- Barrenechea G, Bastos L. Evaluación del impacto de una dosis de vacuna contra la varicela en la incidencia de varicela en Argentina. Asociación Española de Vacunología 2020;38(2): 330-5.
- Boletín Epidemiológico Nacional N.º 657, SE 23, Año 2023. Varicela, pp. 64-71.
- CDC. Center for Diseases Control and Prevention. About Varicella Vaccine. 24 th July 2023.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Varicela. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>.
- Daoyong C, Yue L, Qiangsong W. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2021, Vol. 17, N.º. 12, 5316–5324 <https://doi.org/10.1080/021645515.2021.2009729>
- DINACEI. Ministerio de Salud de la Nación 2015. Fundamentos de la introducción de la vacuna de varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015.
- Falleiros Arlant M, Pirez Garcia C, Avila Agüero M et al. Burden of varicella in Latin America and the Caribbean: findings from a systematic literature review BMC Public Health (2019) 19:528 <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6795-0>
- González C, Cofré J. Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo [Internet]. 2018. Available from: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/MANUAL-VACUNAS-ESPECIALES.pdf> 34.- Subsecretaría de Salud Pública-Ministerio de Salud de Chile. Circular B27/04 Recomendación para prevención de varicela:

- uso de vacuna e inmunoglobulina. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.003> <https://www.msd.es/wp-content/uploads/sites/47/2021/12/Prospecto-Proquad-1.pdf>
- Kauffmann F, Bechini A, Bonanni P, Casabona G, Wutzler P, et al. Varicella vaccination in Italy and Germany – different routes to success: a systematic review. *Expert Review of Vaccines*, 2020; 19:9: 843-869, DOI: 10.1080/14760584.2020.1825947
 - Leung J, Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994–2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Dec;5(4):395-402. doi: 10.1093/jpids/piv044.
 - Lineamientos Técnicos INTRODUCCIÓN DE LA SEGUNDA DOSIS DE VACUNA CONTRA VARICELA al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Argentina 2021. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.
 - Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for postexposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;6(6):CD001833.
 - Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019. Published online February 7, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30601-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30601-7)
 - Neyro SE, Ferolla FM, Molise C, Stach P y cols. Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):12-8.
 - Pawaskar M, Méroc E, Samant S, et al. Economic burden of varicella in Europe in the absence of universal varicella vaccination. *BMC Public Health* 2021;21:2312.
 - Prospecto ANMAT MSD; EX-2019-15070938-APN-DGA#ANMAT
 - Prymula R., Bergsaker M, Esposito S, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1313-24.
 - Romera-Guirado F, Molina-Salas Y, Pérez-Martín J, Ruzafa-Martínez M. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. *An Pediatr* 2016;84(1):30-38. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.02.018>
 - Rubin L, Levin M, Ljungman P, Graham D, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-18.
 - Thomas C, Shwe T, Bixler D, et al. Two-dose Varicella Vaccine Effectiveness and Rash Severity in Outbreaks of Varicella Among Public School Students. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1164-8.
 - WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89(25):265-87.
 - Zhang Z, Suo L, Pan J, Zhao D, Lu L, et al. Two-dose varicella vaccine effectiveness in China: a meta-analysis and evidence quality assessment. *BMC Infect Dis* 2021;21:543.

HERPES ZÓSTER

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD

El herpes zóster (HZ) es causado por la reactivación del virus de la varicela que ha permanecido latente en los ganglios nerviosos sensoriales. El tiempo que media entre la primoinfección y la reactivación es variable: puede ir de meses a años.

En los niños es poco frecuente, aunque se puede presentar en nacidos de mujeres que tuvieron varicela durante el embarazo, en niños que padecieron varicela durante el primer año de vida o en aquellos que manifiestan algún trastorno de la inmunidad.

La incidencia es mayor en personas de más de 50 años y en mujeres. Aumenta, además, con la edad y es más frecuente en inmunocomprometidos y pacientes mayores de 18 años con determinadas comorbilidades. Si bien la mortalidad es baja, puede presentar complicaciones, principalmente la neuralgia postherpética (NPH), que puede ocasionar discapacidad y disminuir la calidad de vida.

Se estima que más del 99 % de los adultos mayores de 40 años se han infectado con el virus varicela-zóster (VVZ) y pueden desarrollar HZ.

Entre el 20 % y el 35 % de las personas inmunocompetentes tendrán un episodio de HZ a lo largo de su vida, porcentaje que aumenta al 50 % en caso de mayores de 80 años que no lo hubieran padecido con anterioridad.

La neuralgia postherpética, comúnmente definida como dolor persistente durante al menos 90 días después de la resolución de la erupción por HZ, ocurre en el 10 % al 13 % de los casos de herpes zóster en personas mayores de 50 años, y es la complicación más frecuente. Entre las personas con HZ, el riesgo de desarrollar neuralgia postherpética también aumenta con la edad.

La protección contra el HZ está relacionada especialmente con la inmunidad celular, razón por la cual la enfermedad es más frecuente en huéspedes inmunocomprometidos (HIC), especialmente en aquellos con afectación de esta, como por ejemplo, personas que viven con el VIH, pacientes trasplantados, oncohematológicos y aquellos que reciben tratamientos inmunosupresores (glucocorticoides, bloqueantes de FNT alfa [factor de necrosis tumoral alfa], enfermedad injerto contra huésped, biológicos, etc.). En estos casos la incidencia puede ser 20 a 100 veces superior a la observada en huéspedes inmunocompetentes; asimismo tienen mayor riesgo de diseminación y compromiso visceral como neumonía, hepatitis, pancreatitis, meningoencefalitis, entre otros.

La recurrencia de HZ es infrecuente, ya que el episodio mismo actúa como refuerzo natural de la inmunidad específica contra el virus. Según distintos autores, la posibilidad de recurrencia es del 1 % al 12 % de los pacientes y aumenta con el tiempo desde el episodio previo, y en general afecta un dermatoma diferente de aquel del cuadro inicial.

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

En la Argentina, desde el año 2014 estuvo disponible la vacuna con virus vivos atenuados (actualmente no está en nuestro país).

Recientemente se autorizó una vacuna inactivada de herpes zóster recombinante (HZR). Surge de una combinación de un antígeno de superficie del VVZ llamado glicoproteína E (gE) y un adyuvante conocido como AS01B, destinado a generar una respuesta inmunitaria fuerte y duradera que puede ayudar a superar la disminución de la inmunidad en los adultos mayores. Está aprobada por ANMAT y disponible en la Argentina.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

La vacuna está disponible en envase de 1 vial con polvo (blanco) y 1 vial con suspensión (líquido opalescente, de incoloro a marrón claro). El polvo y la suspensión se deben reconstituir antes de la administración y utilizar en forma inmediata.

Conservar en heladera a temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Mantenerla en el embalaje original para protegerla de la luz.

EFICACIA CLÍNICA Y EFECTIVIDAD EN INMUNOCOMPETENTES

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia con la vacuna HZR, de fase III, controlados con placebo, observador-ciego en adultos ≥50 años que recibieron dos dosis administradas con 2 meses de diferencia (denominados ZOE-50 y ZOE-70). Estos estudios demostraron una sólida respuesta inmunitaria tanto humoral como celular y una elevada eficacia para la

prevención del HZ y de la NPH. La eficacia en prevenir HZ en población entre 50-59 años fue del 96,6 % [89,6-99,4]; entre 60-69 años, del 97,4 % [90,1-99,7]; y ≥ 70 años fue del 91,3 % [86,8-94,5].

La eficacia contra la NPH fue evaluada en el análisis de *pool* que comprende ambos estudios, ZOE-50 y ZOE-70, y resultó del 100 % (40,8-100) en el grupo de ≥ 50 años y del 88,8 % [68,7-97,1] en el de ≥ 70 años.

También se demostró que redujo en forma significativa ($p \leq 0,0035$) el riesgo de otras complicaciones (vasculitis por HZ; enfermedad diseminada; enfermedad oftálmica; enfermedad neurológica, incluido accidente cerebrovascular y enfermedad visceral). La reducción fue del 93,7 % (59,5-99,9) en adultos ≥ 50 años y del 91,6 % (43,3-99,8) en ≥ 70 años. La seguridad evaluada en estos mismos estudios mostró reacciones locales y sistémicas observadas dentro de los 7 días de la aplicación, que fueron más frecuentes en los que recibieron la vacuna comparada con placebo (79,0 % vs. 29,5 %).

EFICACIA, INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD EN POBLACIONES ESPECIALES

Personas con inmunocompromiso

Dado que la vacuna HZR disponible es no replicativa, se llevó a cabo un programa clínico que evaluó en diferentes estudios sobre la seguridad, la inmunogenicidad y/o eficacia en distintas poblaciones de HIC.

Los resultados obtenidos permitieron la aprobación de su uso en estos grupos de pacientes que recibieron un esquema de dos dosis de vacuna aplicadas al 0-1 o 2 meses.

Estos estudios no se diseñaron para evaluar el impacto del uso concomitante de tratamientos inmunosupresores sobre la eficacia de la vacuna ni para evaluar el impacto del tratamiento inmunosupresor específico sobre la eficacia de la vacuna. La mayoría de los vacunados no estaban con tratamiento inmunosupresor en el momento de la vacunación.

La eficacia de la vacuna es del 68,2 % (55,5-77,6) en ≥ 18 años con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y del 87,2 % en pacientes mayores de 18 años con hemopatías malignas.

La vacuna redujo de forma significativa las complicaciones relacionadas con HZ un 77,8 % (19,0-96,0) en receptores de TCPH ≥ 18 años. La eficacia contra la NPH en receptores de TCPH fue del 89,3 % [22,5-99,8] en ≥ 18 años.

Personas con enfermedades potencialmente mediadas por el sistema inmunitario sin tratamiento inmunosupresor

Este grupo de pacientes tienen hasta 3 veces más riesgo de desarrollar HZ.

En el análisis de los datos de los ensayos del ZOE-50/70, la eficacia de vacuna HZ en los pacientes con 1 o más de estas enfermedades al momento de la inclusión fue del 90,5 % (73,5-97,5) en prevenir HZ, independientemente de la edad y a 4 años de seguimiento. Además, no hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los receptores de vacuna y el placebo.

Personas con otras comorbilidades

El análisis *post hoc* de eficacia frente a HZ confirmado realizado en pacientes con enfermedades habituales (enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, depresión o diabetes *mellitus*) indica que la eficacia de la vacuna está en línea con la eficacia global frente a HZ, entre el 84,5 % (46,4-97,1) y el 90,4 % (73,4-97,5).

Embarazo y lactancia

No hay datos del uso de vacuna HZ en mujeres embarazadas. Se desconoce si la vacuna se excreta en la leche materna.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

En adultos a partir de los 50 años, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el sitio de aplicación (68,1 %), mialgia (32,9 %), fatiga (32,2 %) y cefalea (26,3 %). La mayoría de estas reacciones fueron de corta duración (2 a 3 días).

En adultos ≥ 18 años que están inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia, el perfil de seguridad fue compatible con lo observado en adultos a partir de los 50 años. Hay datos limitados en adultos de entre 18 y 49 años con mayor riesgo de HZ que no sean HIC.

En general, hubo mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos de edad más jóvenes:

- Estudios en HIC ≥ 18 años (análisis agrupado): la incidencia de dolor en el lugar de la inyección, cansancio, mialgia, cefalea, escalofríos y fiebre fueron mayores en adultos de 18-49 años comparados con aquellos de 50 años o más.

- Estudios en adultos ≥ 50 años (análisis agrupado): la incidencia de mialgia, cansancio, cefalea, escalofríos, fiebre y síntomas gastrointestinales fueron mayores en adultos de 50-69 años comparados con aquellos de 70 años o más. (Véase Cuadro de efectos adversos).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN, DOSIS E INTERVALOS

La pauta de primovacuna consiste en dos dosis de 0,5 ml cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis, 2 meses después. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera.

En caso de inmunocomprometidos, pacientes que serán sometidos a tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante, se puede acelerar el esquema y aplicar la 2.ª dosis al mes de la anterior.

Si el esquema no se completa en el tiempo indicado, no debe reiniciarse, sino completarse. La vía de aplicación es intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides.

RECOMENDACIONES DE LA VACUNACIÓN CON VHZ

En nuestro país, la vacuna ha sido aprobada para la prevención del HZ y las complicaciones relacionadas como la NPH en:

- Adultos a partir de los 50 años.
 - Adultos a partir de los 18 años que tienen un mayor riesgo de HZ.
- a. Personas con edad ≥ 50 años inmunocompetentes:** esquema de dos dosis de vacuna con intervalo de 2 meses y hasta 6 meses.
- b. Personas con inmunocompromiso ≥ 18 años:** se recomienda un esquema acelerado, con intervalo de 1 mes entre dosis de vacuna.
- **Pacientes receptores de TCPH (autólogo/alogénico):** administrar la vacuna HZ de 6 a 12 meses después del trasplante. Se prefiere la vacunación dos meses antes de la interrupción de la profilaxis antiviral y en ausencia de enfermedad de injerto contra huésped.

Reacciones adversas vacuna HZR

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS ¹	FRECUENCIA	REACCIONES ADVERSAS
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción, urticaria y angioedema ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal
Trastornos del tejido esquelético y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy frecuentes	Reacciones en el sitio de inyección
		(dolor, eritema, hinchazón), fatiga, fiebre, escalofríos

	Frecuentes	
		Prurito en la zona de la inyección, malestar general

¹ De acuerdo con la terminología de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

² Reacciones adversas notificadas espontáneamente

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) dosis de vacuna.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Fuente: Ficha técnica vacuna contra herpes zóster recombinante.

- **Receptores de trasplantes de órganos sólidos:** se sugiere administrar la vacuna antes del trasplante. Si la vacunación previa no es posible, se recomienda esperar de 6 a 12 meses después del procedimiento, en ausencia de enfermedad de injerto contra huésped y con inmunosupresión de mantenimiento.
- **Pacientes con cáncer:** administrar la vacuna antes del inicio de la quimioterapia, tratamiento con inmunosupresores, radioterapia o esplenectomía. Si no es posible, aplicar la primera dosis al menos 10 días antes. Para pacientes que reciben terapias inmunosupresoras continuas, aplicar la vacuna cuando la respuesta inmunitaria sea más sólida. Para los pacientes que reciben terapias contra las células B (p. ej., rituximab), administrar una dosis de vacuna contra ZV aproximadamente 4 semanas antes de la siguiente terapia programada.
- **Pacientes que usan anticuerpos monoclonales:** administrar las dosis de vacuna en los períodos de menor intensidad de la inmunosupresión. (Se sugiere consultar al especialista).
- **Pacientes que viven con VIH/sida:** los pacientes con niveles más altos de linfocitos CD4 y carga viral (CV) baja tienen una mejor respuesta inmunitaria a las vacunas en general. El uso de antirretrovirales también mejora la respuesta inmunitaria a las vacunas.
Se recomienda la vacunación con $CD4 \geq 200/mm^3$ y CV no detectable.
Por otro lado, los pacientes con VIH más avanzado y mayor inmunocompromiso tienen un mayor riesgo de herpes zóster. En estos casos, corresponde al médico evaluar el mejor momento para la vacunación.
- **Pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias en tratamiento con inmunosupresores:** cuando sea posible, completar el esquema de vacunación antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor (2.ª dosis: aplicar hasta los 10 días previos a su inicio). Si esto no es posible, se sugiere colocar la primera dosis al menos 10 días antes del tratamiento. Si ya ha iniciado el tratamiento, puede vacunarse en los períodos de menor intensidad de la inmunosupresión.

c. Personas con otras comorbilidades

- Enfermedades mediadas por el sistema inmunitario sin tratamiento con inmunosupresores: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, miopatía inflamatoria, espondiloartritis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, psoriasis, esclerosis múltiple, entre otras.
- Insuficiencia renal crónica terminal.
- Depresión.
- Diabetes.
- Enfermedad pulmonar crónica y asma con tratamiento con corticoides inhalatorios o sin él.
- Insuficiencia cardíaca congestiva CF III-IV.
- Enfermedad hepática crónica.
- Alcoholismo.

Se recomienda enfáticamente a este grupo vacunarse a partir de los 50 años y tempranamente, sobre la base de la alta carga de enfermedad y los datos de eficacia de la vacuna. Sin embargo, dado que la vacuna ha sido aprobada en personas a partir de los 18 años con riesgo aumentado de HZ, se podría considerar su aplicación con edad menor de 50 años, preferentemente entre los 40 y 50 años.

- **d. Personas con antecedentes de haber padecido HZ:** debido a que la recurrencia de la enfermedad a corto plazo (< 1 año) no es frecuente, se sugiere que la vacunación se realice a partir de los 6 a 12 meses después de un

episodio agudo de HZ. Algunos expertos (ACIP-Estados Unidos) consideran que no hay necesidad de esperar a esta fecha límite para aquellos que eligen recomendar la vacunación inmediatamente después de la resolución del cuadro de HZ, evitando perder la oportunidad de vacunación.

- e. Personas que hayan recibido la vacuna viva atenuada contra el herpes zóster:** las personas que anteriormente recibieron la vacuna viva atenuada deben recibir la vacuna adyuvantada. Los estudios han demostrado que la eficacia de la vacuna viva atenuada disminuye sustancialmente con el tiempo, dejando a los receptores con una protección reducida contra el herpes zóster.

Se recomienda la aplicación de la vacuna HZR a personas que hayan recibido previamente la vacuna viva atenuada, respetando un intervalo mínimo de 2 meses, preferentemente 2 años.

- f. Aplicación en pacientes en tratamiento antiviral activo frente al virus de herpes zóster (aciclovir, valaciclovir, famciclovir):** a diferencia de la vacuna viva atenuada, los antivirales no interfieren con la respuesta a la vacuna recombinante (HZR).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella. En general, la vacunación debe retrasarse para los pacientes que experimentan una enfermedad aguda moderada o grave.
- Episodio actual de herpes-zóster. La vacuna HZR no es un tratamiento para el HZ o la NPH y no debe administrarse durante un episodio agudo. La vacunación debe retrasarse hasta que la etapa aguda de la enfermedad haya terminado y los síntomas disminuyan.
- No hay experiencia de uso en embarazadas para recomendar su aplicación de rutina en esta población, así como en mujeres que estén amamantando. Si bien las vacunas inactivadas no representan un riesgo para el feto o el niño que amamanta, se deberá evaluar cada situación en particular.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la vacuna.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

La vacuna HZR se puede administrar de forma concomitante con la vacuna inactivada no adyuvantada frente a la gripe estacional, con la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPV23), con la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) o con la vacuna antidiptérica, antitetánica y antitosferina de componente acelular (dTpa). Las vacunas se deben administrar en distintos lugares.

Las reacciones adversas fiebre y escalofríos fueron más frecuentes cuando se administró la vacuna HZR con la vacuna PPV23 (16 % y 21 %, respectivamente) que cuando se administró la vacuna HZR sola (7 % para ambas reacciones adversas).

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración de dos vacunas con adyuvante (p. ej., vacuna HZR y vacuna contra la influenza con adyuvante [Fluad]), ya sea de forma concomitante o con intervalos.

No se recomienda el uso concomitante con otras vacunas debido a la ausencia de datos.

Duración de la protección-revacuación

Hasta el momento se estima una duración de la protección de 9-11 años.

Los estudios sobre la duración de la inmunidad están en curso y no hay recomendaciones para dosis de refuerzo de vacuna HZR en este momento.

CONCLUSIONES

- Más del 95 % de los adultos mayores de 20 años muestran evidencia serológica de infección previa por el VVZ, lo que los lleva a un riesgo creciente de HZ y sus complicaciones a lo largo de su vida.
- La vacuna HZR demostró una sólida respuesta inmunitaria tanto humoral como celular y una elevada eficacia para la prevención del HZ y de la NPH.

- La vacuna HZR puede indicarse independientemente de la historia de varicela, vacunación para ella, y no es necesario el testeo serológico previo a la vacunación.
- La vacuna es preventiva, no se aplica como tratamiento de la enfermedad.
- La vacuna está indicada en mayores de 50 años inmunocompetentes y en mayores de 18 años con inmunocompromiso o comorbilidades que incrementan el riesgo de infección por el VVZ.
- Se debe enfatizar la vacunación a partir de los 60 y antes de los 70 años, ya que el riesgo de HZ y sus complicaciones aumentan significativamente con la edad.
- Se puede administrar la vacuna HZR con el mismo esquema a sujetos previamente vacunados con la vacuna viva atenuada frente al herpes zóster. En este caso, se sugiere esperar un lapso igual a 2 años o mayor entre ellas, respetando el intervalo mínimo de 2 meses.

La vacuna contra el herpes zóster está indicada a partir de los 50 años y en los mayores de 18 años con inmunocompromiso o comorbilidades que incrementan el riesgo de infección por el VVZ. Su formulación a partir de una combinación de la glicoproteína E (gE) y un adyuvante conocido como AS01B, permite una respuesta inmunitaria fuerte y duradera, sin riesgos en adultos mayores y huéspedes cuya respuesta inmunitaria podría ser menor a la esperada.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR* 2022;71(3):80-4.
- Bastidas A, De la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:123-33.
- Bonvehí P, Nacinovich, Rozenek M, Vázquez H. Recomendaciones 2023 de Vacunación contra el Herpes Zoster, SADI Sociedad Argentina De Infectología
- Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine (RZV, Shingrix) in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years. CDC. July 2021.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019-32.
- Dooling KL, Angela Guo A, Manisha Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Weekly* 2018;67(3):103-8.
- Food and Drug Administration. Shingrix [package insert], revised: 07/2021. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96.
- Le P, Sabella C, Rothberg M, et al. Preventing herpes zoster through vaccination: New development. *Cleve Clin J Med* 2017;84(5):359-66.
- Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, et al. Postlicensure herpes zoster vaccine effectiveness: systematic review protocol *BMJ Open* 2021;11:e040964. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040964
- Michele Sorrentino, Alessandro Belpiede, Claudio Fiorilla, Michelangelo Mercogliano, Maria Triassi, Raffale Palladino, Logistic and organizational barriers to herpes zoster vaccination in europe: A systematic review, *Vaccine: X*, Volume 20, 2024, 100544, ISSN 2590-1362, <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2024.100544>.
- Neil R. Meredith, Edward P. Armstrong, Cost-effectiveness of herpes zoster vaccines in the U.S.: A systematic review, *Preventive Medicine Reports*, Volume 29, 2022, 101923, <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101923>.
- Strezova A, Diez J, Kamal Al Shawafi D, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(10):ofac485.
- Vacuna Shingrix. Ficha técnica. Resumen de las características del producto.
- Vink P, Mingorance I, Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer* 2019;125:1301-12.
- Vink P, Torrel J, Sánchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2020;70:181-90.
- Vujacic C, Poggi E, Cecchini D, Luchetti P, Stamboulian D. Herpes Zoster Epidemiología y Clínica. *Medicina. MEDICINA (Buenos Aires)* 2008; 68: 125-128z

Capítulo 7.

GRIPE 2025

Coordinador: *Alejandro Ellis*

Colaboradores: *Aldo Cancellara, Myriam Palma, Sofía Laura Hernández*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

La gripe, enfermedad prevenible por vacuna, es un problema de salud mundial y causa de enfermedad grave y muerte, principalmente en poblaciones de alto riesgo, pacientes adultos mayores, pacientes pediátricos menores de 5 años, embarazadas y personas de cualquier edad con factores de riesgo. La gripe puede confundirse clínicamente con otras virosis respiratorias y su diagnóstico etiológico no es de fácil acceso a todos los laboratorios clínicos.

Los niños menores de 5 años son frecuentemente afectados por el virus de la influenza (gripe) y pueden presentar complicaciones y alto índice de internación. Los niños preescolares y escolares son importantes transmisores de la enfermedad, ya que eliminan el virus en mayores cantidades y por un tiempo más prolongado que los adultos.

Todos los años ocurren brotes y situaciones de epidemia en todo el mundo y ocasionalmente suceden pandemias. La pandemia por COVID-19 desplazó temporariamente a este virus, sobre todo por la estricta cuarentena prolongada, si bien una vez finalizada esta, vuelve a tener nuevamente protagonismo como virus respiratorio causante de enfermedad. Las epidemias pueden ejercer gran presión sobre la capacidad de atención adecuada de los servicios de salud y, por otra parte, tener repercusiones económicas importantes debido a la reducción de la productividad laboral.

Se cree que el término *influenza* (de frío) fue acuñado por las víctimas de la enfermedad en Italia, a mediados del siglo XVIII. Por tratarse de una zoonosis, empieza a surgir a raíz de los primeros asentamientos y la cría de animales. Los virus relacionados con la infección en los seres humanos pueden encontrarse en patos, pavos, cerdos, caballos y otras especies de sangre caliente. El virus fue aislado por primera vez en 1933.

Es un virus ARN de sentido negativo que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Según las diferencias antigénicas de las proteínas estructurales mayores, la nucleoproteína (NP) y la proteína matriz (M), se divide en los siguientes géneros: A, B, C y D; los dos primeros de mayor impacto en salud pública, ya que causan epidemias estacionales.

A su vez, y de acuerdo con la diferencia antigénica de las proteínas de superficie hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), el virus de la influenza A se clasifica en los subtipos H1N1, H5N1, H7N9, N3N2 y otros, y el virus de la influenza B se clasifica en los linajes Yamagata y Victoria. Por último y de acuerdo con las diferencias genéticas de la HA, pueden agruparse en clados y subagruparse en subclados.

Los **virus de la influenza A** se caracterizan por contar con 8 segmentos genómicos y una alta capacidad de mutación. Por sus características estructurales, el virus es susceptible de sufrir tanto cambios antigénicos mayores (*shift*) que generan

un virus *de novo* y podrían desencadenar una pandemia, como cambios menores (*drift*), que pueden impactar en la eficacia de las vacunas disponibles. Se clasifican, además, en subtipos según las combinaciones de las proteínas de la superficie del virus, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA).

Actualmente circulan en los seres humanos los subtipos H1N1 y H3N2. El virus de la influenza A (H1N1) también se escribe como virus A (H1N1) pdm09, ya que causó la pandemia en 2009. Después de esta, se observó la circulación de ambos subtipos.

Los **virus de la influenza B** cuentan con 7 segmentos y se dividen en linajes. Los que circulan actualmente pertenecen a los linajes Yamagata o Victoria, y cambian más lentamente respecto de sus propiedades genéticas y antigénicas que los virus de la influenza A.

Los datos de vigilancia epidemiológica de la gripe de los últimos años mostraban la circulación de ambos linajes de los virus de la influenza B, pero principalmente Victoria. En los últimos cuatro años, no circuló el linaje Yamagata. Diversos estudios han demostrado que presenta características semejantes a la gripe A y que, cuando la actividad del grupo B es intensa, puede producir un impacto similar. La gripe por influenza B representa hoy el 20-25 % de las infecciones en el mundo. La incidencia de la gripe B varía según las temporadas y fue responsable de entre el 12 % y el 31 % de las muestras positivas según datos de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos entre 2010 y 2022. Afecta principalmente a pacientes en edad escolar y adultos jóvenes, con elevada morbilidad en los niños. Los niños en edad escolar son un eslabón importante en su propagación. También la enfermedad es más grave en niños comparada con la de los adultos.

El **virus de la influenza C** se detecta con menos frecuencia y suele causar infecciones leves, por lo que no reviste importancia para la salud pública.

El virus de la **influenza D** afecta principalmente al ganado y no se sabe que estos infecten o causen enfermedades en las personas.

La gripe estacional se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, tos (generalmente seca), dolor de cabeza, dolores musculares y articulares, malestar grave, dolor de garganta y secreción nasal. La tos puede ser intensa y durar dos o más semanas. La mayoría de las personas se recupera de la fiebre y otros síntomas en una semana sin necesidad de atención médica. Pero la gripe puede causar enfermedad grave o la muerte, especialmente en personas con factores de riesgo.

Los cuadros pueden ser leves a graves e incluso mortales. La hospitalización y la muerte ocurren principalmente entre los grupos de alto riesgo. En todo el mundo, se estima que estas epidemias anuales provocan entre 3 y 5 millones de casos de enfermedades graves y entre 300 000 y 650 000 muertes por enfermedades respiratorias.

En los países industrializados, la mayoría de las muertes asociadas con la gripe ocurren en personas de 65 años o más. Las epidemias pueden derivar en altos niveles de ausentismo laboral, con la consiguiente pérdida de productividad. Las clínicas y hospitales pueden verse abrumados durante los períodos correspondientes a los picos de enfermedad, tal como ocurrió en poblaciones pediátricas en el invierno de 2022 en el hemisferio norte.

Los efectos de las epidemias de gripe estacional en los países en desarrollo no se conocen completamente, pero las investigaciones estiman que el 99 % de las muertes de niños menores de 5 años con infecciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la gripe se producen en países no industrializados.

Se debe señalar que, en el año 2020, con la situación de pandemia por el coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2 por su sigla en inglés) y el período de aislamiento prolongado establecido en la Argentina, con restricciones a la circulación y sin actividad escolar presencial durante todo el año, la circulación del virus de la influenza disminuyó al mínimo en décadas. Esta situación no se repitió en el año 2022, con libre circulación y vuelta a la presencialidad escolar, sumadas a la cobertura de la población, al menos en adolescentes, adultos y adultos mayores, con las vacunas contra la enfermedad por el SARS-CoV-2 (COVID-19, por su sigla en inglés).

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Cada año se producen, como señalamos recientemente, hasta 650 000 defunciones por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional, según nuevas estimaciones de los CDC, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras agencias para la salud mundial.

Durante el año 2020, entre las infecciones respiratorias, COVID-19 fue la principal causa de muerte en Estados Unidos de América, luego de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas.

Las diversas medidas de higiene y distanciamiento físico, recomendadas por la OMS e implementadas por los Estados miembros, para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 probablemente hayan contribuido a reducir la transmisión del virus de la gripe durante 2020 y 2021.

En 2020, en el mundo, la actividad de los virus de la influenza se mantuvo en niveles más bajos de lo esperado para

esa época del año. En la zona templada del hemisferio norte, la actividad de estos virus se mantuvo por debajo de la línea de base, aunque se siguieron notificando detecciones esporádicas de los virus de la influenza A y B en algunos países.

En la zona templada del hemisferio sur, la actividad de los virus de la influenza se mantuvo en los niveles interestacionales.

Los Centros Nacionales de Influenza (NIC por sus siglas en inglés) y otros laboratorios nacionales de influenza de 131 países, áreas o territorios reportaron datos para el Flu Net por el período desde el 13 de mayo de 2024 al 26 de mayo de 2024 (datos al 21/06/2024 01:13:51 PM UTC). Los laboratorios del Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Gripe (GISRS por sus siglas en inglés) de la OMS analizaron más de 350 429 muestras durante ese período: 20 741 fueron positivas para el virus de la influenza, de las cuales 17 211 (82,8 %) fueron tipificadas como influenza A y 3530 (17,02 %) como influenza B. De los virus de la influenza A subtipificados, 6275 (63,52 %) fueron influenza A(H1N1) pdm09 y 3604 (36,48 %) fueron influenza A(H3N2). De los virus caracterizados como tipo B para los que se determinó el linaje, 0 (0,00 %) pertenecieron al linaje B-Yamagata y 625 pertenecieron al linaje B-Victoria.

Las consideraciones actualizadas para abordar las interrupciones en la vigilancia centinela de la gripe y extender para incluir la COVID-19 siempre que sea posible están disponibles en la guía provisional Mantenimiento de la vigilancia de la gripe y seguimiento del SARS-CoV-2: adaptación del Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Gripe (SMVRG) y de los sistemas centinela durante la pandemia de COVID-19. También se incluyen algoritmos actualizados para las pruebas de influenza y SARS-CoV-2 para vigilancia.

Datos europeos (*European Center for Disease Prevention and Control, ECDC*) 2023-2024

La temporada 2023-2024 mostró un retorno a los patrones observados previamente a la pandemia por COVID-19, si bien hubo variaciones en el momento e intensidad en diferentes países. En el año 2023, se observó un pico del 39 % en la semana 52. Esto fue seguido por una disminución hasta la semana 2 de 2024, donde mostró una positividad del 29 %, antes de aumentar nuevamente al 35 % entre las semanas 3 y 6 de 2024. Recién en la semana 12, el promedio de positividad disminuyó a menos del 10 %, indicando el fin de la temporada de epidemia.

En los análisis de laboratorio, la influenza A(H1N1) pdm09 predominó durante la estación, seguida de la A(H3N2). El virus tipo B fue prevalente desde la semana 13 en adelante. La mayoría de los virus de la influenza fueron genéticamente caracterizados dentro de las recomendaciones para los componentes de la vacuna, si bien algunos influenza A(H3N2) fueron antigénicamente diferentes. La efectividad para la vacuna estimada para la temporada 2023-2024 fue reportada por el estudio de impacto, carga y efectividad de la vacuna en un estudio multicéntrico de 15 países en centros primarios y hospitales entre septiembre de 2023 y enero de 2024 (Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies [VEBIS] del ECDC). Estos mostraron que la protección para influenza fue del 51 % (IC95%: 41-59) en centros de salud primarios y del 38 % (IC95%: 27-48) en hospitales.

Entre los años 2023 y 2024 hubo un incremento en la resistencia antiviral al oseltamivir comparado con la temporada 2022-2023. Fueron detectados 34 virus de la influenza A(H1N1) pdm09 y 1 virus de la influenza B.

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA

De acuerdo con los datos disponibles de vigilancia de virus respiratorios reportados por los países a la Organización Mundial de la Salud (OMS) al 11 de enero del 2025, se observa una positividad de influenza a nivel mundial de un 22,05 % en la semana epidemiológica (SE) 1 del 2025, lo que representa un aumento de un 2,8 % en la positividad en comparación con la SE 52 del 2024. En el hemisferio norte, desde finales del año 2024 se observa una actividad elevada de los virus de la influenza, con tendencia en aumento en varios países en Europa y América del Norte, principalmente con detección de A(H1N1) pdm09, además de A(H3N2); América Central; y el Caribe, principalmente A(H3N2).

En Estados Unidos, la actividad de la gripe 2024-2025 fue mayor que en años anteriores, asociándose aun para finales de marzo de 2025 con una positividad del virus en muestras respiratorias del 9,7 %, con cocirculación de los virus de la influenza A(H1N1) pdm09, A(H3N2) y B. El 3,2 % de las visitas a los centros de salud al inicio de la primavera fue del 3,2 % en la población general; la hospitalización, 121,9/100 000 habitantes y se registraron 168 muertes por influenza en pacientes pediátricos.

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

Entre la semana epidemiológica (SE) 1 y 13 de 2025, se notificaron 113 557 casos de enfermedad tipo influenza (ETI), 20 008 casos de neumonía y 10 256 casos de bronquiolitis en menores de dos años. Esto representa un descenso de las notificaciones de ETI del 35,1 %, de neumonías del 10,2 % y de bronquiolitis del 29,2 %, respecto al mismo período del 2024.

En las primeras semanas del año 2025, las detecciones de influenza y del virus sincial respiratorio (VSR) se mantienen en valores bajos. En la SE 13/2025, se detectaron 9 casos de influenza y 15 casos de VSR en personas hospitalizadas. Durante 2024, se notificaron 189 casos fallecidos con diagnóstico de influenza. Hasta abril de 2025, se registran 3 fallecidos con este diagnóstico. Con relación a SARS-CoV-2, las detecciones en personas hospitalizadas permanecen en valores bajos. En la SE 13/2025, se registraron 17 casos positivos con este diagnóstico, sin casos fallecidos.

Como parte del proceso de fortalecimiento y expansión de la Red Argentina de Vigilancia Centinela de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG), a partir de la SE 18 de 2024, se adaptó la notificación nominal y agrupada de casos de IRAG para dar respuesta a los objetivos de esta vigilancia. Además, se incorporó la notificación de casos de IRAG extendida, que busca mejorar la integración del VSR a la vigilancia de virus respiratorios. A la fecha de publicación de este boletín, 39 establecimientos del país participan de la estrategia, con representación de todas las regiones del país.

Entre la SE 1 de 2025 y la SE 13 de 2025, se registraron de manera nominal un total de 896 internaciones con diagnóstico de IRAG y 431 internaciones con diagnóstico de IRAG extendida en la Red Argentina de UC-IRAG34.

La curva de casos de IRAG presentó tendencia ascendente entre las SE 18 y 28 de 2024, asociada al aumento estacional de casos de influenza A/H3N2 y, posteriormente, al ascenso de casos de VSR, permaneciendo por encima de los 200 casos semanales de IRAG entre las SE 24 y 37. En lo que va de 2025, las IRAG permanecen en valores bajos, aunque experimentaron un leve aumento en las últimas dos SE.

Aun cuando se registraron IRAG con diagnóstico de influenza durante todo el período, entre la SE 18 y la SE 31 de 2024, se observó un ascenso de detecciones de influenza A/H3N2, que alcanzó sus valores máximos entre las SE 23 y 24. Con el descenso de casos de influenza A, se registró a partir de la SE 32 un cambio en el tipo predominante, con un aumento de casos de influenza B/linaje Victoria, con el mayor número de casos detectados entre las SE 33 y 42. En lo que va de 2025, se registran casos de IRAG con detección tanto de influenza A (n = 20) como B (n = 11). En relación con los casos de influenza A, se registraron 4 detecciones de H1N1 (el resto permanece sin subtipificar) y, entre los casos de influenza B, se registraron 3 detecciones del linaje Victoria.

Entre las SE 1 y 51 de 2024, se registraron 1 214 021 casos de ETI, 176 505 casos de neumonía y 183 589 casos de bronquiolitis en menores de dos años, lo que representó un aumento de las notificaciones de ETI del 5,5 % y una disminución de neumonías del 8,0 % y de bronquiolitis del 22,0 %, respecto al mismo período del 2023.

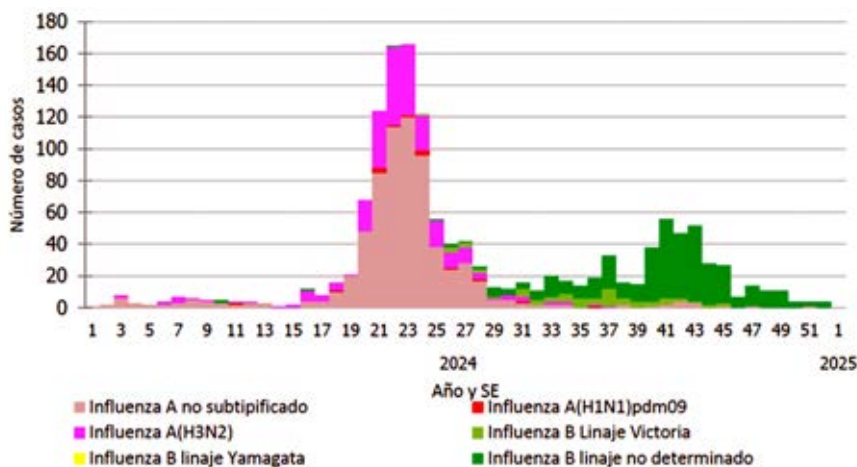
A lo largo del año 2024, se registraron casos de virus de la influenza A durante todas las semanas y el mayor número se experimentó entre las SE 21 y 24. El aumento estacional experimentado a partir de la SE 16 y hasta la SE 28 estuvo asociado a la detección de influenza A, con predominio del subtipo A(H3N2). A partir de la SE 31, y concomitantemente con el mayor descenso de casos de influenza A, aumentó la detección de casos de influenza B/linaje Victoria. En las SE 51 y 52, se notificaron 6 detecciones de influenza entre las 68 muestras estudiadas (**Figuras 1-4**).

Figura 1. Casos e incidencia acumulada de la enfermedad tipo influenza (ETI) por 100 000 habitantes. Años 2015-2024. Semana epidemiológica 52. Total del país



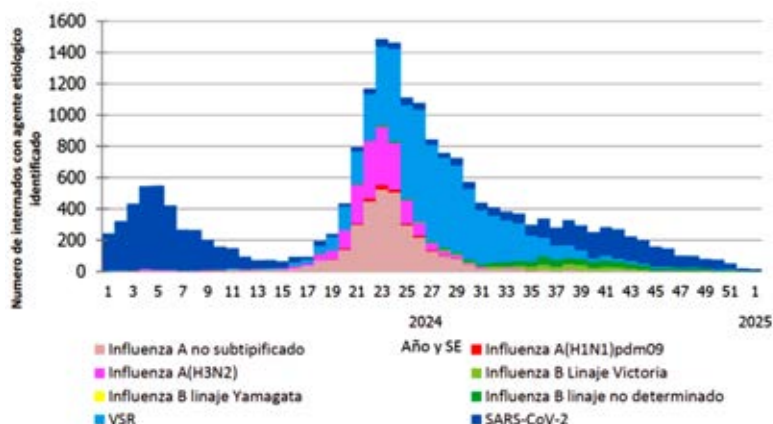
Fuente: Boletín Epidemiológico Nacional N.º 738, SE 52. Pág. 25.

Figura 2. Distribución de virus de la influenza por tipo, subtipo y linajes, y porcentaje de positividad por semana epidemiológica. Semanas epidemiológicas 1/2024a1/2025. Argentina



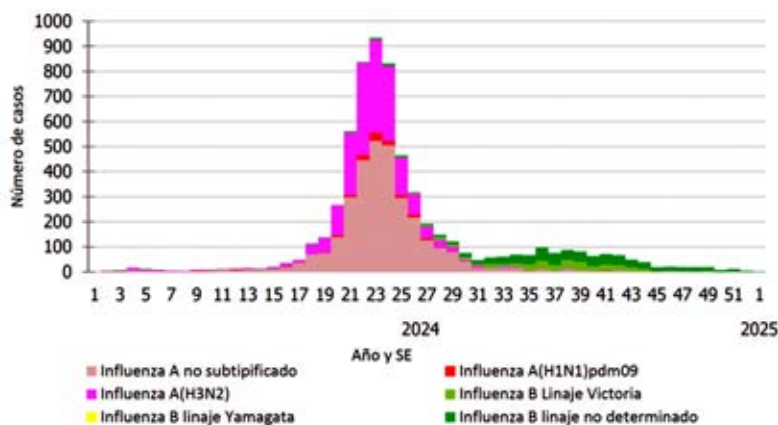
Fuente: Boletín Epidemiológico Nacional N.º 738, SE 52. Pág. 32.

Figura 3. Casos hospitalizados notificados con diagnóstico etiológico, según agente. Semanas epidemiológicas 1/2024 a 1/2025. Argentina



Fuente: Boletín Epidemiológico Nacional N.º 738, SE 52. Pág. 35.

Figura 4. Distribución de virus de la influenza por tipo, subtipo y linaje por semana epidemiológica en casos hospitalizados. Semanas epidemiológicas 1/2024 a 1/2025. Argentina



Fuente: Boletín Epidemiológico Nacional N.º 738, SE 52. Pág. 35.

La Vigilancia Centinela de IRAG en la Argentina tiene los siguientes objetivos:

- Caracterizar las tendencias de los casos de IRAG a través de variables epidemiológicas, clínicas y del diagnóstico etiológico.
- Identificar la frecuencia, distribución e impacto de los agentes etiológicos bajo vigilancia (VSR, influenza, SARS-CoV-2) en la internación y mortalidad por IRA.
- Identificar y analizar grupos de riesgo y comorbilidades de los casos.
- Monitorear las características de los virus circulantes (influenza, variantes de SARS-CoV-2 y VSR) en la enfermedad grave y mortalidad.
- Disponer de la caracterización de los virus de la influenza que potencialmente puedan ser considerados para la composición vacunal.
- Estimar la efectividad e impacto de las intervenciones como la vacuna frente a influenza estacional y frente a COVID-19, así como la implementación de la vacunación a embarazadas frente a VSR.
- Establecer niveles de actividad umbral que sean de referencia para evaluar la transmisibilidad, gravedad e impacto de las epidemias de infecciones respiratorias agudas.
- Estimar la carga de enfermedad por infecciones respiratorias agudas asociadas a virus respiratorios para informar la asignación de recursos y contribuir a la toma de decisiones en salud pública.

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

Las cepas de virus de la influenza que se incluyen en la vacuna antigripal pueden cambiar cada año. La OMS convoca consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año para recomendar virus para su inclusión en las vacunas contra la influenza para las temporadas de influenza del hemisferio norte y del hemisferio sur, respectivamente. La orientación de la OMS para elegir entre las formulaciones del hemisferio norte y del hemisferio sur para países de las regiones tropicales y subtropicales está disponible en el sitio web del Programa Mundial de la Gripe de la OMS. Las autoridades nacionales o regionales aprueban la composición y formulación de las vacunas utilizadas en cada país.

La OMS recomienda la siguiente composición para las vacunas **trivalentes** que se utilicen en la temporada gripal de 2025 en el hemisferio sur. En Argentina, los datos se observan en la tabla 1.

Vacunas producidas a partir de huevos embrionados

- una cepa análoga a A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09,
- una cepa análoga a A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) y
- una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria).

Vacunas producidas en cultivos celulares, de proteínas recombinantes o de ácidos nucleicos

- una cepa análoga a A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09,
- una cepa análoga a A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) y
- una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria).

En el caso de las vacunas **tetravalentes**, la OMS no modifica la cepa que se incluye como componente del linaje B/Yamagata:

- una cepa análoga a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata).

Tabla 1. Composición de la vacuna antigripal 2025 para el Programa Nacional

	Vacuna trivalente TIV: una dosis de 0,5 ml (Influvac®)	Vacuna trivalente adyuvantada aTIV: una dosis de 0,5 ml (Fluxvir®)
Ingredientes activos	Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivados con formaldehído.	
Cepas	<ul style="list-style-type: none"> • A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - (cepa análoga: A/Victoria/4897/2022, IVR-238). • A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) - cepa derivada usada- A/Croatia/10136RV/2023 X-425A. • B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria) - (cepa análoga: B/Austria/1359417/2021, BVR-26). 	

Dosis por cepa	15 mcg hemaglutinina	15 mcg hemaglutinina
Excipientes	Cloruro de potasio 0,1 mg, fosfato potásico monobásico 0,1 mg, cloruro de sodio 4 mg, citrato de sodio 1 mg, sacarosa 0,2 mg, polisorbato 80 trazas, tartrato tilosina trazas, agua para inyectable 0,5 ml.	Cloruro de sodio 4 mg, cloruro de potasio 0,1 mg, fosfato de potasio dihidrogenado 0,1 mg, fosfato disódico dihidratado 0,66 mg, cloruro de magnesio 0,05 mg, cloruro de calcio 0,06 mg, agua para inyectables c.s.p 0,50 ml.
Adyuvante		MF59C.1 es un adyuvante exclusivo, preparado en escualeno 9,75 mg; polisorbato 80 1,175 mg; trioleato de sorbitan 1,175 mg; citrato de sodio 0,66 mg; ácido cítrico 0,04 mg; agua para inyectables.

Fuente: Guía rápida. Vacunación antigripal 2025. Ministerio de Salud República Argentina.

Con respecto a los virus de la influenza, algunas cepas no crecen bien en huevos y se recombinan con cepas que sí lo hacen, lo que puede introducir variabilidad en el virus y reducir su comparabilidad con los virus de la influenza circulantes. Las vacunas derivadas de cultivos celulares que se producen en células de mamíferos ofrecen una alternativa a las vacunas a base de huevo con una serie de ventajas, incluida la posibilidad de un inicio más rápido del proceso de fabricación en caso de una pandemia, ya que las células se mantienen congeladas y almacenadas; no depende del suministro de huevos; y la efectividad está potencialmente mejorada debido a que la vacuna basada en células evita las adaptaciones del virus candidato al huevo.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

La vacuna antigripal no debe exponerse a la luz solar. Se debe mantener a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. Permanece activa durante 12 meses desde la fecha de expedición del laboratorio productor. Se debe evitar que la vacuna se congele por lo que, antes de preparar la conservadora, se debe realizar el acondicionamiento de los paquetes fríos (no deben tener escarcha por encima). Se debe tener en cuenta que los paquetes fríos pueden exponer a las vacunas a temperaturas inferiores a 2 °C, lo cual no es adecuado. Se recomienda mantener el termo a la sombra y en el lugar más fresco posible. Al terminar la jornada de vacunación, se recomienda vaciar, lavar y secar el termo. En caso de frasco multidosis, debe descartarse a las 6 horas de su apertura. La vacuna debe alcanzar la temperatura ambiente antes de usarla y debe agitarse antes de su aplicación. Después de agitar, la apariencia normal de Inluvac® es la de un líquido transparente; y de Fluxvir®, una suspensión blanca lechosa. Inspeccionar visualmente el contenido de cada jeringa prellenada de Inluvac® para detectar partículas o coloración, y de Fluxvir® para detectar partículas o decoloración antes de la administración. Si se observan algunas de estas condiciones, no usar la vacuna.

SEGURIDAD Y EFICACIA CLÍNICA

Las vacunas utilizadas son seguras y eficaces; sin embargo, pueden presentarse eventos adversos después de la administración, que suelen ser leves. Los beneficios de la inmunización son mayores que los posibles riesgos. La eficacia de la vacuna depende de la edad y el estado inmunitario de la persona. La seroprotección se suele obtener en 2 a 3 semanas. Con las vacunas inactivadas en pediatría, la eficacia varía entre un 50 % y un 60 %. Después de la vacunación, la duración de la inmunidad a las cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas a las contenidas en la vacuna varía, pero suele ser de 6 a 12 meses. Hay datos que indican que la vacunación de niños y adolescentes de comunidades cerradas pueden conferir protección no solo a los vacunados, sino que también otorga protección indirecta de los miembros del hogar no vacunados y a la comunidad (protección de rebaño). La nueva vacuna que tiene MF59 como coadyuvante, incorporada al Calendario Nacional para mayores de 65 años, tiene una inmunogenicidad significativamente mayor.

Efectividad de la vacuna antigripal en la hospitalización y mortalidad

Varios estudios demuestran que la vacunación contra la gripe puede disminuir la hospitalización de niños en aquellos lugares donde se ha implementado la vacunación pediátrica universal. Se realizó un estudio en Estados Unidos en el período 2015-2016 en el que se incluyeron 1653 niños de 7 hospitales pediátricos. En aquellos niños con inmunización completa contra la gripe, la eficacia vacunal ajustada para evitar la hospitalización fue del 56 % (intervalo de confianza del 95% [IC95%]:34-71), contra el virus de la influenza A (H1N1) pdm09 fue del 68 % (IC95%: 36,84) y contra el virus B fue del 44 % (IC95%: -1-69).

Un estudio en niños de 6 meses a 8 años realizado en Israel durante tres temporadas, de 2015 a 2017, demostró que,

en todas las estaciones, los niños completamente vacunados tenían una eficacia vacunal para prevenir la hospitalización del 53,9 % (IC95%: 38,6-68,3), mientras que la vacunación parcial no fue eficaz (25,6%; IC95%: -3-47). En este estudio, la eficacia vacunal para prevenir la hospitalización fue tan alta como del 60 % al 80 % cuando se observó coincidencia entre las cepas de virus de la influenza A y B circulantes y la vacuna.

En un estudio realizado en Australia en 2018, la efectividad de la vacuna contra la gripe para evitar la internación fue estimada en el 78,8 % (IC95%: 66,9-86,4). En el Reino Unido, durante la temporada del 2018-2019, se informó que la eficacia ajustada global contra la hospitalización por gripe confirmada era del 53 % (IC95%: 33,3-66,8), con una protección que varía según la cepa. La protección fue del 63,5 % (IC95%: 34,4-79,7) contra la influenza A (H1N1) pdm09, pero no hubo protección contra el virus de la influenza A (H3N2).

Por último, una revisión sistemática y metanálisis de 28 estudios realizados por Kalligeros M y cols. concluyó que la vacuna antigripal ofreció una protección significativa para prevenir la hospitalización en niños de 6 meses hasta los 17 años por cualquier tipo de gripe, con una eficacia del 57,5 % (IC95%: 54,8-65,5). La eficacia vacunal específica de la cepa fue mayor para influenza A (H1N1) pdm09 (75,1 %; IC95%: 54,8-93,3) e influenza B (50,9 %; IC95%: 41,7-59,9), en comparación con la influenza A (H3N2) (40,8 %; IC95%: 25,6-55,9). Como era de esperar, los niños que estaban completamente vacunados estaban mejor protegidos, con una eficacia vacunal del 61,8 %; (IC95%: 54,4-69,1) en comparación con los que fueron parcialmente vacunados, que presentaron una eficacia vacunal del 33,91 %; (IC95%: 21,1-46,7). En particular, la eficacia vacunal fue mayor en los niños menores de 5 años (61,7 %; IC95%: 49,3-74,1) que en niños de 6 a 17 años (54,4%; IC95%: 35,1-73,6).

Los CDC de Estados Unidos estimaron que, durante la temporada 2018-2019, la vacunación contra la gripe evitó el 20 % de las hospitalizaciones proyectadas relacionadas con la infección por virus de la influenza A (H1N1) pdm09 en niños 5 a 17 años, y el 43 % entre niños de 6 meses a 4 años. Históricamente, hasta el 80 % de los casos de muertes por gripe pediátrica han ocurrido en niños no vacunados de 6 meses en adelante. La vacunación antigripal se asocia con una reducción del riesgo de muerte pediátrica relacionada con la gripe confirmada por laboratorio.

En un estudio realizado en Estados Unidos por Flannery B y cols., en una cohorte de niños en los Estados Unidos entre 2010 a 2014, se evaluó la cobertura de vacunación entre las muertes pediátricas asociadas a la gripe confirmada por laboratorio. Los autores encontraron que solo el 26 % de los niños recibió la vacuna antes del inicio de la enfermedad, en comparación con un promedio de cobertura de vacunación del 48 %. En general, la eficacia contra la muerte asociada a la gripe en los niños fue del 65 % (IC95%: 54-74). Más de la mitad de los niños en este estudio que murieron de gripe tenían una o más condiciones médicas subyacentes asociadas a un mayor riesgo de complicación relacionada con la gripe; solo 1 de cada 3 de estos niños en riesgo habían sido vacunados. La eficacia para evitar la muerte en niños con condiciones subyacentes fue del 51 % (IC95%: 31-67). Del mismo modo, la vacunación antigripal reduce en tres cuartas partes el riesgo de padecer enfermedad grave y potencialmente mortal por gripe confirmada por laboratorio en niños que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI). La cepa del virus de la influenza también puede influir en la gravedad de la enfermedad.

En un estudio en el que se compararon las hospitalizaciones por virus de la influenza A y virus de la influenza B, la probabilidad de muerte fue significativamente mayor con influenza B que con influenza A, y no completamente explicada por condiciones de salud subyacentes. En estudios clínicos de niños y adultos, la vacuna QIVc demostró una respuesta inmunitaria comparada a la que causan las vacunas disponibles y con un perfil de seguridad adecuado. En adultos, la QIVc fue eficaz contra las cepas de influenza circulantes derivadas, con una mejora notable para A (H3N2) y para influenza B-Victoria.

Una revisión de estudios realizada por Mould-Quevedo JF en poblaciones reales ha indicado que la QIVc se asocia con una reducción de las consultas médicas, hospitalizaciones y las visitas a la sala de emergencias en comparación con las vacunas QIV o TIV que contienen huevo en dosis estándares convencionales. Además, la relación entre el costo y la efectividad de la QIVc ha demostrado ser alta desde la perspectiva del pagador y desde la perspectiva social en comparación con la QIV o la TIV que contiene huevo.

La efectividad de las vacunas depende de su inmunogenicidad y de la calidad de la respuesta inmunitaria. En cuanto a los factores relacionados con el paciente, la inmunosenescencia es un proceso que se desarrolla con el envejecimiento, en el que el sistema inmunitario se debilita. En consecuencia, los adultos mayores tienen peores respuestas inmunitarias de anticuerpos y células, por lo tanto, son menos capaces de ofrecer una respuesta inmune protectora tras la inmunización antigripal. En comparación con la efectividad global en individuos sanos de 16-65 años, su respuesta inmune fue del 60 % (IC 95%: 53-66). Para mejorar la protección asociada a la vacuna de este grupo etario, se han diseñado estrategias como la vacuna adyuvantada. Estas vacunas generan una respuesta inmunitaria potente frente a la vacunación, ya que aumentan la captación de células inmunitarias en la zona de la inyección y mejoran la administración del antígeno.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

Las vacunas antigripales tienen un perfil de seguridad elevado, el balance riesgo-beneficio es netamente favorable.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización coinciden con las observadas durante los ensayos clínicos: trombocitopenia (algunos casos, muy raros, fueron graves con recuento plaquetario inferior a 5000/mm³); linfadenopatía; alteraciones generales y condiciones del sitio de administración, como una reacción similar a la celulitis en el sitio de inyección; y alteraciones del sistema inmunitario, como reacciones alérgicas, que en raros casos desencadenan en *shock* y angioedema. Se ha observado, en raras ocasiones, neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré, y alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo.

En la tabla 2 se mencionan los efectos adversos notificados en Argentina en los últimos años. Se debe tener en consideración que la notificación es siempre inferior a la cantidad de eventos reales, pero estos se repiten de manera constante año a año. Cualquier integrante del equipo de salud puede notificar los efectos adversos, idealmente en las primeras 24 horas en los casos de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) graves, y dentro de la primera semana en el resto. Todos los ESAVI deben notificarse cualquiera sea el tiempo transcurrido hasta su detección. A partir del año 2018, la notificación se realiza través del sistema NomiVac ingresando al siguiente enlace: <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa>.

Tabla 2. Efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización por vacuna antigripal cada 100000 dosis aplicadas en la Argentina, 2011-2019

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Dosis aplicadas	4 936 090	4 442 724	5 505 674	4 463 457	5 302 826	5 936 357	5 303 858	5 431 291	5 495 847
ESAVI notificados/tasa	72/1,46	44/0,99	101/1,83	91/2,04	92/1,73	65/1,09	72/1,35	92/1,72	109/1,98
ESAVI relacionados con la vacuna/tasa	54/1,09	44/0,99	67/1,22	49/1,09	58/1,11	29/0,48	42/0,79	36/0,67	58/1,05
ESAVI relacionados graves/tasa	7/0,14	7/0,15	6/0,10	6/0,13	12/0,23	5/0,08	5/0,09	6/0,11	2/0,03
ESAVI en embarazadas/tasa *	9	1/0,27 (leve)	4/1,05 3 leves 1 parálisis flácida ascendente no concluyente	5/1,42 errores	1/0,27 (SGB-recuperación-dTpa)	1/1,29	1/0,25 (leve)	1/0,26	1/0,25 coincidente

ESAVI: efecto adverso supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización; SGB: síndrome de Guillain-Barré.

*Corresponde a tasa cada 100 000 dosis administradas.

Fuente: Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Recomendaciones del grupo de trabajo de vacuna antigripal. 2020. p. 6.

Con relación a la vacuna inactivada contra el virus de la influenza (VII), los estudios demuestran seguridad de la vacuna VII anual en niños y adultos. La VII es inyectable y puede causar dolor y enrojecimiento e inflamación en el sitio donde se aplica, fiebre, malestar y mialgias; estos síntomas generalmente son leves y desaparecen solos.

En general:

- Se informa la presencia de dolor y otras reacciones en el sitio de aplicación con frecuencia luego de la administración de la vacuna VII, tanto en niños como en adultos. En los ensayos clínicos sobre la vacuna VII, hasta el 65 % de las personas vacunadas sintieron dolor en el sitio del pinchazo durante la primera semana posterior a la vacunación, lo que normalmente no interfiere con la actividad habitual.
- Fiebre, malestar, mialgia y otros síntomas sistémicos pueden aparecer luego de la vacunación con la VII, que con

mayor frecuencia afectan a personas que no tienen exposición previa a antígenos del virus de la influenza vacunal (por ejemplo, niños pequeños). En los adultos, el índice de presentación de estos síntomas es similar después de la inyección de la VII o de un placebo.

- Los componentes de la vacuna pueden, en raras ocasiones, causar reacciones alérgicas (hipersensibilidad inmediata), que van desde urticaria leve y angioedema hasta anafilaxia.
- En algunas temporadas, la vacuna VII se relacionó con convulsiones febriles en niños pequeños, en especial cuando se la administraba junto con la vacuna conjugada neumocócica 13 valente (VNC13) y las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTPa).
- El síndrome de Guillain-Barré posterior a la administración de la vacuna VII ocurre muy pocas veces. El monitoreo de la seguridad de la vacuna VII contra la gripe estacional realizado a lo largo de muchos años no ha detectado una vinculación clara con el síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, si existiera riesgo de síndrome de Guillain-Barré por la vacuna VII, no serían más de 1 o 2 casos por un millón de personas vacunadas. Cada año, en Estados Unidos, aproximadamente 3000 a 6000 personas desarrollan síndrome de Guillain-Barré hayan recibido o no vacunación alguna, lo que equivale a 1 o 2/100 000 personas. Si bien es poco común que aparezca el síndrome de Guillain-Barré después de tener gripe, los estudios sugieren que el riesgo de desarrollar el síndrome luego de haber tenido gripe es mayor que el riesgo potencial de presentar este trastorno luego de la vacunación. La vacuna VII, al igual que otras inyecciones, también puede causar síncope (desmayo).

VÍA, TIPO DE VACUNAS, DOSIS, SITIO DE ADMINISTRACIÓN E INTERVALOS

En la tabla 3 se muestra la vía de administración de las vacunas disponibles en la Argentina (al 11 de abril de 2025).

En la tabla 4 se muestra el tipo de vacunas disponibles en la Argentina en el año 2025 y las dosis. En la tabla 5 se muestra qué grupos etarios deben recibir una o dos dosis.

Sitio de administración

La vacuna debe inyectarse, en los mayores de 1 año de vida, preferentemente en el músculo deltoides y, en los niños menores de 12 meses, en la región anterolateral del muslo. No se debe administrar la vacuna por vía intravenosa. En los pacientes con trombocitopenia o alteraciones de la coagulación, es oportuno aplicar la vacuna por vía subcutánea.

Intervalos

El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de cuatro semanas.

Glosario

Vacuna trivalente inactivada a base de huevo	TIVe /IIV3
Vacuna tetravalente inactivada a base de huevo	QIVe/IIV4
Vacuna a base de huevo adyuvantada	aTIV/aQIV
Vacuna a base de huevo altas dosis de antígeno	TIV-HD/QIV-HD
Vacuna tetravalente producida por cultivo celular	ccQIV
Vacuna tetravalente recombinante	RIV4
Vacuna tetravalente inhalada a base de huevo	LAIV4

El número que sigue a las letras abreviadas indica el número de antígeno de influenza hemaglutinina (HA) representado en la vacuna: para vacunas tetravalentes: A(H1N1), A(H3N2) y dos virus B (uno de cada linaje: Yamagata y Victoria). Para vacunas trivalentes: A(H1N1), A(H3N2) y un virus B (de un linaje: Yamagata o Victoria). Los prefijos se usan cuando es necesario referirse a un tipo específico de vacuna inactivada: **a** para vacunas inactivadas de influenza adyuvantada (aVII3 y aVII4), **cc** para vacunas influenza inactivadas basadas en cultivo celular (ccVII4), **HD** para vacuna inactivada de altas dosis (HD-VII4) de vacuna influenza inactivada (SD-VII4).

Tabla 3. Vacunas disponibles en la Argentina y vía de administración (al 11 de abril de 2025)

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA	COMPOSICIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO PRODUCTOR
QIVe/IIV4 HD	Tetravalente	Intramuscular o subcutánea	Sanofi Health Argentina S. A.
TIVe /IIV3	Trivalente	Intramuscular o subcutánea	CSL Seqirus S. A.
ccQIV	Tetravalente	Intramuscular	CSL Seqirus S. A.
aTIV	Trivalente	Intramuscular (con adyuvante MF59C.1)	CSL Seqirus S. A.
aTIV	Trivalente	Intramuscular (con adyuvante MF59C.1)	Sinergium Biotech S. A.
TIVe /IIV3	Trivalente	Intramuscular o subcutánea profunda	Abbott Argentina S. A.
QIVe/IIV4	Tetravalente	Intramuscular o subcutánea profunda	Abbott Argentina S. A.
TIVe /IIV3	Trivalente	Intramuscular o subcutánea profunda	Sinergium Biotech S. A.

Fuente: Lotes de vacunas antigripales liberados 2025, Ministerio de Salud y datos de elaboración propia sobre la base de laboratorios productores que comercializan la vacuna en la Argentina 2025, aprobados por ANMAT.

Tabla 4. Tipo de vacuna y dosis de las vacunas disponibles en la Argentina en el año 2025

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA	EDAD Y DOSIS
QIVe/IIV4 HD	≥65 años: 0,7 ml
TIVe /IIV3	6-35 meses: 0,25 ml ≥36 meses: 0,5 ml
ccQIV	≥6 meses: 0,5 ml
aTIV	≥50 años: 0,5 ml
aTIV	≥50 años: 0,5 ml
TIVe /IIV3	6 a 35 meses: 0,25 ml ≥36 meses: 0,5 ml
QIVe/IIV4	≥6 meses: 0,5 ml
TIVe /IIV3	6-35 meses: 0,25 ml ≥36 meses: 0,5 ml

Fuente: Guía rápida-Vacunación antigripal 2025 del Ministerio de Salud y datos de elaboración propia sobre la base de laboratorios productores que comercializan la vacuna en Argentina 2025, aprobados por ANMAT.

En el año 2020, considerando los datos internacionales y nacionales en cuanto a la seguridad, la eficacia y la relación entre el costo y la eficacia de la vacuna antigripal trivalente inactivada con adyuvante MF59 en mayores de 65 años, la Comisión Nacional de Inmunizaciones recomendó la introducción de esa vacuna para dicho grupo de edad en lugar de la vacuna trivalente inactivada.

La vacunación contra la gripe se realiza, particularmente, en sujetos que corren mayor riesgo de complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas. Las acciones recomendadas para la vacunación antigripal se muestran en la **Tabla 5**.

También será indicada a personal estratégico, categoría a la que se incorporarán los mismos grupos establecidos y alcanzados por la vacuna contra COVID-19, en función de la disponibilidad de dosis y la dinámica habitual de la vacunación antigripal.

Tabla 5. Grupos de edad para vacunación según dosis

GRUPOS DE EDAD	N.º DE DOSIS
6-24 meses	1 o 2*
25-35 meses con factores de riesgo	1 o 2*
36 meses a 8 años (inclusive) con factores de riesgo	1 o 2*
9 a 64 años (inclusive) con factores de riesgo	1
Mayores de 65 años	1

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

Fuente: Argentina. Ministerio de Salud. Guía rápida-Vacunación antigripal. 2025. p. 12.

INDICACIONES DE LA VACUNA ANTIGRI PAL

En Argentina se incorporó la vacuna antigripal al Calendario Nacional de Vacunación, mediante la resolución ministerial 35/2011, que recomienda la vacunación a partir de los 6 meses y según indicaciones específicas, con el propósito de disminuir la incidencia, internación, complicaciones, secuelas y mortalidad por los virus de la influenza. La vacunación contra la gripe se realiza, particularmente, en sujetos que corren mayor riesgo de complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas. La población objetivo para la vacunación antigripal se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Población objetivo y vacunas para administrar en los centros públicos de vacunación de Argentina. Año 2025

POBLACIÓN OBJETIVO	ACCIONES
Personal de salud	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal. En menores de 65 años se utiliza TIV y en ≥ 65 años preferentemente aTIV.
Gestantes	Aplicar una dosis de 0,5 ml de TIV en cualquier momento de la gestación.
Puérperas	Aplicar una dosis de 0,5 ml de TIV. Hasta el egreso de la maternidad (máximo 10 días), si no recibió la vacuna durante el embarazo.
Personas de 6 a 24 meses inclusive*	Aplicar dos dosis de 0,25 ml de vacuna antigripal TIV separadas por un mes de intervalo (es decir la mitad de la dosis de adultos). Quienes hubieran recibido dos dosis de vacuna antigripal anteriormente deberán recibir solo una dosis.
Personas de 25 a 35 meses inclusive con factores de riesgo *	
Personas de 36 meses a 8 años inclusive con factores de riesgo *	Aplicar dos dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal TIV separadas por un mes. Quienes hubieran recibido dos dosis de vacuna antigripal anteriormente deberán recibir solo una dosis.
Personas de 9 años a 64 años inclusive con factores de riesgo	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal TIV.
Personas adultas mayores de 65 años o más	Aplicar una dosis de 0,5 ml de vacuna antigripal, preferentemente adyuvantada - aTIV.

*A partir de los 6 meses de vida y hasta los 8 años inclusive, se deben administrar dos dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas si no hubiera recibido anteriormente (temporadas previas) dos dosis de vacuna antigripal. Los menores de 9 años que hubieran recibido al menos dos dosis de vacuna antigripal en temporadas previas deberán recibir solo una dosis.

Las personas entre los 2 y 64 años que se encuentren dentro de los siguientes grupos de riesgos podrán vacunarse sin la necesidad de presentación de la prescripción médica como un requisito excluyente para dicho acto. En su reemplazo, con la presentación de cualquier documentación que acredite la existencia de enfermedades preexistente incluidas entre los grupos de riesgo enumerados a continuación, es suficiente:

Grupo 1. Enfermedades respiratorias

- Enfermedad respiratoria crónica (hernia diafragmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], enfisema congénito, displasia broncopulmonar, con traqueotomía crónica, bronquiectasias y fibrosis quística, entre otros).
- Asma moderada y grave.

Grupo 2. Enfermedades cardíacas

- Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, reemplazo valvular y valvulopatía. Cardiopatías congénitas.

Grupo 3. Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (no oncohematológico)

- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Utilización de medicación inmunosupresora o corticoides en altas dosis (>2 mg/kg/día de metilprednisona o más de 20 mg/día o su equivalente durante más de 14 días).
- Inmunodeficiencia congénita.
- Asplenia funcional o anatómica (incluida anemia drepanocítica).
- Desnutrición grave.

Grupo 4. Pacientes oncohematológicos y con trasplantes

- Tumor de órgano sólido en tratamiento.
- Enfermedad oncohematológica, hasta seis meses posteriores a la remisión completa.
- Trasplantados de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos.

Grupo 5. Otros

- Obesos con índice de masa corporal (IMC) >40 kg/m².
- Diabéticos.
- Personas con insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar a diálisis en los siguientes seis meses.
- Retraso madurativo grave en menores de 18 años.
- Síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio y malformaciones congénitas graves.
- Tratamiento con ácido acetilsalicílico en menores de 18 años.
- Convivientes de enfermos oncohematológicos.
- Convivientes de prematuros con peso de nacimiento <1500 g.

Si bien la vacunación anual comprendida en el Calendario Nacional tiene como objetivo reducir las complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas ocasionadas por la infección por el virus de la influenza en la población de riesgo en Argentina, es necesario destacar la indicación particular. La vacuna antigripal se puede indicar con criterio individual en otros grupos de edad, sobre todo la vacunación en la edad escolar y con otro tipo de vacuna como las vacunas tetravalentes.

En el Calendario Nacional de Vacunación, se incluye la aplicación gratuita de la vacuna antigripal a los niños de 6 a 24 meses de vida previamente sanos. No obstante, el pediatra puede, con criterio individual, avanzar en otras indicaciones. Las edades de indicación de la vacuna pueden modificarse según las recomendaciones nacionales o internacionales vigentes, o de instituciones científicas. Como ocurre con todas las vacunas, es posible que la vacunación antigripal no proteja al 100 % de los sujetos susceptibles, dado que permite controlar la enfermedad, pero no permite su eliminación o erradicación.

Registro de dosis aplicadas

- I El registro deberá ser nominal y el monitoreo de los reportes se hará desde NOMIVAC. Vías de reporte de personas vacunadas con vacuna antigripal:

Registro en NOMIVAC directo: Realizar el registro de las dosis aplicadas en el Registro Federal de vacunación NOMIVAC, por medio del formulario web y/o App NOMIVAC:

1. FAD (formulario alta disponibilidad) SUGERIDO
2. Formulario tradicional (SISA).
3. APP NOMIVAC on/offline (en línea/fuera de línea).

II. Registro en línea en sistemas provinciales: Las jurisdicciones que utilizan RNVe (Registro Nominal de Vacunación electrónico) propios notificarán a NOMIVAC por medio del servicio web disponible (interoperabilidad), podrán consultar las codificaciones en el web s 204. La configuración del sistema se realiza en forma anual, según la población objetivo. El seguimiento se realizará desde DiCEI presentando un avance de meta semanal, para lo que se procederá a hacer el corte los lunes al mediodía, tomando los datos hasta el domingo previo.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Contraindicaciones absolutas (NO vacunar)

- Antecedente de reacción anafiláctica en una vacunación previa contra la gripe. La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina y neomicina, formaldehído, sulfato de bario, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80 e hidrocortisona.
- El antecedente de reacción alérgica grave a la vacuna antigripal constituye una contraindicación para la aplicación de futuras dosis.
- Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré ocurrido dentro de las seis semanas de haber recibido una dosis de vacuna antigripal en el caso de haberse descartado otras causas (el antecedente de haber tenido síndrome de Guillain-Barré por otras causas no es contraindicación para recibir la vacuna antigripal).

Precauciones (evaluar riesgo-beneficio)

- Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes y a los residuos (p. ej., huevo o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina). En este caso, aplicar la vacuna de cultivo celular.
- Enfermedad febril aguda grave, de ser posible, posponer la vacunación y citar a la persona en el corto plazo.

Falsas contraindicaciones (aplicar vacuna)

- Tratamiento con antibióticos o convalecencia de enfermedad leve.
- Tratamiento con corticoides.
- Enfermedad aguda benigna: rinitis, catarro, tos, diarrea.
- Embarazo–lactancia.
- Conviviente de persona con inmunosupresión.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Intolerancia al huevo o antecedente de reacción alérgica NO anafiláctica al huevo.

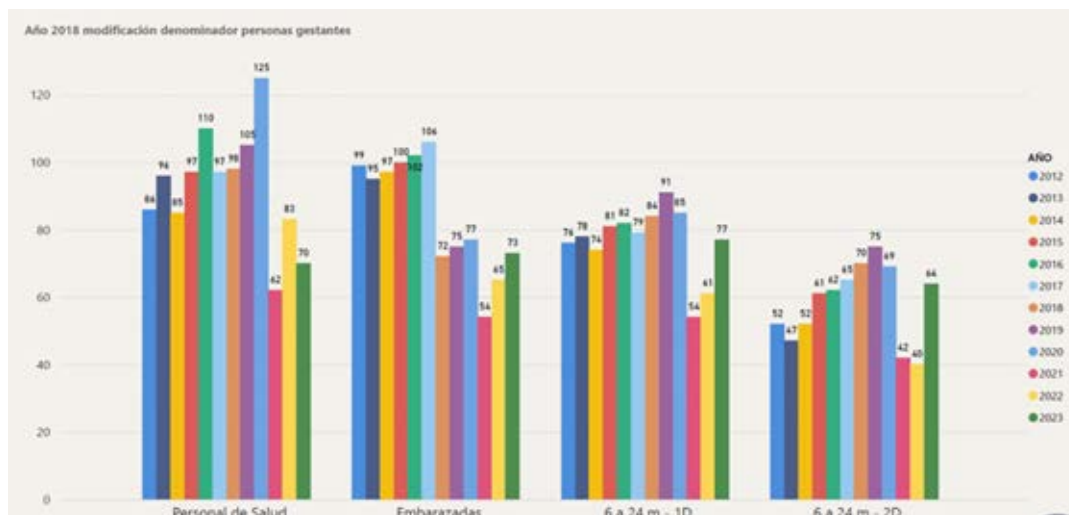
Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Antes de suministrar cualquier vacuna, es necesario adoptar todas las precauciones para prevenir reacciones secundarias y, en particular, obtener información precisa sobre la historia del paciente con relación a eventuales reacciones de hipersensibilidad a esta u otras vacunas, información sobre el estado de salud reciente y sobre las inmunizaciones precedentes. Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y supervisión médica adecuada deben estar siempre disponibles en caso de alguna reacción anafiláctica luego de la administración de la vacuna.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

La vacuna antigripal puede administrarse junto con otras vacunas del Calendario Nacional de Vacunación, como también junto a la vacuna contra COVID-19. La respuesta a la vacuna puede ser inferior a la esperada en pacientes que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Es importante considerar este aspecto, ya que las coberturas de vacunación en los niños de 6 a 24 meses fueron bajas en los últimos años (Figura 5).

Figura 5. Coberturas de vacunación antigripal en la Argentina. Período 2012-2023



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacuna antigripal 2024. Avance de metas.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

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

CONCLUSIONES

- La vacunación antigripal anual es la mejor estrategia para prevenir la gripe y sus complicaciones.
- En el marco de la actual situación epidemiológica luego de la pandemia por SARS-CoV-2, es fundamental la vacunación antigripal en forma oportuna y lo más tempranamente posible. Las coberturas de vacunación con vacuna antigripal muestran una baja cobertura en niños de 6 meses a 2 años, en los últimos años, tendencia que se deberá revertir si queremos lograr un impacto en la salud pública.
- Se recomienda enfatizar la vacunación de los pacientes pediátricos con factores de riesgo, con coberturas mayores al 95 % para brindar una mayor protección y evitar internaciones y complicaciones fatales en este grupo en particular.
- Es fundamental extender la edad de vacunación con la vacuna antigripal hasta los 5 años, ya que este grupo etario es afectado frecuentemente por complicaciones e internación y no solo son transmisores del virus de la gripe.
- La vacunación del personal de salud y de los mayores de 65 años es prioritaria. En el grupo de mayores de 65 años, se recomienda la aplicación de las vacunas adyuvantadas con mayor efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Boikos C, Imran M, Nguyen VH et al. Effectiveness of the Cell-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Individuals at High Risk of Influenza Complications in the 2018-2019 United States Influenza Season. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae167>
- Center for Disease Control and Prevention. Flu review. Weekly US Influenza Surveillance Report: Key Updates for week 13, ending March 29, 2025.
- Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza in high-versus low-and middle income countries: systematic literature review meta-analysis. *Influenza Other Respiratory viruses*. 2018; 12:22-9. [Doi. org/10.1111/irv-12504](https://doi.org/10.1111/irv-12504).
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Gripe. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; enero 2025. [Consultado el 11/04/2025. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-26>.
- Divino V, Anupindi VR, deKoven M, Mould-Quevedo J, Pelton SI, Postma MJ, Levin MJ. A Real-World Clinical and Economic Analysis of Cell Derived Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to standard Egg-Derived Quadrivalent Influenza vaccines during the 2019-2020 Influenza Season in the United States. *Open Forum Infectious Diseases* 2022. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab604>.

- Essink BJ, Heeringa M, Jeanfreau RJ, et al. Safety and immunogenicity of Cell-Based Quadrivalent Influenza Vaccine: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2022;150: e2022057509.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza, 2023–2024. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2024.
- Flannery B, Reynolds SB, Blanton L et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics* 2017;139: e20164244. PMID: 28557757. DOI: 10.1542/peds.2016-4244
- Frutos AM, Cleary S, Reeves EL et al. Interim Estimates of 2024-2025 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - Four Vaccine Effectiveness Networks, United States, October 2024-February 2025. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2025 Feb 27;74(6):83-90. PMID: 40014791. DOI: 10.15585/mmwr.mm7406a2
- Grohskopf LA, Ferdinand JM, Blanton LH et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2024-2025 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2024; 73 (No. RR-5): 1-125. DOI: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7305a1>
- Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, et al. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis* 2015; 41:65-72. <https://dx.doi.org/10.1016/ijid.2015.11.004>
- Joint Committee on Vaccination and Immunization. Advice on Influenza vaccines for the 2024-2025 influenza season. <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>. August 2023.
- Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020; 38: 2893-2903. PMID: 32113808. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.02.049.
- Ministerio de Salud de la Nación. Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica. Dirección de Epidemiología. Vigilancia centinela de infección aguda grave. Guía operativa 2024. www.argentina.gob.ar Pág. 9-24.
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. (2025). Boletín Epidemiológico Nacional N.º 750, SE 13. Pág. 45-50.
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología (2025). Boletín Epidemiológico Nacional N.º 738, SE 52. Pág. 23-43.
- Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Dirección Nacional de control de enfermedades Inmunoprevenibles. Guía rápida-Vacunación antigripal 2024. Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019/10/guia_uc_irag_diccionario_de_variables_15-5-2024.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. Marco de un programa nacional de prevención y control de enfermedades causadas por virus respiratorios con potencial epidémico y pandémico. 2024. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57689>.
- Mould-Quevedo JF, Pelton SI, Nguyen VH. Vaccine Effectiveness of Cell-Based Quadrivalent Influenza Vaccine in Children: A narrative Review. *Vaccines* 2023; 1594. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101594>
- Nolan T, Fortanier AC, Leav B, et al. Efficacy of a Cell-Culture-Derived Quadrivalent Influenza Vaccine in Children. *N Engl J Med* 2021; 385:1485-95. DOI: 10.1056/NEJMoa2024848.
- Paget J, Caini S, Del Riccio M, van Waarden W, Meijer A. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Euro Surveill* 2022; 27:2200753. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.39.2200753>
- Red de las infecciones respiratorias agudas graves – Newsletter Octubre-Diciembre 2024. SARInet: <https://www.sarinet.org/>
- Stein AN, Mills CW, McGovern I et al. Relative vaccine Effectiveness of Cell- vs Egg-Based Quadrivalent Influenza vaccine Against Test-Confirmed Influenza Over 3 Seasons Between 2017 and 2020 in the United States. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae175>
- Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 10, 15 May 2018, Pages 1511–1518, <https://doi.org/10.1093/cid/cix1060>
- Urrueña A, Micone P, Magneres C, Molde-Quevedo J, Giglio N. Análisis de costo-efectividad del cambio de vacuna trivalente o tetravalente contra influenza estacional en Argentina. *Vaccines (Basel)* 2021; 9:335. Doi: 103390/vacunas9040335.
- World Health Organization Regional Office for Europe and European Centre for disease prevention and control; Copenhagen and Stockholm; 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365632>. Consultado 20 de marzo de 2023.
- World Health Organization. Organización Mundial de la Salud. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season>

Capítulo 8.

TRIPLE VIRAL (SARAMPIÓN-RUBÉOLA-PAPERAS)

Coordinadora: *Miriam Calvari*

Colaboradoras: *Luciana Bellone, Alejandra Bontcheff*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

El **sarampión** es una enfermedad viral aguda, altamente contagiosa y potencialmente grave. Se transmite de persona a persona por diseminación de gotitas de las vías respiratorias o por contacto directo. El virus presente en el aire o sobre superficies sigue siendo activo y contagioso durante 2 horas, propagándose a un radio de 2 a 4 metros. Por cada caso de sarampión, se contagian 16 a 18 personas susceptibles.

El período de incubación es de 7-21 días (promedio 14 días) y el contagio comprende desde 4 días antes hasta 4 días después del inicio del exantema. Clínicamente se manifiesta con exantema febril maculopapular de evolución cefalocaudal, triple catarro, nasal, conjuntival y tos. No hay casos subclínicos de la enfermedad, en personas vacunadas hay presentaciones más solapadas o incompletas. Los enfermos que fallecen lo hacen por complicaciones neurológicas o respiratorias. En niños pueden ocurrir complicaciones como otitis media, neumonía, diarrea y encefalitis pos infecciosa. Puede presentarse en todas las edades, siendo de mayor gravedad en niños menores de 5 años, desnutridos o inmunocomprometidos. Una complicación poco frecuente pero mortal es la panencefalitis esclerosante subaguda (1 por cada 100 000 casos), se presenta 8-10 años después de haber cursado un cuadro agudo de sarampión, generalmente en personas que enfermaron antes de los 2 años de vida. No tiene un tratamiento específico, se previene con vacunas.

La **rubéola** es una enfermedad viral con transmisión respiratoria, pero menos contagiosa que el sarampión y afecta más frecuentemente a niños y niñas.

El período de incubación es de 14 días (12-23). Comienza con un período prodrómico de 1-5 días con fiebre baja, cefalea, malestar general, anorexia y linfadenopatía de localización posterior (cervical, auricular o suboccipital). Entre 5-7 días después de la infección, aparece el exantema (puede faltar en un 50 % de los casos), eritematoso, no confluyente, maculopapular de progresión cefalocaudal, generalmente pruriginoso, que se generaliza en 24 horas y dura entre 3 y 5 días. Es indistinguible de otros exantemas virales inespecíficos. Las personas adultas pueden presentar también artralgias y artritis. Si bien la rubéola posnatal generalmente es una enfermedad benigna, son complicaciones la encefalitis (1 en 6000 casos) y la trombocitopenia (1 en 3000 casos). El mayor riesgo es que la adquiera una persona gestante susceptible al inicio de su embarazo: altera el desarrollo fetal, provocando aborto espontáneo o malformaciones congénitas graves que se conocen como síndrome de rubéola congénita (SRC). No se dispone de un tratamiento específico para la rubéola, pero la enfermedad es prevenible con vacunas.

La **parotiditis** es una enfermedad de origen viral. Se transmite de persona a persona por contacto con secreciones respiratorias y saliva infectadas.

El período de incubación oscila entre 12 y 25 días. El síntoma más notable es la inflamación de las glándulas salivales, mayormente parótidas, y puede ser muy dolorosa. Otros síntomas son fiebre, cefalea, fatiga, inapetencia. En casos graves, puede afectar otros órganos como el sistema nervioso central, páncreas, testículos y ovarios. Afecta principalmente a niños y niñas entre los 2 y 12 años que no han sido vacunados contra la enfermedad, aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad. En los adultos puede ser más grave. No tiene un tratamiento específico, se previene con vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y EN AMÉRICA LATINA

Sarampión

En el año 2023, a nivel global, se estima que 10,3 millones de personas se infectaron con sarampión, lo que representa un aumento del 20 % respecto a 2022. Se registraron aproximadamente 107 500 muertes, principalmente en niños menores de 5 años. El aumento de los casos y brotes de esta enfermedad nos aleja de la meta mundial de eliminación establecida en la Agenda de Inmunización 2030.

De acuerdo con los datos mensuales de vigilancia de sarampión y rubéola, publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2024, se notificaron 359 466 casos de sarampión y en 2025, hasta el 10 de abril del 2025, 39 281 fueron confirmados (**Tabla 1**).

Tabla 1. Número de casos de sarampión notificados por región de la Organización Mundial de la Salud

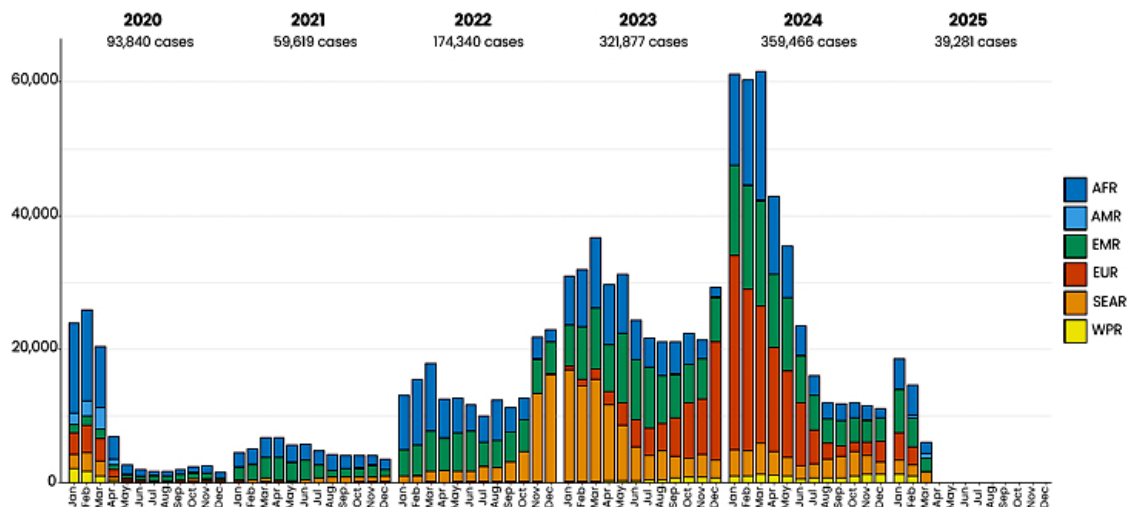
2025																					
Region	Member States*	Suspected MR cases	Measles cases	Clin	Epi	Lab	Date Received	Region	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	
AFR	37/47	19,878	10,623	2,682	3,238	4,803	2025-04	AFR	4,400	4,528	1,695	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AMR	24/25	3,339	1,267	0	185	1,062	2025-04	AMR	120	383	738	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EMR	19/21	19,082	12,887	6,210	382	6,276	2025-04	EMR	6,522	4,367	1,974	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EUR	43/53	9,747	8,841	1,992	2,048	3,201	2025-04	EUR	4,078	3,722	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEAR	11/11	24,486	5,488	2,853	624	2,011	2025-04	SEAR	2,150	1,717	1,631	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WPR	22/27	5,756	2,185	607	2	1,896	2025-04	WPR	1,247	938	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	158/184	82,068	39,281	14,334	6,479	19,568		Total	19,938	14,684	6,095	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2024																				
Region	Member States*	Suspected MR cases	Measles cases	Clin	Epi	Lab	Date Received	Region	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
AFR	43/47	183,308	86,127	15,864	51,881	18,432	2025-04	AFR	13,630	15,901	19,233	11,824	7,782	4,489	2,969	2,331	2,501	2,270	2,207	1,360
AMR	23/25	18,692	480	0	63	409	2025-04	AMR	20	49	103	47	18	19	41	38	37	33	44	30
EMR	20/21	181,413	96,618	52,179	6,207	38,232	2025-04	EMR	13,496	15,481	15,729	10,904	10,990	7,071	6,074	3,558	3,838	3,690	3,289	3,822
EUR	52/53	149,027	127,406	21,878	20,330	85,845	2025-04	EUR	28,072	24,310	20,535	15,896	12,922	8,448	5,178	2,413	1,501	1,378	2,019	3,015
SEAR	10/11	157,033	38,881	12,286	6,962	17,833	2025-04	SEAR	3,869	3,792	4,731	3,451	2,873	1,995	2,045	2,811	3,182	3,671	2,790	1,805
WPR	25/27	67,239	11,872	3,853	682	2,867	2025-04	WPR	1,015	1,040	1,235	1,162	994	834	738	755	754	960	1,339	1,333
Total	184/184	706,913	359,466	106,043	68,905	167,818		Total	61,135	60,384	61,864	42,887	38,500	23,807	16,042	11,908	11,823	12,015	11,583	11,349

Fuente: OMS. Measles and Rubella Global Update. Abril 2025. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=> (consultado 25/04/2025)

El aumento mundial de casos de sarampión ha afectado principalmente a las regiones de África, Mediterráneo Oriental, Europa, Sudeste Asiático y Pacífico Occidental, con grandes brotes notificados en 57 países (**Figura 1**).

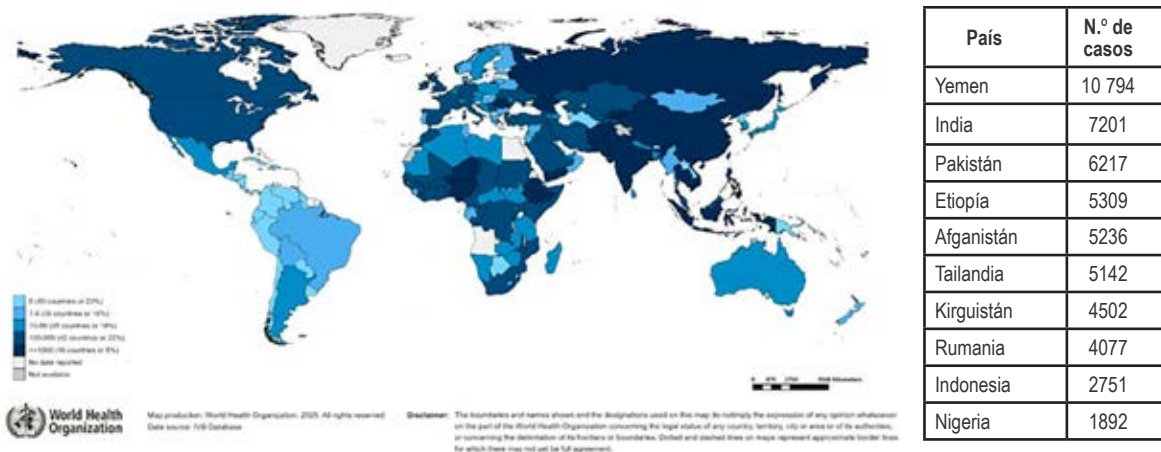
Figura 1. Casos de sarampión por mes según región de la Organización Mundial de la Salud. Año 2020 a 2025



Fuente: OMS. Measles and Rubella Global Update. Abril 2025. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=> (consultado 25/04/2025)

Sobre la base de datos provisionales de vigilancia mensual notificados a la OMS, los 10 países que más casos informaron en el período de septiembre de 2024 hasta marzo de 2025 se muestran en la **Figura 2**.

Figura 2. Número de casos de sarampión notificados (últimos 6 meses)



Fuente: OMS. Measles and Rubella Global Update. Abril 2025. en: <https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=> (consultado 25/04/2025)

A nivel mundial, con respecto a la cobertura vacunal, en el 2023, el 83 % de los niños recibió la primera dosis de la vacuna contra el sarampión, muy por debajo del 86 % de 2019, mientras que solo el 74 % recibió la segunda dosis recomendada.

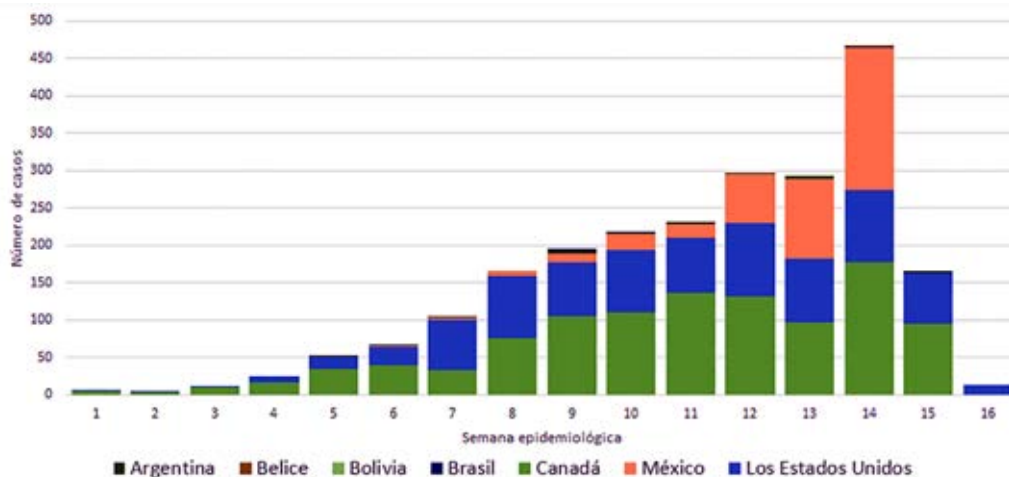
Si bien la Región de las Américas fue nuevamente verificada como libre de sarampión en 2024, sigue siendo una amenaza en la región, debido a su continua circulación en otras regiones del mundo lo que aumenta el riesgo de importación a través de viajeros, y a la existencia de grupos de población no inmunizados que continúan siendo vulnerables.

En 2025, entre la semana epidemiológica (SE) 1 y la SE 16, 2325 casos de sarampión han sido confirmados, incluidas cuatro defunciones (**Figura 3**).

En Argentina, hasta la SE 18 de 2025 se han confirmado 29 casos de sarampión, en Belice 7 casos, en el Estado Plurinacional de Bolivia 1 caso, en Brasil 5 casos, Canadá 1299 casos hasta el 26 de abril, en México 1003 casos, incluida una defunción), hasta la SE 18 y en los Estados Unidos de América 1001 casos, incluidas tres defunciones), hasta el 08 de mayo, con 14 brotes (definidos como 3 o más casos relacionados) y el 93 % de los casos (928 de 1001) están asociados a un brote. En comparación, durante el 2024, se notificaron 16 brotes y el 69 % de los casos (198 de 285) estuvieron asociados a un brote.

Este total representa un aumento de 11 veces en comparación con los 205 casos de sarampión notificados en el mismo período del 2024.

Figura 3. Casos confirmados* de sarampión por semana epidemiológica de inicio de exantema o de notificación y país en la Región de las Américas, 2025 (hasta la SE 16)

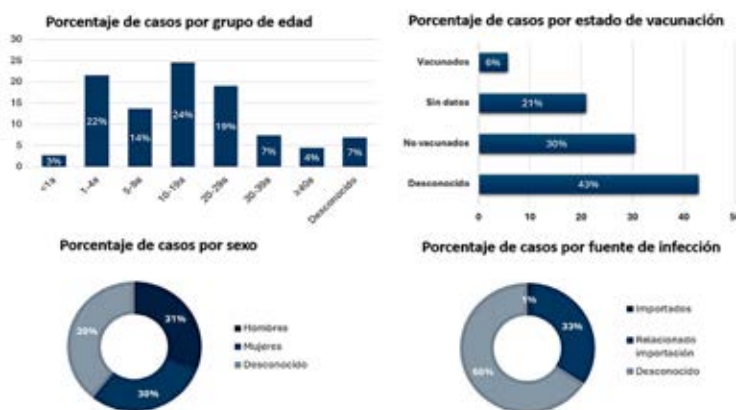


*Nota: Incluye casos confirmados y probables para Canadá.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Sarampión en la Región de las Américas, 2 de mayo del 2025. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025. Adaptado de datos aportados por los respectivos países.

Los casos confirmados en 2025 se han presentado en personas de entre 1 y 29 años, que no estaban vacunadas o cuyo estado de vacunación se desconocía (**Figura 4**). Además, la mayoría de los casos son importados o están vinculados a la importación.

Figura 4. Distribución porcentual de los casos confirmados de sarampión por grupo de edad, sexo, estado de vacunación y fuente de infección en la Región de las Américas, 2025



Fuente: Adaptado de Organización Panamericana de la Salud. Sistema Integrado de Información de Vigilancia (ISIS) para la poliomielitis, el sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita e informes de los países a CIM/OPS. Washington, D.C.: OPS; 2025 [consultado el 28 de abril del 2025]. Inédito.

La vacunación sistemática a través de los programas de inmunizaciones de cada país ha disminuido, desde su incorporación, un 95 % de la incidencia de la enfermedad. Actualmente, la imposibilidad de alcanzar coberturas adecuadas de forma homogénea en todos los distritos ha derivado en un resurgimiento de la enfermedad, lo que representa una amenaza de riesgo de introducción de la enfermedad de manera sostenida.

Rubéola

Entre 2000 y 2022, el número de casos notificados se redujo un 97 % (de 670 894 casos en 102 países a 17 865 casos en 78 países. Se verificó la eliminación de la rubéola en 93 (48 %) de 194 países. En 2025, hasta abril de 2025 se confirmaron 1730 casos de rubéola (**Tabla 2**).

Tabla 2. Número de casos de rubéola notificados por región de la Organización Mundial de la Salud. 2025 y 2024

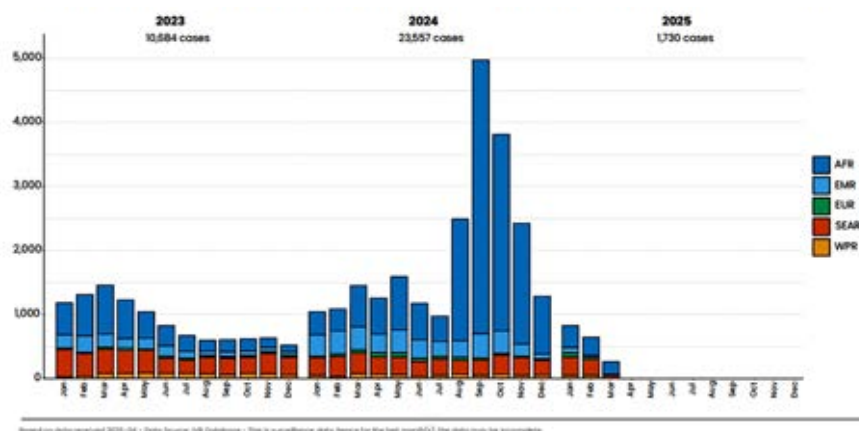
2025							2025												
Region	Member States*	Rubella cases	Clin	Epi	Lab	Date Received	Region	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
AFR	35/47	817	0	0	817	2025-04	AFR	345	279	193	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AMR	20/35	0	0	0	0	2025-04	AMR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EMR	19/21	132	33	3	96	2025-04	EMR	81	36	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EUR	27/53	104	8	4	89	2025-04	EUR	71	29	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEAR	11/11	581	0	14	567	2025-04	SEAR	285	248	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WPR	13/27	96	29	0	76	2025-04	WPR	46	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	125/194	1,730	64	21	1,645		Total	828	642	260	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2024							2024												
Region	Member States*	Rubella cases	Clin	Epi	Lab	Date Received	Region	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
AFR	43/47	15,738	0	0	15,738	2025-04	AFR	357	345	645	567	832	574	396	1897	4,278	3,063	1,890	904
AMR	28/35	0	0	0	0	2025-04	AMR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EMR	20/21	3,473	2,396	188	769	2025-04	EMR	335	360	362	287	350	284	234	262	376	358	188	77
EUR	33/53	510	212	2	296	2025-04	EUR	25	39	48	87	78	52	43	50	31	25	28	23
SEAR	11/11	3,378	0	106	3,072	2025-04	SEAR	278	330	322	268	265	222	256	217	246	295	274	225
WPR	18/27	658	85	0	573	2025-04	WPR	44	34	75	69	63	43	47	64	45	89	50	55
Total	181/194	23,557	2,809	296	20,452		Total	1,038	1,088	1,453	1,258	1,688	1,176	976	2,490	4,876	3,810	2,420	1,284

Fuente: OMS. Measles and Rubella Global Update. Abril 2025. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=> (consultado 25/04/2025)

Las mayores tasas de síndrome de rubéola congénita se registran en las regiones de África y Asia Sudoriental de la OMS, donde la cobertura vacunal es más baja (**Figura 5**).

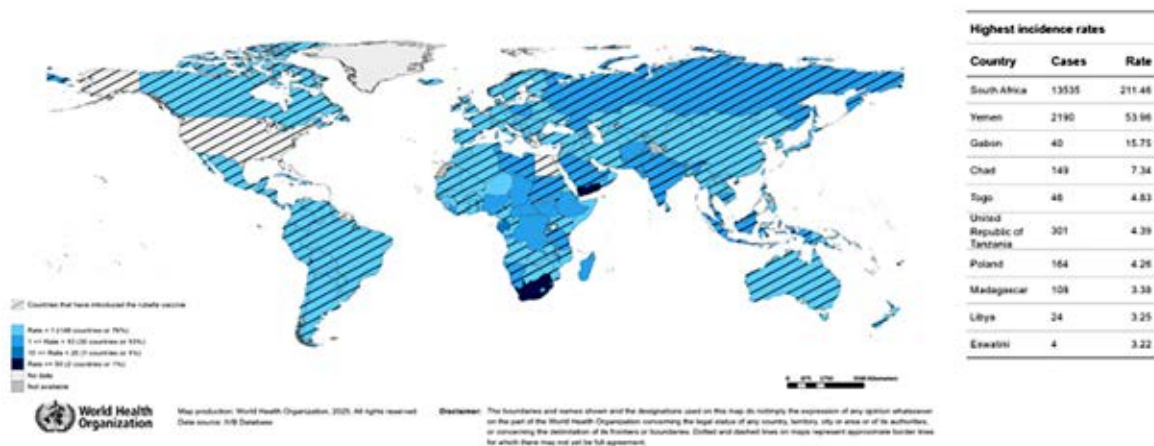
Figura 5. Distribución de casos de rubéola por mes y región de la Organización Mundial de la Salud (2023-2025)



Fuente: OMS. Measles and Rubella Global Update. Abril 2025. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=> (consultado 25/04/2025)

La rubéola sigue circulando en otras regiones del mundo y los países de las Américas reportan casos importados esporádicos. Los países con tasas de incidencia más altas se muestran en la **Figura 6**.

Figura 6. Tasa de incidencia de rubéola por millón en el mundo (12 meses)



Fuente: OMS. Measles and Rubella Global Update. Abril 2025. Disponible en: [https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=\(consultado 25/04/2025\)](https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional-measles-and-rubella-data&location=(consultado 25/04/2025))

En la Región de las Américas, los últimos casos endémicos de rubéola y del SRC ocurrieron en 2009 en Argentina y Brasil respectivamente, certificando la eliminación en abril de 2015 y la mantiene a la fecha. Fue la primera región en el mundo en lograr su eliminación (**Tabla 3**).

Tabla 3. Clasificación de casos sospechosos de sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita (SRC) en las Américas para el período entre las semanas 1-16, 2025

Subregión y país	Casos sospechosos 2025	Sarampión confirmado 2025				Año/Sem. último caso conf. de sarampión	Rubéola confirmado 2025			Año/Sem. último caso conf. de rubéola	Diagnóstico de casos descartados 2025		Síndrome de Rubéola Congénita			Año/Sem. último caso confirmado de SRC	
		Clin.	Lab.	EPI link	Total		Clin.	Lab.	Total		Dengue	Otros	Sosp.	Conf.	IRC*		
AND	BOL	71	0	0	...	0	2024-37	0	0	0	2006-03	0	66	0	0	0	...
	COL	246	0	0	...	0	2020-09	0	0	0	2012-31	0	210	0	0	0	2005-34
	ECU	143	0	0	...	0	2018-33	0	0	0	2004-49	7	114	14	0	0	2011-14
	PER	140	0	0	...	0	2024-06	0	0	0	2009-04	1	104	0	0	0	2007-16
BRA	VEN	2019-48	2007-51
	BRA	509	0	5	...	5	2025-15	0	0	0	2014-40	0	360	6	0	0	2009-34
	CRI	12	0	0	...	0	2023-31	0	0	0	2001-39	0	12	71	0	0	...
	GTM	29	0	0	...	0	2018-03	0	0	0	2006-31	0	29	0	0	0	2005-00
CAP	HND	42	0	0	...	0	1998-16	0	0	0	2004-11	1	39	4	0	0	2001-00
	NIC	52	0	0	...	0	1994-14	0	0	0	2004-19	15	32	8	2005-00
	PAN	24	0	0	...	0	2011-20	0	0	0	2002-48	0	23	0	0	0	...
	SLV	222	0	0	...	0	2001-19	0	0	0	2006-30	0	222	0	0	0	2001-00
CAR	CAR	149	0	2	...	2	2025-14	0	0	0	2008-18	0	94	0	0	0	1999-00
	LAC	CUB	2019-24	2004-06	1989-10
	DOM	52	0	0	...	0	2011-18	0	0	0	2019-08	2	46	0	0	0	2007-00
	HTI	67	0	0	...	0	2001-39	0	0	0	2006-21	0	1	16	0	0	...
MEX	MEX	2026	0	570	13	583	2025-15	0	0	0	2018-14	0	976	0	0	0	...
	NOA	CAN	...	158	589	430	1177	2025-16	0	0	0	2023-36	0	0	0
SOC	USA	884	...	884 ^a	2025-16	2024-35	2017-00
	ARG	48	0	21	1	22	2025-15	0	0	0	2019-47	0	26	0	0	0	2009-27
	CHL	32	0	0	...	0	2023-32	0	0	0	2019-14	0	30	8	0	0	...
	PRY	304	0	0	...	0	2022-37	0	0	0	2005-21	0	243	0	0	0	2003-06
URY	0	0	0	...	0	2020-07	0	0	0	2001-37	0	0	0	0	0	...	
TOTAL	4168	158	2071	444	2673	--	0	0	0	--	26	2627	127	0	0	0	--

Fuente: Organización Panamericana de la Salud/Pan American Health Organization. Boletín bisemanal, Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita 2025; Vol. 31, No. 14-16 (Datos hasta 24 de abril del 2025).

Para mantener la eliminación de estas enfermedades, la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y el Comité Internacional de Expertos para la Eliminación del Sarampión y la Rubéola recomiendan que todos los países de las Américas fortalezcan la vigilancia activa de alta calidad y que mantengan una alta inmunidad en la población a través de la vacunación.

Parotiditis

La epidemiología mundial de la parotiditis ha cambiado significativamente en las últimas décadas, principalmente debido a la introducción de programas de vacunación masiva.

Brotos esporádicos siguen ocurriendo en todos los países, incluso en poblaciones vacunadas, especialmente en entornos cerrados (universidades, cuarteles). Tradicionalmente afectaba a niños de 5 a 9 años. En brotes recientes, se observan más casos en adolescentes y adultos jóvenes (15-29 años).

Antes de la vacunación, se presentaban hasta 100-1000 casos por 100 000 habitantes por año. Actualmente en Estados Unidos, hay menos de 1 caso por 100 000 (aunque con brotes esporádicos). En Europa, varía según el país (0,1-10 por 100 000), con brotes ocasionales. En regiones como Asia, África y América Latina, la cobertura vacunal es más heterogénea, y los brotes son más frecuentes.

En todas las regiones durante 2020-2022, hubo una gran reducción en los casos de paperas probablemente debido a las medidas de prevención de COVID-19.

En comparación con las parotiditis, los casos de sarampión y rubéola rara vez ocurren en personas con dos dosis de la vacuna SRP, lo que sugiere que existen determinados factores que pueden influir en su efectividad. Se han planteado varias razones: disminución de la inmunidad con el tiempo después de la vacunación en ausencia de refuerzo natural, y cepas virales que escapan parcialmente a la inmunidad inducida por la vacuna.

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

Sarampión

El último caso endémico de sarampión en la Argentina se registró en la provincia de Córdoba en febrero del año 2000. Desde la certificación de eliminación, ha habido varios brotes vinculados a importación.

Durante el 2025, en Argentina se notificaron 1810 casos de enfermedad febril exantemática (EFE) en el país. A partir de la semana 6, coincidiendo con la emisión de la alerta epidemiológica del Ministerio de Salud de la Nación, se evidencia un aumento progresivo en la notificación de casos, alcanzando su punto máximo en las semanas 12 y 13. A la fecha, se han confirmado un total de 29 casos de sarampión en el país.

De los 29 casos notificados, 4 fueron importados: 2 provenientes de Rusia (genotipo B3), detectados en febrero de este año (fueron dos menores sin antecedentes de vacunación contra el sarampión); 1 de Tailandia (genotipo D8 linaje Patán), y 1 de México coincidente con la circulación en el estado de Chihuahua (genotipo D8 linaje Ontario).

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) se han confirmado un total de 11 casos. Dos primeros casos importados, y 8 relacionados con ellos, ya sea por vínculo directo (cinco de los casos residen en un mismo edificio ubicado en la Comuna 14) o por transmisión comunitaria ocurrida en la zona o en una sala de espera hospitalaria. Los otros casos pertenecen a las Comunas 1, 4 y 12. En uno de los casos confirmados, no se pudo obtener secuencias genómicas para establecer algún vínculo con las cadenas de transmisión conocidas relacionadas a la importación. Los casos se distribuyen en un rango de edad de 5 meses a 40 años.

En la provincia de Buenos Aires (PBA) se confirmaron 17 casos. De estos, 14 presentan vínculos epidemiológicos claros con los casos de CABA o entre sí, y/o el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) ha permitido constatar que corresponden a la misma cadena de transmisión a partir de la genotipificación. Otro caso presenta antecedente de viaje a Tailandia, con genotipificación que descarta relación epidemiológica con el resto de los casos y plantea una nueva cadena de transmisión. En dos de los casos, aún no ha sido posible determinar el nexa con las cadenas de transmisión conocidas por lo que aún permanecen en investigación. Los casos se distribuyen en un rango etario de 9 meses a 36 años, con predominio del sexo masculino (2 mujeres y 9 varones).

En la provincia de San Luis se ha confirmado 1 caso importado en una beba de 8 meses, que no contaba con vacunación para el evento por no corresponder por la edad. Presenta antecedente de viaje a México, al estado de Chihuahua.

Enlace de acceso: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025/01/ben-755.pdf>

En los siguientes mapas puede visualizarse la distribución espacial de los casos confirmados (**Figuras 7 y 8**).

Rubéola

En relación con los últimos casos endémicos de rubéola y SRC de Argentina, estos se registraron en el año 2009 en la SE 4 en Las Palmas (Chaco) y en la SE 5 en Almirante Brown (provincia de Buenos Aires), y los últimos casos de SRC fueron en Almirante Brown y Goya (Corrientes) en el mismo año. A partir de esa fecha, se registraron 8 casos importados de rubéola y no se notificaron casos de SRC.

Parotiditis

En Argentina, la parotiditis es una enfermedad de notificación obligatoria desde 1982. El uso de la vacuna contra las parotiditis redujo la tasa de incidencia de la enfermedad un 90 %, pero ha habido brotes en 2012, 2014 y 2015, en poblaciones de 5 a 15 años, vinculados a los cambios en la formulación de la vacuna, con el cambio de cepa por los efectos adversos de la cepa anterior, además por la pérdida de anticuerpos contra parotiditis que ocurre con el tiempo como si fuera una falla secundaria de la vacuna.

Hasta la SE 15 de 2025, se han reportado 257 casos acumulados de parotiditis, lo que representa un incremento del 295 % en comparación a la mediana de 65 casos registrados (siempre en las primeras 14 semanas del año) en el período 2020-2024 respecto a la mediana de los últimos cinco años. Se han registrado aumentos en diversas provincias; en algunas, los casos se duplicaron en una semana, alcanzando 14 contagios en lo que va del año. La mayoría de los casos se presentan en niños y adolescentes, aunque también se han reportado casos en adultos jóvenes, especialmente aquellos con esquemas de vacunación incompletos.

En el Boletín Integrado de Vigilancia N.º 752/2025 se presentan datos de los últimos brotes de parotiditis, y se fomenta la vigilancia epidemiológica y el estudio de casos con la finalidad de conocer la cepa circulante (**Tabla 4**).

Tabla 4. Parotiditis. Tabla de eventos nominales confirmados, semanas epidemiológicas 1-15. 2020-2025. Argentina

SECCIÓN DEL MANUAL DE NORMAS	EVENTO	2020-2024 Mediana acumulados SE 1-15	2025 Acumulados SE 1-15	Diferencias 2025 con mediana 2020- 2024	
				Absoluta	%
Enf. prevenibles por vacunas	Parotiditis	65	257	192	295%

Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud y el Área de Análisis de Información e Investigación de la Dirección de Epidemiología en base a datos provenientes del SNVS 2.0. Boletín Epidemiológico Nacional N.º752, SE 15, año 2025.

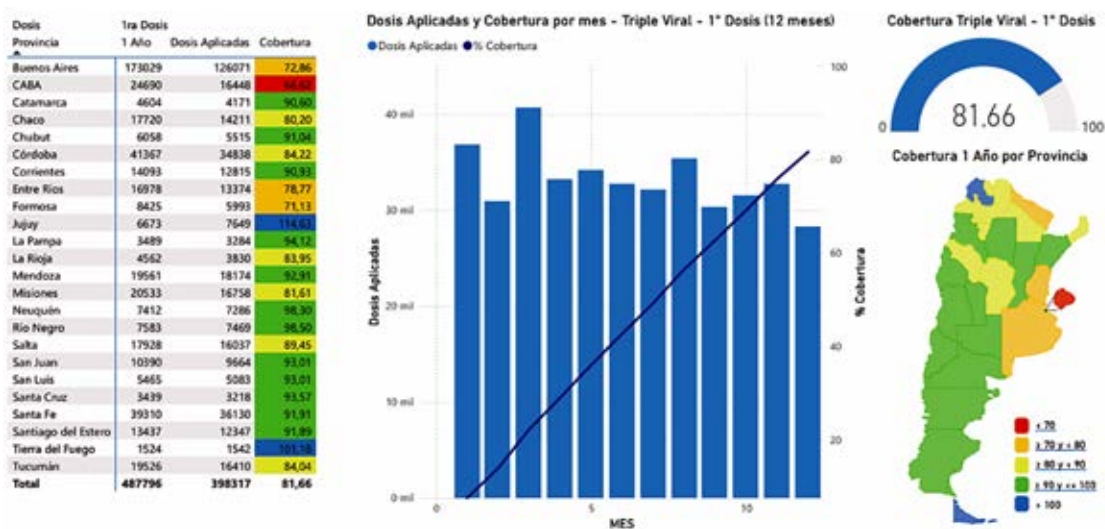
COBERTURAS VACUNACIÓN SRP

Argentina enfrenta un descenso progresivo en las coberturas de vacunación contra el sarampión que aumenta significativamente el riesgo de su reintroducción en el país. Los registros evidencian una caída sostenida de la primera dosis de triple viral a los 12 meses y descendió del 86 % (2019) al 81,6 % (2023), mientras que la segunda dosis, indicada a los 5 años, sufrió una reducción hasta el 54,8 % en el mismo periodo. Este descenso intensificado durante la pandemia (con un mínimo del 77,8 % para la primera dosis en 2020) mantiene persistentemente las coberturas por debajo del umbral crítico del 95 % necesario para lograr inmunidad colectiva, lo que deriva en una acumulación creciente de población susceptible (**Figuras 9 y 10**).

La cobertura para la segunda dosis en 2023 expresa no solo barreras de acceso, sino también deficiencias estructurales en los sistemas de registro nominal. Este escenario ha configurado las condiciones óptimas para la circulación viral sostenida, como confirman los recientes casos detectados en el AMBA.

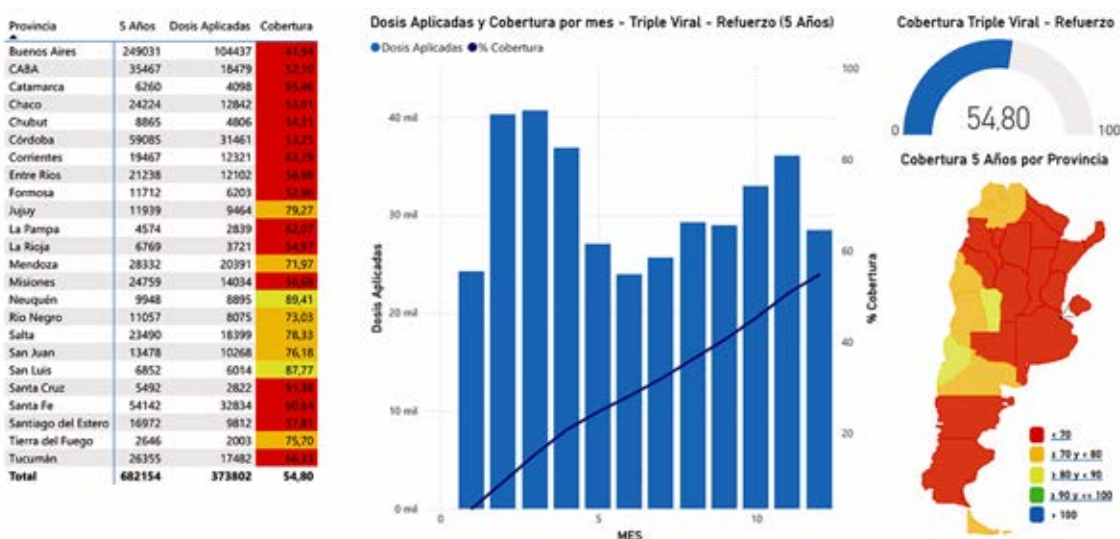
Es importante mantener altas coberturas de vacunación y fortalecer la vigilancia epidemiológica para detectar y responder rápidamente a casos importados y brotes. La reintroducción del virus del sarampión en Argentina representa un riesgo constante en un contexto global donde la circulación del virus sigue siendo activa en varias regiones.

Figura 9. Coberturas vacunales nacionales SRP 1.ª dosis (12 meses) 2023



Fuente: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Banco de Recursos.

Figura 10. Coberturas vacunales SRP 2.ª dosis (refuerzo 5 años) 2023



Fuente: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Banco de Recursos.

Vigilancia de la enfermedad febril exantemática (EFE)

La vigilancia integrada de sarampión y rubéola se realiza por similitud de presentación clínica, investigación epidemiológica y estudios de laboratorio. Constituyen eventos de notificación obligatoria (ENO) en los términos previstos por la Ley 15465.

Debemos reforzar la vigilancia integrada para documentar la sostenibilidad de la eliminación de la circulación endémica del virus del sarampión y la rubéola, así como la capacidad de respuesta oportuna frente a la aparición de un caso sospechoso, ejecutando las acciones de bloqueo necesarias.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES DE CASO

Caso sospechoso de EFE

Paciente de cualquier edad con fiebre y exantema, o bien que un trabajador de la salud lo sospeche, independientemente del antecedente vacunal.

Caso de sarampión o rubéola confirmado por laboratorio

Caso sospechoso de EFE en el que los resultados de laboratorio confirman la infección por el virus del sarampión o rubéola por alguno de los siguientes métodos:

- Detección de seroconversión de anticuerpos específicos de tipo IgG en muestras pareadas con un intervalo de 14 días entre la primera y segunda muestra de suero.
- Detección de genoma viral mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Aislamiento del virus sarampión o rubéola en muestras respiratorias o de orina.
- Detección de anticuerpos específicos de tipo IgM contra el sarampión o rubéola en una muestra de suero, en ausencia de vacunación reciente y habiendo descartado reacción cruzada con otros virus.

En todos los casos confirmados por laboratorio, se deben completar los estudios de genotipo y linaje.

Caso de sarampión o rubéola confirmado por nexa epidemiológico

Caso sospechoso con antecedentes epidemiológicos de contacto directo con otro caso confirmado por laboratorio que inició el exantema de 7-21 días antes que el caso para clasificar.

Caso de sarampión o rubéola confirmado por clínica

Caso sospechoso sin muestra adecuada y sin una investigación epidemiológica que permita descartarlo. Esta clasificación se considera una falla del sistema de vigilancia.

Tener en cuenta en el interrogatorio el antecedente de vacunación con vacuna triple viral 5-21 días previos a la aparición de síntomas. Debido a que es una vacuna viral atenuada, podría tratarse de un evento adverso supuestamente atribuible a vacunación o inmunización (ESAVI).

Caso de sarampión o rubéola probable

Caso sospechoso con algún resultado de laboratorio indeterminado o positivo, hasta que se defina su clasificación final.

Caso de sarampión o rubéola relacionado con la vacunación

Clínicos

- Enfermedad exantemática febril, sin tos u otros síntomas respiratorios que acompañen al exantema.
- Exantema que inició de 5 a 21 días posteriores a la vacunación (teniendo en cuenta el componente rubéola).

De laboratorio

- IgM positiva en una muestra de 8 a 56 días después de la vacunación.
- La investigación de laboratorio no pudo establecer otras causas y tampoco se pudo obtener virus salvaje mediante cultivo o PCR (determinación de genotipo vacunal).
- Las pruebas serológicas no permiten establecer la diferencia entre la respuesta inmunitaria a la infección natural y a la vacunación; esto solo se puede conseguir con el aislamiento viral o PCR y su genotipificación.

Epidemiológicos

- Sin antecedentes epidemiológicos de vacunación como bloqueo de casos, o contacto con un caso confirmado, o viaje a una zona de circulación viral en los 7-21 días previos al inicio del exantema.

Caso EFE descartado (para sarampión y rubéola)

Caso sospechoso en el que después de una investigación completa se verifica alguno de los siguientes resultados:

- IgM negativa a partir del cuarto día del inicio del exantema.
- Ausencia de seroconversión de IgG para sarampión o rubéola, en dos muestras pareadas de suero con 14 días entre la primera y segunda muestra.
- IgM y PCR negativa antes del cuarto día de comienzo del exantema en muestras virológicas aptas para el diagnóstico.

Clasificación de los casos confirmados de sarampión según la fuente de infección

- Casos importados: es el caso confirmado que ha viajado a otro país donde existe circulación viral durante los 7 a 21 días anteriores al inicio del exantema. Los estudios de epidemiología molecular de los virus aislados del paciente podrían proporcionar información adicional sobre la probable fuente de importación del sarampión; estos deben ser compatibles con los que circulan en las áreas o países visitados.

- Casos relacionados con importaciones: caso confirmado que ha estado expuesto localmente como eslabón de una cadena de transmisión iniciada en un caso importado. La investigación debe demostrar que el caso relacionado con importación tuvo contacto directo con un caso importado cuyo exantema aparece 7 a 21 días antes que el del caso investigado. Los datos de secuenciación molecular del virus aislado, si se cuenta con ellos, podrían confirmar el vínculo.
- Caso con fuente de infección desconocida: caso confirmado en el que no se pudo detectar la fuente de infección, en ausencia de circulación endémica en el país.
- Caso endémico: un caso confirmado que, respaldado por evidencia epidemiológica o virológica o por ambas, indica que es parte de una cadena de transmisión endémica, lo que significa que el virus aislado ha estado circulando en el país por un período de 12 meses o mayor.

Medidas ante un caso sospechoso

- La notificación debe realizarse en forma INMEDIATA E INDIVIDUAL a la autoridad sanitaria por el medio disponible, ante la sola sospecha clínica del caso y sin esperar resultados de laboratorio.
- Confeccionar la ficha de investigación epidemiológica y comunicar los datos de esta al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud a través del SNVS 2.0, evento Enfermedad Febril Exantemática, dentro de las 24 horas de detectado.
- Recolectar muestras para el diagnóstico etiológico: tomar siempre muestra de sangre; además, tomar muestra de orina hasta 14 días posteriores a la aparición de exantema y/o hisopado nasofaríngeo (HNF) hasta 7 días posteriores (**Figura 11**).
- Las muestras de HNF deben ser tomadas con hisopo de nailon, dacrón o poliéster y se deben colocar en tubo con 2 ml de medio de transporte viral o en solución fisiológica.
- Las muestras se deben conservar refrigeradas y deben derivarse dentro de las 48 horas posteriores a la toma.
- Disponer el aislamiento del paciente hasta los 7 días siguientes del inicio del exantema para evitar contagios. No circular en transportes públicos ni dentro de las instituciones; en caso de ser necesario salir del domicilio, se debe utilizar doble barbijo. En caso de internación, se debe proceder al aislamiento respiratorio, uso de barbijo para la persona con sintomatología y para acompañantes para la circulación y atención dentro de la institución.
- El personal de salud a cargo de su atención deberá utilizar barbijo de alta eficiencia (N95) y contar con carné de vacunación que certifique al menos 2 dosis en la vida con componente de sarampión doble viral (DV) o triple viral (SRP) o el antecedente clínico/serológico que demuestre haber padecido la enfermedad o haber sido inmunizado con vacuna.
- Investigación de los contactos y de la fuente de infección: se debe localizar e inmunizar a los contactos susceptibles expuestos (menores de 1 año, personas con vacunación incompleta o sin vacunación) con la vacuna triple/doble viral en el término de 72 horas de la exposición. Se buscará todo posible contacto con un caso confirmado de sarampión (entre 7 y 21 días antes del inicio del exantema). Indagar posibles lugares de exposición como jardines maternos, colegios, viajes, centros asistenciales, etc.
- La gammaglobulina polivalente se administra dentro de los 6 días posexposición en el caso de contactos susceptibles con riesgo de complicaciones (menores de 6 meses de edad, embarazadas, sin evidencia de inmunidad contra el sarampión o personas inmunodeprimidas), o en quienes está contraindicada la vacuna. La dosis es de 0,25 ml por kg (máximo de 15 ml).

Figura 11. Medidas frente a un caso sospechoso



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

Campaña nacional de vacunación contra sarampión, rubéola, paperas y poliomielitis en niñas y niños de 1 a 4 años

Debemos recordar que, mientras el sarampión no sea erradicado, deberemos continuar con las campañas de seguimiento, para revertir el acúmulo de niños y niñas susceptibles de contraer sarampión, rubéola y polio, y para continuar siendo un país libre de estas enfermedades. Deben ser vacunados todos los niños de 1 a 4 años 11 meses y 29 días, independientemente de su antecedente de vacunación o de enfermedad contra el sarampión, cuando las cohortes de susceptibles se acerquen a la cohorte de recién nacidos. En la Argentina estas campañas se realizan cada 4 años aproximadamente. La última se realizó en 2022, en conjunto con la vacuna antipoliomielitis, y se logró una cobertura de tan solo el 67,5 %.

VACUNA TRIPLE VIRAL (SARAMPIÓN-RUBÉOLA-PAPERAS)

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

Agente inmunizante

Existen a la fecha diferentes vacunas comerciales que varían en las cepas incluidas, con similar respuesta inmunológica. La vacuna consta de una suspensión liofilizada de una combinación de cepas de virus vivos atenuados de sarampión y parotiditis (cultivadas en embrión de pollo) y rubéola (cultivada en células diploides humanas). Las marcas comerciales de vacunas varían en las cepas incluidas. Para sarampión, las cepas incluidas son Schwarz o Edmonton-Zagreb; para rubéola todas tienen la cepa Wistar RA 27/3; y para parotiditis se utilizan las Jeryl Lynn, Urabe AM9 o Rit 1485.

Cada dosis contiene como mínimo:

- 1000 DICC 50* o 1000 UFP** para virus sarampión cepa Schwarz.
- 1000 DICC 50* o 1000 UFP** para virus rubéola cepa RA 27/3.
- 5000 DICC 50* o 5000 UFP** para virus de parotiditis.

* DICC 50. Dosis infectante en cultivo celular/50 %.

** UFP: unidades formadoras de placas.

Presentación: frascos monodosis La vacuna se presenta como un polvo liofilizado para reconstituir exclusivamente con su diluyente. Una vez reconstituida la vacuna, debe ser utilizada inmediatamente.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

- La vacuna debe conservarse entre 2 °C y 8 °C, en la parte central de la heladera.
- No congelar la vacuna SRP liofilizada ni el diluyente.
- Almacenar en el envase original protegida de la luz.

EFICACIA CLÍNICA Y EFECTIVIDAD

Una dosis de la vacuna SRP a los 12 meses de edad induce inmunidad frente al sarampión en más del 95 % de los vacunados. Este 5 % aproximado de fallas puede deberse a la ausencia de respuesta inmunitaria del receptor y no a la pérdida de inmunidad vacunal con el tiempo; de ahí la importancia de la segunda dosis para rescatar la respuesta de este porcentaje inicial de no respondedores, que se corrige en el 99 % de los casos tras la segunda dosis. Aunque los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna son inferiores a los que aparecen tras la enfermedad natural, se ha demostrado la persistencia de concentraciones protectoras durante muchos años, seguramente de por vida.

La inmunogenicidad está relacionada con cada componente (**Tabla 5**).

La eficacia es alta y la efectividad estará relacionada con las tasas de incidencia de la enfermedad sarampión y las coberturas vacunales.

Tabla 5. Inmunogenicidad, eficacia y duración de la inmunidad por componente

VACUNA	INMUNOGENICIDAD	EFICACIA	DURACIÓN
Antisarampionosa	90-95 %	93-98 %	10-15 años
Antirubeólica	≥98 %	87-91 %	Más de 10 años
Antiparotiditis	≥95 %	75-95 %	≥20 años

Fuente: Ellis A. XVI Curso Latinoamericano de actualización en Inmunizaciones a Distancia 2024. Módulo Triple Viral. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

- Los efectos adversos detectados tras la administración de la vacuna triple vírica son los siguientes:
- Reacciones locales. Son infrecuentes, pero puede haber dolor, eritema, tumefacción y adenopatía.
- La anafilaxia posvacunación (tasa de 1-50/1000000 de dosis aplicadas) puede presentarse en la primera hora después de la aplicación.
- Fiebre. Puede ser superior a 39,5 °C al cabo de 5-12 días de la vacunación, en el 5-15 % de los niños vacunados; dura 1 o 2 días (máximo 5) y puede aparecer asociado un exantema morbiliforme o una tumefacción parotídea (enfermedades atenuadas).
- Convulsiones febriles. La frecuencia asociada a la vacuna ha sido estimada en 1/3000 dosis y ocurren entre los 5 y 12 días después de aplicadas. No se asocian a efectos a largo plazo.
- Reacciones alérgicas a alguno de los componentes de la vacuna. Son muy infrecuentes y, aunque generalmente se han relacionado con antígenos del huevo, suelen deberse a alguna de las otras sustancias presentes en la vacuna.
- Encefalitis o encefalopatía. En menos de 1 por cada millón de dosis, atribuible al componente antisarampión. Dado que la incidencia tras la vacunación frente al sarampión es inferior a la incidencia global de encefalitis de causa desconocida, probablemente la mayoría de los casos de alteración neurológica grave comunicados simplemente sean coincidentes en el tiempo con la inmunización, pero no causados por esta. Asimismo, probablemente no haya ningún riesgo de panencefalitis esclerosante subaguda.
- Trombocitopenia transitoria.
- Enfermedad producida por el virus vacunal del sarampión. Puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos. Es potencialmente grave e incluso mortal.
- Reacciones adversas con vacunas contra parotiditis
- Parotiditis. Toda tumefacción parotídea unilateral o bilateral o tumefacción de otras glándulas salivales que dura más de 2 días sin otra causa aparente, que se presente entre 10-14 días después de la vacunación (7-21 días).
- Pancreatitis. Todo cuadro clínico de pancreatitis confirmado por laboratorio (aumento de amilasas, lipasas, etc.) sin otra causa demostrada que ocurra entre 1-10 días después de la vacunación.
- Sordera. Es habitualmente transitoria (4 %) y excepcionalmente permanente (0,005 %).
- Meningitis aséptica. Ocurre generalmente entre 15 y 35 días después de la vacunación. Su aparición se relaciona con la vacunación con la cepa Urabe de la parotiditis y es excepcional tras la vacunación con las cepas Jeryl-Lynn y RIT 4385 (**Tabla 6**).

VÍA, DOSIS E INTERVALOS

La vía de administración es subcutánea en dosis de 0,5 ml en la región anterolateral del muslo (en niños que no caminen) o en la parte superior del brazo. Para la correcta técnica de aplicación, se debe tomar un pliegue a fin de evitar llegar al músculo, insertando el bisel hacia arriba con un ángulo de 45°. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas.

Tabla 6. Efectos adversos por componente

COMPONENTE	EVENTO	INTERVALO CON LA VACUNA	FRECUENCIA	DURACIÓN
Sarampión	Fiebre (5-15 %) Exantema febril (5 %), tos, coriza, conjuntivitis	5 a 12 días	5-15 %	1-2 días
	Trombocitopenia (inferior a 150 000/mm ³)	15 a 35 días	33/1 000 000 dosis aplicadas	3 a 6 semanas

Rubéola	Fiebre, exantema, Linfoadenopatías	7-21 días	5-15 % en niños	
	Artralgias y artritis	7-21 días	0,5% en niños y 25 % en adultos	
Parotiditis	Fiebre y parotiditis	7-21 días	1-2 %	
	Meningitis aséptica	15-35 días	1/1 000 000 dosis aplicadas	
	Cepa Jeryl Lynn 1/800,000; cepa Urabe			
	1/2000-14 000			
Eventos comunes SRP	Convulsiones febriles	Variable	1/3000 dosis	

Fuente: Modificada. Lineamientos técnicos Campaña Nacional de Vacunación contra sarampión, rubéola, paperas y polio. Octubre de 2022. Ministerio de Salud de la Nación.

INDICACIONES

- Primera dosis: vacuna triple viral a los 12 meses.
- Segunda dosis: vacuna triple viral a los 5 años.
- Personas de 5 años o más: deben acreditar al menos dos dosis de vacuna con componente contra el sarampión y la rubéola aplicada después del año de vida (doble o triple viral) o contar con serología IgG positiva para ambos virus.
- Las personas nacidas antes de 1965 no necesitan vacunarse porque se consideran protegidos por haber estado en contacto con el virus.
- Personal de salud: todas las personas que trabajan en el sistema de salud (mesa de entradas, limpieza, seguridad, laboratorio, planta médica y de enfermería, etc.) deben acreditar dos dosis de vacuna contra el sarampión y la rubéola aplicada después del año de vida (doble o triple viral) o contar con serología IgG positiva para ambos virus. Cuando se interrumpe el esquema de vacunación, debe completarse con las dosis faltantes, sin importar el tiempo transcurrido entre dosis.
- Residentes en la Argentina que viajen al exterior (países con circulación de sarampión):
 - Niños menores de 6 meses de vida: aplazar y/o reprogramar el viaje, puesto que en ellos la vacuna triple viral está contraindicada y es el grupo etario de mayor vulnerabilidad.
 - Niños de 6 a 11 meses de vida: aplazar y/o reprogramar el viaje; en caso de no poder aplazarlo deben recibir una dosis de vacuna triple viral, "dosis cero". Esta dosis es adicional y no debe ser tenida en cuenta como esquema de vacunación de calendario.
 - Niños de 13 meses a 4 años inclusive deben acreditar al menos dos dosis de vacuna triple viral. La primera dosis correspondiente al año de vida y la dosis de Campaña Nacional de Seguimiento 2022. Aquellos niños que no hayan recibido la dosis de la Campaña 2022 deberán recibir una dosis adicional.
 - Mayores de 5 años, adolescentes y adultos: deben acreditar dos dosis de vacuna con componente contra el sarampión (doble o triple viral) aplicada después del año de vida o confirmar, a través de un estudio de laboratorio, la presencia de anticuerpos contra sarampión (serología IgG+ contra sarampión). De no contar con las dos dosis recomendadas, la vacuna debe ser aplicada como mínimo 15 días antes del viaje.
 - Embarazadas: pueden viajar si acreditan dos dosis de vacuna con componente antisarampionoso (doble o triple viral) aplicada después del año de vida o confirmar, a través de un estudio de laboratorio, la presencia de anticuerpos contra sarampión (serología IgG+ contra sarampión). Se desaconseja viajar a las embarazadas sin antecedentes comprobables de vacunación o sin anticuerpos contra el sarampión.

En la situación actual del país, con descenso en las coberturas de vacunación del Calendario Nacional, sumado a la baja cobertura alcanzada con la reciente Campaña de Seguimiento contra el Sarampión, Rubéola y Parotiditis, sería deseable que la tendencia futura fuera hacia la administración de la segunda dosis a los 18 meses de edad. Es una estrategia llevada adelante por otros países como Alemania (11-14 meses primera dosis, 15-23 segunda), Austria (10-13 meses primera dosis, segunda a partir de 14 meses) y Suiza (9 y 12 meses, respectivamente).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella. Se debe diferir la vacunación.
Trombocitopenia. Se recomienda no revacunar a los niños que desarrollan un episodio de púrpura trombocitopénica en las 6-8 semanas posteriores a la inmunización, a no ser que, una vez comprobada la no seroconversión, se considere que el beneficio de la vacunación supera al riesgo de que desarrolle de nuevo una trombocitopenia. Los pacientes con antecedentes de trombocitopenia no relacionada con la vacuna tienen un ligero aumento de posibilidades de padecer una trombocitopenia tras la vacuna, pero las ventajas de la inmunización superan con mucho a los riesgos. El riesgo de trombocitopenia tras la 2.^a dosis es inferior al que comporta la 1.^a y nunca se han comunicado casos de hemorragia grave o muerte por esta causa asociados a la vacunación con SRP en niños sanos.
- Administración reciente de inmunoglobulina (IG) u otros hemoderivados. Las preparaciones de IG interfieren con la respuesta serológica a la vacuna antisarampionosa por períodos variables, dependiendo de la dosis de IG administrada. Los intervalos sugeridos entre la administración de IG o hemoderivados y la inmunización contra el sarampión se proporcionan en la **tabla 7**.

Tabla 7. Intervalo entre la preparación de diferentes preparados inmunobiológicos y la aplicación de vacuna triple viral, doble viral o antisarampionosa

PRODUCTO/INDICACIÓN	DOSIS (mg Ig G/kg)	INTERVALO
Anticuerpos monoclonales virus sincicial respiratorio	15 mg/kg intramuscular (IM)	Ninguno
IG hiperinmune antitética	250 unidades (10 mg Ig G/kg) IM	3 meses
IG polivalente hepatitis A	0,02 ml/kg (3,3 mg Ig G/kg) IM	3 meses
- Profilaxis contacto	0,06 ml/kg (10 mg Ig G/kg) IM	3 meses
- Viajero internacional 3 meses		
IG anti-hepatitis B	0,06 ml/kg (10 mg Ig G/kg) IM	3 meses
IG antirrábica humana	20 IU/kg (22 mg Ig G/kg) IM	4 meses
IG polivalente profilaxis sarampión	0,25 ml/kg (40 mg Ig G/kg) IM	5 meses
- Contacto inmunocompetente	0,50 ml/kg (80 mg Ig G/kg) IM	6 meses
- Contacto inmunocomprometido		
Transfusión de sangre/derivados	10 ml/kg insignificante Ig G/kg IV	Ninguno
- Glóbulos rojos (hematíes), lavados	10 ml/kg insignificante Ig G/kg IV	3 meses
- Glóbulos rojos, con agregado de adenina	10 ml/kg (10 mg Ig G/kg) IV	6 meses
- Concentrado de glóbulos rojos (hematocrito 65 %)	10 ml/kg (80-100 mg Ig G/kg) IV	6 meses
- Sangre entera (hematocrito 35 %-50 %)	10 ml/kg (160 mg Ig G/kg) IV	7 meses
- Plasma/plaquetas		
IG hiperinmune humana antivariela-zóster	0,5 a 1 ml/kg dosis única IV	8 meses
Profilaxis posexposición varicela		
IG intravenosa polivalente o inespecífica (IGIV)		
- Terapia de reemplazo en inmunodeficiencias	300-400 mg/kg, IV	8 meses
- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	400 mg/kg, IV (PTI)	8 meses
- Profilaxis posexposición a varicela (4)	400 mg/kg, IV	8 meses
- Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg, IV	11 meses

Fuente: American Academy of Pediatrics. In: Kimberlin DW, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M (eds). Red Book 2021-2024: Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 40.

Si la vacuna se administra a intervalos más cortos que los indicados, según se justifique si el riesgo de exposición al sarampión es inminente, se debe volver a inmunizar al niño en el intervalo apropiado para la inmunización o después (y al menos 28 días después de la inmunización anterior), a menos que las pruebas serológicas indiquen que se produjeron anticuerpos específicos contra el sarampión. La vacuna triple viral debe administrarse al menos 2 semanas antes de la administración planificada de IG, transfusión de sangre u otros productos sanguíneos debido a la posibilidad teórica de que los anticuerpos neutralicen el virus de la vacuna e interfieran la inmunización exitosa.

- Tuberculosis: los pacientes a los que se les ha diagnosticado tuberculosis deben iniciar tratamiento contra ella antes de recibir la vacuna triple viral por la posibilidad teórica de que el componente sarampión de la vacuna pueda exacerbar la tuberculosis.

Falsas contraindicaciones

Las falsas contraindicaciones representan oportunidades perdidas de vacunación para esta vacuna con virus vivos que forma parte del Calendario Nacional.

- Lactancia.
- Embarazo de la madre del vacunado o de otro conviviente cercano.
- Mujer en edad fértil.
- Conviviente inmunocomprometido.
- En general, los esteroides inhalados no causan inmunosupresión y no son una contraindicación para la vacunación contra el sarampión.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) asintomática o sintomática con recuento de CD4+T >15 %, adolescentes y adultos con recuentos de CD4+T linfocitos >200 cel/μL: en estas circunstancias se debe considerar su aplicación.
- Alergia al huevo de cualquier tipo, incluida la anafiláctica. Algunos datos recientes sugieren que las reacciones anafilácticas a la vacuna triple viral no se asocian con hipersensibilidad a los antígenos del huevo, sino a otros componentes de la vacuna (como la gelatina), por lo que esta debe ser administrada en los centros de atención primaria.
- Prueba cutánea de la tuberculina (PPD) positiva.
- Realización simultánea con PPD o ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA). La vacuna antisarampionosa o con componentes antisarampionosos pueden ser administradas en el mismo día en que se realiza la PPD. Si la prueba se realiza después de la vacunación, se debe respetar un intervalo de ≥ 4 semanas. Si la necesidad de realización de la prueba es imprescindible, la vacuna puede reducir el resultado de esta.

Contraindicaciones verdaderas

- Reacción alérgica grave (anafilaxia) posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna (p. ej., neomicina, gelatina).
- Embarazo. Si bien el riesgo de vacunar a mujeres embarazadas es teórico, ya que no se han observado anomalías fetales atribuidas a la vacuna, cuando la vacuna triple viral se administra a mujeres adultas, se les debe recomendar que eviten el embarazo por un mes. No obstante, si una mujer embarazada fuera vacunada inadvertidamente o hubiera quedado embarazada 4 semanas con posterioridad a la vacuna, no existe razón para interrumpir el embarazo.
- Inmunodeficiencia grave (p. ej., tumores hematológicos o sólidos, inmunodeficiencia congénita, trasplantes recientes, tratamiento inmunosupresor de largo tiempo o infección por VIH sintomática grave).
- Corticosteroides. Pacientes que han recibido altas dosis de corticosteroides (≥ 2 mg/kg/día o ≥ 20 mg/día de prednisona o su equivalente para personas que pesan ≥ 10 kg) durante 14 días o más (el intervalo recomendado entre la interrupción de los corticosteroides y la inmunización es de al menos 4 semanas).
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencia hereditaria o congénita, a menos que esté demostrada la capacidad inmunitaria del paciente.
- Personas menores de 6 meses. No se aconseja administrar la vacuna triple viral antes de los 12 meses de vida porque puede interferir con los anticuerpos maternos y no producir una respuesta inmunológica completa, pero en situaciones epidémicas se puede administrar a partir de los 6 meses de edad, aunque posteriormente deberá recibir dos dosis a partir del momento en que cumpla los 12 meses de edad.
- Paciente que cursa varicela de leve a grave hasta 1 mes después de esta.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

La vacuna SRP se puede aplicar simultáneamente con otras vacunas del Calendario Nacional recomendadas, en sitios diferentes. Recordar que puede aplicarse en forma simultánea o separada por 4 semanas de las vacunas con virus vivos atenuados.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

Aunque siempre es deseable utilizar el mismo producto, dada la similitud entre las vacunas, pueden ser intercambiadas.

Vacuna combinada

En septiembre de 2005, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos autorizó la vacuna cuádruple viral para niños mayores de 12 meses y hasta 12 años. El componente de MMR es el mismo de la triple viral y se le agrega el componente de la cepa Oka del virus de la varicela-zóster. La seroconversión y la eficacia de las vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela que componen la vacuna tetravírica son similares a la protección proporcionada por estas enfermedades. Entre los excipientes, posee neomicina y gelatina.

LINEAMIENTOS DE CAMPAÑA FOCALIZADA CONTRA SARAMPIÓN EN CONTEXTO DE BROTE 2025 EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUENOS AIRES (AMBA)

El Ministerio de Salud de la Nación, en coordinación con los Ministerios de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la provincia de Buenos Aires, y con el aval de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CONAIN) y la Comisión Nacional para la Certificación de la Eliminación del Sarampión, la Rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita, definieron **implementar una campaña focalizada de vacunación con vacuna doble viral en el AMBA.**

Esta campaña tiene como objetivo interrumpir la cadena de transmisión, proteger a los grupos vulnerables y fortalecer la inmunidad colectiva frente al sarampión en el contexto del brote actual. Para ello, se utilizará la **vacuna doble viral (que protege contra el sarampión y la rubéola), la cual se distribuirá exclusivamente para este contexto de emergencia epidemiológica.**

La población objetivo para la campaña de vacunación contra el sarampión en el contexto de brote en el AMBA incluye a los siguientes grupos:

- **6 a 11 meses: Deben recibir una dosis de vacuna doble viral (dosis cero).** Los niños menores de 1 año son particularmente susceptibles, ya que no son alcanzados por el esquema regular de vacunación, que inicia a los 12 meses, y no cuentan con la protección adecuada de los anticuerpos maternos. Por ello, en situaciones de brote, se recomienda la vacunación con vacuna doble o triple viral para este grupo etario.
- **12 meses:** Deben recibir la vacuna triple viral correspondiente al Calendario Nacional de Vacunación (CNV) y citar al mes para recibir la dosis de la campaña de control de brote.
- **13 meses a 4 años 11 meses: Deben recibir una dosis de vacuna doble viral (dosis adicional).**
- **5 años (nacidos en el 2020):** Deben recibir la vacuna triple viral correspondiente al CNV.

Aclaración adicional

- Quienes tengan **13 meses o más y nunca hayan recibido ninguna dosis** deben recibir una dosis de triple viral (correspondiente al recuperado de la indicada para los 12 meses según el CNV) y luego, después de un intervalo de 28 días, deben recibir una **segunda dosis de doble viral**, si todavía se encuentran en período de campaña.
- Nacidos en 2021 y 2022, que certifiquen en carné de vacunación o en sistema de registro nominal la dosis de campaña 2022 **NO** deben recibir dosis extra en esta campaña.

Esta dosis aplicada durante la campaña no debe considerarse como parte del esquema regular contemplado en el CNV. Todos los niños que reciban esta dosis de doble viral deben completar su esquema regular de vacunación con las dosis de triple viral indicadas a los 12 meses y a los 5 años.

La Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN), según consta en acta de reunión 13 de marzo 2025, recomienda:

- Disminuir la edad de la vacunación de la segunda dosis, esta debería ser administrada en el segundo año de vida, en consenso con lo recomendado previamente y de acuerdo a la perspectiva regional. En la situación actual del país, con descenso en las coberturas de vacunación del Calendario Nacional y ante el riesgo inminente del reingreso de estas enfermedades a nuestro país, surge la recomendación de brindar una oportunidad más de vacunar con la segunda dosis a los 18 meses de edad. Es una estrategia llevada adelante por otros países.
- Fortalecer la vigilancia epidemiológica de eventos adversos en todo el país.

CONCLUSIONES

- La vacuna SRP es una vacuna de virus vivos atenuados. La primera dosis se administra a los 12 meses de vida, y la segunda a los 5-6 años.
- Está contraindicada en personas con reacciones alérgicas graves a la vacuna o alguno de sus componentes, durante el embarazo y en huéspedes inmunocomprometidos.

- Los niños con alergia no anafiláctica al huevo no tienen ningún riesgo especial de reacción de hipersensibilidad a la vacuna, y la mayoría de los niños con antecedentes de anafilaxia al huevo tampoco la presentan, por lo que pueden ser vacunados en los centros de atención primaria.
- La OPS/OMS recomienda que todo viajero de 6 meses de edad en adelante que no pueda mostrar prueba de vacunación o inmunidad reciba la vacuna SRP, al menos dos semanas antes de viajar a áreas donde hay situaciones de brote.
- Argentina mantiene la condición de país libre de sarampión, sin embargo, el virus continúa circulando en otros países de la región. Ante la disminución de las coberturas de vacunación en el país, existe alto riesgo de importación de casos y aparición de brotes.
- Se requieren coberturas del 95 % o más para ambas dosis a los fines de sostener el logro de la eliminación.
- Es indispensable promover y fortalecer la vigilancia epidemiológica de la enfermedad febril aguda exantemática en forma eficaz y responder a las situaciones de brotes oportunamente.
- Mejorar la comunicación de riesgos y la participación de la comunidad en los países donde se han producido brotes, para reforzar su compromiso con la inmunización y las acciones recomendadas.

En la situación actual del país, con descenso de las coberturas de vacunación del Calendario Nacional y ante el riesgo inminente del reingreso de estas enfermedades, se recomienda vacunar con la segunda dosis de SRP a los 18 meses de edad. Es una estrategia recomendada por OPS y llevada adelante por la mayoría de los países de la región.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Measles. In: Kimberlin DW, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M (eds). Red Book 2021-2024: Report of the Committee on Infections Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 503-19.
- American Academy of Pediatrics. Mumps. In: Kimberlin DW, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M (eds). Red Book 2021-2024: Report of the Committee on Infections Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 538-43.
- American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Kimberlin DW, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M (eds). Red Book 2021-2024: Report of the Committee on Infections Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 648-55.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín epidemiológico nacional. Enfermedad febril exantemática (sarampión/rubéola). Dirección de Epidemiología. Semana epidemiológica 19. Número 756. Año 2025. pp. 17-29. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025/01/ben-755.pdf>.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín epidemiológico nacional. Parotiditis. Dirección de Epidemiología. Semana epidemiológica 15. Número 752. Año 2025. pp. 6.
- Argentina. Ministerio de Salud. Notificación de Enfermedad Febril Exantemática -EFE- (Sarampión/ Rubéola) al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0) Octubre 2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/vigilancia/sarampion-rubeola-src>.
- Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos de campaña focalizada Contra Sarampión en contexto de brote 2025. Área Metropolitana del Buenos Aires.
- Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos Campaña Nacional de Vacunación contra sarampión, rubéola, paperas y polio. Octubre de 2022.
- Argentina. Ministerio de Salud. Segundo Informe sobre el Impacto de la Pandemia POR SARS-CoV-2 en las Coberturas Nacionales de Vacunación de Argentina. Año 2022.
- Argentina. Ministerio de Salud. Coberturas de Vacunación. Calendario Nacional 2023. Actualización al 18 de diciembre de 2024. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2019/05/nacion_cnv_2023_actualizado-18dic2024.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Acta Comisión Nacional de Inmunización (CoNalN) 13 de marzo de 2025.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention. Global Measles Outbreaks: Updated June 12, 2023. <https://www.cdc.gov/globalhealth/measles/data/global-measles-outbreaks.html>
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Sarampión. En: Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2025. (Consultado: 4 de mayo de 2025). Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-37>.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Parotiditis. En: Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2025. (Consultado: 4 de mayo de 2025). Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-32>.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Rubéola. En: Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; 2025. (Consultado: 4 de mayo de 2025). Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-36>.
- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Parotiditis. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 5.º ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022. pp. 396-99.
- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Rubéola. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 5.º ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022. pp. 427-33.
- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sarampión. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 5.º ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022. pp. 434-39.

- Crowcroft NS, Minta AA, Bolotin S, et al. El problema de retrasar la eliminación del sarampión. *Vaccines (Basel)* 2024;12:813. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070813> PMID:39066457
- Ellis A. XVI Curso Latinoamericano de actualización en Inmunizaciones a Distancia 2024. Módulo Triple Viral. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.
- European Centre for disease prevention and control. Measles on the rise on EU/EEA. Consideration for Public Health responses. 16 February 2024. Stockholm: ECDC; 2024
- Krow-Lucal E, Marin M, Shepersky L, Bahta L, Loehr J, Dooling K. Measles, Mumps, Rubella Vaccine (PRIORIX): Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1465–1470. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7146a1>
- MMWR. Measles, Mumps, Rubella Vaccine (PRIORIX): Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices United States 2022; 71(46): 1465-70.
- Organización Mundial de la Salud. Measles and Rubella Global Update April 2025. Disponible en: ([https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional measles-and-rubella-data&location=](https://immunizationdata.who.int/global?topic=Provisional%20measles-and-rubella-data&location=)
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Comunicado de prensa. | Ginebra / Washington, D.C. (OPS/OMS). 14 de noviembre de 2024.
- Organización Mundial de la Salud. Marco estratégico contra el sarampión y la rubéola 2021-2030. Ginebra, Suiza: 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/measles-and-rubella-strategic-framework-2021-2030>
- Organización Mundial de la Salud. Parte epidemiológico semanal. Reunión del Grupo Asesor. Estratégico de Expertos en Inmunización: conclusiones y recomendaciones. 6 de diciembre de 2024, No 49, 2024, 99, 719–740.
- Organización Mundial de la Salud. Comunicados de prensa. UNICEF y la OMS instan a actuar con urgencia para evitar grandes epidemias de sarampión y poliomielitis. 6 de noviembre de 2020.
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Sarampión en la Región de las Américas, 2 de mayo del 2025. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Rubéola. 14 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica - Sarampión en la Región de las Américas - 28 de febrero del 2025.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Boletín biSemanal de Sarampión-Rubéola (15-16) - 19 de abril del 2025. Vol. 31, No. 14-16.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Sarampión. 8 de febrero de 2023, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2023.
- Organización Panamericana de la Salud. Curso Programación de la Campaña Nacional de Seguimiento SRP 2022.
- Organización Panamericana de la Salud. Marco regional para el monitoreo y la reverificación de la eliminación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en la Región de las Américas. Edición revisada. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275126691>.
- Organización Panamericana de la Salud/Pan American Health Organization. Boletín bisemanal, Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita 2023; 29(21-22).
- Patel MK, Scobie HM, Serhan F, et al. A global comprehensive vaccine-preventable disease Surveillance strategy for the immunization Agenda 2030. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.024>
- Segundo Informe Especial del Observatorio de la Infancia y adolescencia SAP-UNICEF. El desafío de recuperar las Coberturas de Vacunación. 2023
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. November 14, 2024. Vol. 73. No. 45. Pp.1036-42.
- World Health Organization (28 April 2025). Disease Outbreak News; Measles in the Region of the Americas. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2025-DON565>

Capítulo 9.

VIRUS PAPILOMA HUMANO

Coordinadora: *Carlota Russ*

Colaboradoras: *Carmen Libonati, María Alejandra Picconi*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

La infección anogenital por virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes.

La carga de enfermedad asociada a estos virus es muy elevada, principalmente vinculada al riesgo de cáncer cervicouterino (CCU). Los VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) causan aproximadamente el 5 % de todos los cánceres en todo el mundo, con un estimado de 600 000 mujeres y 64 000 hombres que contraen un cáncer relacionado con este virus, cada año. Actualmente hay 12 tipos de VPH-AR llamados carcinogénicos (VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH58, VPH59) que son responsables de 99,2 % de los cánceres de cérvix a nivel global, siendo el VPH16 el de máximo potencial oncogénico.

Se estima que un 80 % de las mujeres y hombres se infectarán con VPH a lo largo de su vida. Sin embargo, la gran mayoría de estas infecciones son transitorias, es decir que son controladas por el sistema inmunitario y se hacen indetectables antes de los 2 años. Por otro lado, existe un porcentaje de infecciones producidas por tipos de VPH-AR que persisten (~20 %); estas representan el factor de riesgo principal para el desarrollo de lesiones premalignas que, con el tiempo, pueden evolucionar a un cáncer.

La principal vía de transmisión es sexual, a través del contacto íntimo de epitelios, aun sin penetración.

La transmisión vertical de mujeres infectadas a recién nacidos está demostrada, así como su persistencia en el niño durante meses. En estos casos, puede producirse una papilomatosis respiratoria recurrente en el niño, entidad poco frecuente (incidencia <4 casos por 100 000 personas), pero con una alta morbimortalidad y un tratamiento difícil. La papilomatosis respiratoria recurrente es producida mayoritariamente por los VPH6 y VPH11.

EPIDEMIOLOGÍA EN EL MUNDO

Según datos del año 2020, el CCU es la cuarta causa principal de cáncer y muertes por cáncer en mujeres, con un estimado 604 000 casos nuevos y más de 340 000 muertes (el 8 % de todas las muertes por cáncer en mujeres); la mayoría de ellos corresponde a los países de África subsahariana, Oceanía, América Latina, el Caribe, el Sudeste y Centro de Asia. El VPH16 y el VPH18 juntos son responsables en el mundo del 71 % de los casos de CCU; los siguen cinco tipos virales: VPH45 (6 %), VPH31 (4 %), VPH33 (4 %), VPH52 (3 %) y VPH58 (2 %). Juntos, estos 7 tipos

de VPH representan aproximadamente el 90 % de los CCU, razón por la cual forman parte de la fórmula de la vacuna noavalente. Los VPH-AR están relacionados etiológicamente con el 100 % de los CCU. También se vinculan con el desarrollo de neoplasias localizadas fuera del cérvix, tales como los cánceres de vulva (15-48 %, dependiendo de la edad), vagina (~78 %), pene (~53 %), ano (~95 %), orofaringe (parte posterior de la garganta, incluida la base de la lengua y las amígdalas) (13-60 %, dependiendo de la región geográfica) y cavidad oral y laringe (<5 %). En todos estos sitios, el VPH16 es el tipo predominante. La infección por VPH con tipos de bajo riesgo (principalmente VPH6 y VPH11) causa verrugas anogenitales (también conocidas como condilomas acuminados) en mujeres y hombres; también pueden producir papilomatosis respiratoria recurrente.

Sin embargo, la incidencia de los cánceres no cervicales asociados al VPH es de solo el 12 % del total de los cánceres vinculados a este virus, por lo que el CCU causa el principal móvil clínico y económico para la prevención.

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA LATINA

En América Latina y el Caribe se estima que más de 30 000 mujeres mueren anualmente por CCU.

El mayor metanálisis realizado, que incluyó más de 5500 CCU, confirmó que los VPH16 y 18 son los predominantes en los CCU; los seis siguientes más comunes son los VPH31, 45, 33, 52, 58 y 35, que sumados a los VPH16 y 18 son responsables del 86,5 % de esta neoplasia en la región. Entre los hombres, la tasa de infección se mantiene constante a lo largo de su vida sexual activa y puede alcanzar cifras del 70 % o más. En cuanto al cáncer (Ca) anal también ha aumentado. La tasa de incidencia es de 1/100 000 personas/año, ocupa el tercer lugar de los Ca causados por VPH, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2012). En este estudio, el subgrupo de 1000 casos de CCU de la Argentina mostró una prevalencia de VPH16 del 59,5 % y de VPH18 del 17,6 % que, sumados, superan el 77 %. Estos datos demuestran que las vacunas actualmente licenciadas, que incluyen estos tipos virales en su fórmula, son apropiadas para nuestra población.

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

Según estadísticas del Ministerio de Salud de la Nación, en la Argentina en 2020 se diagnosticaron 4583 casos nuevos de CCU y murieron 2553 mujeres. La tasa de incidencia en 2012 fue de 20,8/100 000 y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7/100 000; las regiones del NEA (Noreste de Argentina) y NOA (Noroeste de Argentina) son las más afectadas.

Las tasas de mortalidad cada 100 000 personas por CCU, estandarizadas por edad, en el quinquenio 2016-2020 es del 7,7 total país, con cifras muy altas en Formosa de 16,4 y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires de 4,6, según datos de PNPCC-INC (Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino-Instituto Nacional del Cáncer), sobre la base de SITAM (Sistema de información de Tamizaje) y DEIS-MSAL (Dirección de Estadística e información en Salud, marzo de 2023).

Los hombres que tienen sexo con hombres HIV positivos tienen 130 veces mayor riesgo de presentar esta neoplasia. Se la ha relacionado con la práctica del sexo oral y, además, se postula el contagio orogenital.

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

La primera vacuna para la prevención de enfermedades asociadas a la infección por VPH fue licenciada en 2006. Actualmente, en el mundo, hay 6 vacunas profilácticas autorizadas:

1. 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, tiene incorporados los tipos 16 y 18 expresado en el sistema baculovirus y el adyuvante es AS04 500 mcg de hidróxido de aluminio más 50 mcg de monofosforilo 3 deacilado 4' lipido. Actualmente (2024) no está disponible comercialmente en Argentina.
2. Cuadrivalente (**Gardasil**[®]; Merck Sharp & Dohme), dirigida contra VPH tipos 16, 18, 6 y 11 (causantes de lesiones cervicales graves y cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano) y de la mayoría de las verrugas genitales (condilomas), licenciada por la ANMAT en octubre 2006. La producción de partículas virales similares a virus (VLP) se realiza en sistemas recombinantes de levadura *Saccharomyces cerevisiae*. El adyuvante es 225 µg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de aluminio.
3. Nonavalente (**Gardasil 9**[®]; Merck Sharp & Dohme): dirigida contra VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (causantes del 93 % de las lesiones cervicales graves y cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano) y los VPH tipos 6 y 11 (responsables de más del 90 % de las verrugas genitales), aprobada en diciembre del 2014 por la FDA, y en Argentina en noviembre del 2018.
4. Bivalente (**Cecolin**[®]; Xiamen Innovax Biotech Co. Ltd.): esta vacuna de origen chino fue precalificada por la OMS en octubre de 2021 y está habilitada para su aplicación en mujeres de 9 a 45 años. Contiene VLP purifica-

das de proteínas L1 de los VPH 16 (40 µg) y VPH 18 (20 µg) que se producen en *Escherichia coli* recombinante. En octubre de 2024 recibió la precalificación para utilizarse en esquema de dosis única y se transformó en la cuarta vacuna precalificada en dicho esquema.

5. Bivalente (**Walrinvax**[®], Yuxi Zerun Biotechnology Co. Ltd.): en agosto de 2024 la OMS precalificó esta vacuna de producción china, indicada para mujeres entre 9 y 30 años. Contiene VLP purificadas de proteínas L1 de los VPH 16 (40 µg) y VPH 18 (20 µg) que se producen por fermentaciones separadas en la levadura *Pichia pastoris* recombinante. Las VLP purificadas se adsorben en un adyuvante de fosfato de aluminio (225 µg). Al momento de su precalificación, no cuenta con aprobación para ser utilizada en esquemas de dosis única.
6. Cuadrivalente (**Cervavac**[®], Serum Institute of India): esta vacuna aprobada por la entidad regulatoria de India tiene VLP purificadas de proteínas L1 de VPH tipos 16, 18, 6 y 1, obtenidas de un sistema recombinante de la levadura *Hansenula polymorpha*. Está aprobada para su aplicación en individuos de 9 a 26 años. No cuenta con precalificación de la OMS.

Se basan en ADN recombinante y tecnología de cultivo celular, a partir de la proteína estructural L1 purificada, que se autoensambla para formar cápsidas vacías de tipo viral-específico, denominadas partículas similares a virus (VLP). Contienen VLP contra los VPH-AR tipos 16 y 18; la vacuna nonavalente también contiene VLP contra los tipos de VPH-AR 31, 33, 45, 52 y 58; y las vacunas tetravalente y nonavalente contienen, además, VLP de VPH6 y 11 para proteger contra las verrugas anogenitales (**Tabla 1**).

Dada la característica profiláctica de estas vacunas (no tienen efecto sobre infecciones preexistentes), previenen la infección en individuos que no tuvieron contacto previo con el virus. Desde el punto de vista de la salud pública, el máximo beneficio se obtiene inmunizando a las niñas entre 9 y 13 años, previo al inicio de la actividad sexual; sin embargo, mujeres mayores no expuestas a los virus de la fórmula también podrían verse beneficiadas por la vacunación.

Hasta 2024, 158 países tienen la vacuna incorporada a los calendarios oficiales.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Forma farmacéutica: suspensión inyectable por vía intramuscular.

Presentaciones: vial monodosis de 0,5 ml, con aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos, ni detergentes. Deben mantenerse entre 2 °C y 8 °C hasta su aplicación.

SEGURIDAD Y EFICACIA CLÍNICA

Desde la obtención de la licencia en 2006, se han distribuido más de 500 millones de dosis de vacunas contra el VPH en el mundo. La vigilancia posterior a la licencia no ha detectado problemas de seguridad graves, excepto informes poco frecuentes de anafilaxia. La seguridad de la vacuna contra VPH ha sido revisada periódicamente por el Comité Asesor Mundial para la Seguridad de las Vacunas (GACVS), que no ha detectado ningún evento preocupante, lo que mantiene un perfil de seguridad muy adecuado para estas vacunas.

En cuanto a la respuesta de anticuerpos, no se ha identificado su nivel mínimo protector. La inmunogenicidad y seguridad de la vacuna bivalente ha sido demostrada en mujeres entre 9 y 55 años, mientras que –para la vacuna tetravalente– fue demostrada en niños de 9 a 15 años, y en mujeres de 9 a 26 años y de 24 a 45 años.

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

Se ha documentado que los títulos de anticuerpos contra VPH producidos por las vacunas bivalente y tetravalente persisten un mínimo de 5 a 8 años según los datos de seguimiento; algunos modelos estadísticos permiten estimar una respuesta inmunológica sostenida de al menos 20 años. Los títulos de anticuerpos disminuyen desde su pico, con una meseta aproximadamente 18 meses después de completar el esquema de vacunación; aun con esta reducción, las concentraciones de anticuerpos son aproximadamente un orden de magnitud más altas que los títulos de anticuerpos obtenidos por la infección natural por VPH. Los datos con los que se cuenta indican que la protección que ofrecen las vacunas es de larga duración. Para la cuadrivalente hay datos hasta 14 años y para la nonavalente hasta los 10 años.

El primer trabajo de monitorización biológica posintroducción de la vacunación contra VPH de Latinoamérica se realizó en adolescentes sexualmente activas de la Argentina e incluyó a las primeras cohortes vacunadas con la bivalente. Se demostró una efectividad del 93,6 % para la protección contra la infección de los VPH16 y 18 de manera conjunta. Asimismo, se detectó una reducción significativa de la prevalencia de los VPH31 y 45 (protección cruzada). Ahora está en curso un nuevo estudio dirigido a las vacunadas con la tetravalente.

Los datos de seguridad que surgen de 11 ensayos clínicos incluyen 11 778 personas entre 9-26 años que recibieron esquema de vacunación completo con 3 dosis. La reactogenicidad local más frecuente fue dolor, hinchazón y eritema local.

Los síntomas sistémicos presentados con mayor frecuencia fueron fiebre (13 %), náuseas (6,7 %), mareos (4 %), diarrea (3,6 %), vómitos (2,4 %), mialgias (2 %), artralgias, decaimiento e insomnio. Lipotimia o colapso vasovagal observable en ocasiones.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

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

En junio 2009, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos requirió que se incluyera en el prospecto de la vacuna tetravalente (Gardasil®) una advertencia sobre la posibilidad de síncope posvacunación. Por esa razón se sugiere que la persona permanezca sentada o acostada al menos 15 minutos después de ser vacunada para prevenir desmayos y consecuencias de posibles caídas. Actualmente, esta recomendación es para todos los adolescentes.

En la vacuna nonavalente, se evaluaron los eventos adversos en 6 estudios clínicos, que resultaron leves en su mayoría, y solo serios en el 2,3 %.

Las vacunas contra VPH demuestran un alto perfil de seguridad, con un balance riesgo-beneficio positivo. Los eventos adversos supuestamente atribuidos a vacunación o inmunización (ESAVI) que ocurran después de la administración de cualquier vacuna se deben informar al Sistema de Vigilancia de ESAVI del Ministerio de Salud de la Nación.

VÍA, DOSIS E INTERVALOS

Historial de la vacunación contra VPH en Argentina y su estado actual

- **En 2011**, el Ministerio de Salud de la Nación introdujo **la vacuna bivalente** contra VPH (**Cervarix®**; GlaxoSmith-Kline) en el Calendario Nacional de Vacunación (3 dosis; 0, 1 y 6 meses), en forma gratuita y obligatoria para niñas de 11 años (nacidas en el año 2000). El objetivo principal fue reducir la incidencia y la mortalidad por CCU.
- **En 2014, se cambió por la vacuna tetravalente (Gardasil®**, Merck Sharp & Dohme), dirigida contra los VPH tipos 6, 11, 16 y 18, en 3 dosis (0, 2 y 6 meses) con la finalidad de sumar la prevención de las verrugas anogenitales y papilomas laríngeos; asimismo, se incorporaron las cohortes de mujeres y varones entre 11-26 años que viven con VIH, y a los trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas.
- **En el 2015 se simplificó a dos dosis** por resolución 265/2015, del 22/4/2015. Modificación. Con intervalo de 6 meses entre la primera y segunda dosis (0-6 meses). Si la segunda dosis fue administrada antes de los 6 meses, deberá aplicarse una tercera dosis respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1.ª y 2.ª dosis, 12 semanas entre 2.ª y 3.ª dosis).
 - Este esquema se indicará si se inicia antes de los 14 años; en caso de iniciar un esquema atrasado en niñas mayores de 14 años, deberán recibir tres dosis (0-2-6 meses).
 - Continuar con el esquema de tres dosis en personas de cualquier edad que vivan con VIH y trasplantados (0-2-6 meses).
- A partir del **1º de enero del 2017** se extendió la vacunación de VPH a **varones** nacidos a partir del 2006 en 2 dosis con el objetivo de:
 - a) Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU mediante efecto indirecto (protección de rebaño).
 - b) Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH en varones, sus complicaciones y mortalidad mediante el efecto directo de la vacunación.
 - c) Contribuir con la equidad de género, siendo ambos responsables de la transmisión del VPH, por lo deberían asumir la carga de reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas, así como tener el mismo acceso a los beneficios directos de la vacunación.
- A partir del **1º de enero de 2024**, se simplificó el esquema a **una única dosis**.

Datos de ensayos de inmunogenicidad, eficacia y estudios observacionales posteriores a la concesión de la licencia han demostrado que una sola dosis de las vacunas contra el VPH bivalente - VPH2 (Cervarix®), tetravalente - VPH4 (Gardasil®) y nonavalente - VPH9 (Gardasil9®) en personas inmunocompetentes genera una protección equivalente a la vacunación con dos dosis. Esto motivó a la OMS a incluir al esquema de dosis única como una opción, que se puede utilizar en mujeres y varones de 9 a 20 años. Ya hay alrededor de 57 países a nivel global que han implementado la

monodosis en sus programas nacionales, entre ellos Argentina, Australia, Bolivia, Guatemala, Holanda, Honduras, Irlanda, México, Perú, Reino Unido y Suecia.

En nuestro país, el 15 de julio 2024 se implementó el esquema de vacunación en una dosis única para todas las personas hasta los 20 años inclusive, utilizando la vacuna nonavalente.

Como estrategia adicional, se **continuará con esquema de 3 dosis** (0, 2 y 6 meses) en la población de 11 a 26 años que viva con VIH, personas trasplantadas y/o que presenten las siguientes condiciones:

1. Lupus eritematoso sistémico (LES)
2. Artritis idiopática juvenil (AIJ)
3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
4. Dermatomiositis (DM)
5. Otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir fármacos inmunosupresores

Figura 1. Estrategia de vacunación en Argentina



Fuente: DICEC, MSAL.

Indicaciones

Las indicaciones de la vacuna **tetravalente y nonavalente** en la Argentina a partir de los 9 años son las que se enumeran a continuación:

- Prevención de lesiones precancerosas neoplasia intraepitelial cervical CIN 1/2/3, intravulvar VIN 2/3, intravaginal VaIN2/3.
- Prevención de Ca cervical relacionado causalmente con los tipos incluidos en la vacuna del virus del papiloma humano (VPH).
- Prevención de verrugas genitales externas (condiloma acuminado) relacionadas causalmente con los tipos incluidos en la vacuna del virus del papiloma humano (VPH).
- En niñas, niños, mujeres y hombres de 9 a 26 años para la prevención de las siguientes enfermedades por los virus de papiloma incluidos en la vacuna:
 - Cáncer anal causado por los tipos 16 y 18 de VPH.
 - Neoplasia intraepitelial anal grados 1, 2 y 3.

Aun en la era vacunal se deberá continuar con el tamizaje poblacional para identificar a las mujeres portadoras de lesiones precursoras del CCU (prevención secundaria). Además, se deberá continuar con el monitoreo de protección conferida por la vacuna a largo plazo y la vigilancia virológica.

La cobertura vacunal en 2023 para las niñas es del 63 % para la 1.ª dosis y del 36 % para la 2.ª dosis; y en varones, del 57,2 % para la 1.ª dosis y del 29 % para la 2.ª.

Después de la disminución observada en 2020 como consecuencia de la pandemia de SARS-CoV-2, los valores comenzaron a subir, pero aún queda mucho por hacer para alcanzar los porcentajes de cobertura deseados (al menos el 90 %).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

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

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

Tabla 1. Características de las distintas vacunas para el virus del papiloma humano

VACUNA	VACUNA BIVALENTE (GSK) (4)	VACUNA TETRAVALENTE (Merck)	VACUNA NONAVALENTE (Merck)
Tipos incorporados	16-18**	6-11-16-18 **	6-11-16-18-31-33-45-52-58*
Dosis en µg	20-20	20-40-40-20	30-40-60-40-20-20-20-20-20
Tecnología para producir VLP	Células de insecto: vector <i>Baculovirus</i> recombinante que codifica L1	Levadura: <i>Sacharomyces cerevisiae</i> , expresando L1	Levadura: <i>Sacharomyces cerevisiae</i> , expresando L1
Adyuvante	500 µg-50 µg AS04D (compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	225 µg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de aluminio	500 µg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de aluminio
Indicaciones y eficacia	<p>Prevenir infección persistente VPH 16 y 18 98,2 % para 6 meses y 96,9 % para 12 meses</p> <p>Prevenir CIN por VPH 16 y 18 (Eficacia 96,7 %).</p> <p>Prevenir CIN 2/3 o AIS por 16 y 18 (eficacia 100 %)</p>	<p>Prevenir infección persistente VPH 6 (88 %)11 (93,4 %), para 6 meses 16 (98,7 %) y 18 (100 %) para 12 meses 16 y 18 (100 %)</p> <p>Prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal por VPH 16-18</p> <p>Prevenir CIN 1 por VPH 6, 11,16 y 18 (eficacia 95,9 %)</p> <p>Prevenir CIN 2, 3 o AIS por 6,11, 16 y 18 (eficacia 96,0 %)</p> <p>Prevenir VIN grados 1, 2, 3, (Ca vulvar) por 16 y 18 (eficacia 100 %)</p> <p>Prevenir ValN, grados 1, 2,3 (Ca vaginal), por 16 y 18 (eficacia 100 %)</p> <p>Prevenir condilomas por VPH 6, 11,16 y 18 (eficacia 99 %)</p>	<p>Prevenir infección persistente VPH 6-11-16-18 y VPH 31-33-45-52-58 (96,2 %) para 12 meses 96,1 %</p> <p>Prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal por VPH 16-18- 31-33-45-52-58</p> <p>Prevenir CIN 1 por VPH 6,11,16,18* y 31,33, 45,52,58 (eficacia 98,6 %)</p> <p>Prevenir CIN 2, 3 o AIS por VPH 6,11,16,18* y 31,33,45,52,58 (eficacia 96,3 %)</p> <p>Prevenir VIN grados 2, 3, (Ca vulvar) por VPH 16, 18 y 31,33,45,52,58 (eficacia 96,7 %)</p> <p>Prevenir ValN, grados 2,3 (Ca vaginal), por VPH 16 y 18* y 31,33,45,52,58 (eficacia 96,7 %)</p> <p>Prevenir condilomas por VPH 6,11</p>

		Prevenir Ca anal causado por los tipos 16 y 18 de VPH Prevenir neoplasia intraepitelial anal grados 1,2 y 3 (eficacia 77,5 %)	Prevenir neoplasia intraepitelial anal grados 1, 2 y 3
Edad	A partir de los 9 años	A partir de los 9 años	A partir de los 9 años
Duración de la inmunidad	Protección de más de 8, 9 años para la protección de CIN2/3 o AIS (en mujeres de 15-25 años con 3 dosis).	Protección de más de 14 años para la protección de CIN2/3 o AIS.	Hasta el momento (2025) hay datos de protección hasta 10 años, pero sigue en evaluación.
Tolerancia	Efectos leves a moderados en sitios de inyección	Efectos leves a moderados en sitios de inyección	Efectos leves a moderados en sitios de inyección
Dosis	0-1-6 meses 0-6 meses en menores de 14 años	0-2-6 meses o 0-6 meses en menores de 14 años	0-2-6 meses 0-6 meses en menores de 15 años
Aprobaciones	09/2007 aprueba EMA ^(b) 04/2008 aprueba ANMAT ^(d)	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 EMA ^(b) 09/2006 aprueba ANMAT ^(d)	12/2014 aprueba FDA ^(a) 03/2015 Recomendaciones de ACIP ^(c) 06/2015 aprueba EMA ^(b)

^(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 Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina).

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; AIN: neoplasia intraepitelial anal; AIS: adenocarcinoma *in situ*; Ca: cáncer; VLP: partículas similares a virus; VPH: virus del papiloma humano.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

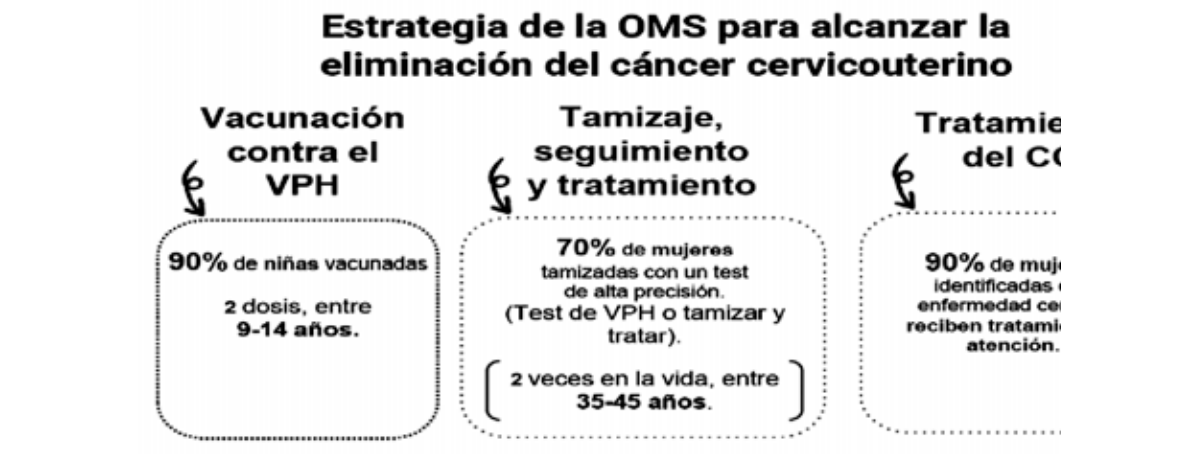
La vacuna contra VPH puede ser coadministrada con vacunas del Calendario Nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre ellas. Ya hay estudios disponibles donde se comprueba que esta vacuna se puede administrar con otras sin disminuir la respuesta de anticuerpos.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

Las vacunas contra el VPH tienen diferentes características, componentes e indicaciones, y, en entornos donde varias vacunas están en uso, se deben hacer esfuerzos para administrar la misma vacuna para todas las dosis cuando se usa un programa de dosis múltiples. Sin embargo, si la vacuna utilizada es desconocida o no está disponible, el esquema recomendado puede completarse con cualquier vacuna.

La OMS lanzó en noviembre 2020 la “Estrategia global para acelerar la eliminación del cáncer cervicouterino”, basada en tres pilares fundamentales: la vacunación, la detección y el tratamiento de las lesiones. La aplicación con éxito de los tres podría llevar a una reducción de más del 40 % de los nuevos casos de la enfermedad y evitar 5 millones de muertes relacionadas con ella para el año 2050 (**Figura 2**)

Figura 2. Estrategia de la Organización Mundial de la Salud



CONCLUSIONES

- La prevención del cáncer cervicouterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH constituye una prioridad de salud pública. Ya existen datos provenientes de países de altos ingresos que confirman que la vacunación redujo el riesgo de Ca invasor del cuello uterino.
- En Argentina, la vacuna contra el VPH está incluida en el Calendario Nacional de Vacunación y es gratuita para mujeres y varones de 11 años. La vacunación es más efectiva entre los 9 y 14 años, antes de que la persona inicie su actividad sexual y se exponga al virus.
- Es de suma importancia concentrar esfuerzos para aumentar la cobertura de la vacunación. En caso de recupero de esquemas atrasados, se recomienda una única dosis para personas menores de 20 años, o dos dosis (0 y 6 meses) para quienes inician el esquema entre los 21 y 26 años.
- En la Argentina se demostró una efectividad del 93,6 % para la protección contra la infección de los VPH-16 y 18 de manera conjunta y se detectó una reducción significativa de la prevalencia de los VPH-31 y 45 (protección cruzada). Se continúan haciendo estudios de vigilancia virológica para el seguimiento de las nuevas cohortes vacunadas.
- Es crítico identificar estrategias para mejorar y mantener la cobertura de la vacunación contra el VPH (alcanzar al menos el 90 %); entre ellas, aumentar la vacunación en las escuelas, realizar campañas de vacunación periódicas, aplicar estrategias innovadoras: comedores, clubes, gimnasios, entre otros.
- Sería importante simplificar el esquema de vacunación y sumar más evidencia sobre inmunogenicidad a largo plazo, eficacia, efectividad y duración de protección de esquemas de VPH de dosis única.
- La vacunación no exime de cumplir con las medidas de protección de las infecciones de transmisión sexual (ITS) y el uso de barreras adecuadas durante las relaciones sexuales.
- Se requiere evaluar la administración de estas vacunas en algunos grupos de pacientes con inmunocompromiso y con lesiones neoplásicas previas.

Un esquema de vacunación de la vacuna contra el VPH en una única dosis permitirá mejorar las coberturas de vacunación tanto en mujeres como en varones. Esta medida debe acompañarse de una estricta vigilancia epidemiológica que, junto con el tamizaje y la detección temprana de las lesiones, llevará a reducir la morbimortalidad de esta enfermedad. El cáncer de cuello uterino es un cáncer que es prevenible y curable. El mundo ya cuenta con las herramientas necesarias; debemos hacerlas accesibles.

BIBLIOGRAFÍA

- ACIP Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015; 64(11):300-4.
- Anmat disposición 8045-23, Vacuna 9V.
- Arbyn M, Roustu P, Bruni L, Schollin Ask L, Basu P. J Nat Linkage of individual-patient data confirm protection of prophylactic human papillomavirus vaccination against invasive cervical cancer | Cancer Inst. 2024 Jun 7;116(6):775-778
- Barnabas, Ruanne V et al. "Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial." Trials vol. 22,1 661. 27 Sep. 2021, doi:10.1186/s13063-021-05608.

- Bonacci Raúl, Segal S, et al. Epidemiological dynamic modeling of Human Papillomavirus- related disease to asses vaccination strategies in Argentina. *Rev Medicina (Bs. As.)* 2018;78(5):315-28.
- Chaborelli M, et al. Human Papillomavirus vaccination reduced the risk of invasive cervical cancer. *Artic. Evid. Actual práctica ambul* 2021;24(3):e002148.
- Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e25493. doi: 10.1371
- Cochrane Response Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. March 2022 ([https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/systematic-review-of-1-dose-ofhvp-vaccinec14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/systematic-review-of-1-dose-ofhvp-vaccinec14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf), accessed November2022).
- Comité de Infectología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: SAP;2022. Cap. 56, pp. 378-90.
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccine>). s/safety (Consultado: agosto de 2022).
- González JV, Deluca GD, Correa RM, Liotta DJ, Basiletti JA, Fellner MD, et al. Strong reduction in prevalence of HPV16/18 and closely related HPV types in sexually active adolescent women following the introduction of HPV vaccination in Argentina. *Papillomavirus Res* 2020;10:100208. doi: 10.1016/j.pvr.2020.100208. Epub 2020 Nov 6.
- Graham Donna M, MRCPUK Isaranuwatthai W, Habbous S, de Oliveira C, Liu G, FRCPC Siu LL, Hoch JS. A Cost-EffectivenessAnalysis of Human Papillomavirus Vaccination of Boys for the Prevention of Oropharyngeal Cancer. *Cancer* 2015;00.
- Luciani S Bruni L y cols. Implementación y monitoreo de la vacuna contra el VPH en América Latina. *Salud. Pública México* 2018;60(6): 683-92.
- Markowitz L E, Meites E,Unger ER. Two vs Three Doses of Human Papillomavirus VaccineNew Policy for the Second Decade of the Vaccination Program *JAMA.* Published online November 21, 2016. doi:10.1001/jama.2016.16393.
- M Maza & S Luciani (Marzo 2025). Abriendo el camino hacia la eliminación: Conclusiones del primer Foro Global para la Eliminación del cáncer de cuello uterino. www.HPVWorld.com, 299ES
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2016; 65(49):1405-8.
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 2017. Incorporación de la vacunación contra VPH en varones http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPH.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación, Dícei Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) | 2024 Esquema dosis única vacuna nonavalente, Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación, 15 de julio de 2024 [lineamiento_vph_unica_dosis_2023_1572024.pdf](http://www.argentina.gob.ar) ([argentina.gob.ar](http://www.argentina.gob.ar))
- Robles C, Hernández, M, et al. Los esquemas alternativos de la vacunación contra el VPH en América Latina. *Salud Pública Méx* 2018; 60(6): 693-702.
- SAGE. Evidence to recommendation table on 0 vs 1 dose and 1 vs 2 or more doses of HPV vaccine. In: HPV WG Report to SAGE, available at [https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-background-document-report-march-2022.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-background-document-report-march-2022.pdf). Consultado noviembre de 2022.
- Watson-Jones D, Chagalucha J, Maxwell C, Witworth H , Mutani P, Kemp T J et Durability of immunogenicity at 5 years after a single dose of human papillomavirus vaccine compared with two doses in Tanzanian girls aged 9-14 years: results of the long-term extension of the DORIS randomised trial. *Lancet Glob Health* 2025 Feb;13 (2):e328,doi:10.1016/ S2214-109x(24)00477-7.
- Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature *Lancet* 404(10451):435-444, 2024
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) ARGENTINA Version posted on www.hpvcentre.net in March, 2023. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf>
- WHO position paper (2022 update Human papillomavirus vaccines). *Weekly epidemiological record* 2022;(97):645-72. <http://www.who.int/wer> <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer> https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1)

Capítulo 10.

VACUNAS CONTRA COVID-19

Coordinadora: *María del Valle Juárez*

Colaboradoras: *Gabriela L. Gregorio, Guadalupe Pérez*

RESUMEN

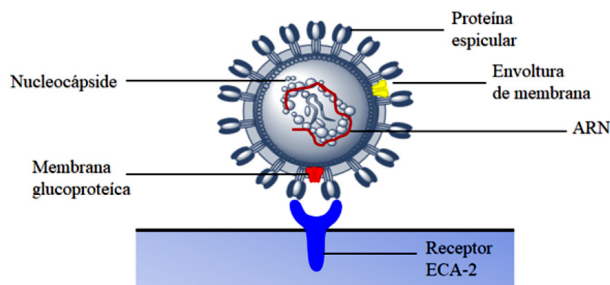
En enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia de salud pública a raíz de un brote de una neumonía causada por un nuevo coronavirus (enfermedad por coronavirus 2019; COVID-19) en China. Esta enfermedad de alta letalidad, causada por el virus SARS-CoV-2, en marzo de 2020 se convirtió en una pandemia que duró más de tres años. En mayo de 2023 la OMS anunció el fin de la emergencia sanitaria global por COVID-19; sin embargo, el virus continúa siendo una amenaza que requiere mantener vigilancia y medidas de prevención para evitar su propagación. Las estrategias iniciales de contención incluyeron el aislamiento preventivo y obligatorio. A partir de 2021, las vacunas se convirtieron en la principal herramienta de control, reduciendo hospitalizaciones y muertes de forma significativa.

ASPECTOS BÁSICOS DE LA COVID-19

Los coronavirus (CoV) son virus envueltos que infectan tanto aves como a mamíferos, incluidos camélidos, murciélagos, civetas, ratas, ratones, perros, gatos y humanos. Estos virus poseen una alta capacidad de mutación y recombinación, lo que facilita la emergencia de nuevos CoV capaces de transmitirse de animales a humanos (evento conocido como “*spillover*”).

El SARS-CoV-2, es un *Betacoronavirus* perteneciente al linaje B, cuyo genoma muestra una estrecha relación con los coronavirus detectados en murciélagos. Las partículas virales son mayormente esféricas, y su envoltura contiene las proteínas estructurales S (espiga o *spike*), E (envoltura) y M (membrana) (**Figura 1**). La glicoproteína S forma las espículas que sobresalen de la superficie del virión y contiene el dominio de unión al receptor (RBD), que se enlaza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en células humanas, facilitando la entrada del virus. La proteína ACE2 se expresa en células epiteliales de la vía aérea superior, alveolares pulmonares y enterocitos del intestino delgado –blancos primarios de SARS-CoV-2–, así como en corazón, riñón y otros tejidos.

Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2



Fuente: Peña López B, et al. SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico. Disponible en: <https://doi.org/10.22490/24629448.4183>

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotículas respiratorias y aerosoles al hablar, toser o estornudar, y también por contacto con superficies contaminadas (fómites), aunque este último mecanismo es menos relevante. La transmisión puede producirse incluso en personas asintomáticas o presintomáticas.

El período de incubación medio es de 4 a 6 días, con un rango de 2 a 14 días. Durante este período, las personas pueden ser contagiosas, lo que complica el control de la transmisión. El SARS-CoV-2 tiene una alta transmisibilidad interhumana. El número reproductivo básico (R_0) se estimó en 2,5 a 3 en las primeras fases de la pandemia, pero con la aparición de variantes más transmisibles (como delta y ómicron), este valor aumentó considerablemente, alcanzando valores estimados de $R_0 > 8$ para ómicron.

El SARS-CoV-2 puede experimentar mutaciones puntuales que alteran su transmisibilidad, virulencia y capacidad para evadir la respuesta inmune, incluso aquella generada por las vacunas. Las variantes clasificadas como de preocupación (VOC) por la OMS incluyen: alfa, beta, gamma, delta y ómicron (y sus sublinajes como XBB.1.5). Estas variantes impactaron en distintas olas de la pandemia y exigieron adaptaciones en las estrategias de vacunación. Modelos epidemiológicos estiman que JN.1 tiene una ventaja de crecimiento 2,3 veces mayor que EG.5.1. y presenta una mayor evasión inmune, especialmente frente a anticuerpos neutralizantes de clase 1, y una menor afinidad por ACE2 en comparación con BA.2.86.

La COVID-19 se presenta en la mayoría de los niños con formas leves e incluso asintomáticas. La tos y la fiebre son los síntomas más frecuentes, describiéndose también manifestaciones gastrointestinales como diarrea y dolor abdominal. Se estima que entre 70-80 % de los casos tendrán una enfermedad leve o moderada, mientras que el 15 % será grave (requiriendo soporte de oxígeno) y 5 % crítica. Los factores de riesgo relacionados con formas más graves de COVID-19 en niños descritos en la literatura son la enfermedad pulmonar crónica (asma, displasia broncopulmonar y fibrosis quística), la obesidad, las enfermedades neurológicas crónicas, las cardiopatías congénitas y la desnutrición grave. La menor edad se relacionó también con formas más graves.

En raras ocasiones, COVID-19 se presenta con insuficiencia respiratoria, distrés respiratorio agudo, miocarditis, sepsis, *shock* séptico, tromboembolismo o falla multiorgánica. Además, durante los primeros meses desde la aparición de COVID-19 se describió en niños un cuadro clínico que se denominó síndrome inflamatorio multisistémico relacionado a COVID-19 (SIM-C) caracterizado por fiebre persistente, signos de inflamación sistémicos, hipercoagulabilidad y disfunción cardiovascular. La frecuencia de SIM-C disminuyó después de 2021.

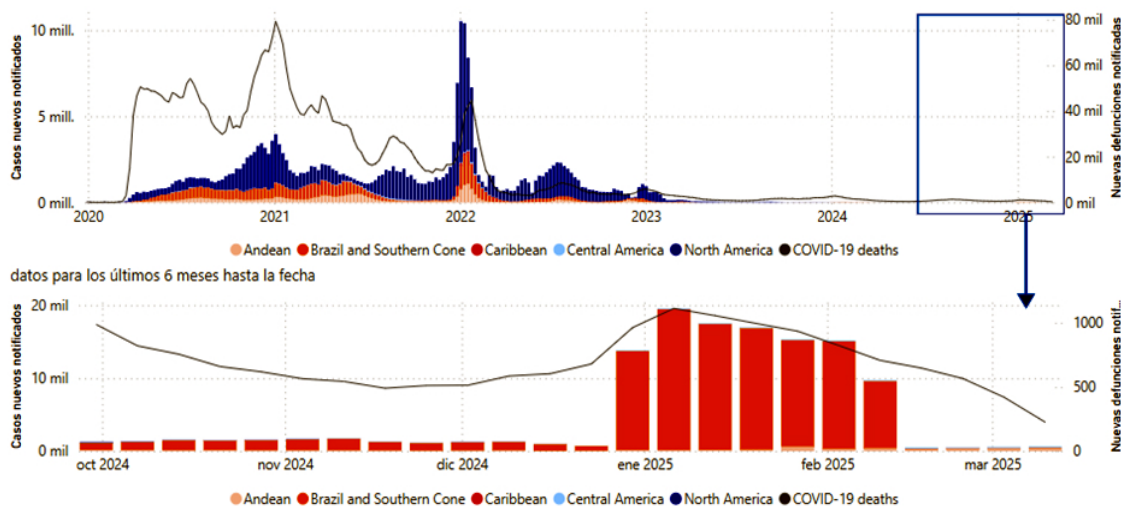
Durante el embarazo, la infección por SARS-CoV-2 se asoció con mayor riesgo de parto prematuro, retardo en el crecimiento intrauterino y otras complicaciones perinatales.

Por último, se estima que entre el 10 % y el 20 % de los casos podrían desarrollar tras la infección aguda por SARS-CoV-2, un cuadro conocido como post-COVID. Este síndrome se caracteriza por síntomas persistentes como fatiga, disnea, dolor torácico, niebla mental, mialgias o trastornos gastrointestinales. La duración de este cuadro es menor que en los adultos, y se han reportado tasas más altas en adolescentes que en niños más pequeños.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y EN AMÉRICA LATINA

Hasta marzo de 2025, la OMS reportó más de 777,6 millones de casos confirmados de COVID-19 y 7,1 millones de muertes en el mundo. En las Américas se reportaron, hasta la misma fecha, 193,4 millones de casos, 14,2 millones de hospitalizaciones y 3,1 millones de muertes por COVID-19. En la figura 2, se puede observar la dinámica de la circulación de la enfermedad en cada una de las regiones de las Américas. La tasa de letalidad global varió con el tiempo y entre regiones. En la etapa inicial de la pandemia, se reportaron tasas superiores al 2-3 %, aunque estas disminuyeron con el diagnóstico temprano, mejora en el manejo clínico y la implementación de la vacunación.

Figura 2. Casos y defunciones notificadas por COVID-19 en la Región de las Américas



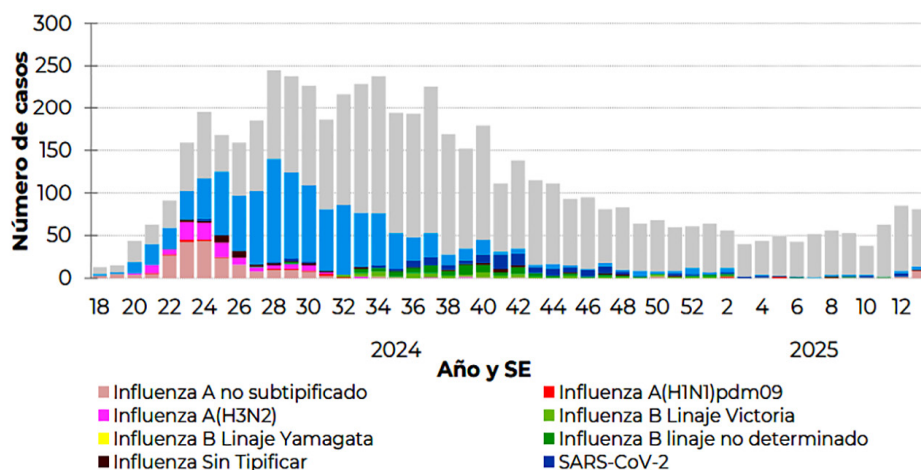
Fuente: PAHO Respiratory Viruses Team. SARInet Plus. <https://www.paho.org/en/covid-19-weekly-updates-region-america>

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

En Argentina durante el año 2024, la circulación de SARS-CoV-2 atravesó distintas etapas, registrando dos picos de circulación. El primer aumento se observó al inicio del año (SE 1-12), con una positividad del 33 % en enero. Posteriormente, a partir de la SE 34 se identificó un nuevo aumento en los casos con un pico en la SE 41 (**Figura 3**). El mayor porcentaje de positividad en ambos momentos se registró en adultos y niños menores de 1 año.

En relación con las variantes, durante el último semestre de 2024, BA.2.86 se identificó en el 44 % de las muestras estudiadas, seguida por KP.3.1.1 en un 27% y JN.1* en 14 %.

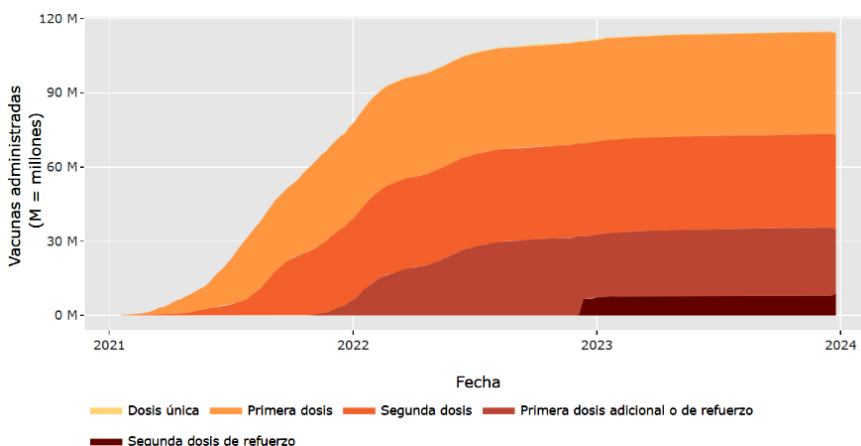
Figura 3. Casos totales de infección respiratoria aguda grave (IRAG) y detección viral por semana epidemiológica (SE). SE 18/2024 a 13/2025



Fuente: Estrategia UC IRAG. Boletín Epidemiológico Nacional. N°750. SE 13. Año 2025. Disponible: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025/01/ben_750_se_13_vff.pdf

En Argentina, hasta marzo de 2025, se aplicaron alrededor de 11 millones de dosis (**Figura 4**), de las cuales solo el 17 % se aplicaron en menores de 18 años (20 millones de dosis). Los adolescentes presentan coberturas satisfactorias en sus esquemas primarios con alta deserción en los refuerzos. La población pediátrica presenta las coberturas más bajas del país.

Figura 4. Número acumulado de dosis administradas contra COVID-19. Argentina



Fuente: Organización Panamericana de la Salud https://im-data-paho.github.io/cov19-country-profiles/es/report_ARG.html

AGENTE INMUNIZANTE

La protección contra COVID-19 tiene como objetivo principal lograr una respuesta inmune contra la glicoproteína S (espiga). En la tabla 1 se describen las plataformas y la denominación de las vacunas utilizadas en Argentina. Las vacunas disponibles actualmente están basadas en la estimulación del sistema inmunológico mediante la administración de ARN mensajero o proteínas recombinantes.

Tabla 1. Plataformas de elaboración y denominación de las vacunas utilizadas actualmente en Argentina

NOMBRE TÉCNICO	LABORATORIO PRODUCTOR	NOMBRE COMERCIAL	TÉRMINO UTILIZADO EN ESTE CONSENSO
ÁCIDOS NUCLEICOS			
Se basan en la administración de ARN mensajero autoamplificante, que utiliza como vectores de entrada sistemas no virales como nanopartículas lipídicas sintéticas, nanoemulsiones catiónicas o mecanismos de electroporación. El ARNm sin ingresar al núcleo celular produce la proteína que contiene en su código.			
Ómicron JN.1 Moderna	Moderna TX	Spikevax™	MODERNA JN.1
BNT JN.1	Pfizer-BioNTech	COMIRNATY	PFIZER JN.1
SUBUNIDADES PROTEICAS			
Se basan en la producción, mediante ingeniería genética, de componentes específicos del virus que estimulan una respuesta inmune.			
Ómicron JN.1	Cassará	ARVAC	ARVAC JN.1

Fuente: Prospectos oficiales de las vacunas COVID-19 autorizadas en Argentina por ANMAT (Spikevax JN.1, Comirnaty, ARVAC), consultados agosto 2025.

En la **Tabla 2** se describen la composición y los excipientes de las vacunas contra la COVID-19 disponibles en la Argentina.

Tabla 2. Composición y excipientes de las vacunas contra la COVID-19 disponibles en la Argentina (datos actualizados en agosto de 2025)

COMPOSICION	EXCIPIENTES
MODERNA MONOVARIANTE	
50 microgramos de ARNm monocatenario que codifica la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2, variante Ómicron JN.1	Nanopartículas lipídicas: lípido SM-102, colesterol, polietilenglicol 2000 dimiristoil glicerol (PEG2000-DMG), colesterol, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC). Estabilizantes y amortiguadores: trometamol, clorhidrato de trometamol, ácido acético, acetato de sodio trihidrato, sacarosa.
PFIZER MONOVARIANTE	
Bretovamerán: 30 microgramos de ARNm monocatenario que codifica la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2, variante Ómicron JN.1.	Nanopartículas lipídicas: ((4-hidroxibutil)azanediil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315), 2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamida (ALC-0159), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), colesterol. Estabilizantes y amortiguadores: trometamina, clorhidrato de trometamina, sacarosa.
ARVAC	
50 microgramos de antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante JN.1)	Gel de hidróxido de aluminio, fosfato monosódico anhidro, fosfato disódico anhidro, cloruro de sodio, L-Histidina, manitol.

Fuente: Prospectos oficiales de las vacunas COVID-19 autorizadas en Argentina por ANMAT (Spikevax JN.1, Comirnaty, ARVAC), consultados agosto 2025.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

En la **Tabla 3** se muestra el resumen de las características de almacenamiento y manipulación de las vacunas disponibles en la Argentina. Las vacunas de ARNm son provistas por el Ministerio de Salud en forma gratuita, mientras que la de subunidades, hasta el momento, solo se encuentra disponible en el subsector privado.

Tabla 3. Características de almacenamiento y manipulación de las vacunas contra la COVID-19 disponibles en Argentina (datos actualizados en agosto de 2025)

MODERNA MONOVARIANTE (0,10 mg/ml) (6 meses a 11 años)	
Presentación	Vial multidosis de 2,5 ml (se pueden extraer 10 dosis de 0,25 ml cada una o 5 de 0,5 ml)
Conservación	-50 °C a -15 °C (hasta fecha de caducidad). +2 °C a +8 °C hasta 30 días. Aplicar el contenido dentro de las 12 horas de abierto el vial.
Prospecto	https://modernacovid19global.com/es-AR
PFIZER MONOVARIANTE (a partir de los 12 años)	
Presentación	Vial multidosis (2,25 ml) que contiene 6 dosis de 0,3 ml. No se debe diluir antes de su uso.
Conservación	-90 °C a -60 °C (hasta fecha de caducidad). +2 °C a +8 °C hasta 10 semanas. Aplicar el contenido dentro de las 12 horas de abierto el vial
Prospecto	https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/guia_tecnica_comirnaty_jn_1_30mcg_18_09_2024.pdf
ARVAC BIVALENTE (a partir de los 18 años)	
Presentación	Vial multidosis de 5 ml (se pueden extraer 10 dosis de 0,5 ml cada una)
Conservación	Conservar en su envase original entre 2 °C y 8 °C.
Prospecto	https://arvac.com.ar/wp-content/uploads/2024/04/prescripcion-arvac.pdf

Fuente: Moderna TX, Pfizer Inc, Cassará.

EFICACIA CLÍNICA Y EFECTIVIDAD

La efectividad de las diferentes vacunas desarrolladas desde 2020 para disminuir el riesgo de internación y formas sintomáticas de COVID-19 es alto. Sin embargo, la efectividad varía según la variante viral y el tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna recibida.

En una revisión sistemática del 2023, Yang y col. analizan 28 ensayos controlados aleatorizados (ECA) y reportan una eficacia combinada de la vacunación completa del 44,5 % (IC95%: 27,8-57,4) para prevenir infecciones asintomáticas, del 76,5 % (IC95%: 69,8-81,7) para prevenir infecciones sintomáticas, del 95,4 % (IC95%: 88,0-98,7) para prevenir hospitalización, del 90,8 % (IC95%: 85,5-95,1) para prevenir infección grave y del 85,8 % (IC95%: 68,7-94,6) para prevenir la muerte. La eficacia de la vacuna disminuye con el tiempo, pero se incrementa rápidamente con el refuerzo.

Los primeros datos en Argentina mostraron que la vacunación con Sputnik V (rAd26-rAd5), AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) y Sinopharm (BBIBP-CorV) en personas de 60 años o más tuvo una eficacia superior al 80 % en la prevención de la muerte con la primera dosis y del 90 % con esquema primario completo. También se evaluó la efectividad en niños, niñas y adolescentes, y se observó que la efectividad de la vacuna contra la muerte relacionada con la infección por SARS-CoV-2 durante el predominio de ómicron fue del 66,9 % (6,4 % a 89,8 %) en niños y del 97,6 % (81,0 % a 99,7 %) en adolescentes. Específicamente en niños entre 5 y 11 años, dos dosis de vacuna ARNm redujeron un 90 % la infección por COVID-19, luego de los primeros meses de la aplicación. Además, entre todos los menores de 18 años, la eficacia global para evitar hospitalizaciones por COVID-19 fue de 93 % cuando predominaba la variante delta.

Las vacunas demostraron eficacia para disminuir la persistencia de los síntomas luego de la enfermedad aguda. Se informa una reducción del 60-70 % de la incidencia del post-COVID en menores de 17 años vacunados. Esta protección disminuye luego de los 6 meses de aplicada la última dosis.

Las vacunas fueron efectivas en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 a corto plazo después de la vacunación; fueron más bajas cuando predominaba la variante ómicron y disminuyeron bruscamente luego de transcurridos meses de la vacunación. Los esquemas de ARNm heterólogos mostraron una eficacia de la vacuna comparable a superior en comparación con los homólogos.

En el caso de la vacuna ARVAC, desarrollada en Argentina a partir de subunidades proteicas recombinantes, los

estudios demostraron buena inmunogenicidad en mayores de 18 años contra las diferentes variantes del SARS-CoV-2 (ancestral, gamma, ómicron, XBB y JN.1).

Las estimaciones de la efectividad de las diferentes vacunas son complejas, dadas la interacción de las variantes del virus que pudieran circular, los tipos de vacunas, los grupos poblacionales y el tiempo transcurrido desde la inmunización.

RIESGOS Y REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos (EA) característicos identificados en estudios clínicos, así como en estudios de otras vacunas, son principalmente leves o moderados, y pueden desarrollarse en el transcurso del primero o segundo día después de la vacunación; se resuelven dentro de los 3 días posteriores.

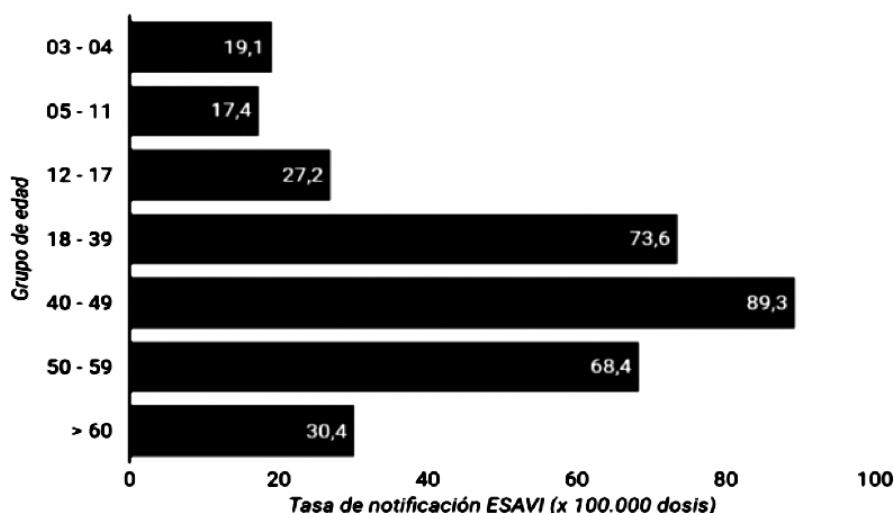
En caso de presentar efectos secundarios como fiebre, mialgias o dolor local, se puede indicar tratamiento sintomático si es necesario: antihistamínicos y/o antitérmicos. El uso de estos medicamentos en estudios clínicos no ha demostrado interacciones farmacológicas.

Desde el inicio de la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 se han notificado hasta el 31 de octubre de 2022, un total de 63 090 ESAVI (eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización), de los cuales 3006 fueron clasificados como graves, tras la aplicación de un total de 109 916 975 dosis de vacunas contra la COVID-19 en personas de 6 meses de edad y más en las 24 jurisdicciones del país. La tasa global de notificación de eventos fue de 57,4 cada 100 000 dosis aplicadas y la tasa de ESAVI graves 2,7 cada 100 000 dosis aplicadas (**Figura 5**).

En adultos, los eventos más frecuentes relacionados con la vacunación fueron los síntomas de tipo gripal, el malestar general y la inflamación localizada aguda. Se han notificado eventos graves muy raramente, como síndrome de Guillain-Barré (0,003-0,053/100 000 dosis), miocarditis (0,004/100 000 dosis) con todas las vacunas, y síndrome de trombosis con trombocitopenia (0,01-0,05) con vacunas de vector viral. Estos eventos fueron clasificados como indeterminados.

Los datos de la vigilancia muestran un buen perfil de seguridad para las vacunas utilizadas en la Argentina, y se corresponde con los datos de los estudios de desarrollo y los resultados de los sistemas de vigilancia de otros países.

Figura 5. Tasas de notificación de ESAVI totales según grupo etario cada 100000 dosis aplicadas. (29-12-2020 al 31-10-2022)



Fuente: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

Síndrome trombótico con trombocitopenia

El síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) es una complicación rara de las vacunas contra la COVID-19, que se presenta con trombocitopenia y trombosis de sitios poco habituales. Se ha observado con mayor frecuencia con primeras dosis de vacunas de vectores adenovirales.

En la Argentina se ha notificado una tasa de STT de 0,010 cada 100 000 dosis aplicadas de vacuna Sputnik V y de 0,049 cada 100 000 dosis aplicadas de vacuna AstraZeneca.

Se debe sospechar en cualquier persona que presente fenómenos trombóticos (arteriales o venosos) y trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 150 000/mm³ con frotis de sangre periférica que descarte otras causas y sin antecedente de uso de heparina) entre los 3 y 28 días posteriores a la vacunación de acuerdo con los siguientes criterios: a) sospecha clínica: cefalea intensa o persistente de presentación súbita que no cede con analgésicos, alteraciones visuales, dolor abdominal intenso, dolor o edema de miembro inferior, disnea, precordialgia; b) imágenes compatibles (dependiendo de la localización del trombo): angio-TC, angio-RM, ecografía Doppler, centellograma V/Q, etcétera.

Ante la sospecha, se debe consultar con un especialista en hematología. Debido a que el posible mecanismo es la presencia de anticuerpos anti-FP4-heparina se recomienda NO administrar plaquetas (excepto requerimiento por una intervención neuroquirúrgica de urgencia) ni administrar heparina hasta la evaluación por un especialista en hematología.

La Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas, con el asesoramiento de expertos en hemostasia y trombosis, de acuerdo con la evidencia disponible a la fecha, recomienda en personas con diagnóstico de síndrome trombótico con trombocitopenia (STT) posterior a recibir una vacuna de vector viral no replicativo la administración de dosis subsecuentes con vacuna de plataforma de ARNm (Pfizer o Moderna) con las siguientes condiciones: tener estabilidad clínica con mejoría del cuadro y que hayan transcurrido 12 semanas o más a partir del episodio de STT.

Miocarditis

Se han notificado casos de miocarditis y pericarditis, pero poco frecuentes. Los casos notificados ocurrieron especialmente en adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino pasados unos días desde la vacunación contra COVID-19 con una vacuna de ARNm (Pfizer-BioNTech o Moderna). Con mayor frecuencia, luego de la segunda dosis, dentro de la semana posterior a la vacunación, con recuperación *ad integrum*.

En pediatría, en total, se ha notificado un evento de pericarditis luego de aplicada la vacuna Pfizer y 5 eventos de miocarditis (2 con vacuna Moderna y 3 con Pfizer) que se han clasificado como indeterminados B1. Los eventos han ocurrido en pacientes de sexo masculino entre 11 y 17 años, 3 con primera dosis y 3 con segunda dosis, todos ellos con resolución *ad integrum*.

VÍAS, DOSIS E INTERVALOS

En la *tabla 4* se resumen las dosis de las vacunas contra COVID-19 disponibles. Todas las vacunas se aplican por vía intramuscular. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas.

Tabla 4. Dosis de vacunas contra COVID-19 según edad

VACUNA	DOSIS SEGÚN EDAD
Spikevax® MONOVARIANTE (MODERNA) 0,10 mg/ml (a partir de los 6 meses)	6 meses a 11 años: 25 µgr (0,25 ml) 12 años y más: 50 µgr (0,5 ml)
Comirnaty® MONOVARIANTE (Pfizer-BioNTech) (a partir de los 12 años)	12 años y más: 30 µgr (0,3 ml)
Cecilia Grierson ARVAC® MONOVARIANTE (Cassará) 0,10 mg/ml (a partir de los 18 años)	18 años y más: 50 µgr (0,5 ml)

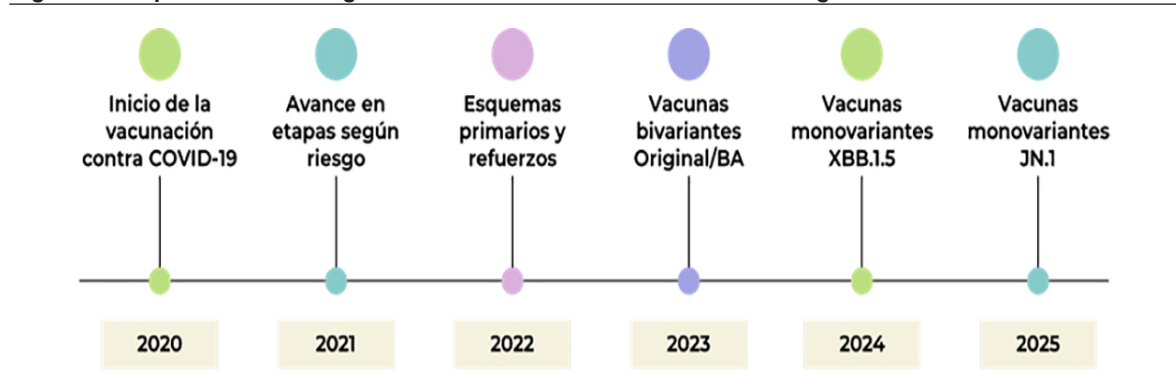
Es importante recordar que:

- No se reiniciarán esquemas en ningún caso, independientemente del tiempo que haya transcurrido desde la aplicación de la primera dosis.
- Para lograr la máxima protección, se debe completar el esquema de 2 (dos) dosis.
- No se recomienda en ningún caso la determinación de anticuerpos posvacunación para evaluar la inmunidad contra la COVID-19 proporcionada por la vacuna.
- Se recomienda la observación de la persona vacunada durante un período de 15 a 30 minutos posteriores a la aplicación de la dosis correspondiente.
- Si por un error programático se hubiera administrado por otra vía distinta de la intramuscular, la dosis debe considerarse no válida y notificar como ESAVI.

INDICACIONES

El 29 de diciembre de 2020 inició la campaña de vacunación contra COVID-19 en Argentina con el objetivo de disminuir la morbilidad-mortalidad y el impacto socioeconómico ocasionados por la COVID-19.

Figura 6. Etapas de la estrategia de vacunación contra COVID-19 en Argentina



Indicaciones 2025:

- **Esquema Primario:** Todas las personas a partir de los 6 meses de vida deberán recibir un esquema primario de vacunación contra COVID-19. El esquema primario consta de dos dosis hasta los 5 años inclusive y de una dosis a partir de los 6 años.
- **Refuerzos:** Todas las personas a partir de los 6 años deben recibir dosis de refuerzo. El intervalo mínimo entre refuerzos y entre el esquema primario y la dosis de refuerzo es de 4 meses.

La Comisión Nacional de Inmunizaciones (CONAIN) recomendó en abril de 2024 la incorporación de la vacuna al CNV para grupos de riesgo a partir de 2025, con el objetivo de disminuir complicaciones y muertes asociadas a la enfermedad. Además, se consideró la inclusión de la vacuna ARVAC Cecilia Grierson, desarrollada en Argentina, en el CNV a partir de 2025.

En ciertos casos en los que se considera que la respuesta inmune inicial es probablemente insuficiente, el esquema primario incluirá 3 dosis con intervalo mínimo entre ellas, independientemente de la edad. A continuación, se listan las personas que deben recibir un esquema primario de 3 dosis:

- bajo tratamiento oncológico para tumores sólidos y oncohematológicos
- receptoras de trasplante de órgano sólido en tratamiento inmunosupresor
- receptoras de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los últimos 2 años o en tratamiento inmunosupresor
- con inmunodeficiencia primaria moderada o grave
- con VIH independientemente del recuento de CD4 y niveles de carga viral
- bajo tratamiento activo con corticosteroides en dosis altas, otros inmunosupresores, inmunomoduladores o biológicos
- con enfermedades autoinmunes
- con enfermedad renal crónica en tratamiento de hemodiálisis

REFUERZOS

Esta dosis se aplica teniendo en cuenta la posible disminución de la respuesta en el tiempo después de una respuesta suficiente con un esquema primario.

Tabla 5. Indicación de refuerzos de vacuna COVID-19 según riesgo de enfermedad grave o exposición laboral aumentada (agosto de 2025)

RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE	PERSONAS	INTERVALO DE REFUERZOS
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> • 50 años o mayores • Gestantes en cualquier trimestre del embarazo • Con VIH independientemente del recuento de CD4 y niveles de carga viral • En lista de espera para trasplante de órganos sólidos y trasplantadas de órganos sólidos • Con enfermedad oncológica y/u oncohematológica con diagnóstico reciente o enfermedad "ACTIVA" • Con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes (ERICA) y que reciben tratamientos inmunosupresores • Con inmunodeficiencias primarias • Receptoras de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los últimos 2 años o en tratamiento inmunosupresor • Que reciben tratamiento activo con corticosteroides en dosis altas o medicación inmunosupresora 	6 meses después de la última dosis recibida y continúa cada 6 meses
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Diabetes tipos 1 o 2 (insulinodependiente y no insulinodependiente) • Desnutrición grave • Enfermedad cardiovascular crónica: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías, miocardiopatías, hipertensión pulmonar • Enfermedad renal crónica (incluidos pacientes en diálisis crónica). Síndrome nefrótico • Enfermedad respiratoria crónica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, enfermedad intersticial pulmonar, asma grave • Cirrosis • Tuberculosis activa • Síndrome de Down • Discapacidad intelectual y del desarrollo <p>*Incluidos en este grupo por mayor exposición laboral: Personal de salud y personal estratégico</p>	6 meses desde la última dosis y continuidad de dosis de refuerzos anuales
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> • Personas entre 6 meses y 49 años inclusive sin comorbilidades 	12 meses desde la última dosis y continuidad de dosis de refuerzos anuales

Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones generales

- Hipersensibilidad a cualquier componente de una vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares.

- Contraindicación temporal: enfermedades agudas graves (infecciosas y no infecciosas) o exacerbación de enfermedades crónicas, que impliquen compromiso del estado general (p. ej., asma grave no controlada).

Precauciones generales

- Enfermedad febril aguda grave o crónica no controlada, que implique compromiso del estado general.
- Trastornos de la coagulación o trombocitopenia como con cualquier vacuna de aplicación por vía intramuscular (IM) por el riesgo de generar hemorragias o hematomas posaplicación.

CONSIDERACIONES ESPECIALES SEGÚN LA VACUNA

A las contraindicaciones y precauciones generales mencionadas, se agregan las que se enumeran a continuación para cada vacuna en particular.

Situaciones especiales

• Pacientes con enfermedades oncológicas u oncohematológicas

Para los pacientes que requieran o realicen tratamiento quimioterápico se recomienda indicar el esquema completo de vacunación (2 dosis) al menos 14 días antes de iniciar el tratamiento. De no ser posible, se sugiere demorar la vacunación hasta el momento en el cual exista una recuperación medular estable o se encuentren en fase de consolidación. Se administrará cualquier vacuna disponible en el vacunatorio al momento de presentarse para la vacunación. No existe contraindicación, en estos casos, para recibir ninguna de las vacunas que se encuentran disponibles en la Argentina.

• Personas con diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria, con tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador o sin él

Se recomienda recibir el esquema completo de vacunación (2 dosis) contra la COVID-19. Se administrará la vacuna disponible en el vacunatorio al momento de presentarse para la vacunación. No existe contraindicación, en estos casos, para recibir ninguna de las vacunas que se encuentran disponibles en nuestro país. En caso de encontrarse bajo tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, se sugiere, además, respetar un intervalo con la vacunación que variará según los fármacos utilizados (*Tabla 6*).

Tabla 6. Intervalos entre tratamientos inmunosupresores y vacunación contra la COVID-19

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	INDICACIONES E INTERVALOS
Hidroxiquina, gammaglobulina intravenosa, corticosteroides (dosis equivalente a prednisona <20 mg/día) sulfazalina, leflunomida, micofenolato, azatioprina, anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab), tocilizumab, antiinterleucinas 1, 17, 12 y 23 (secukinumab, ustekinumab), ciclofosfamida por vía oral	Sin modificación del tratamiento ni la vacuna.
Metotrexato, tofacitinib y baricitinib	Administrar al menos 1 semana luego de la vacunación.
Ciclofosfamida por vía intravenosa (IV)	Administrar el fármaco al menos 1 semana después de la vacuna (de ser posible).
Abatacept por vía subcutánea	Intervalo de 1 semana antes y/o después de la primera dosis de la vacuna. No se requiere ningún intervalo con la segunda dosis.
Abatacept por vía IV	Intervalo de 4 semanas antes y/o 1 semana después de la primera dosis. No se requiere ningún intervalo con la segunda dosis.
Rituximab	Intervalo de 4 semanas antes y/o 2 a 4 semanas después de la vacunación.

Fuente: Adaptada de: COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Developed by the ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Task Force. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>

• Vacunación en personas con historia previa de infección por SARS-CoV-2

La vacuna contra la COVID-19 puede ser administrada independientemente del antecedente de haber padecido la infección (sintomática o asintomática) y/o de la presencia de anticuerpos específicos. No se recomienda la solicitud de pruebas virales o serológicas para la detección de infección aguda o previa (respectivamente), en función de definir la vacunación.

• Vacunación en personas que cursan infección aguda por SARS-CoV-2

La vacunación debe posponerse hasta la recuperación de la enfermedad aguda (en personas sintomáticas) y hasta que se hayan cumplido los criterios para interrumpir el aislamiento.

• Vacunación en personas que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 o plasma de convaleciente

Actualmente, no hay datos sobre la seguridad o eficacia de la vacunación contra la COVID-19 en personas que hayan recibido anticuerpos monoclonales o plasma de convaleciente como parte del tratamiento para la COVID-19. Se recomienda posponer la vacunación al menos 90 días después del tratamiento.

• Vacunación de personas con historia previa de síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Tabla 7. Indicaciones de vacunación en personas con antecedente de síndrome de Guillain-Barré

ANTECEDENTE	DEFINICIÓN	CONDUCTA
Personas con antecedentes de SGB no relacionado con vacunas	Casos en los que se haya identificado otra causa o no existiera el antecedente de aplicación de una vacuna potencialmente relacionada con el SGB en las 6 semanas previas a la aparición del cuadro.	Puede administrarse la vacuna contra la COVID-19.
Personas con antecedentes de SGB relacionado con vacunas	Cuando existiera el antecedente de aplicación de una vacuna potencialmente relacionada con el SGB en las 6 semanas previas a la aparición del cuadro.	Deberá evaluarse el riesgo-beneficio de la administración de la vacuna (nivel de exposición, riesgo de complicaciones, etc.).
Personas con antecedentes de SGB luego de recibir una vacuna contra la COVID-19	Persona con SGB luego de recibir la primera dosis de una vacuna contra la COVID-19.	Contraindicación para recibir otra dosis de vacuna contra la COVID-19.

Fuente: Ministerio de Salud. Informe especial de CONASEVA. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-especial-comision-nacional-de-seguridad-en-vacunas-abril-2021>

• Vacunación de personas con historia de alergias

Todas las vacunas pueden producir diversos efectos adversos con frecuencias variables. Las reacciones alérgicas inducidas por vacunas son raras y suelen suceder por el contacto de un individuo susceptible con diversos componentes o excipientes vacunales que inducen una respuesta inmunitaria. En la **Tabla 8**, se detallan las conductas ante distintas condiciones alérgicas.

En la **Tabla 9**, se detallan las indicaciones de premedicación. En todos los casos mencionados en la tabla, se recomienda consultar con el especialista en alergia. Se debe guardar un período de observación de 15 a 30 minutos luego de la vacunación.

Tabla 8. Indicaciones de conducta en personas con historia previa de alergias

CONDICIÓN CLÍNICA	CONDUCTA
<p>Alergia previa a alguno de los componentes de la vacuna contra la COVID-19</p> <p>Anafilaxia a otras vacunas</p>	<p>Las personas que hayan presentado alergia grave o reacción anafiláctica posterior a:</p> <p>Vacuna ARNm (Pfizer-BioNTech/Comirnaty o Spikevax/Moderna): pueden recibir un esquema completo de la vacuna inactivada Sinopharm en un ambiente controlado, previa consulta a su alergista de cabecera.</p> <p>Vacuna inactivada (Sinopharm): pueden completar esquema con vacuna de ARNm si esta vacuna se encuentra aprobada para dicho grupo etario.</p>
<p>Exacerbación de enfermedad crónica, que implique compromiso del estado general (p. ej., asma grave no controlada).</p> <p>Presencia de crisis alérgica aguda al momento de concurrir a vacunarse.</p> <p>Episodio agudo de asma leve o moderada al momento de concurrir a vacunarse.</p>	<p>Contraindicación temporal (vacunación en ambiente controlado* solo al finalizar el episodio agudo)</p>
<p>Anafilaxia y reacciones alérgicas graves inmediatas a la primera dosis de vacuna contra la COVID-19.</p>	<p>Contraindicación para la segunda dosis</p>
<p>Antecedentes de anafilaxia a medicamentos, alimentos, polvo, animales, polen, veneno de insectos e idiopática, entre otros.</p>	<p>Precaución (vacunación en ambiente controlado y uso de premedicación)</p>
<p>Reacciones alérgicas no inmediatas (posterior a las 4 horas) a la primera dosis de vacuna contra la COVID-19.</p>	<p>Precaución para la segunda dosis (vacunación en ambiente controlado y uso de premedicación)</p>
<p>Antecedentes de reacciones alérgicas inmediatas y/o no graves a otra vacuna o tratamiento inyectable.</p>	<p>Precaución (vacunación en ambiente controlado y uso de premedicación)</p>

*Se denomina "ambiente controlado" a una institución de salud con servicio de emergencia y/o cuidados críticos que cuenta con personal médico y de enfermería entrenado para el manejo de anafilaxia y reacciones alérgicas graves.

Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

Tabla 9. Indicaciones de premedicación para la vacunación contra la COVID-19

Antecedentes	Premedicación
<p>Antecedentes de alergia leve con la 1.ª dosis (picor de garganta, congestión y rinitis)</p>	<p>Loratadina 10 mg: 1 comprimido cada 24 h, desde 48 h antes y hasta 24 h después de aplicada la 2.ª dosis</p>
<p>Antecedentes de alergia moderada con la 1.ª dosis (urticaria, edema de labios, cefalea, dolor abdominal o broncoespasmo leve)</p>	<p>Loratadina 10 mg: 1 comprimido cada 24 h, desde 48 h antes y hasta 24 h después de aplicada la 2.ª dosis</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Metilprednisona 8 mg: 1 comprimido 12 h previas y 1 comprimido 12 h posteriores a la aplicación</p>

Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

Alergia al látex

La recomendación es, de no existir contraindicaciones infectológicas, NO utilizar guantes para la vacunación ni para la manipulación de vacunas. En el caso de utilizar guantes, que no sean de látex y usar otros de un material alternativo (p. ej., de nitrilo). Es importante que todos los lugares donde se aplican vacunas estén debidamente preparados para asistir las reacciones alérgicas de rutina. Esto implica contar con personal entrenado, equipamiento y los medicamentos necesarios para su tratamiento, con el fin de evitar la progresión la falla respiratoria o cardíaca.

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS

Todas las vacunas contra COVID-19 utilizadas en la Argentina pueden coadministrarse o aplicarse con cualquier intervalo de tiempo con las vacunas incluidas en el Calendario Nacional.

POSIBILIDAD DE INTERCAMBIO

Se recomienda completar preferentemente el esquema con la misma plataforma con la que se inició; sin embargo, se puede utilizar cualquiera de las alternativas heterólogas.

CONCLUSIONES

- La pandemia de COVID-19 ha desafiado a los sistemas de salud a nivel mundial.
- Las primeras medidas de mitigación fueron la detección, el rastreo de casos y el aislamiento.
- La mejor efectividad de las diferentes vacunas se alcanzan con esquemas actualizados y dosis de refuerzo.
- La vacunación se presenta como la medida más eficaz para reducir el impacto de la enfermedad en la población.

Aún quedan desafíos en relación con la vacunación contra COVID-19. En diciembre de 2024, se reunió el Grupo Técnico Asesor de la Organización Mundial de la Salud (SAGE) para discutir una hoja de ruta actualizada sobre los usos de las vacunas COVID-19, quienes recomendaron sostener la vacunación contra la COVID-19 a nivel mundial. Se requiere mantener la vigilancia epidemiológica activa de la evolución genética y antigénica de las variantes del SARS-CoV-2, la respuesta inmunitaria a la infección por SARS-CoV-2 y el reporte de la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 frente a las variantes circulantes.

También la Comisión de Inmunizaciones de Estados Unidos (ACIP), en septiembre de 2024, mantuvo la recomendación de la vacunación pediátrica (esquema primario y refuerzo) y la continua revisión de los datos que permitan simplificar los esquemas en próximas temporadas.

Probablemente, el virus continuará evolucionando y causará una enfermedad de gravedad variable con posibles aumentos repentinos de las infecciones que requerirán dosis de refuerzo periódicas de la vacuna actualizada para proteger a los grupos de mayor prioridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(1):35-45.
- Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385(24):2241-2251.
- American Academy of Pediatrics. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2024. pp. 324-32.
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional. 2025; SE 1(738). [Consultado: 20 de abril 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025/01/ben_738_se_1_vf.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas. Informe especial: Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas. Abril 2021, V1. [Consultado: 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-especial-comision-nacional-de-seguridad-en-vacunas-abril-2021>
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. 19º Informe de Seguridad en Vacunas: Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. [Consultado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-12/informe-19-noviembre-2022.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Plan estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en la República Argentina. [Consultado: 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/coronavirus-vacuna-plan-estrategico-vacunacion-covid-19-diciembre-2020.pdf>

- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Memorándum-Ampliación de la población objetivo a vacunar. [Consultado: 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/memorandum-ampliacion-de-la-poblacion-objetivo-vacunar>
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Recomendación sobre esquemas heterólogos de vacunación COVID-19. [Consultado: 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendacion-sobre-esquemas-heterologos-de-vacunacion-covid-19>
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Memorándum - Intervalos para la vacunación contra la COVID-19. [Consultado: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/memorandum-intervalos-para-la-vacunacion-contra-la-covid-19>]
- Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Resumen de recomendaciones vigentes para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. [Consultado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/resumen-de-recomendaciones-vigentes-para-la-campana-nacional-de-vacunacion-contra-la-covid>
- Baden L, Sahly H, Essink B, Kotloff K, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16.
- Castelli JM, et al. Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and BBIBP-CorV vaccines against infection and mortality in children in Argentina, during predominance of delta and omicron covid-19 variants: test negative, case-control study. *BMJ* 2022;379:e073070.
- Dixit A, Bennett R, Ali K, Griffin C et al.; ROVER Study Investigators. Interim safety and immunogenicity of COVID-19 omicron BA.1 variant-containing vaccine in children in the USA: an open-label non-randomised phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):687-697.
- Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(3):613-20.
- Ensink G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S198-S211.
- Gentile Á, Juárez MDV, Romero Bollón L, Cancellara AD et al. ; Red de Pediatría COVID-19. A multicenter study of confirmed COVID-19 cases: preliminary data on 2690 pediatric patients in Argentina during the first year of the pandemic. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(2):80-88.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(22):2092-101.
- Karim S, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med* 2021;384(19):1866-8.
- Lin DY, et al. The effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. *N Engl J Med* 2023; 388:764-66.
- Logunov D, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, Tukhvatulin A, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671-81.
- Logunov D, Dolzhikova I, Zubkova O, Tukhvatulin A, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase ½ studies from Russia. *Lancet* 2020;396(10255):887-97.
- Organización Mundial de la Salud. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. [Consultado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>
- Moderna TX. Proyecto de Información para el paciente. Spikevax JN.1 [Consultado: 11 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://modernacovid19global.com/es-AR>
- Perez Marc G, Coria LM, Ceballos A, Rodriguez JM et al. Immunogenicity and safety of monovalent and bivalent SARS-CoV-2 variant adapted RBD-based protein booster vaccines in adults previously immunized with different vaccine platforms: A phase II/III, randomized clinical trial. *Vaccine*. 2025;54:127045.
- Rearte A, et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet* 2022; 399(10331):1254-64.
- Uema S. Autorización de uso en emergencia de vacunas COVID-19 en Argentina. Centro de Información de Medicamentos. Universidad de Ciencias Químicas de Córdoba. <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/02/AUE-vacunas-COVID-19-en-Arg-enero-2021.pdf>
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99-111.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 15 June 2023. 147 ed. [Consultado: 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2023>.
- Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, et al. Effect of an Inactivated Vaccine against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324(10):951-60.
- Yang ZR, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose–response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Microbe* 2023;4(4):e236-46.

Capítulo 11.

ACTUALIZACIÓN VACUNA DENGUE 2025

Coordinadora: *Alejandra Gaiano*

Colaboradores: *María Paula Della Latta, Oscar López, Cristina I. Euliarte*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

El dengue, una enfermedad infecciosa causada por el virus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, es transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, vector que se caracteriza por sus hábitos domiciliarios y peridomiciliarios. Este virus presenta cuatro serotipos que afectan a los humanos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), y su incidencia ha experimentado un aumento significativo en las últimas tres décadas.

El ciclo de transmisión del dengue inicia cuando un mosquito se alimenta de la sangre de una persona infectada en período virémico; luego de un tiempo, adquiere capacidad infecciosa y, al picar a otros individuos, propaga la enfermedad. El *Aedes aegypti* está adaptado para reproducirse alrededor de las viviendas humanas, donde deposita sus huevos en cualquier recipiente u objeto que pueda acumular agua (bebederos de mascotas, portamacetas, floreros, botellas, juguetes, etc.).

La circulación de múltiples serotipos y las variaciones en la afectación por edad y sexo reflejan la complejidad de la situación epidemiológica, lo que resalta la necesidad de una respuesta integral en salud pública. La identificación temprana de casos, la notificación adecuada y la respuesta clínica oportuna continúan siendo factores clave para gestionar la enfermedad, prevenir complicaciones graves y minimizar la letalidad.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El dengue es la arbovirosis más extendida en la Región de las Américas, con una letalidad promedio del 0,05 %. Con respecto a Argentina, se observa la misma tendencia en ascenso. En los últimos 5 años, se evidenció un aumento progresivo de casos de dengue y nuevos brotes en departamentos sin historia previa de transmisión y, a partir del año 2023, se constató la ausencia de interrupción de la circulación durante la temporada invernal en la región del Noreste, determinando así un patrón de crecimiento sostenido en diversas regiones. En la temporada 2023/2024, se notificaron 583297 casos de dengue; esta cifra representa un aumento de 3,41 veces respecto de 2022/2023, y un aumento de 8,65 veces comparado con 2019/2020. Además, se observó un incremento en la incidencia en poblaciones específicas como niños, adolescentes y gestantes, grupos que presentaron una mayor afectación comparado con años previos.

Según lo publicado en el informe final de temporada correspondiente al Boletín Epidemiológico Nacional N.º 717, se notificaron en la Argentina 157805 casos en menores de 20 años, con una incidencia acumulada de 1076 casos por 100000 habitantes. De estos, 333 casos fueron clasificados como dengue grave (0,21 %) y 44 casos fallecieron (letalidad específica del 0,03 %).

Situación epidemiológica en niños, niñas y adolescentes en Argentina

Los casos fallecidos se registraron en todos los grupos de edad, con la mayor tasa de mortalidad en los mayores de 80 años seguidos por 70-79, 60-69 y 50-59 años.

En relación con la población pediátrica, se registraron en la temporada 2023-2024 157805 casos en menores de 20 años (incidencia acumulada de 1076 casos cada 100000 habitantes), de los cuales 333 se notificaron como dengue grave (0,21 %) y 44 fallecidos (letalidad específica del 0,03 %).

El 27 % de los casos fatales en menores de 20 años presentaron condiciones de riesgo, como embarazo y enfermedades cardíacas. La mediana de edad de los fallecidos fue de 10 años, y la mayor tasa de mortalidad se presentó en los grupos de 15-19 años y 5-9 años. Los síntomas más frecuentes entre los casos fallecidos fueron fiebre (87 %), cefalea (48 %), náuseas y vómitos (38 %), dolor abdominal (35 %), mialgias (35 %) y diarrea (22 %). El 65 % de los casos fatales presentaron al menos una manifestación gastrointestinal. En cuanto a los menores de 5 años, durante la última temporada en Argentina se registraron más de 17500 casos de dengue, con una incidencia de 482 casos cada 100000, menor que la correspondiente a la población general, que fue de 1239 casos cada 100000 habitantes. El 65 % de los casos de dengue en menores de 5 años corresponden al rango etario de 2-4 años, y cabe resaltar que 6 de los 10 fallecidos fueron menores de 1 año.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DENGUE

Dengue en población general

En el año 2024 se realizó la actualización de la definición de caso de dengue para la población general, dada la situación epidemiológica reciente en Argentina y con el fin de sensibilizar a los equipos de salud y aumentar la detección de casos, así como realizar acciones de respuesta de manera oportuna y eficaz, seguir orientando las acciones de control, realizar el monitoreo de la evolución del brote y evaluar la eficacia de las medidas adoptadas. La definición actualizada se encuentra publicada en la Guía de Vigilancia Epidemiológica y Laboratorial de Dengue y otros Arbovirus, desarrollada por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación.

Caso sospechoso: toda persona que vive o haya viajado en los últimos 14 días previos al inicio de los síntomas a zonas con transmisión de dengue o presencia del vector, y presenta fiebre aguda, habitualmente de 2 a 7 días de evolución, y dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Náuseas o vómitos
- Exantema
- Cefalea o dolor retroorbitario
- Mialgia o artralgia
- Petequias o prueba de torniquete positiva (+)
- Leucopenia
- Con o sin cualquier signo de alarma o manifestación de gravedad.

Dengue en menores de 5 años en zonas y períodos con alta circulación

La incorporación de una definición específica tiene como objetivo aumentar la sensibilidad en la detección durante períodos de circulación de dengue (en las fases de alerta temprana y en fase de respuesta a epidemia) a los fines epidemiológicos. La definición no reemplaza el criterio clínico, por este motivo es fundamental siempre considerar diagnósticos diferenciales al evaluar la presentación clínica. Además, se recuerda que, ante la sospecha clínica de dengue, se debe iniciar de inmediato la hidratación.

En consonancia con la definición de caso propuesta para menores de 5 años por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y en conjunto con la Sociedad Argentina de Pediatría (Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria, Comité Nacional de Infectología y Subcomisión Nacional de Epidemiología), la Dirección de Salud Perinatal y Niñez, el Laboratorio Nacional de Referencia, la Coordinación de Zoonosis perteneciente a la Dirección Nacional de Enfermedades Transmisibles, se consensuó la siguiente definición de caso sospechoso de dengue para menores de 5 años.

Caso sospechoso: todo menor de 5 años que resida o haya viajado en los últimos 14 días a una zona con alta circulación de dengue; y

- presenta cuadro febril agudo (38 °C o más) de 2 a 7 días de evolución sin foco aparente; o
- fiebre y una o más de las siguientes manifestaciones: náuseas/vómitos, diarrea, dolor abdominal, exantema, sangrado activo, petequias, dolor retroocular/cefalea y mialgias; o

- cualquier criterio de gravedad: choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma; choque evidenciado por pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar mayor a 2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg; hipotensión en fase tardía; sangrado grave (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central [SNC]); compromiso grave de órganos, como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 UI), SNC (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos, encefalitis; no explicados por otro diagnóstico.

Se considerará zona con alta circulación cuando se haya registrado un aumento de casos de dengue durante más de 3 semanas consecutivas (esto se corresponde a la fase de alerta temprana) o que ya se encuentre en fase de respuesta a epidemia tal como se especifica en el Plan Estratégico de Prevención y Control de Dengue 2024-2025.

Dengue: Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del dengue pueden dividirse en tres fases:

- Fase febril
- Fase crítica
- Fase de recuperación

La **fase febril** tiene una duración de 2 a 7 días y se asocia a la viremia. Esta etapa se caracteriza por la fiebre de duración no mayor a 7 días, que puede estar acompañada por síntomas como mialgias, artralgias, cefalea, dolor retroocular, exantema, náuseas y/o vómitos.

Al período entre el descenso de la fiebre y las 48 horas posteriores se lo conoce como **fase crítica**, y representa el momento de mayor riesgo, ya que es el momento en que, con mayor frecuencia, pueden presentarse signos de alarma y evolucionar a cuadros graves.

La **fase de recuperación**, que marca la reabsorción gradual del líquido extravasado, se asocia con la estabilización clínica.

Recomendaciones clínicas

Sospecha de infección por dengue: notificación de caso sospechoso

Recomendación: Fuente: Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud de la Nación

Realizar la notificación del caso sospechoso de dengue al sistema de vigilancia epidemiológica acorde a la definición de “caso sospechoso” y “caso sospechoso en menores de 5 años” y la solicitud de estudios de laboratorio para el diagnóstico etiológico.

Caso sospechoso en población general: toda persona que vive o haya viajado en los últimos 14 días previos al inicio de los síntomas a zonas con transmisión de dengue o presencia del vector, y presenta fiebre aguda, habitualmente de 2 a 7 días de evolución, y dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Náuseas o vómitos
- Exantema
- Cefalea o dolor retroorbitario
- Mialgia o artralgia
- Petequias o prueba de torniquete positiva (+)
- Leucopenia

Con o sin cualquier signo de alarma o manifestación de gravedad.

Consideraciones adicionales en pediatría y adolescencia

Se sugiere valorar los siguientes hallazgos clínicos diferenciales en niños y adolescentes con sospecha de dengue:

• En niños:

- Suelen presentar mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, anorexia, vómitos).
- Suelen presentar mayor frecuencia de erupción cutánea. Es importante incluir el dengue dentro de los diagnósticos diferenciales de enfermedades febriles y exantemáticas agudas de otras etiologías comunes en esta población.
- Suelen presentar mayor frecuencia de erupción cutánea. Es importante incluir el dengue dentro de los diagnósticos diferenciales de enfermedades febriles y exantemáticas agudas de otras etiologías comunes en esta población.

• En adolescentes:

- Jerarquizar manifestaciones específicas, como el sangrado vaginal no asociado a la menstruación o un sangrado menstrual mayor al habitual.
- Considerar en el diagnóstico diferencial patologías prevalentes en esta etapa, como las infecciones de transmisión sexual (por ejemplo, sífilis secundaria).

Fuente: Consenso de Expertos.

Sospecha de infección por dengue: hallazgos clínicos y de laboratorio

Recomendación clínica:

Se recomienda tener en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio potencialmente útiles para orientar el diagnóstico clínico diferencial ante la sospecha de infección por dengue.

Manifestaciones del dengue y grado de sospecha:



Observaciones:

- Los hallazgos clínicos y de laboratorio mencionados se asocian de manera individual con la enfermedad y esta asociación es independiente de su frecuencia o coexistencia.

Fuente: GPC sobre diagnóstico y tratamiento del dengue Ministerio de Salud de la Nación

- Las determinaciones de laboratorio mencionadas no implican una indicación directa de realización. Su solicitud debe valorarse según cada caso considerando las enfermedades de base, los signos de alarma y la presentación de formas graves.

Fuente: GPC sobre diagnóstico y tratamiento del dengue Ministerio de Salud de la Nación.

Evaluación clínica

Recomendación clínica:

En niños y adolescentes con sospecha de dengue se sugiere realizar una anamnesis y un examen físico completo, incluidos signos de deterioro hemodinámico y estado de hidratación:

- **Anamnesis:** valorar la presencia de condiciones asociadas, comorbilidades y factores de vulnerabilidad social que se encuentran detallados más adelante.
- **Examen físico:**
 - Prestar especial atención a los signos de alarma, signos de gravedad y criterios de internación, detallados más adelante.
 - Evaluar parámetros hemodinámicos y estado clínico: nivel de conciencia, frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial (PA), presión y características de pulsos periféricos, llenado capilar, estado de hidratación y características de extremidades (color, temperatura y perfusión).

Factores pronósticos que podrían modificar la evolución de la enfermedad

Recomendación clínica:

En niños y adolescentes se sugiere considerar los siguientes factores que podrían modificar la evolución de la enfermedad:

- **Condiciones asociadas:** menores de 1 año, embarazo, antecedente de dengue previo.
- **Comorbilidades:** inmunosupresión, cardiopatía*, insuficiencia renal crónica, obesidad mórbida, desnutrición moderada o grave, diabetes, hepatopatía crónica, alteraciones hemolíticas o anticoagulación, asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (EPOC), encefalopatía crónica no evolutiva (ECNE).
En adolescentes, úlcera péptica, gastritis crónica e hipertensión arterial.

*Cardiopatías con lesión anatómico-funcional moderada o grave y leve con variables clínicas asociadas como inestabilidad clínica y compromiso de 2 o más sistemas.

- **Vulnerabilidad social:** falta de cuidadores que comprendan y puedan cumplir las indicaciones y pautas de alarma, o que no estén disponibles; barreras económica y/o geográfica para acceder a la consulta de seguimiento o para consultar rápidamente ante la presencia de signos de alarma, y pobreza extrema.

Fuente: Consenso de Expertos

Recomendación clínica:

Se sugiere utilizar los siguientes criterios de hospitalización para los pacientes con dengue:

- Dengue con signos de alarma según la definición establecida en la recomendación anterior.
- Dengue con criterios de enfermedad grave
- Intolerancia a la vía oral
- Dificultad respiratoria
- Acortamiento de la presión de pulso
- Hipotensión arterial
- Insuficiencia renal aguda
- Aumento del tiempo de llenado capilar
- Embarazo*
- Coagulopatía
- Menores de 6 meses**

*En el caso de embarazadas que no posean otro factor de riesgo adicional y especialmente en escenarios de brote o saturación del sistema de salud, evaluar un control ambulatorio en aquellas gestantes candidatas a un control diario.

**No se realizaron análisis de subgrupos por edad. La inclusión de menores de 6 meses se basó en el consenso de expertos.

(1) Se considera dengue grave al paciente con extravasación del plasma, hemorragia grave o compromiso grave de órganos.

Fuente: GPCM sobre diagnóstico y tratamiento del dengue Ministerio Salud Nación.

Recomendación clínica:

Clasificación de casos

A	B1	B2	C
Dengue sin signos de alarma (DSSA) Toda persona que cumple criterios de caso sospechoso o confirmado de dengue sin signos de alarma, sin condiciones asociadas o comorbilidades, y sin criterios de vulnerabilidad social.	Dengue sin signos de alarma (DSSA): Toda persona que cumple criterios de caso sospechoso o confirmado de dengue y tiene alguna comorbilidad o condición asociada, o presenta algún criterio de vulnerabilidad social.	Dengue con signos de alarma (DCSA): Toda persona que cumple criterios de caso sospechoso confirmado de dengue y tiene al menos 1 signo de alarma.	Dengue grave (DG): Toda persona que cumple criterios de caso sospechoso confirmado de dengue y tiene al menos 1 de los criterios de gravedad.
Seguimiento ambulatorio	Evaluar en cada caso si requiere internación o seguimiento ambulatorio	Internación	Internación

Fuente: Algoritmo de dengue. Ministerio de Salud de la Nación.

Consideraciones adicionales en pediatría y adolescencia:

- En niños y adolescentes, la mayoría de los casos de dengue son leves y permiten un seguimiento ambulatorio.
- Para los casos clasificados en el grupo A, se sugiere citar para nuevo control clínico a las 48 horas.
- En los casos clasificados en el grupo B1, se sugiere evaluar en cada situación de forma individual y, en caso de decidir manejo ambulatorio, citar para nuevo control clínico a las 24 horas.

Fuente: Consenso de expertos

CONSIDERACIONES DE LABORATORIO

Sobre el diagnóstico etiológico

Ante el aumento sostenido de casos de dengue en Argentina en los últimos 5 años sumado a la aplicación de vacuna para dengue, resulta compleja la interpretación de la determinación de anticuerpos IgM e IgG para el diagnóstico de la patología. Al respecto, se recomienda priorizar el uso de métodos directos y confirmatorios (ELISA NS1, aislamiento viral

y qRT-PCR) en muestras agudas (0-6 días) con el objetivo de proveer al sistema de vigilancia con información de certeza que permita identificar los serotipos circulantes en un área y realizar acciones sanitarias oportunas (**Figura 1**).

En áreas con sospecha de inicio de circulación viral, si los primeros casos presentan anticuerpos tipo IgM en cuadros de 4 o más días de evolución, debe considerarse que los anticuerpos IgM son marcadores de infección reciente, no necesariamente aguda. Dado que en epidemias previas en Argentina se observó persistencia de IgM durante más de 3 meses o incluso un año, se recomienda realizar pruebas de neutralización en par de sueros (muestras con 10-15 días de intervalo) para confirmar circulación viral o descartar el caso de dengue al evidenciar la seroconversión de anticuerpos tipo IgG, así como estudiar otros flavivirus y descartar la detección de cruces serológicos.

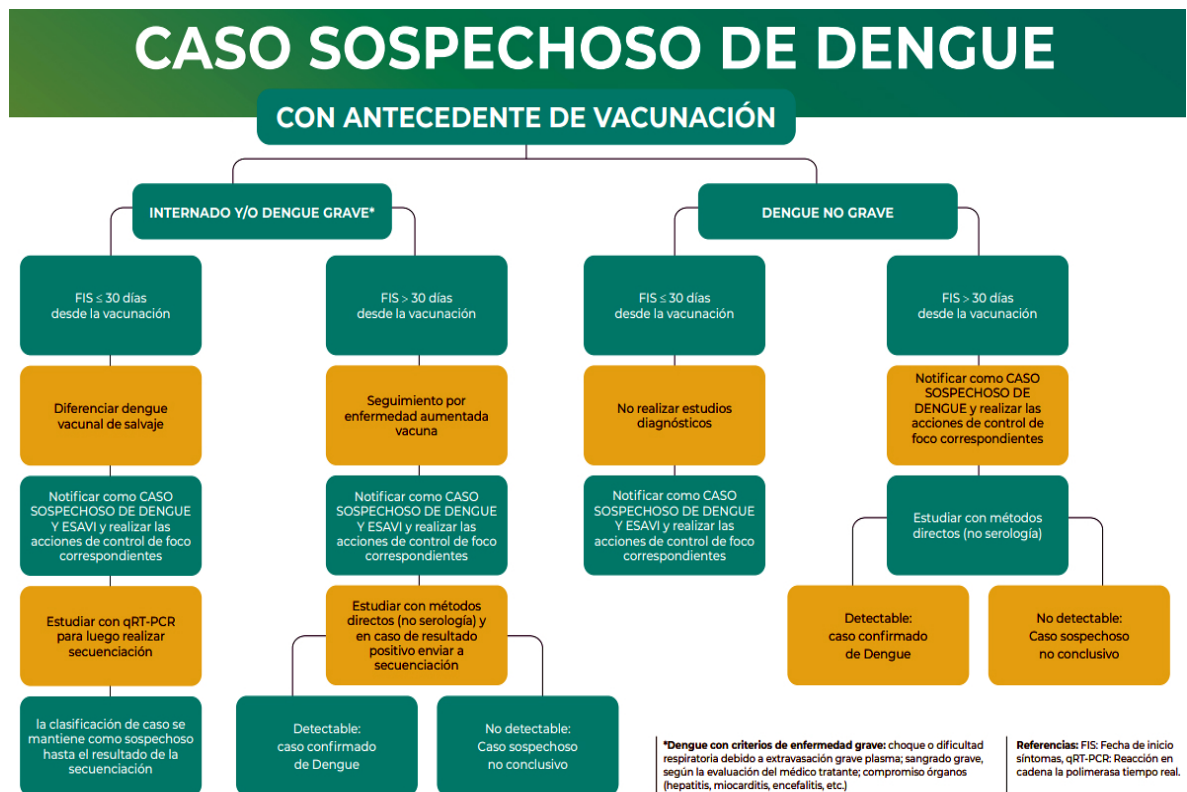
En los casos con sintomatología compatible de dengue, pero que cuentan con antecedentes de vacunación dentro de los 30 días inclusive de la última dosis de vacuna, no deben realizarse estudios de diagnóstico etiológico, a excepción de los casos graves o fatales. En caso de fecha de inicio de los síntomas (FIS) más allá de los 30 días de la última dosis de vacuna, se puede realizar diagnóstico etiológico solo a través de métodos directos dentro de los 6 días de la fecha de inicio de síntomas (FIS <6 días) y, preferentemente, por métodos moleculares. Los métodos indirectos basados en serología para la detección de anticuerpos IgM e IgG con resultados positivos no permiten diferenciar infección por virus dengue o respuesta inmune vacunal en este contexto.

Los test rápidos no se recomiendan como herramienta para la vigilancia epidemiológica en zonas sin circulación viral, ya que podrían aparecer falsos negativos.

En casos internados, se recomienda utilizar métodos de qRT-PCR, ELISA NS1 o ELISA IgM/neutralización cada vez que sea posible. En aquellas situaciones en las cuales la disponibilidad del diagnóstico etiológico de dengue resulte de importancia para el abordaje del paciente y no sea factible el abordaje por los métodos recomendados, podrá determinarse el uso de tests rápidos teniendo en cuenta las consideraciones previas.

Todos los casos atípicos, graves y/o fatales deberán ser estudiados con métodos confirmatorios.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y notificación. Año 2024



Fuente: Dengue-Algoritmo de diagnóstico y notificación - ESAVI. Dirección de Epidemiología, Dirección de Inmunoprevenibles (DICEI) e Instituto Nacional de Enfermedades humanas (INEVH) "Dr Julio I. Maiztegui". Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Año 2024. algoritmos-dengue-esavi-11-2024.pdf

VACUNAS CONTRA EL DENGUE

Las vacunas contra el dengue presentan varios desafíos:

1. Existencia de cuatro tipos de DENV (1-4).
2. Sin correlato inmunológico de protección.
3. Los modelos animales no son homologables al dengue humano.
4. Los ensayos inmunológicos no pueden definir con precisión las respuestas inmunitarias específicas del tipo de DENV (homotípicas).

Vacuna TAK-003 (Qdenga®, laboratorio Takeda)

Se trata de una vacuna a virus vivos (atenuados), producidos en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante, en la que los genes de las proteínas de superficie específicas de los serotipos 1, 3 y 4 son insertados en la estructura genómica del dengue tipo 2, confiriendo de esta manera, inmunidad contra los 4 serotipos de dengue (tetravalente).

Presentación

Vacuna de 2 componentes que consiste en un vial que contiene la vacuna liofilizada y una jeringa prellenada que contiene el diluyente. Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con el diluyente, se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.

Manipulación y almacenamiento

Una vez reconstituida debe administrarse inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad de la vacuna durante 2 horas a temperatura ambiente (de hasta 32,5 °C) desde el momento de la reconstitución del vial. Transcurrido ese período, la vacuna debe desecharse.

Indicaciones

Está indicada para la prevención de la enfermedad del dengue en personas a partir de los 4 años de edad, y debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis. No se ha establecido hasta el momento la necesidad de una dosis de refuerzo.

Aprobaciones

En abril de 2023, la vacuna QDENGAR® del laboratorio Takeda fue aprobada en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para personas a partir de los 4 años de edad, con un esquema de dos dosis separadas de tres meses. Durante el año 2024, dado el contexto epidemiológico de alta circulación del virus dengue en Argentina, diferentes gobiernos provinciales implementaron estrategias de vacunación pública contra el dengue.

Esta vacuna fue aprobada en agosto de 2022 en Indonesia, seguida por la Unión Europea en diciembre de 2022, el Reino Unido en enero de 2023 y luego por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil.

Eficacia clínica

La eficacia de la vacuna se evaluó en el estudio DEN-301, estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en 8 países endémicos para dengue: 5 países de América Latina (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá) y 3 países de Asia (Sri Lanka, Tailandia, Filipinas).

Un total de 20099 niños de entre 4 y 16 años de edad fueron aleatorizados (proporción 2:1) para recibir vacuna o placebo, independientemente de la infección previa por dengue.

Se reportó una eficacia acumulada a los 3 años de seguimiento, para evitar el dengue virológicamente confirmado, del 62,0 % (IC95%: 56,6-66,7) en los seropositivos y del 54,3 % (IC95%: 41,9-64,1) en los seronegativos. La eficacia para evitar hospitalización por dengue fue del 86,0 % (IC95%: 78,4-91,0) en los seropositivos y del 77,1 % (IC95%: 58,6-87,3) en los seronegativos. Esto evidencia, al igual que ocurre con otras vacunas para dengue, que la mayor respuesta se da en las personas que padecieron previamente la infección.

También en esta etapa de seguimiento existieron variaciones en la eficacia entre los diferentes serotipos de dengue. Entre la población seronegativa, la eficacia por serotipo fue para DENV-1 del 43,5 % (IC95%: 21,5-59,3) y para DENV-2 del 91,9 % (IC95%: 83,6-96). No se observó eficacia frente a DENV-3: -23,4 % (IC95%: -125,3-32,4) y no pudo analizarse la eficacia para DENV-4 debido a que solo se informaron 10 casos de DENV-4 en los seronegativos iniciales.

También se observaron variaciones en la eficacia de la vacuna para prevenir la hospitalización por dengue entre los grupos etarios del estudio y no pudo estimarse en los niños seronegativos de 11, 13, 14, 15 y 16 años, por no registrarse casos de hospitalización ni en el grupo vacunado ni en el grupo placebo.

Los autores concluyeron que, aunque se observó una disminución de la eficacia en un grado variable para evitar adquirir la infección por dengue, para los serotipos DENV-1 y DENV-2 en las personas seronegativas no se hallaron cambios en cuanto a la prevención de hospitalización por dengue ni hubo ningún caso de dengue grave en el grupo TAK-003 causado por DENV-1 y DENV-2. Esto podría indicar que la disminución de la eficacia puede no estar asociada con el aumento de la enfermedad. Durante el estudio se informaron 6 casos de dengue grave causados por DENV-3 (5 de ellos en el grupo vacunado con TAK-003); los autores plantean que podría deberse a una distribución por azar y que probablemente los casos de DENV-3 en los seronegativos representen más una falta de eficacia que un mayor riesgo de seguridad; sin embargo, estos hallazgos requieren mayor estudio. La evaluación de la eficacia de la vacuna contra el DENV-4 en los seronegativos estuvo limitada por el pequeño número de casos.

Estudios Puente: La eficacia clínica en sujetos de 17 a 60 años de edad se infirió extrapolando los datos de inmunogenicidad en el grupo de 4 a 16 años, mediante los llamados “estudios puente” o “*immunobridging*”. Esta metodología se puede utilizar para extrapolar las estimaciones de la eficacia de una vacuna a poblaciones no evaluadas en estudios clínicos, y se ha utilizado con éxito en el desarrollo de muchas vacunas. Los autores unen los datos de inmunogenicidad de un estudio de eficacia de fase 3 de la vacuna tetravalente (TAK-003), realizada en niños y adolescentes residentes en áreas endémicas, con un estudio de inmunogenicidad en adultos en áreas no endémicas. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron comparables en ambos estudios luego de recibir un programa de TAK-003 de dos dosis (meses 0 y 3). Estos datos respaldarían el potencial de eficacia clínica de TAK-003 en adultos.

Coadministración

Existe evidencia que respalda la coadministración de la vacuna QDENGGA® junto con las vacunas contra la hepatitis A y la fiebre amarilla. Además, la vacuna contra el dengue podría administrarse simultáneamente con vacunas inactivadas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación. En el caso de la vacuna contra la fiebre amarilla, esta deberá administrarse el mismo día o esperar un intervalo de al menos 30 días, dado que es una vacuna atenuada. Para el resto de las vacunas atenuadas, con excepción de la fiebre amarilla, se recomienda esperar un mes antes de la aplicación, hasta que se disponga de más datos sobre su coadministración.

Efectos adversos y seguridad

En los estudios clínicos, las reacciones notificadas con mayor frecuencia en personas de 4 a 60 años de edad fueron dolor en el sitio de aplicación (50 %), cefalea (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27 %), malestar general (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11 %). No se identificaron riesgos de seguridad importantes durante el desarrollo clínico de TAK-003. Las reacciones adversas generalmente fueron de leves a moderadas, ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, tuvieron una duración entre 1 y 3 días, y fueron menos frecuentes después de la segunda dosis de la vacuna.

Seguridad

Informe de seguridad de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (CoNaln) y la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) del Ministerio de Salud de la Nación

Durante el año 2024, debido al contexto epidemiológico de alta circulación del virus dengue, y en el marco de las recomendaciones de la CoNaln, diferentes Gobiernos provinciales implementaron estrategias de vacunación pública contra el dengue. A su vez, diferentes financiadores (medicina prepagas y entidades de la seguridad social) han incorporado mecanismos para la cobertura de esta prestación a sus afiliados.

Hasta el 31 de julio de 2024 se registran en el NoMiVaC (Registro Federal de Vacunación Nominalizado) 208551 dosis aplicadas (d.a.) de vacuna Qdenga®. De estas, el 67 % corresponde al sistema privado y el 27 % al sistema público.

En la vigilancia de seguridad de la vacuna realizada en nuestro país, desde el 1 de enero hasta el 31 de julio de 2024, se han notificado al Sistema Integrado de Información Sanitaria de Argentina (SIISA) un total de 273 eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) con vacuna Qdenga® (tasa 130,9/100000 d.a.), 41 de estos eventos se produjeron con la 2.ª dosis.

Del total de ESAVI notificados, 21 fueron graves (tasa 10,1/100000 d.a.). De estos eventos, 9 han sido evaluados en la CoNaSeVa y se clasificaron según algún algoritmo de OPS/OMS

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/08/1er_informe_dengue_2024sd_esavi.pdf

Se han observado eventos posteriores a la vacunación, cuyos síntomas se asemejan a la enfermedad por el virus dengue salvaje. La mayoría de estos ocurrieron entre los días 7 y 10 (ventana 3 a 17 días) posteriores a la vacunación, con una tasa de 53,7/100000 d.a., y se concentraron principalmente en los meses de marzo y abril, en zonas con alta circulación de dengue. En estos casos, la prueba confirmatoria y la secuenciación no ha podido realizarse lo que implica que no pudo descartarse infección por DENV salvaje. Solo uno de estos eventos fue categorizado como grave, ya que requirió internación, con evolución posterior favorable.

A partir de estos eventos, se ha definido a la “enfermedad tipo dengue” como la combinación de dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, cefalea, mialgias, malestar general y/o astenia, dolor retroocular, artralgias, náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, trombocitopenia, leucopenia o exantema. El 31 % de las notificaciones fueron con fiebre y exantema concomitante.

Al momento de la realización del informe de CoNaSeVa (septiembre 2024), la vacuna presenta un adecuado perfil de seguridad. Ante la señal de seguridad detectada para anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad durante la vigilancia, el Ministerio de Salud recomienda lo siguiente:

- Evaluación de antecedentes de alergia: se debe realizar anamnesis con el fin de identificar antecedente de alergia grave, especialmente a componentes de la vacuna o dosis previas.
- Observación posvacunación: se recomienda que las personas vacunadas sean observadas por un período posterior a la vacunación:
 - a) Con antecedentes de reacciones alérgicas graves: 30 minutos.
 - b) Sin antecedentes de reacciones alérgicas graves: 15 minutos.
- Vacunación en sitio que disponga de personal entrenado, elementos para el manejo de anafilaxia y transporte para derivación del paciente en caso de requerirlo.
- En caso de antecedente de alergia grave o anafilaxia a algún componente de la vacuna o a una dosis previa, se encuentra contraindicada la vacunación. En caso de reacciones leves o moderadas, deberá realizarse una consulta al médico alergista de referencia y, en caso de indicar la vacunación, deberá ser en ambiente controlado.

Por otra parte, durante la implementación de la estrategia de vacunación en Brasil, se identificó una señal de seguridad para reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia que, a pesar de ser un evento raro, ha ocurrido en una cantidad de casos superior a la observada con otras vacunas. En nuestro país, hasta el 31 de julio de 2024, se han notificado 17 reacciones alérgicas con vacuna QDENGAR[®] (tasa 8,15/100000 d.a.) y 3 eventos de anafilaxia (tasa 1,44/100000 dosis aplicadas). Los tres eventos de anafilaxia y una de las reacciones alérgicas fueron eventos graves que requirieron hospitalización y presentaron evolución favorable después de instaurado el tratamiento. De los casos de reacciones alérgicas, 9 eventos (45 %) ocurrieron en menores de 18 años y 7 (35 %) presentaban antecedente de alergia.

Si bien no se han reportado eventos de enfermedad aumentada por la vacunación en los ensayos clínicos de la vacuna QDENGAR[®], es importante que todos los eventos de dengue grave independientemente del tiempo transcurrido desde la vacunación sean notificados como ESAVI para poder detectar señales de alerta para este evento.

Todos los ESAVI se deben notificar al SIISA; la notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud y debe realizarse dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI graves, y dentro de la primera semana en el resto de los eventos no graves.

- Página web para notificar ESAVI: <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/>
- Instructivo de notificación de ESAVI en línea:
<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/seguridad>

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o hipersensibilidad a una dosis previa de la vacuna.
- Inmunocompromiso congénito o inmunodeficiencia adquirida, incluido el uso de inmunosupresores, tratamientos biológicos, quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (más de 20 mg/día o de 2 mg/kg/día de prednisona o equivalentes durante más de 14 días) dentro de las 4 semanas previas a vacunación.
- Infección por VIH sintomática o asintomática con evidencia de compromiso de la respuesta inmune.
- Embarazo.
- Lactancia.

Precauciones

- No existen datos sobre el uso de QDENGAR[®] en personas mayores de 60 años de edad.

- Los datos sobre el uso de QDENGA® en personas con enfermedades crónicas son escasos; se sugiere evaluar cada caso según riesgo-beneficio.
- Las personas en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes tras la vacunación.
- Enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre: postergar la vacunación.
- La vacuna se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastorno hemorrágico, ya que se puede producir una hemorragia tras la administración.
- En caso de antecedente de reacciones alérgicas leves o moderadas, especialmente a vacunas o medicamentos, deberá realizarse en ambiente controlado.
- Reciente administración de gammaglobulina, sangre y hemoderivados que contienen anticuerpos: se recomienda postergar la vacunación de 3 a 11 meses, dependiendo de la dosis y el producto recibido.

Vacunación luego de la infección por dengue

- La infección por dengue confiere una inmunidad homóloga a largo plazo para el serotipo infectante y confiere una inmunidad heteróloga (es decir, para los otros 3 serotipos) temporal que puede variar entre 6 meses hasta 2 años. Se recomienda esperar 6 meses luego de la infección para iniciar la vacunación.
- En caso de haberse aplicado una dosis y padecer dengue posteriormente, se recomienda esperar 3 meses desde el inicio de la enfermedad para completar el esquema.

Requisito de ensayos muy grandes para demostrar el beneficio en diversas poblaciones, según los serotipos de dengue y criterios de valoración clínicos

Actualmente, diversas vacunas se encuentran en desarrollo: una vacuna tetravalente quimérica del laboratorio Sanofi Pasteur (virus vivos atenuados-quimera 17D de la fiebre amarilla + virus dengue), una vacuna tetravalente quimérica del laboratorio Takeda (virus vivos atenuados quimera de DEN-2 + DEN-1, 3 y 4), vacuna del Instituto Butantan e Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (DENV atenuados mutaciones + DEN/DEN quimera), y otras vacunas en distintas fases de investigación.

Al año 2023, dos vacunas han completado las fases de investigación clínica necesarias para la comercialización. La vacuna de Sanofi Pasteur CYD-TCV y la vacuna del laboratorio Takeda TAK 003.

Vacuna TV 003 (Instituto Butantan de Brasil)

Es una vacuna de virus vivos, genéticamente atenuados, recombinante, tetravalente, contra el dengue 1, 2, 3 y 4, de aplicación subcutánea. Los virus atenuados se cultivan en células Vero de mono verde africano, luego se purifican y liofilizan.

El Instituto Butantan de Brasil, el NIH (Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos) y Merck (MSD) informaron, hasta junio del 2023, los primeros resultados de un ensayo de fase III en Brasil con 16935 participantes y 2 años de seguimiento.

Fase I

- Se realizó en el NIH (Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos).
- Se evaluó una sola dosis del componente vacunal que indujo una respuesta de anticuerpos neutralizantes en el 75-90 % de los vacunados. No hubo diferencias significativas entre los vacunados y los que recibieron placebo.
- Una mejor respuesta se correlacionó con la aparición de erupción y la raza blanca ($p < 0,0001$).

Fase II

- Los voluntarios habían recibido dos dosis de vacuna, con una seroconversión del 100 % después de la primera dosis en personas que ya tenían dengue y del 92,6 % en personas que nunca se habían infectado.
- El 80 % de los voluntarios produjeron anticuerpos contra los cuatro serotipos. Sin embargo, la inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue no se traduce necesariamente en eficacia clínica.

Fase III

- El estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo evalúa la eficacia y la seguridad de la vacuna, en varios lugares de Brasil, en áreas donde hay transmisión del dengue.
- En esta investigación se utiliza una dosis única subcutánea de la vacuna tetravalente contra el dengue o placebo en una proporción de 2:1.

- Todos los participantes serán seguidos durante 5 años para verificar la incidencia del dengue, independientemente de la gravedad.

Criterio de inclusión: personas de 2 a 59 años, inmunes y no inmunes al dengue. Recibieron una dosis única de vacuna y fueron seguidas para todas las formas clínicas y gravedad del dengue, causadas por cualquier subtipo de DENV.

Criterio de exclusión: embarazo o lactancia, evidencia de enfermedad neurológica, cardíaca, pulmonar, hepática o renal; compromiso del sistema inmunitario; enfermedad conductual, cognitiva o psiquiátrica; uso abusivo de alcohol o drogas; antecedentes de reacciones alérgicas graves a los componentes de la vacuna; asplenia; uso de producto en investigación 28 días antes o después de recibir la vacunación; uso de inmunosupresores; recepción de hemoderivados o inmunoglobulina; fiebre, haber recibido la vacuna de virus vivo dentro de los 28 días o la vacuna de virus muerto en los últimos 14 días antes de la vacunación.

Medición de eficacia: se evaluó la incidencia de casos de dengue confirmados virológicamente, con respecto a la exposición previa a los virus del dengue: 28 días después de la vacunación y hasta 5 años después. Resultados de eficacia preliminares: el 79,6 % de eficacia global, el 89,2 % de eficacia en personas con dengue previo, el 74 % de eficacia en quienes nunca han tenido dengue. No se notificaron casos graves o casos con signos clínicos de alarma.

Eficacia por serotipo: mayor eficacia contra DENV-1 en inmunes al dengue (96,8 %) frente a no inmunes (85,5 %) y DENV-2 (inmune 83,6 %, no inmune 57,9 %). Los datos de eficacia solo están disponibles para-DEN-1 y DEN-2 debido a la baja circulación de tipos DENV-3 y DENV-4. El ensayo continuará hasta 2024 para intentar evaluar la eficacia contra DENV-3 y DENV-4.

Seguridad: para el análisis de seguridad, los participantes se dividieron en tres grupos de edad: de 18 a 59 años, de 7 a 17 años y de 2 a 6 años. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los tres grupos de edad (2-6, 7-17 y 18-59 años) y entre participantes previamente expuestos o no al dengue. Se observó un aumento de las reacciones locales como eritema o fiebre. A los 21 días de la vacunación, tres (menos del 0,1 %) tuvieron eventos adversos graves relacionados con la inmunización.

ESTRATEGIA NACIONAL DE VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE

En noviembre de 2023, la CoNaln (Comisión Nacional de Inmunizaciones) recomendó la implementación de la vacunación tetravalente contra el dengue, a través de una estrategia focalizada a nivel departamental considerando escenarios de alta transmisibilidad de la enfermedad como una intervención más. Para determinar qué departamento podía beneficiarse mayormente del insumo, avaló el uso de indicadores tales como la incidencia acumulada, densidad poblacional, determinantes sociales de la salud, acceso a una atención de calidad y otros que se relacionaran a la incorporación de este insumo a la estrategia más general de control de arbovirosis.

Con el objetivo de disminuir la morbimortalidad por dengue en Argentina, siguiendo las recomendaciones de la CoNaln, el Ministerio de Salud de la Nación ha definido en mayo de 2024 avanzar en una política integral para el abordaje del dengue para fortalecer las acciones de prevención durante todo el año y frente a la próxima temporada, incluida una estrategia de vacunación focalizada en zonas de alta circulación histórica, en diálogo con las provincias y a partir de la transferencia de recursos por cumplimiento de metas.

La estrategia focalizada de vacunación tuvo como población objetivo las personas de 15 a 39 años que residen en departamentos priorizados según carga histórica de enfermedad, densidad poblacional y otros indicadores sociosanitarios.

CONCLUSIONES

- El dengue en la Argentina es una prioridad de salud pública y son destacables los progresos en eficacia y seguridad de las nuevas vacunas.
- Contamos con una vacuna contra el dengue segura y eficaz; es importante remarcar que la vacunación no es ni debe ser la única estrategia de prevención. Es fundamental la participación de la comunidad en relación con el control y eliminación de criaderos de mosquitos transmisores del virus del dengue (*Aedes aegypti*), el evitar picaduras de mosquitos y el empleo de métodos de aislamiento vectorial (repelentes, espirales, mosquiteros, etc.).
- Son un gran desafío la promoción de políticas ambientales para control del dengue, la gestión integrada del control vectorial, el cuidado del paciente, el establecimiento de una red de laboratorios virológicos y la comunicación social para los cambios de conducta.

BIBLIOGRAFÍA

- Algoritmos para el manejo clínico de casos de dengue. Departamento de prevención, control y eliminación de enfermedades transmisibles. OPS OMS. 2024 (Consultado:20 de abril 2025). Disponible en: file:///C:/Users/USUARIO/Documents/BIBLIOGRAFIA/DENGUE/2024-cde-algoritmos-manejo-clinico-dengue-es_0.pdf

- Bengolea, A, Scigliano, C., Ramos-Rojas, J. et al. Efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente tak-003 contra el dengue: una revisión sistemática. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2024; 84: 00-00.
- Biswal S, Borja-Tabora C, Martínez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1423-33.
- Charissa Borja-Tabora, LakKumar Fernando, Eduardo Lopez Medina, et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children and Adolescents: An Analysis by Age Group. *Clinical Infectious Diseases* 2025;80(1):199–206.
- Dayan GH, Langevin E, et al. Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. *Vaccine* 2020; 38 (19):35316.
- Dengue page WHO. Abril 2024 Dengue y dengue grave. OMS 23 de Abril de 2024 (Consultado: 20 de mayo de 2025) Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated) Takeda - opinion on medicine for use outside EU. EMA (European Medicine Agency) (Consultado: 20 de mayo de 2025). <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-takeda>
- Flasche S, Smith PG. Sensitivity and negative predictive value for a rapid dengue test. *Lancet Infect Dis* 2019;19(5):465-6.
- Fongwen N, Wilder-Smith A, Gubler DJ, et al. Target product profile for a dengue pre-vaccination screening test. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(7): e0009557.
- Giovacchini C, Buyayinski M, Oks I y cols. Boletín Epidemiológico Nacional N.º650. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud Argentina. Año 2023. (Consultado: 4 de mayo de 2023) Disponible: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-650-se-16>.
- Henein S, Swanstrom J, Byers AM, et al. Dissecting antibodies induced by a chimeric yellow fever-dengue, live-attenuated, tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in naive and dengue-exposed individuals. *J Infect Dis* 2017;215(3):351-8.
- Informe de seguridad de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (CoNaIn) y la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) del Ministerio de Salud de la Nación, Septiembre 2024. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/08/1er_informe_dengue_2024sd_esavi.pdf
- Inge LeFevre, Lulu Bravo, Nicolas Folschweiller, Eduardo Lopez Medina, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines* 2023 May 25;8(1):75.
- Kallas A, Precioso R, Palacios R, Thomé B, Braga PE, Vanni T, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomized placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(7):839-50.
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE. Septiembre 2024. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/09-2024-It-vacuna-tetravalente-de-dengue.pdf>
- Ministerio Salud Argentina. Comunicado de prensa. Abril 2023. (Consultado: 4 de mayo de 2023). Disponible: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contr-el-dengue>
- Ministerio de Salud de la Nación. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento del dengue. Adaptación de la guía de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). 2024. (Consultado 20 de abril de 2025). Disponible: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/09/gpc_dengue_vc_1012025.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación. Estrategia de seguimiento domiciliario para personas con dengue sin signos de alarma. Enero 2025 (consultado 20 de abril de 2025). Disponible: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/09/protocolo_seguimiento_dengue.pdf
- Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India* 2015;71 (1):67-70. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011. Epub 2014 Nov 24. Disponible: <https://www.medicigraphic.com/pdfs/sinaloa/uas-2019/uas193f.pdf>.
- Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el Diagnóstico Clínico y el Tratamiento del Dengue, el Chikungunya y el Zika. 2022. (Consultado: 20 de mayo de 2025). Disponible: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55125>
- Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70 (No. RR-6):1-16.
- Precioso R, Palacios R, Thomé B, Mondini G, Braga PE, Kalil J. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 2015; 33 (50):7121-5.
- Qdenga, INN-Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated) Summary of Product Characteristics, en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
- RiveraL, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022;75(1): 107-17.
- Silveira D, Magnani M, Costa PR, et al. Plasmablast Expansion Following the Tetravalent, Live-Attenuated Dengue Vaccine Butantan-DV in DENV-Naïve and DENV-Exposed Individuals in a Brazilian Cohort. *Front Immunol* 2022; 13:908398.
- Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018;379(4):327-40.
- Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *npj Vaccines* (2023) 8:55; <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00658-2>.

- VIGILANCIA DE DENGUE Y OTROS ARBOVIRUS en Boletín epidemiológico Nacional num 717 SE 32, 2024. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_717_se_32_1982024-vf.pdf
- Wilder-Smith A, Smith PG, Luo R, et al. Pre-vaccination screening strategies for the use of the CYD-TDV dengue vaccine: a meeting report. *Vaccine* 2019;37(36):5137-46.

Capítulo 12.

VACUNACIÓN MATERNA

Coordinadora: *Ángela Gentile*

Colaboradoras: *María Florencia Lucion, Miriam Bruno*

INTRODUCCIÓN

Las vacunas administradas a las mujeres durante el embarazo pueden brindar protección a la madre, al recién nacido o a ambos contra enfermedades infecciosas potencialmente graves, tales como coqueluche, virus sincicial respiratorio e influenza (gripe).

Se estima que el 40 % de las defunciones infantiles en el mundo ocurren en el período neonatal, y muchas de estas muertes se deben a infecciones que podrían prevenirse mediante vacunas maternas existentes o futuras. A pesar de la disponibilidad de suficientes datos de seguridad para respaldar el uso de vacunas durante el embarazo, la inmunización materna sigue siendo un método de prevención de enfermedades que continúa subutilizado, debido a las inquietudes sobre la seguridad de las vacunas que genera tanto en las mujeres embarazadas como en sus familiares y en algunos profesionales de la salud, lo que a veces lleva a la decisión de no vacunar y, por ende, a perder oportunidades de proteger a la madre, al feto y al recién nacido de enfermedades graves. Tales preocupaciones se han reflejado en la baja aceptación de la vacuna COVID-19 entre las mujeres embarazadas que se observa en muchas partes del mundo.

La inmunización materna tiene el potencial de mejorar la salud de las madres y los bebés pequeños, y, por lo tanto, otras enfermedades de relevancia durante este período son ahora objetivo de investigación activa y desarrollo de vacunas, incluidas las producidas por el estreptococo del grupo B y el virus sincicial respiratorio. De igual forma, se pueden administrar varias vacunas durante el embarazo en circunstancias especiales, cuando surja de la salud materna, ante viajes u otras situaciones especiales. En este documento, se revisan las recomendaciones actuales para la vacunación de las mujeres durante el embarazo.

IMPORTANCIA DE LA INMUNIZACIÓN MATERNA

La inmunización materna aumenta la concentración de anticuerpos maternos que pueden transferirse a través de la placenta para **proteger directamente** a los bebés, que son demasiado pequeños para ser inmunizados. Además, mediante la inmunización materna, puede lograrse la **protección indirecta** de los bebés a través de la prevención de la infección materna y por el pasaje de anticuerpos por la leche materna.

La inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia de inmunoglobulina G (IgG) materna, ya que las restantes inmunoglobulinas no atraviesan la barrera placentaria. Las IgG atraviesan esta barrera por un mecanismo

activo de pinocitosis, alcanzando así la circulación fetal. Varios factores influyen en la transferencia de IgG durante la gestación: la concentración y el subtipo de IgG, la integridad placentaria y el momento de la vacunación. Se estima que el transporte activo de anticuerpos se inicia a las 13 semanas y es máximo entre las 27-30 semanas de gestación.

En este punto, recientes evaluaciones de inmunogenicidad han indicado que la vacunación en el segundo trimestre o el tercer trimestre temprano proporciona altos títulos de anticuerpos anti-*pertussis* en los recién nacidos. Eberhardt y cols. sugieren que la vacunación durante el segundo trimestre genera una transferencia de anticuerpos mayor que si se realiza en el tercer trimestre. Los anticuerpos del subtipo IgG1, en respuesta a antígenos proteicos, se transfieren de modo más eficaz que los IgG2, inducidos por antígenos polisacáridos.

Los niveles de IgG son menores en los recién nacidos pretérmino o con bajo peso.

En general, las vacunas inactivadas se consideran seguras para las mujeres embarazadas y sus fetos, mientras que las vacunas replicativas se evitan debido al riesgo potencial teórico para el feto. Sin embargo, los riesgos y beneficios de la vacunación se deben sopesar cuidadosamente, siempre priorizando la protección de la madre y su bebé.

SITUACIÓN MUNDIAL Y REGIONAL

La Región de las Américas ocupa una posición de liderazgo en materia de inmunización materna y neonatal, como lo muestra la eliminación del síndrome de rubéola congénita en el año 2015 y los avances logrados para la eliminación del tétanos neonatal. La inmunización materna y neonatal es un componente central del nuevo modelo en la Región de las Américas, que transitó de la inmunización infantil a la de toda la familia. Actualmente, en 31 países de la región se prioriza a las embarazadas para recibir vacunación antigripal y en 21 países –más de 90 % de la cohorte de nacimientos– se incluye la vacunación de los recién nacidos contra la hepatitis B a nivel nacional. En relación con la vacunación contra coqueluche, más de 50 países (principalmente en las Américas y Europa) tienen recomendaciones nacionales o de sociedades científicas para utilizar la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa: difteria, tétanos, tos ferina) en el embarazo.

Si bien la implementación y los esquemas de vacunación muestran algunas diferencias, en la mayoría de los países las recomendaciones se están implementando y el momento de la indicación abarca un rango que va desde las 20 semanas de gestación (segundo trimestre) hasta las 27-36 semanas (tercer trimestre) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Implementación y esquemas de vacunación *pertussis* en el embarazo en América Latina y el Caribe

País	Recomendación	Implementación	Momento del embarazo
Costa Rica	X	X	En cada embarazo después del segundo o tercer trimestre.
Venezuela	X		En cada embarazo después de las 20 semanas como refuerzo o inmunización primaria.
Argentina	X	X	En cada embarazo después de las 20 semanas.
Colombia	X	X	En cada embarazo después de las 26 semanas, y en casos especiales (p. ej., amenaza de parto prematuro), a partir del segundo trimestre.
México	X	X	En cada embarazo a partir de las 20 semanas, idealmente entre las semanas 27 y 36.
Brasil	X	X	En cada embarazo a partir de la semana 20.
Perú	X	X	Tercer trimestre (entre 27 y 36 semanas).

Fuente: Global *Pertussis* Initiative meeting. Marzo de 2023.

SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

La decisión de vacunar a las mujeres durante el embarazo presenta varias dificultades, ya que este suele considerarse un criterio de exclusión en los ensayos clínicos. En 2016, el Grupo Técnico Asesor de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) concluyó que:

1. El embarazo no debe impedir a las mujeres recibir una vacuna.
2. Cada mujer debe tener actualizado su calendario en el período preconcepcional.

3. La revisión de los datos correspondientes a vacunas inactivadas, vacunas acelulares y toxoides no reveló ningún problema de seguridad.
4. No se ha comunicado hasta la fecha ningún riesgo teratogénico asociado a la inmunización con vacunas atenuadas. En el informe del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)* y la Organización Mundial de la Salud (OMS), se evaluó cuáles son las vacunas recomendadas en embarazadas (*Tabla 2*) y se señaló que la contraindicación de la vacuna triple viral durante embarazo se mantiene en forma puramente cautelar.
5. La hospitalización de la madre durante el puerperio debe usarse como una oportunidad para la vacunación.

Tabla 2. Vacunas evaluadas por GACVS de la OMS para su uso durante el embarazo

VACUNAS INACTIVADAS	RECOMENDACIÓN DE LA OMS SOBRE VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO
<p>Vacunas contra la influenza (gripe)</p> <p>Embarazadas y niños desproporcionadamente afectados por resultados graves de la influenza.</p> <p>Eficacia demostrada de la vacuna, con protección añadida por transferencia de anticuerpos maternos al lactante.</p> <p>Perfil excelente y sólido de seguridad de las vacunas durante muchos decenios.</p>	<p>SÍ</p> <p><i>Fuente:</i> Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la influenza. Wkly Epidemiol Rec 2012;47:461-76</p>
<p>Vacunas de toxoide tetánico</p> <p>Uso generalizado de las vacunas con toxoide tetánico (TT) sin ningún indicio de daño para las embarazadas o el feto.</p>	<p>SÍ</p> <p><i>Fuente:</i> Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra el tétanos. Wkly Epidemiol Rec 2006;81:197-208</p>
<p>Vacuna dTpa (toxoides diftérico y tetánico con vacuna contra la tos ferina acelular)</p> <p>Vacunación de las embarazadas con dTpa sin problemas de seguridad para la madre, el feto o el recién nacido. Cada vez más datos de seguridad apuntan a la vacunación de embarazadas en el tercer trimestre como una estrategia útil para prevenir la tos ferina en los lactantes demasiado pequeños para vacunarse.</p>	<p>SÍ</p> <p><i>Fuente:</i> Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la coqueluche. Wkly Epidemiol Rec 2010;85:385-400.</p>
<p>Vacunas antimeningocócicas</p> <p>Mayormente datos de vigilancia pasiva para la vacuna conjugada y datos obtenidos en estudios de pequeño tamaño para las vacunas polisacarídicas bivalente y tetravalente. Los datos parecen indicar que la vacunación en las embarazadas es segura y no se asocia a mayor riesgo de desenlaces adversos del embarazo.</p> <p>Dado lo limitado de los datos, está justificada más vigilancia activa.</p>	<p>Vacuna de polisacáridos: NO</p> <p>Vacuna conjugada: solo como parte de campañas masivas.</p> <p><i>Fuente:</i> Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la influenza. Wkly Epidemiol Rec 2012;47:461-76</p>
VACUNAS ATENUADAS	RECOMENDACIÓN DE LA OMS SOBRE VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO
<p>Vacunas antiamarílicas (fiebre amarilla)</p> <p>Documentadas en cientos de mujeres, el riesgo de desenlace adverso del embarazo o el parto parece ser similar al de la población general.</p>	<p>Solo en caso de epidemia o viaje a zonas endémicas</p>
<p>Vacunas antirubeólicas monovalentes y combinadas</p> <p>Generalmente contraindicadas, pues contienen virus vivos atenuados (medida puramente cautelar).</p> <p>La administración involuntaria no se considera indicación para abortar.</p>	<p>NO</p>
<p>Vacunas antipoliomelíticas orales</p> <p>Pequeño riesgo teórico de efectos adversos durante el embarazo.</p> <p>EL SAGE y varios CAPI recomiendan vacunar a las embarazadas con alto riesgo de exposición.</p>	<p>Solo antes de viajar a zonas endémicas con brote en curso</p>

Vacunas antisarampionosas Tasa de aborto posiblemente mayor. Con poca frecuencia, sarampión congénito. En caso de prematuridad: tasa de letalidad posiblemente mayor.	NO
Vacunas antiparotídicas (paperas) Posible aumento de la tasa de aborto en el primer trimestre.	NO

CAPI: Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización. GACVS: Comité Mundial sobre Seguridad de las Vacunas. OMS: Organización Mundial de la Salud. SAGE: Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (OMS).

Fuente: WHO position paper on vaccines and vaccination against yellow fever. Wkly Epidemiol Rec 2013;88(27): 269-84.

VACUNAS INDICADAS DURANTE EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO EN ARGENTINA

Las vacunas indicadas durante la gestación son la triple bacteriana acelular, la antigripal, contra COVID-19, contra la hepatitis B (iniciar o completar esquemas) y desde 2023, según la resolución ministerial 4218/2023, la vacuna contra el virus sincicial respiratorio (VSR) se ha incluido en el Calendario Nacional de Vacunación de forma obligatoria y gratuita.

Si la vacunación durante el embarazo no fue posible, el puerperio es otro período crítico para recibir vacunas antes del egreso de la maternidad, como la antigripal, la doble o triple viral, contra la hepatitis B y contra COVID-19 (Tabla 3).

No se recomienda el uso de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) ni las antineumocócicas conjugadas (VNC13/VCN15/VNC20) durante el embarazo, ya que no hay datos suficientes para aconsejar su uso. En relación con la vacuna polisacárida neumocócica 23 valente (VPN23), el ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) mantiene las mismas indicaciones para gestantes que para el resto de los adultos.

Tabla 3. Indicaciones de vacunación en embarazadas en Argentina

EMBARAZO		PUERPERIO	
Vacuna	Recomendación	Vacuna	Recomendación
Triple bacteriana acelular (dTpa)	A partir de las 20 semanas de gestación, en todos los embarazos, independientemente del estado de vacunación antitetánica previo.	Triple bacteriana acelular (dTpa)	Vacunar si no la recibió durante el embarazo, en el posparto inmediato.
Antigripal	En cualquier trimestre del embarazo.	Antigripal	Vacunar si no la recibió durante el embarazo, antes del egreso de la maternidad y hasta un máximo de 10 días posparto.
COVID-19	En cualquier trimestre del embarazo.	COVID-19	Iniciar o completar esquema.
Hepatitis B	Iniciar o completar esquema.	Hepatitis B	Iniciar o completar esquema.
VSR	Dosis única de la vacuna bivalente RSVpreF entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo, durante la temporada de circulación del VSR.	Doble o triple viral*	Iniciar o completar esquema.
En caso de riesgo: hepatitis A, antimeningocócica, antineumocócica.			

*Doble o triple viral: debe tener por lo menos 2 dosis. Se recomienda esperar un mes para planificar el embarazo después de recibir una vacuna atenuada.

PREVENCIÓN DEL VIRUS DE LA INFLUENZA

La gripe o influenza es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, principalmente por complicaciones respiratorias. El virus de la influenza ocasiona epidemias anuales produciendo 3 a 5 millones de casos

de enfermedad grave y 250000 a 500000 muertes en el mundo. La Organización Mundial de la Salud ha identificado a la mujer embarazada y al recién nacido como una población de alto riesgo de padecer infecciones por el virus de la influenza.

Durante las diferentes pandemias, se pudo observar un aumento en el número de complicaciones y mortalidad en mujeres embarazadas y en niños menores de 6 meses. En la pandemia del año 2009, las mujeres embarazadas tuvieron 6 veces más riesgo de hospitalización, ingreso en cuidados intensivos y muerte que la población general. La mortalidad materna alcanzó el 22 % de los casos y la pérdida del embarazo se estimó cercana al 52 %. Los niños nacidos de madres con gripe tuvieron un incremento de partos pretérmino, bajo peso, ingreso en terapia intensiva y muerte. En Argentina durante la pandemia del año 2009, el grupo de mujeres embarazadas fue uno de los más afectados, junto a los obesos y los enfermos pulmonares crónicos.

Las embarazadas afectadas por el virus de la influenza tienen internaciones significativamente más largas, independientemente del mes de gestación o la presencia de comorbilidades, tienen mayor probabilidad de ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Como posibles mecanismos de este mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y hasta 2 semanas posteriores al parto, se mencionan la adaptación del sistema inmunitario para tolerar un agente extraño como es el feto, y el aumento de la frecuencia cardíaca, volumen cardíaco, consumo de oxígeno y disminución de la capacidad pulmonar que ocurren durante el embarazo. Ambos mecanismos fisiológicos favorecen el desarrollo de una enfermedad pulmonar grave.

Por otra parte, la vacunación contra el virus de la influenza durante el embarazo tendría beneficios adicionales, además de proteger al recién nacido más allá de la etapa posnatal. El virus de la influenza ha sido implicado en ocasionar en el feto malformaciones, prematuridad, bajo peso al nacer y riesgo de esquizofrenia en años posteriores a la infección. Todos estos datos continúan siendo investigados.

Los lactantes menores de 6 meses son un grupo altamente vulnerable a las complicaciones por el virus de la influenza y, al no disponer de una vacuna para esta edad, la única manera de protegerlos es a través de la protección pasiva de los anticuerpos maternos de las mujeres inmunizadas durante el embarazo. Los anticuerpos son transferidos principalmente a través de la placenta (anticuerpos IgG) y menos frecuentemente a través de la lactancia materna (anticuerpos IgA). El incremento de los anticuerpos maternos en el niño de una mujer inmunizada durante el embarazo ha sido demostrado en diversos trabajos en animales y en seres humanos, en los cuales se constató una robusta respuesta protectora durante los primeros 4 meses de vida y no más allá de los 6 meses. La vacunación de la mujer embarazada contribuyó a un menor índice de hospitalización por infecciones respiratorias en niños menores de 6 meses. Otros trabajos muestran que los anticuerpos transferidos a través de la placenta no interfieren con la respuesta inmunitaria de la vacunación en el niño más allá de los 6 meses de vida. La eficacia de la vacuna no varió de acuerdo con la edad gestacional, haciendo fácil la implementación de la vacuna en cualquier momento del embarazo.

A partir de estos datos, el ACIP recomienda la vacunación de la mujer embarazada a partir del año 2003, independientemente del trimestre que esté cursando. En el año 2012, la OMS consideró la vacunación de la mujer embarazada como de alta prioridad basándose en los resultados de diversos trabajos, donde se evidenció que la vacunación contra la gripe podía proteger a la mujer embarazada y al recién nacido en sus primeros seis meses de vida, sin afectar la salud de la embarazada ni del recién nacido.

En la Argentina, la vacuna antigripal fue incorporada al Calendario Nacional en 2011, mediante resolución ministerial 35/2011, destinada a los grupos más vulnerables de presentar complicaciones por esta enfermedad, con el fin de reducir complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas ocasionadas por el virus Influenza en la población.

El beneficio de la inmunización antigripal en el embarazo reduce el riesgo de infección respiratoria aguda relacionada con la gripe un 40 % a un 60 %. Diferentes estudios demostraron una eficacia en la mujer embarazada del 65 % en prevenir consultas en guardia y hospitalizaciones por enfermedad respiratoria aguda, y del 36 % para prevenir enfermedad respiratoria febril. Sumada a esto, la vacunación antigripal también evidenció en los menores de 6 meses una eficacia del 71 % para prevenir infección por influenza y del 64 % de las hospitalizaciones, edad en la cual estos niños todavía no pudieron ser inmunizados.

Población objetivo

- Embarazadas: en cualquier trimestre de la gestación.
- Puérperas hasta el egreso de la maternidad (máximo 10 días) que no hubieran recibido la vacuna durante el embarazo.

La vacunación antigripal está indicada en cada embarazo y en cualquier trimestre de la gestación. No se requiere indicación médica. Se puede vacunar a las mujeres que estén amamantando.

Composición y dosis

Los ingredientes activos de la vacuna son antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas o cultivos celulares e inactivados con formaldehído.

Dada la naturaleza constantemente cambiante de los virus de la gripe, el Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Respuesta a la Gripe (GISRS) –una red de Centros Nacionales de la Gripe y Centros Colaboradores de la OMS en todo el mundo– hace un seguimiento constante de los virus de la influenza circulantes y actualiza la composición de las vacunas antigripales dos veces al año; de aquí surge la composición de las vacunas que se aplican en ambos hemisferios. Las recomendaciones de la OMS para la composición de la vacuna influenza para la temporada 2025 del hemisferio sur son las siguientes:

- Cepas correspondientes a la vacuna trivalente cultivadas en huevo
 - A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - cepa análoga;
 - A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) - cepa análoga;
 - B/Austria/1359417/2021 (Linaje B/Victoria) - cepa análoga.
- Cepas correspondientes a la vacuna trivalente basadas en cultivos celulares
 - A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09 - cepa análoga;
 - A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) - cepa análoga;
 - B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria) - cepa análoga.

En las vacunas tetravalentes o cuadrivalentes, la cepa correspondiente al componente del linaje B/Yamagata:
o B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata) - cepa análoga*.

* La ausencia de detección confirmada de virus del linaje B/Yamagata de origen natural indica un riesgo muy bajo de infección por este virus. Por lo tanto, el comité asesor sobre la composición de la vacuna contra la influenza de la OMS opina que su inclusión en las vacunas tetravalentes ya no está justificada y se deben hacer todos los esfuerzos posibles para excluirlo lo antes posible.

Forma farmacéutica

Suspensión inyectable para administración por vía intramuscular o subcutánea profunda.

Inmunidad conferida por la vacuna

La seroprotección se obtiene generalmente en 2 a 3 semanas, por lo cual la vacuna debe aplicarse en el otoño antes que se inicie la circulación del virus. La duración de la inmunidad después de la vacunación a las cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas con las contenidas en la vacuna varía, usualmente es de 6 a 12 meses. La eficacia conferida por la vacuna de la gripe en la mujer embarazada –según las diferentes publicaciones– es de alrededor del 50 % de protección en relación con la internación por gripe. La inmunidad conferida por un subtipo dado proporciona poca o nula inmunidad contra otros subtipos. La respuesta a la vacuna puede ser menor que la esperada en pacientes sometidos a terapia con agentes inmunosupresores.

Administración simultánea con otras vacunas

No existe contraindicación a la aplicación simultánea o con cualquier intervalo de tiempo, entre esta y otras vacunas, aplicadas en sitios anatómicos diferentes.

Conservación

Se debe mantener entre 2 °C y 8 °C hasta su aplicación. Evitar la congelación.

Vía y sitio de administración

Se aplica por vía intramuscular o subcutánea profunda en la región deltoidea superior.

Precauciones

Evaluar riesgo-beneficio ante hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes y a los residuos (huevo o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina). Vacunar en sitios aptos para el manejo clínico adecuado. En caso de enfermedad aguda grave con fiebre, esperar y citar para vacunar a corto plazo.

Contraindicaciones absolutas

No vacunar en caso de:

- Reacción anafiláctica en una vacunación previa contra la influenza. La vacuna puede contener residuos de sulfato de kanamicina y neomicina, formaldehído, sulfato de bario, bromuro de cetiltrimetilamonio y polisorbato 80.
- Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré ocurrido dentro de las 6 semanas de haber recibido una dosis de vacuna antigripal en el caso de haberse descartado otras causas (el antecedente de haber tenido síndrome de Guillain-Barré por otras causas no es contraindicación para la vacunación con vacuna antigripal).

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, sudoración, mialgias y artralgias, fiebre, malestar, escalofríos, fatiga; reacciones locales: enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis, induración. Estas reacciones habitualmente desaparecen tras uno o dos días, sin necesidad de tratamiento.

Se han comunicado: trombocitopenia, linfadenopatía, reacciones alérgicas (prurito, urticaria), náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea, angioedema. La anafilaxia es muy rara (1-10/1000000 dosis aplicadas) y se presenta en la primera hora posvacunación. Las alteraciones neurológicas descritas fueron neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré, síncope. También se ha informado la ocurrencia de vasculitis, raramente asociada a compromiso renal transitorio y púrpura trombocitopénica idiopática.

Existe una importante cantidad de información relevante que comprueba que la vacuna de la gripe es una vacuna segura aplicada durante el embarazo donde no se ha comprobado mayor riesgo de muertes fetales, abortos espontáneos ni malformaciones congénitas. Esto se ha podido comprobar en diversos estudios, tanto en las vacunas trivalentes como tetravalentes cultivadas en huevos o en cultivos celulares.

A partir del año 2022 cobra vital importancia la aplicación de la vacuna de la gripe, especialmente en los grupos de riesgo, teniendo en cuenta que estos grupos también son de riesgo para el virus SARS-CoV-2. Ambas vacunas pueden administrarse simultáneamente o bien sin un intervalo determinado.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD POR *BORDETELLA PERTUSSIS*

La enfermedad por *Bordetella pertussis*, también llamada tos convulsa, tos ferina o coqueluche, es la causante de 50 millones de casos y 300000 muertes anuales en el mundo. Se estima que las tasas de letalidad en los países en desarrollo pueden alcanzar hasta un 4 % en los menores de un año.

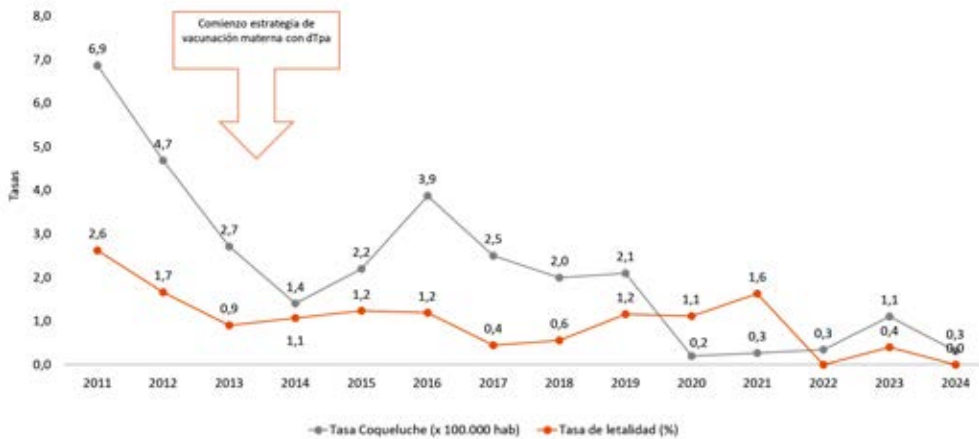
A partir de la introducción de la vacuna contra tos convulsa a células muertas en el calendario oficial en la década de los 60, se produjo un marcado descenso en el número de casos notificados a nivel nacional. Hasta el año 1984, el esquema básico consistió en 3 dosis (aplicadas a los 2, 4 y 6 meses), más un refuerzo a los 18 meses. Pese a este esquema implementado, se registraron brotes en los años 1972, 1976, 1980 y 1984. En 1985 se agregó un segundo refuerzo al ingreso escolar, situación que cambió el patrón cíclico de los brotes de coqueluche, con una reducción de la incidencia de coqueluche hasta el año 2003, año en el que comenzó la reemergencia. Si bien la mayor tasa de notificación se mantiene en los menores de 1 año, cabe destacar que el mayor incremento, desde la reemergencia, se observó en los preescolares (2 a 4 años), adolescentes y adultos.

En 2012, en el contexto del mayor brote de tos convulsa registrado en nuestro país, y con un número récord de casos fallecidos en su mayoría lactantes pequeños, la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) recomendó la vacunación con dTpa a las embarazadas después de la 20 semana de gestación, incorporándose al calendario en el año 2014 para disminuir la morbilidad y la mortalidad por tos convulsa en los lactantes más pequeños. Esta estrategia ha demostrado ser exitosa para la prevención de hospitalización y muerte por tos convulsa en los menores de 6 meses, especialmente en los menores de 2 meses con una eficacia del 72 %. Un estudio llevado a cabo en el Hospital de Niños R. Gutiérrez demostró una reducción del 47,6 % en las hospitalizaciones por coqueluche y no se registraron muertes luego de la implementación de esta estrategia.

Entre los años 2016 y 2024, se registró un aumento en la incidencia de la enfermedad; sin embargo, la letalidad se mantuvo en constante descenso desde el año 2013, luego de la introducción de la vacunación con dTpa en embarazadas (**Figura 1**).

En julio de 2024, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) alertó sobre la necesidad de fortalecer la vigilancia y mantener un monitoreo constante de las coberturas de vacunación ante el descenso de las coberturas de vacunación y un aumento de los casos de tos ferina registrados a nivel global y en algunos países de la Región de las Américas.

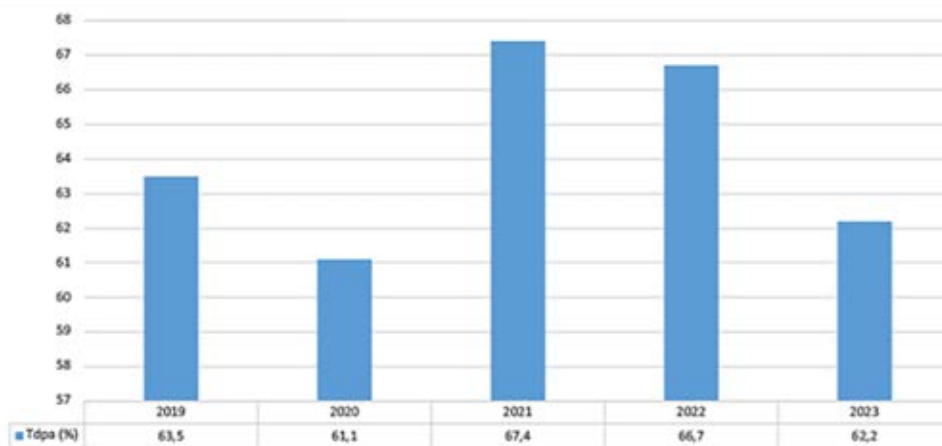
Figura 1. Tasa de incidencia (por 100000 hab.) y letalidad (%) por coqueluche. Argentina. Años 2011-2024



Fuente: Dirección de Enfermedades inmunoprevenibles (DICEI), Ministerio de Salud de la Nación.

Según los datos publicados en el Boletín Epidemiológico 443 de la Ciudad de Buenos Aires, hasta la semana 6 de este año se confirmaron 19 casos de tos convulsa, mientras que no se registraron casos confirmados en 2024 para el mismo período. Sumado a este aumento en el número de casos, se registra entre 2011 y 2024 un descenso en las coberturas de vacunación contra coqueluche, particularmente en 2020 durante la pandemia de COVID-19, generando un escenario de alto riesgo de reemergencia de esta enfermedad.

Figura 2. Porcentaje de coberturas de vacunación dTpa en gestantes en la Argentina 2019-2023



Fuente: Área de Datos. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI), Ministerio de Salud de la Nación.

Hay evidencia de una 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.

VACUNA PERTUSSIS ACELULAR (DTPA)

Población objetivo

En la actualidad, en la Argentina, la indicación es vacunar con dTpa en cada embarazo, independientemente de la edad, del antecedente de vacunación con dTpa u otras vacunas con componente antitetánico, y del tiempo transcurrido desde el embarazo anterior, luego de la semana 20 de gestación.

Composición y dosis

La vacuna triple bacteriana acelular (dTpa) está compuesta por una asociación de toxoides tetánico y diftérico purificados, adsorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio como adyuvante junto con 3 o 5 antígenos purificados de *Bordetella pertussis*. No contienen timerosal. Las vacunas acelulares aprobadas que se pueden administrar a adolescentes y adultos contienen un menor tenor de toxoide diftérico que la dosis pediátrica. Ellas son:

- **Vacuna dTpa (GSK):** contiene no menos de 2 Lf (límites de floculación) de toxoide diftérico (TD); 20 Lf de toxoide tetánico (TT); toxina *pertussis* (TP) 8 µg; hemaglutinina filamentosa (FHA) 8 µg; pertactina (proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 2,5 µg.
- **Vacuna dTpa (SANOFI):** contiene 2 Lf de toxoide diftérico, 5 Lf de toxoide tetánico (TT); toxina *pertussis* (TP) 2,5 µg; hemaglutinina filamentosa (FHA) 5 µg; pertactina (proteína de membrana externa 69 kDa) (PRN) 3 µg; fimbrias (AGG2+3) 5 µg.

Inmunidad conferida por la vacuna

Múltiples estudios muestran que la vacunación con dTpa durante el segundo o tercer trimestre del embarazo previene coqueluche en al menos 9 de cada 10 bebés menores de 2 meses de edad. La inmunización a partir de la semana 20 de gestación es un 85 % más eficaz para prevenir la tos convulsa en niños menores de 2 meses en comparación con su administración a las madres posparto. El ACIP recomienda la vacunación en el tercer trimestre (entre las semanas 27 y 36 EG). Sin embargo, existen datos publicados que concluyen que el pasaje es óptimo entre las semanas 30-32 EG y solo beneficia al embarazo actual.

Administración simultánea con otras vacunas

No existe contraindicación a la aplicación simultánea o con cualquier intervalo de tiempo, entre esta y otras vacunas aplicadas en sitios anatómicos diferentes.

Esquemas recomendados

En mujeres embarazadas en las que se **desconoce su antecedente de vacunación antitetánica o quienes tengan un esquema incompleto o no se hayan vacunado**, el esquema es de tres dosis de dT a los 0, 1 y 6 a 12 meses. Una de estas dosis debe ser reemplazada por dTpa, aplicada a partir de la semana 20 de gestación.

Si está indicada una **dosis de refuerzo de dT durante el embarazo** (p.ej., transcurrieron más de 10 años desde la última dosis), se aplicará dTpa a partir de la semana 20 de gestación, en reemplazo de dT.

Puérperas con niños menores de 6 meses, que no hubieran recibido la vacuna dTpa en el embarazo o previamente, deben recibirla antes de su egreso de la maternidad.

En el manejo de heridas de las embarazadas en quienes transcurrieron más de 5 años desde la última dosis de dT (profilaxis antitetánica). En este caso, debe aplicarse una dosis dTpa (≥ semana 20 de embarazo) como refuerzo y/o inicio de esquema y completar con dT.

Conservación

Deben ser almacenadas entre 2 °C y 8 °C (parte central de la heladera) evitando la congelación por debajo de -2°C. En estas condiciones, mantiene su eficacia durante 18 a 36 meses, según el fabricante.

Precauciones

Si hay enfermedad aguda con fiebre, esperar y citar para vacunarse a corto plazo.

Contraindicaciones

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

Seguridad

Desde el año 2012, cuando se incorporó esta estrategia, no se han observado eventos adversos graves notificados. Es una vacuna bien tolerada en el embarazo. La aplicación de ambas vacunas (dTpa y antigripal) durante el embarazo evidenció un perfil de seguridad satisfactorio a más de 8 años de su implementación como estrategia nacional.

Otro de los componentes de la vacuna dTpa es el **toxoides tetánico**. La Organización Panamericana de la Salud declaró la eliminación del tétanos neonatal de las Américas en febrero del año 2017. La práctica sostenida de la vacunación antitetánica ha permitido alcanzar el control del tétanos neonatal (el último caso en la Argentina se produjo en el año 2007). Las embarazadas con esquema antitetánico incompleto deberán recibir una dosis de doble bacteriana un mes después de recibir la dTpa y otra 6-12 meses después del parto.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD POR HEPATITIS B

La hepatitis B (HB) es una infección reconocida mundialmente como un importante problema de salud pública. Actualmente, se estima que más de 2000 millones de personas en el mundo están infectadas y que 600000 personas mueren en el mundo cada año debido a las consecuencias agudas o crónicas de dicha enfermedad.

En la Argentina, se estima que menos del 2 % de la población general está infectada y el 0,5 % de los adultos es portador, con mayor prevalencia en los trabajadores de la salud.

Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, el número de casos de HB muestra una tendencia ascendente en la última década en nuestro país, con las mayores tasas entre los 20 a 59 años, por lo que se amplió el acceso a la vacunación a la población de ≥ 20 años no vacunada mediante la introducción al calendario de la vacunación HB en forma universal y gratuita, política promovida desde el año 2012. La positividad para HBsAg (antígeno de superficie) en personas gestantes fue en descenso desde 2014 y se mantuvo estable hasta 2023, oscilando entre el 0,15 % y el 0,10 %.

El VHB se transmite a través de la sangre, el suero, el semen, las secreciones vaginales, y los líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal y amniótico se consideran como los más potencialmente infecciosos. Otros fluidos no son vehículos eficaces de transmisión a menos que contengan sangre, porque contienen bajas cantidades de VHB. Por lo tanto, las vías de transmisión posibles en una embarazada son por contacto sexual sin protección, a través de agujas, jeringas, tatuajes o perforación corporal contaminados y transfusiones.

Los niños pueden adquirir la infección por la transmisión de la madre al neonato, fundamentalmente durante el parto, mientras que es poco probable que se transmita el HBsAg por lactancia. Además, se puede adquirir en convivientes con portadores de VHB, especialmente en niños. Los mecanismos exactos de transmisión se desconocen; no obstante, el contacto interpersonal frecuente y durante períodos extensos, de piel no intacta o membranas mucosas con secreciones que contengan sangre son medios potenciales de transmisión, así como al compartir objetos inanimados, como afeitadoras o cepillos dentales.

El mayor riesgo lo tienen los recién nacidos (RN) de madres portadoras: si estas son positivas para los antígenos HBsAg y HBeAg, entre el 70 % y el 90 % de los RN se contagiarán. Si son positivas únicamente para el HBsAg, solo el 5 % al 20 % de los bebés es afectado en forma aguda. Pero los aquellos que adquieren la infección por esta vía, tienen una probabilidad del 90 % de portación, con el riesgo de las complicaciones de las infecciones crónicas.

VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B

Población objetivo

La vacuna contra la hepatitis B fue incorporada en forma universal al Calendario Nacional de Vacunación por resolución ministerial 54/2012, con el objetivo de fortalecer el proceso de control y eliminación de la hepatitis B en la Argentina, y disminuir la incidencia de complicaciones y mortalidad asociada a la infección por este virus.

En el año 2015, la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas y la Comisión Nacional de Inmunizaciones recomendaron:

- Continuar los esquemas de vacunación en embarazadas, con todas las vacunas disponibles, aun cuando contengan trazas de etilmercurio (timerosal), por el perfil de seguridad demostrado y la experiencia de décadas de uso de vacunas que lo contienen.
- Contraindicar las vacunas con timerosal solo si se registró un episodio previo de anafilaxia atribuida al este.
- No perder la oportunidad de vacunación HB en la embarazada según el siguiente esquema:
 1. Mujeres no inmunizadas: esquema de 3 dosis (0, 1 y 6 meses).
 2. Mujeres con esquemas incompletos: completar las dosis faltantes.

Composición y dosis

La vacuna HB monovalente contiene el antígeno de superficie (HBsAg) depurado del VHB, elaborado por ingeniería genética, utilizando la técnica de ADN recombinante (rADN). Cada dosis de 0,5 ml o 1 ml contiene 5, 10 o 20 µg, según

sea la presentación pediátrica o de adultos y según el fabricante. Algunas presentaciones contienen hidróxido de aluminio como adyuvante.

Inmunidad conferida por la vacuna

El esquema de vacunación HB completo induce una respuesta de anticuerpos protectores adecuados en el 90 % de los adultos sanos y en más del 95 % de los niños y adolescentes. Un antiHBs ≥ 10 mUI/ml es un correlato serológico de protección de la inmunización solo cuando sigue un esquema documentado y completo.

Administración simultánea con otras vacunas

Se puede administrar en forma simultánea con las vacunas del Calendario Nacional de Vacunación en sitios anatómicos diferentes. Si se administra en el mismo brazo, se debe respetar una distancia mínima de 2,5 cm entre el lugar de una inyección y el de la otra. Esto es válido tanto para adultos como para niños y adolescentes. No interfiere con el uso de gammaglobulina, ni con vacuna de virus vivos atenuados parenterales.

Conservación

Se debe mantener entre 2 °C y 8 °C. No exponer a temperaturas inferiores a 2 °C.

Precauciones

Enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella.

Contraindicaciones

Reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna.

Seguridad

Las reacciones locales son leves y transitorias. Los estudios epidemiológicos controlados descartan la asociación entre la aplicación de la vacuna HB y la ocurrencia de síndrome de muerte súbita del lactante, diabetes *mellitus*, convulsiones, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad autoinmune o desmielinizante.

Prevención de la transmisión del VHB perinatal

a. Identificación y tratamiento de mujeres embarazadas infectadas por el VHB. Se recomienda realizar triple panel: HBsAg, anti-HBs y anti-HBc (o HBsAg como mínimo) en cada embarazo, preferiblemente en el primer trimestre, independientemente del estado de vacunación o del antecedente de pruebas de detección del VHB. Esta práctica ayudaría a identificar a los bebés en riesgo para una profilaxis oportuna. En aquellas mujeres embarazadas HBsAg-positivas con ADN del VHB ≥ 200000 UI/ml o HBeAg positivo, se recomienda la profilaxis con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) a partir del segundo trimestre del embarazo hasta el parto o la finalización del esquema de vacunación HB infantil, para prevenir la transmisión materno-infantil del VHB. Además, se debe administrar la profilaxis al bebé con vacuna HB e IgHB dentro de las 12 horas del nacimiento, la finalización del esquema de vacunas y las pruebas serológicas posvacunación. Las mujeres no evaluadas prenatalmente, aquellas con hepatitis clínica y/o con comportamiento de alto riesgo de infección por VHB deben ser estudiadas al momento de la admisión al hospital o centro de partos.

b. Niños nacidos de madres HBsAg-positivas. Deben recibir la vacuna HB dentro de las 12 horas de vida y 0,5 ml de IgHB en forma simultánea, pero en sitios diferentes. La eficacia de la IgHB disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre la exposición y la administración. Este intervalo no debe superar los 7 días. Luego deben completar el esquema de vacunación HB. Una vez finalizado el esquema básico, estos niños deben ser testeados con anti-HBs y HBsAg 1 a 2 meses después de la última dosis, a la edad de 9 a 12 meses de vida. La transmisión de la infección puede evitarse en cerca del 95 % de los hijos de madres HBsAg-positivas con la inmunoprofilaxis temprana activa y pasiva del neonato. La vacuna HB o la IgHB administradas solas son efectivas en el 75 % y el 71 % respectivamente, para prevenir la transmisión perinatal.

c. Niños prematuros con peso menor a 1500 g en Argentina (para ACIP peso menor a 2000 g) o con situación clínica no estable nacidos de madres a quienes no se les realizó serología HBsAg durante el embarazo. Se

debe estudiar a la madre con HBsAg en las primeras 12 horas posteriores al parto. 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 0,5 ml de IgHB en forma simultánea, pero en sitios diferentes. La aplicación de esta última no debe postergarse más allá de la semana de vida. Luego deben completar el esquema de 4 dosis de vacuna HB en total. Asimismo, se deben realizar serologías HBsAg y anti-HBs de seguimiento.

d. Lactancia. Los bebés nacidos de madres HBsAg-positivas que reciben profilaxis posexposición (vacuna HB e IgHB) o los bebés nacidos de madres con estado HBsAg desconocido pueden ser amamantados comenzando inmediatamente después del nacimiento.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19

Las personas gestantes tienen mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19, con mayores tasas de hospitalización, requerimiento de cuidados intensivos y muerte. Múltiples estudios han concluido que la infección aumenta significativamente las probabilidades de parto prematuro, preeclampsia, muerte fetal, mortalidad neonatal y materna. Por el contrario, se ha demostrado que la vacunación materna contra el SARS-CoV-2 previene la enfermedad grave durante el embarazo y reduce el riesgo de resultados obstétricos adversos. Además, las vacunas contra la COVID-19 han demostrado un excelente perfil de seguridad, una alta eficacia en ensayos clínicos y una alta efectividad en el mundo real. Por este motivo, el Ministerio de Salud de la Nación recomienda la vacunación contra COVID-19 en personas gestantes en cualquier trimestre del embarazo, incluidas como un grupo específico priorizado dentro de la población objetivo, sin necesidad de presentar una orden médica para la vacunación.

Esquema inicial

De acuerdo con los lineamientos del Ministerio de Salud de la Nación, todas las personas a partir de los 6 meses de edad deben contar con un esquema primario de vacunación contra COVID-19 y al menos un refuerzo aplicado en los últimos 6 meses. Los refuerzos son necesarios para sostener la protección y prevenir el desarrollo de formas graves de la enfermedad. Por este motivo, es fundamental continuar con la periodicidad de revacunación que corresponda, que en caso de las personas gestantes debe aplicarse una dosis de refuerzo a los 6 meses desde la última dosis aplicada. En este grupo, además, dada la evidencia disponible sobre la seguridad de las vacunas en general y según la disponibilidad actual de vacunas, se recomienda utilizar las vacunas de ARNm desarrolladas por Pfizer y por Moderna. En caso de haberse iniciado el esquema primario con otras vacunas, deberán completar el esquema con la vacuna disponible.

Seguridad

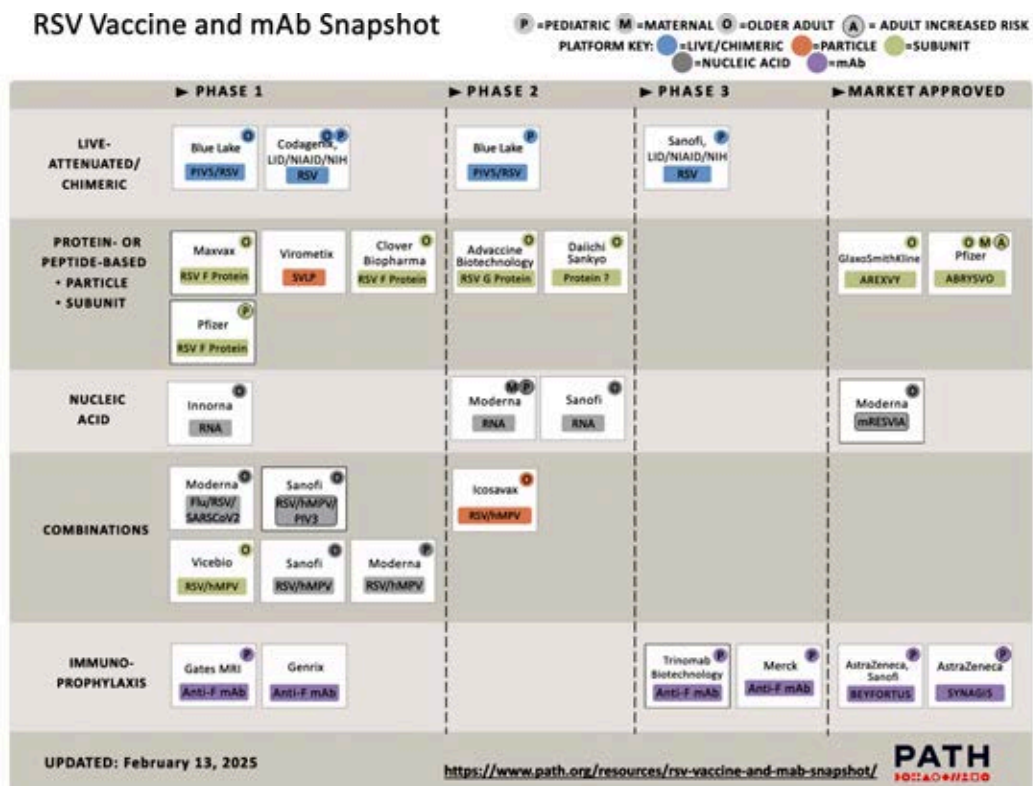
Los datos de los sistemas de monitoreo de seguridad de las vacunas no hallaron ningún problema de seguridad en personas que recibieron las vacunas de ARNm contra el COVID-19 en etapas avanzadas del embarazo ni en sus bebés. Datos de estudios estadounidenses, europeos y canadienses muestran que la vacunación con vacunas de ARNm contra el COVID-19 durante el embarazo no se asoció a un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, como parto prematuro, muerte fetal, infección bacteriana de la placenta y hemorragia materna después del parto. No se recomienda realizar pruebas de embarazo previas a la vacunación ni interrumpir la lactancia en madres vacunadas.

PREVENCIÓN DEL VIRUS SINCIAL RESPIRATORIO (VSR)

El VSR es el principal agente causal de infección respiratoria aguda en lactantes y niños pequeños en todo el mundo, y si bien, la mayoría de estos casos corresponden a cuadros leves, se estima que el 20-30 % pueden desarrollar compromiso respiratorio bajo durante la primoinfección y evolucionar a formas potencialmente graves. Además, es un patógeno importante en otros grupos de riesgo, como los lactantes prematuros y los niños con displasia broncopulmonar o enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente inestable, con una tasa de hospitalización 4 a 5 veces mayor en estas poblaciones respecto de los lactantes previamente sanos sin factores de riesgo.

El desarrollo de la inmunización frente al VRS ha sido un camino largo y tortuoso, prácticamente sin avances durante más de 60 años por el antecedente de una mala experiencia previa de falta de seguridad (vacuna desarrollada en la década de 1960, inactivada con formalina) y por la capacidad del VRS para eludir el sistema inmune favoreciendo las reinfecciones e impidiendo una respuesta inmunológica robusta y duradera. El descubrimiento de la configuración pre- y posfusión de la proteína F y de los *loci* a los que se unen los anticuerpos neutralizantes ha revolucionado las estrategias preventivas, permitiendo el desarrollo de estrategias para embarazadas, lactantes mayores/niños y ancianos, así como de anticuerpos monoclonales para su uso en menores de 12 meses e individuos mayores con condiciones de riesgo (**Figura 3**).

Figura 3. Estrategias en desarrollo para la inmunización activa y pasiva contra el virus sincial respiratorio



P: vacuna pediátrica; M: vacuna materna; O: vacuna para adultos mayores; A: adultos con riesgo aumentado.

En Argentina, el palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F, ha estado disponible desde 2014 como único método de profilaxis contra VSR para prevenir la enfermedad grave por VSR en recién nacidos extremadamente prematuros o en aquellos con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica, pero su alto costo y la necesidad de varias administraciones dificulta su uso. Actualmente, están disponibles distintas herramientas de prevención: la vacunación en gestantes y los anticuerpos monoclonales en lactantes. Ambas estrategias están orientadas a proteger a la población más vulnerable por su edad o condición de base.

ESTRATEGIAS DISPONIBLES EN ARGENTINA

a. Vacunación de personas gestantes

Características

Vacuna de subunidad de proteína recombinante bivalente que contiene cantidades iguales de antígenos F (preF) de prefusión estabilizados de los dos principales subtipos de VSR: A y B.

Población objetivo

La vacuna VSRpreF fue incorporada al Calendario Nacional de Vacunación a partir de diciembre de 2023 como una estrategia estacional. Está indicada a todas las personas gestantes entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo para la prevención de la infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) en lactantes hasta los 6 meses de edad.

Composición y dosis

Cada dosis de 0,5 ml de solución reconstituida de vacuna recombinante bivalente contra VSR contiene: 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo B. Utiliza los dos genotipos dominantes: Ontario (RSV A) y Buenos Aires (RSV B). La glicoproteína F es

estabilizada en la conformación de prefusión y producida en células de ovario de hámster chino mediante el uso de tecnología de ADN recombinante.

Excipientes: clorhidrato de trometamol, sacarosa, manitol, polisorbato 80 y cloruro de sodio.

Forma farmacéutica: polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Conservación

En heladera entre 2 °C y 8 °C. No se debe congelar. Después de la reconstitución, se debe administrar inmediatamente o en las 4 horas siguientes si se conserva entre 15 °C y 30 °C.

Inmunidad y eficacia

Los resultados principales del ensayo en fase III (MATISSE), un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo fue diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna bivalente que contiene la subunidad F en su estado prefusión (VSR preF) de los tipos A y B del VRS. Se reclutaron 7400 mujeres sanas embarazadas ≤49 años, que fueron aleatorizadas en una proporción de 1:1 para recibir una dosis única de 120 µg de la vacuna o un placebo entre las 24 y 36 semanas de gestación. Se demostró una eficacia vacunal para IRTI atendida médicamente en lactantes del 51,3 % hasta los 180 días y para la IRTI grave del 81,8 % en los primeros 90 días, y del 69,4 % hasta los 180 días.

Administración simultánea con otras vacunas

Puede ser coadministrada las otras vacunas indicadas durante el embarazo (triple bacteriana acelular, antigripal y COVID-19). Si bien en un estudio de administración concomitante con vacuna triple bacteriana acelular en mujeres no gestantes se observaron menores medias geométricas de concentraciones (CMG) de anticuerpos contra los antígenos de la tos ferina acelular (toxina *pertussis*, hemaglutinina filamentosa y pertactina), esta reducción no tiene impacto clínico y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) recomienda la administración concomitante.

Esquemas recomendados

Dosis única de la vacuna bivalente RSVpreF entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo, durante la temporada de circulación del VSR, determinada mediante la vigilancia epidemiológica.

Revacunación: se recomienda la vacunación en cada embarazo independientemente del intervalo intergenésico.

Vía y sitio de administración

Intramuscular en el músculo deltoides (tercio superior externo).

Precauciones

Se observó un desequilibrio numérico en los nacimientos prematuros en quienes recibieron vacuna en comparación con quienes recibieron placebo. Para evitar el riesgo potencial de nacimiento prematuro, se indica la vacunación entre las semanas 32 y 36 de la gestación.

Contraindicaciones absolutas

Antecedente de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna.

Seguridad

Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (40,6 %), cefaleas (31,0 %), mialgia (26,5 %) y náuseas (20,0 %). Entre las personas gestantes que recibieron vacuna, el 1,8 % presentó trastorno hipertensivo (preeclampsia), en comparación con el 1,4 % de las personas que recibieron placebo. El bajo peso al nacer y la ictericia ocurrieron con mayor frecuencia en las personas vacunadas, pero esas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. La información de prescripción de la vacuna incluye una advertencia que informa un desequilibrio numérico en los nacimientos prematuros en los vacunados (5,7 %) en comparación con los que recibieron placebo (4,7 %). Los datos disponibles son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el parto prematuro y la vacunación. Dado que los partos prematuros se presentaron más de 30 días después de la vacunación y para minimizar el eventual riesgo se indica la vacunación entre las semanas 32 y 36 de gestación.

Efectividad e impacto en la temporada 2024

Luego de la incorporación de esta vacuna en el Calendario Nacional, se han llevado a cabo varios estudios que evidenciaron su efectividad con datos de vida real. La cobertura alcanzada en la primera temporada fue del 62,5 % a nivel nacional.

El Ministerio de Salud de la Nación realizó un análisis interino de efectividad de la vacuna contra el VSR sobre la base de los datos de la vigilancia epidemiológica de 29 unidades centinelas en 23 jurisdicciones del país. Se llevó adelante un estudio de casos y controles que incluyó 854 niños menores de 6 meses. La efectividad global para prevenir hospitalización fue del 62,1 % (47,6-72,6) y ajustada por edad menor de 1 mes, del 78,7 % (50,9-90,7). La efectividad global para prevenir el ingreso a UCIP fue del 69,9 % (39,0-85,1) y ajustada por edad menor de 1 mes, del 72,5 % (27,6-89,6).

Gentile y col. realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, analítico, de casos y controles con un diseño de test negativo. Se incluyeron 187 lactantes nacidos después del 15 de marzo. La efectividad bruta de la vacuna materna contra el VRS fue del 68,2 % (IC95%: 33,1-84,9) y la efectividad ajustada en función de la edad (<3 meses, prematuridad y enfermedad respiratoria crónica) fue del 78,7 % (IC95%: 51,4-90,7). Además, la vacunación materna contra el VRS se asoció con un menor uso de oxígeno (4 frente a 7 días; $p < 0,001$) y estadía hospitalaria (5 frente a 8 días; $p < 0,001$). No se produjeron muertes relacionadas con el VRS.

En relación con el impacto, Caballero y col. compararon las hospitalizaciones por IRAB-VSR, admisión a cuidados intensivos y estadía hospitalaria prolongada entre los años previos y la primera temporada tras la introducción de la vacuna en 2024, utilizando datos de un estudio de cohortes multicéntrico y retrospectivo en tres hospitales de Buenos Aires. Los resultados del estudio mostraron una reducción del 33,6 % (IC95%: 29,5-37,2) en las hospitalizaciones por IRAB-VSR en lactantes menores de 6 meses. La efectividad de la vacuna ajustada para el ingreso en la UCIP fue del 87,2 % (IC95%: 52,6-97,0) y del 88,6 % (IC95%: 62,3-97,1) para estadías hospitalarias prolongadas en lactantes menores de 6 meses.

Seguridad en vida real

Se reportaron los primeros resultados perinatales asociados a la vacunación contra el VSR durante el embarazo. En Argentina, con más de 140000 dosis aplicadas, se reportaron entre el 1 de marzo y el 27 de agosto de 2024 un total de 206 eventos adversos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización (ESAVI) (146,2/100000 dosis administradas), de los cuales 140 (68 %) se clasificaron como graves según los criterios de la OMS. Los eventos graves notificados con mayor frecuencia fueron parto prematuro ($n = 49$), distrés respiratorio neonatal ($n = 23$) e ictericia neonatal ($n = 20$). Estos informes preliminares de ESAVI para partos prematuros no parecen ser mayores de lo esperado, siendo la prevalencia de parto prematuro en Argentina de aproximadamente el 10 % anual.

En un estudio observacional retrospectivo de cohorte realizado por Rick y col. en dos hospitales de Pensilvania desde el 1 de octubre de 2023 hasta el 31 de marzo de 2024, se incluyeron 4716 embarazadas, de las cuales 1113 (23,6 %) recibieron la vacunación prenatal VSRpreF en <37 semanas de gestación. Los resultados mostraron que la vacunación contra el VRS se asoció con una disminución de las probabilidades de parto prematuro (OR ajustado [aOR]: 0,48; IC95%: 0,36-0,64), y con una menor probabilidad de bajo peso al nacer (ORa: 0,63; IC95%: 0,48-0,83). No hubo diferencias en trastornos hipertensivos del embarazo o bebés pequeños para la edad gestacional según la exposición a la vacuna. Son y col. llevaron adelante un estudio de cohorte de embarazadas que dieron a luz a las 32 semanas de gestación o después, en el cual la vacuna RSVpreF no se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro ni con otros resultados perinatales. Estos datos respaldan la seguridad de la vacunación prenatal con RSVpreF, pero se justifica una mayor investigación sobre el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo.

B. INMUNOPROFILAXIS PASIVA (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

Palivizumab

Características

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F, indicado para disminuir la incidencia, la hospitalización y las complicaciones asociadas al RSV en niños con un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave, pero su alto costo y la necesidad de varias administraciones dificultan su uso. En Argentina, el palivizumab ha estado disponible desde 2014, beneficiando a alrededor de 3000 lactantes cada año; pero, al ser una estrategia enfocada en una población de mayor riesgo, no ha logrado un impacto general en la carga de enfermedad por VSR en la infancia.

Población objetivo

Indicado para los siguientes grupos de riesgo:

- Prematuros menores o igual a 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos, hasta los 6 meses de edad cronológica al inicio de la temporada.
- Prematuros menores a 29 semanas de edad gestacional y menores de 1000 gramos de peso de nacimiento que cumplan los dos requisitos de peso y edad gestacional hasta los 12 meses y 0 días de vida al inicio de la temporada.
- Prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y requerimiento de oxígeno suplementario hasta los 12 meses y 0 días de vida al inicio de la temporada.
- Niños de edad menor o igual a 12 meses y 0 días con cardiopatías congénitas que presenten inestabilidad hemodinámica significativa al inicio de la temporada.

Composición y dosis

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión del VSR. Se compone por secuencias de aminoácidos humanos en un 95 % y murinos en un 5 %. La solución de palivizumab cada 1,0 ml de solución contiene: palivizumab 100 mg; L-histidina 3,9 mg; Glicina 0,12 mg, ácido clorhídrico c.s. para ajuste de pH; agua para inyectable c.s. El vial de dosis única de palivizumab no contiene conservantes.

Conservación

Entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Mantener en el envase original.

Administración simultánea con otras vacunas

No se evidenció interferencia en la respuesta a las vacunas ante la administración simultánea o diferida. Puede coadministrarse con vacunas del Calendario Nacional.

Esquemas recomendados

Una dosis cada 28-30 días durante los 4 meses correspondientes a la mayor circulación viral (mayo-agosto).

Vía y sitio de administración

Se administra por vía intramuscular en una dosis de 15 mg/kg de peso corporal por dosis. Los volúmenes que superen 1 ml deberán inyectarse en dosis divididas (en muslos diferentes, dentro de la misma aplicación).

Precauciones

Plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a la vía administración intramuscular.

Contraindicaciones absolutas

Hipersensibilidad conocida al producto, a alguno de sus excipientes o a otros anticuerpos monoclonales humanos.

Seguridad

La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron transitorias, de tipo leves a moderadas (eritema en el sitio inyección, fiebre, irritabilidad son los efectos más frecuentemente reportados).

Nirsevimab

Características

Es un anticuerpo monoclonal de nueva generación dirigido contra el epítipo Ø de la configuración prefusión de la proteína F, que es 50 veces más potente que el palivizumab y que con una sola inyección mantiene niveles protectores durante toda la temporada de VRS, de manera que proporciona inmunización pasiva, rápida y directa al menos durante 150 días.

Población objetivo

Indicado para todos los bebés durante su primera temporada de VSR, incluidos los nacidos sanos a término o prematuros, o bien aquellos con condiciones que los hacen vulnerables a la enfermedad de VSR de acuerdo con las recomendaciones oficiales de cada país. En Argentina, solamente se encuentra disponible en el subsector privado desde 2025.

Composición y dosis

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1k) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. La dosis recomendada es una dosis única de 50 mg o 100 mg en lactantes con peso corporal inferior o superior a 5 kg administrados por vía intramuscular. Administración intramuscular de una dosis única según peso corporal. Para lactantes en su segunda temporada: 200 mg (2 × 100 mg/1 ml), dividido en dos sitios de inyección.

Forma farmacéutica

Solución inyectable (inyectable). 50 mg en 0,5 ml o 100 mg en 1 ml de solución inyectable en jeringa precargada. Solución transparente a opalescente, incolora a amarilla, pH 6.0. Excipientes: L-histidina, hidrocloreto de L-histidina, hidrocloreto de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80.

Inmunidad

Finalmente, se ha demostrado que nirsevimab, además de prevenir la enfermedad por VRS, permite el desarrollo de una respuesta inmune al VRS. Los lactantes nacidos a término muestran que nirsevimab proporcionó niveles elevados y sostenidos de anticuerpos neutralizantes durante la primera temporada de VRS cuando los anticuerpos maternos iniciales estaban disminuyendo, y la mayoría de los que recibieron nirsevimab todavía tenían niveles más altos de anticuerpos neutralizantes del VRS que los que recibieron placebo después de 1 año.

Administración simultánea con otras vacunas

Dado que nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que una inmunización pasiva específica del VRS interfiera en la respuesta inmune activa de las vacunas coadministradas. En ensayos clínicos, cuando nirsevimab se administró con vacunas infantiles habituales, el perfil de seguridad y reactogenicidad del régimen coadministrado fue similar al de las vacunas infantiles administradas de forma aislada.

Esquemas recomendados

Según todos los criterios de valoración clínicos, una dosis única de Nirsevimab demostró una eficacia alta y consistente contra la enfermedad de vías respiratorias bajas por VSR sostenida durante toda la temporada de VSR.

Contemplando una estrategia integral en la prevención del VSR, sería conveniente administrar nirsevimab en aquellos bebés nacidos antes de las 32 semanas de vida (madres no vacunadas por no haber alcanzado la edad gestacional mínima), madres no vacunadas, aquellos nacidos antes de 14 días luego que sus madres hubieran recibido la vacuna RSVPreF (tiempo insuficiente para la transferencia transplacentaria de anticuerpos protectores) y a los bebés nacidos fuera de la temporada del VRS, ya que sus madres no recibieron RSVPreF estacional y, por lo tanto, se recomienda nirsevimab para estos bebés al inicio de dicha temporada. Se debe considerar su uso también para la población de riesgo en su segunda temporada (DBP, cardiópatas, prematuros, etc.).

En Argentina, por el momento, solo está disponible a nivel privado y con un número limitado de dosis.

Vía y sitio de administración

Se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo.

Precauciones

Pacientes con plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a la vía administración intramuscular.

Contraindicaciones absolutas

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Eficacia y seguridad

La eficacia y la seguridad de nirsevimab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en lactantes a término y prematuros (EG \geq 29 semanas) expuestos a su primera temporada del VRS. En prematuros de 29 a 35 semanas de gestación, ha demostrado una eficacia del 70,1 % (IC95%: 52,3-81,2) en la prevención de la infección respiratoria baja con necesidad de atención médica durante los 150 días siguientes a la inyección. Su eficacia frente a la hospitalización fue del 78,4 % (IC95%: 51,9-90,3).

Posteriormente, en un segundo ensayo en fase 3, realizado en lactantes a término y prematuros \geq 35 semanas,

nirsevimab tuvo una eficacia del 74,5 % (IC95: 49,6-87,1) frente a enfermedad de vías respiratorias bajas con necesidad de atención médica y la efectividad frente a hospitalización asociada al VRS fue del 77,3 % (IC95%: 30,3-89,7). La seguridad y la farmacocinética de nirsevimab también se evaluaron en un ensayo en lactantes prematuros (EG <35 semanas) con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos los lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) y los lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, en su primera temporada del VRS.

La reacción adversa más frecuente fue la erupción (0,7 %) que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron pirexia y reacciones en el lugar de la inyección en una tasa del 0,5 % y el 0,3 % dentro de los 7 días posteriores a la dosis, respectivamente.

Efectividad e impacto en otros países temporada 2023-2024

En Chile, se implementó estrategia de inmunización con el anticuerpo monoclonal a partir del año 2024 para todos los recién nacidos entre abril y septiembre, y para la población de lactantes nacidos a partir del 1 de octubre del año 2023 (menores de 6 meses). La cobertura de inmunización alcanzada en el grupo de recién nacidos fue del 97,5 % y en los lactantes menores de 6 meses, del 90,4 %. A nivel nacional, la cantidad de hospitalizaciones (totales y por VSR) semanales acumuladas del 2024 fue significativamente menor a la de años anteriores en la población objetivo de nirsevimab. Además, la cantidad de hospitalizaciones en la unidad de paciente crítico e intermedio también fue significativamente menor que la de los años anteriores. Otro dato para destacar fue que, aun cuando un lactante inmunizado haya requerido hospitalización, esta fue en general de menor duración.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos publicaron un análisis provisional de los datos de vigilancia de 2023-2024 que evidencia que una sola dosis de nirsevimab tuvo una eficacia del 90 % en la prevención de hospitalizaciones por VRS en bebés inmunizados antes de los 8 meses de edad en su primera temporada expuestos al virus.

En Galicia, España, con más de 10000 niños, la efectividad de nirsevimab fue del 86,9 % en la prevención de las IRAB graves relacionadas con el VRS que requirieron soporte de oxígeno. En un estudio retrospectivo de cohorte en Cataluña, España, se demostró una reducción del 87,6 % y el 90,1 % en los ingresos hospitalarios y en los ingresos a la UCI por VRS, respectivamente, en los lactantes menores de 6 meses nacidos antes del inicio de la temporada de VRS, que fueron elegibles para recibir nirsevimab, en comparación con aquellos sin intervención. En otro estudio realizado en múltiples centros de tres regiones españolas, Valencia, Murcia y Valladolid, a través de vigilancia activa se demostró una efectividad del 84,4 % de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por VRS en lactantes menores de 9 meses en comparación con lactantes que no recibieron ninguna intervención. En Navarra, España, se realizó un estudio de cohorte de base poblacional y se concluyó que el riesgo de lactantes hospitalización por VRS fue del 8,5 % en aquellos no inmunizados versus el 0,7 % en los que fueron inmunizados. La efectividad estimada de nirsevimab fue del 88,7 % en la prevención de hospitalizaciones.

VACUNAS MATERNAS EN DESARROLLO

Prevención del estreptococo grupo B

El estreptococo del grupo B (EGB) es una de las principales causas de sepsis y meningitis en neonatos y lactantes pequeños en todas las regiones del mundo, contribuye a la mortalidad neonatal, infección infantil, muertes, discapacidad, mortinatos e infección materna. Un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM) reveló que la carga mundial de enfermedad por EGB es mucho mayor de lo que se estimaba hasta ahora, con más de medio millón de nacimientos prematuros al año, además de provocar casi 100000 muertes de recién nacidos, al menos 46000 muertes prenatales y una importante discapacidad a largo plazo. La colonización materna se ha encontrado en el 10-40 % de las mujeres.

Se transmite desde el tracto anogenital materno por contacto con superficies mucosas del feto, recién nacido y niño pequeño, lo que puede conducir a la muerte fetal, enfermedad de aparición temprana (<7 primeros días de vida) y enfermedad de aparición tardía (día 7 primeros 3 meses de vida). La letalidad es alta, particularmente en la enfermedad temprana y en regiones de escasos recursos.

La profilaxis antibiótica intraparto (PAIP), basada en la detección de la colonización por EGB en embarazadas (cultivo positivo de hisopado vaginal-rectal obtenido entre las semanas 35 y 37 de gestación) o sobre la presencia de otros factores de riesgo (como parto prematuro, fiebre intraparto o rotura de membranas durante ≥ 18 horas), ha sido solo parcialmente eficaz en reducir el riesgo de enfermedad en los países de altos ingresos, y no siempre está disponible en la mayoría de los países con recursos limitados. Además, plantea preocupaciones sobre la resistencia antimicrobiana emergente y el desarrollo del microbioma neonatal.

Se han descrito diez serotipos basados en polisacáridos de la cubierta de GBS, cinco de los cuales (Ia, Ib, II, III,

V) representan la gran mayoría de la carga de morbilidad. Actualmente, no existe una vacuna para la prevención de la enfermedad por EGB, pero la evidencia sugiere que la inmunización materna con vacunas conjugadas de polisacárido-proteína capsulares de EGB pueden reducir el riesgo de enfermedad en recién nacidos y lactantes pequeños de manera serotipo específica a través del pasaje transplacentario de inmunoglobulinas protectoras. Altos niveles de IgG maternos antipolisacárido capsular (PSC) se correlacionan con un riesgo reducido de enfermedad neonatal, y una vacuna contra 5 de los 10 serotipos circulantes puede proteger contra hasta el 90 % de la enfermedad.

Dos grandes compañías farmacéuticas están actualmente involucradas en el desarrollo de una vacuna contra el EGB, y una de ellas está considerando diseños de estudios de fase III para su vacuna candidata. El enfoque propuesto consiste en identificar umbrales de IgG anti-PSC específicos como correlatos clínicos de protección, en función de la estimación de la reducción del riesgo de enfermedad, en lugar de criterios de valoración clínicos convencionales de enfermedad. Las consideraciones clave de desarrollo incluyen cuestiones éticas en la realización de un estudio de eficacia de la vacuna en una población con alta incidencia de GBS, como algunas regiones de África, donde la PAIP no es el estándar de atención.

Prevención del citomegalovirus

Entre los agentes que causan infección congénita, el citomegalovirus (CMV) es el patógeno viral más común y es, a nivel mundial, la enfermedad infecciosa más importante responsable del desarrollo neurológico adverso en los bebés. Actualmente, se estima que 60000 bebés nacen anualmente con CMV congénito en los Estados Unidos y Europa, y es probable que las cifras sean mayores en los países en desarrollo. Entre el 10 % y el 15 % de estos lactantes infectados tendrán enfermedades crónicas y secuelas, más comúnmente pérdida auditiva neurosensorial.

Dada la morbilidad asociada con la infección por CMV, el desarrollo de una vacuna preconcepcional segura y eficaz destinadas a prevenir la transmisión del CMV es una importante prioridad de salud pública. Se han hecho muchos intentos para desarrollar una vacuna eficaz contra el CMV en los últimos 50 años, sobre la base de vacunas de microorganismos vivos atenuados, vacunas vectoriales y vacunas de subunidades recombinantes que incorporaban la glicoproteína B de superficie del CMV, que ayuda al virus a entrar en las células. Si bien las vacunas de subunidades inducían una mayor respuesta de anticuerpos que la infección natural, la inmunidad duraba poco y solo proporcionaban una protección modesta a las adolescentes y mujeres seronegativas. Afortunadamente, la tecnología de vacunas de ARN mensajero o ARNm han resultado ser un enfoque prometedor para el desarrollo. En una sola vacuna de ARNm pueden incluirse múltiples ARNm que codifican para múltiples proteínas víricas. Esto permite producir con éxito antígenos multiméricos complejos, lo que es más difícil de conseguir con las tecnologías tradicionales.

Finalmente, uno de los principales retos será definir la población elegible como objetivo óptimo y el mejor momento para la vacunación contra el CMV. La vacunación a las mujeres en edad fértil tiene sentido, dado que la prevención de la infección por CMV durante el embarazo evitaría la infección congénita por CMV. La vacunación poco antes del embarazo conferiría la máxima protección inmunitaria durante el primer trimestre. Pero muchos embarazos no son planificados. Además, la mayoría de las mujeres no suelen buscar atención previa a la concepción. Sin embargo, esto no excluye vacunar a los niños pequeños para evitar que contraigan una infección primaria por CMV, se puede evitar que excreten CMV y lo transmitan a sus madres o cuidadores. Además, la vacunación contra el CMV podría añadirse a los programas de vacunación infantil, lo que garantizaría una cobertura generalizada. La vacunación universal contra el CMV podría extenderse más allá de la protección de las mujeres en edad fértil e incluir a todas las personas en riesgo de que se produzcan enfermedades asociadas al CMV a lo largo de la vida.

CONCLUSIONES

- La vacunación en torno al embarazo –antes, durante y después– tiene varios objetivos importantes. En primer lugar, busca proteger a la mujer embarazada, ya que los cambios fisiológicos durante la gestación pueden aumentar su vulnerabilidad a enfermedades. En segundo lugar, se pretende salvaguardar al feto de enfermedades prevenibles por vacunación que podrían afectar su desarrollo. Finalmente, la vacunación también protege al recién nacido, ya que los anticuerpos maternos que atraviesan la placenta brindan protección contra enfermedades potencialmente graves en los primeros meses de vida.
- Las vacunas recomendadas durante la gestación son inactivadas, seguras y eficaces. Las vacunas dTpa y antigripal durante la gestación evidenciaron un perfil de seguridad satisfactorio a más de 10 años de su implementación como estrategia nacional. Estos datos ponderan la importancia de fomentar la vacunación oportuna en esta etapa prioritizada de la vida, mediante una herramienta segura que beneficia tanto a la madre como al recién nacido, reduciendo la morbimortalidad por VSR, gripe, COVID-19 y coqueluche. En Argentina, la incorporación al Calendario Nacional de la vacunación materna contra el VSR representó un hito fundamental contra las epidemias causadas por este agente en cada temporada invernal.

- El puerperio es un período particularmente importante para iniciar o completar esquemas de ciertas vacunas que no se hayan aplicado antes o durante el embarazo, por ejemplo, las vacunas virales atenuadas (doble o triple viral).
- Se necesitan urgentemente nuevas vacunas para reducir la morbimortalidad asociadas al EGB y CMV, y proteger así la vida y la salud de los lactantes en todo el mundo. Se comentaron en este capítulo los importantes avances en la prevención de estas infecciones, pero será necesario definir las estrategias para que el uso de estas herramientas tenga el mayor impacto en la salud de los lactantes.
- Es imperativo continuar fortaleciendo la estrategia de vacunación materna y evitar oportunidades perdidas de vacunación, facilitando el acceso a las vacunas recomendadas en los lugares de control de las embarazadas, administrar simultáneamente aquellas que correspondan, disponer oportunamente del recurso y no incurrir en falsas contraindicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, et al.: Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. *Vaccine* 2015; 33:1948-1952. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.059>.
- American Academy of Pediatrics. Immunization in Pregnancy. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2024:89-93
- Anne-Marie Rick - Perinatal outcomes associated with Respiratory Syncytial Virus vaccination in pregnancy. Abstract ARB10268 presented at ISIRV RSV 2025, March 12-15, 2025.
- Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *The Lancet Infectious Diseases*. Abril de 2024. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00215-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00215-9/fulltext)
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis *Pediatrics* 2017; 139 (5): e20164091.
- Caballero, M. Transforming the landscape: The impact and effectiveness of RSV Maternal Vaccine in Argentina. ISIRV RSV 2025, March 12-15, 2025.
- Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2024; 73(9):209–214. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7309a4.htm>
- Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain) *Archives of Disease in Childhood*. *BMJ Journals*. 2024;109:736-741. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327153>
- D’Heilly C, Switzer C & Macina D. Safety of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 8, 543–568 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00265-6>
- Doroudchi M, Samsami Dehaghani A, Emad K, Ghaderi A. Placental transfer of rubella-specific IgG in fullterm and preterm newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 May;81(2):157-62. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00442-3. PMID: 12706272.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, Chilin A, Petre J, de Tejada BM, Siegrist CA. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):829-836. doi: 10.1093/cid/ciw027. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26797213; PMCID: PMC4787611.
- Etti M, Calvert A, Galiza E, Lim S, Khalil A, Le Doare K, Heath PT. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Apr;226(4):459-474. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.041. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774821; PMCID: PMC8582099.
- Ezpeleta G, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population Based Cohort Study. *Vaccines*. 2024; 12(4):383. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines12040383B>, Bamberger E, Almog M, et al. Immunization of pregnant women against pertussis: The effect of timing on antibody avidity. *Vaccine* 2015; 33:1948-52.
- Gentile A, Martínez AC, Lucion MF, Romanin V, Longordo M, Márquez M, Mistchenko A, Juárez MV. Bordetella Pertussis (Bp): Impact of Tdap Maternal Immunization Strategy in a Pediatric Hospital. 2003-2016. Oral presentation ESPID, Madrid 2017.
- Gentile A, Juárez MV, Lucion MF et al. - Maternal immunization with RSVpreF Vaccine: effectiveness in preventing RSV associated hospitalizations in infants under 6 months in Argentina. Abstract ARB10293 presented at ISIRV RSV 2025, March 12-15, 2025.
- Giersing BK, Modjarrad K, Kaslow DC, Moorthy VS; Report from the World Health Organization’s Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting, Geneva, 7-9th Sep 2015. *Vaccine*. 2016 Jun 3;34(26):2865-2869. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.078. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26993336; PMCID: PMC7130468.
- Griffin MP, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25.

- Hammit L.L., Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022;386:837-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2110275
- Juárez MV, Lucion ML, Areso MS, Gentile A. Enfermedad por Bordetella pertussis. ¿Qué hacer ante una sospecha de coqueluche? *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60(268):71-77
- Katz J, Englund JA, Steinhoff M, Khattry SK, Shrestha L, Kuypers J, Mullany LC, Chu HY, LeClerq SC, Kozuki N, Tielsch JM Impact of Timing of Influenza Vaccination in Pregnancy on Transplacental Antibody Transfer, Influenza Incidence, and Birth Outcomes: A Randomized Trial in Rural Nepal. *Clin Infect Dis.* 2018 Jul 18;67(3):334-340
- Katz N, Rapaport S, Neyro S, Elbert G, Stecher D, Rancaño C, López Yunes M, Juárez MV, et al. Vacunación De Embarazadas En Argentina: Perfil De Seguridad. Trabajo presentado como póster en Congreso SADI 2019.
- Laris-González, A.; Bernal-Serrano, D.; Jarde, A.; Kampmann, B. Safety of Administering Live Vaccines during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes. *Vaccines* 2020, 8, 124. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010124>
- López-Lacort M, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill.* 2024;29(6). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046>
- Maltezou H, Stavros S, Asimakopulos G. Effectiveness of maternal vaccination with quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants in 2019-2020, Expert Review of Vaccines, DOI: 10.1080/14760584.2022.2013820
- Ministerio de Salud de la República Argentina, Dirección de Epidemiología. (2025). Boletín Epidemiológico Nacional N°753, SE 16.
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vacunación antigripal 2025 Guía rápida; marzo 2025. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025/01/guia_rapida_antigripal_2025_1732025.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación (2017). Aplicación de Palivizumab para la prevención de IRAB en la población vulnerable. Lineamientos Técnicos. Disponible: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000968cnt-palivizumab-lineamientos-tecnicos-2017.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Manual de Vacunación Vacuna Cominarty monovariante Ómicron XBB.1.5 (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer monovariante); agosto 2024. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/01/lineamiento_tecnico_pfizer_monovariante_692024.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Memorandum uso de vacuna monovariante SPIKEVAX XBB.1.5 contra COVID-19 del laboratorio Moderna en personas desde los 6 meses de edad.; abril 2024. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/if-2024-40572594-apn-dcei-ms.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Lineamientos técnicos de vacunación contra Virus Sincicial Respiratorio en personas gestantes. Enero 2024. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/lineamientos-vsr.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Epidemiología, Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles, Laboratorio Nacional de Referencia, Dirección de salud perinatal y niñez; INE, DEIS, Red Argentina de Unidades Centinela de IRAG. Colaboración: OPS –OMS. Efectividad de la vacuna materna contra el virus sincicial respiratorio en la prevención de hospitalizaciones por infección respiratoria en niños menores de 6 meses - Análisis interino. Noviembre 2024. Argentina.
- Munoz FM, Jamieson DJ. Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* 2019 Apr;133(4):739-753. doi: 10.1097/AOG.00000000000003161. PMID: 30913173.
- Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, Wallace EM, Giles ML. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;215(2):237.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26968625.
- Omer S, Yildirim I, Jamieson D. Vaccination In pregnant woman. En: Plotkin´s Vaccines. Elsevier, 8º Ed, Philadelphia PA. 2018. Organización Panamericana de la Salud. Guía de campo sobre la inmunización materna y neonatal para Latinoamérica y el Caribe. Washington, D.C.: OPS; 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34149>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta epidemiológica: Tos Ferina (coqueluche) en la Región de las Américas. 22 de julio del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024
- Paul T. Heath, Status of vaccine research and development of vaccines for GBS, *Vaccine*, Volume 34, Issue 26, 2016, Page 2876-2879, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.072>.
- Pfizer, 1 de noviembre de 2022. Pfizer Announces Positive Top-Line Data of Phase 3 Global Maternal Immunization Trial for its Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine Candidate.
- Quach H, Mallis N, Cordero F. Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. *Maternal and Child Health Journal.* Published on line 21 Decembre 2019. <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02844-y>
- Rahmati M, et al. Effects of COVID-19 vaccination during pregnancy on SARS-CoV-2 infection and maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2023;33:e2434.
- Regan AK, de Klerkb N, Moore H, Omer SB, Shellama G, Effler PV. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2016; 34(32):3649-56.
- Regan AK, de Klerk N, PhD, Moore H, Omer SB, Shellama G, Effler PV. Effect of Maternal Influenza Vaccination on Hospitalization for Respiratory Infections in Newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1097–1103

- Romanin V, Acosta A, Juarez MV, Briere E, et al. Effectiveness of Tdap vaccination during pregnancy in preventing pertussis among infants less than 6 month of age in Argentina. ECCMID Viena, Austria abril 2017.
- Ropero Alvarez AM, Jauregui B, El Omeiri N. Progress towards a comprehensive approach to maternal and neonatal immunization in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e159. doi: 10.26633/RPSP.2017.159
- Son M, *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2419268. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19268.
- Sturrock S, et al. Neonatal outcomes and indirect consequences following maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13:e063052.
- Winter K, Nickell S, Powell M. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *ClinInfectDis* (2017) 64 (1): 3-8.
- World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB). Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization meeting. 23-26 September 2024. Hybrid meeting, WHO Geneva, Switzerland.

Capítulo 13.

PREVENCIÓN DEL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

Coordinadora: *Ángela Gentile*

Colaboradores: *Gabriela Ensínck, Fernando Ferrero, María del Valle Juárez, María Florencia Lucion*

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo, y un importante problema de la salud pública. En los menores de 5 años, y principalmente en los lactantes, la bronquiolitis y la neumonía son los cuadros clínicos de infección respiratoria aguda baja (IRAB) más frecuentemente detectados. La etiología viral es la principal causa, y el virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente más prevalente de IRAB y muerte asociada en lactantes y niños pequeños en el mundo.

El VSR es un virus esférico envuelto con genoma ARN monocatenario. Existe un solo serotipo de VSR, pero se han clasificado dos subtipos antigénicos A y B mediante la utilización de diferentes paneles de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas P, F y G. Los brotes anuales de VSR son comúnmente causados por ambos subtipos, que a menudo cocirculan durante la misma temporada, sin correlación clara entre el subtipo y la gravedad de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos contra F y G son protectores y neutralizantes. La proteína G está involucrada en la unión viral a la célula y ayuda en su capacidad para evadir la inmunidad del huésped. La proteína F permite la penetración viral a la célula epitelial una vez producida la unión. A diferencia de la proteína G, la proteína F se conserva, lo que la convierte en un objetivo atractivo para el desarrollo de vacunas y anticuerpos monoclonales.

El VSR tiene distribución mundial y, en los países de climas templados como la Argentina, su actividad es mayor durante los períodos de humedad moderada y temperatura fría, con brotes que se presentan estacionalmente, con una duración de 4 a 5 meses durante el otoño e invierno.

Este virus se transmite por contacto directo e indirecto con secreciones nasales u orales, y puede persistir viable en superficies durante varias horas y alrededor de 30 minutos en manos contaminadas. El período habitual de diseminación viral es de 3 a 8 días, pero puede ser más largo, especialmente en lactantes pequeños y niños inmunodeprimidos, en quienes se puede extender hasta 3 a 4 semanas. Varios estudios recientes han demostrado que los niños son los mayores responsables de la transmisión porque presentan las cargas virales más altas. El período de incubación promedio varía de 4 a 6 días, con un rango de 2 a 8 días.

Las reinfecciones pueden ocurrir a lo largo de la vida, son leves o asintomáticas en adultos, pero causan enfermedad grave en la población anciana. Por otra parte, el VSR es un importante patógeno para otros grupos de alto riesgo, como los prematuros pequeños, los lactantes con displasia broncopulmonar y/o con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.

EPIDEMIOLOGÍA EN EL MUNDO Y EN AMÉRICA LATINA

El VSR es el principal agente causal de las infecciones respiratorias agudas graves en la infancia y provoca un aumento de las hospitalizaciones y la demanda de atención ambulatoria en la época invernal.

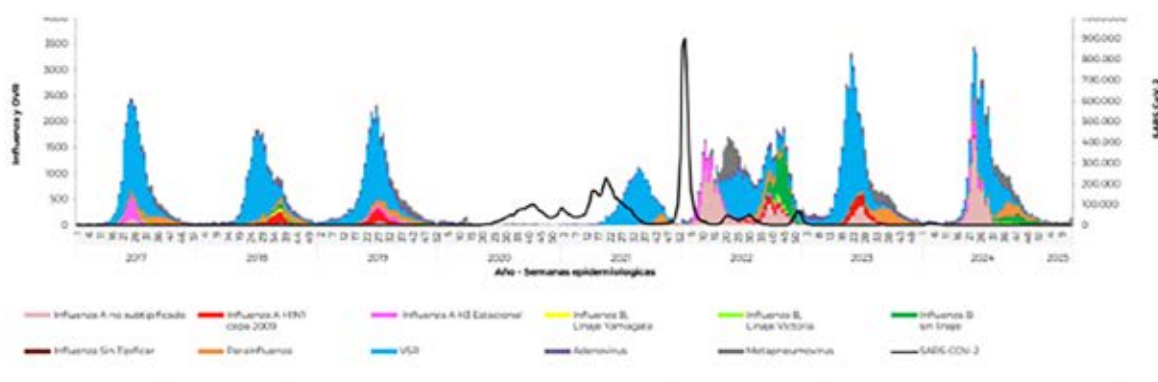
Globalmente, se estima que el VSR es responsable de 30 millones de episodios de IRAB, 3,6 millones de hospitalizaciones y más de 100 000 muertes anuales en menores de 5 años. En un estudio multicéntrico, realizado en países de distintas regiones, sobre mortalidad por VSR, se estimó que este virus es responsable de un tercio de las muertes en el primer año de vida. En relación con la mortalidad, se estima una letalidad en hospitalizados del 0,7 % y un 3 % de muertes atribuibles en menores de 5 años. En un metanálisis realizado en el año 2005, se informó que entre 66 000 y 160 000 niños menores de 5 años murieron por infección por VSR o por complicaciones directamente relacionadas con dicha infección. Por otra parte, se evidenció que más del 95 % de los episodios de IRAB por VSR y más del 97 % de las muertes atribuibles al VSR en todos los grupos de edad se produjeron en países de ingresos bajos y medios (LMIC). Además, se estima que no todas las muertes ocurren en el ámbito hospitalario y que cerca de la mitad de ellas podrían ocurrir fuera del este.

Durante la semana epidemiológica (SE) 13 del 2025, en la subregión de América del Norte y partes del Caribe, el virus sincicial respiratorio (VRS) mantiene una tendencia a la disminución. La subregión Andina y el Cono Sur mantiene estable la circulación VRS respecto de semanas anteriores, sumándose un aumento en la detección de influenza, y los casos de SARS-CoV-2 muestran una disminución. Considerando el inicio de la temporada de mayor circulación de influenza y otros virus respiratorios en el hemisferio sur de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados miembros ajustar los planes de preparación y organización de los servicios de salud para una eventual sobrecarga en el sistema sanitario. La OPS/OMS recomienda reforzar la vigilancia de la influenza, el virus sincicial respiratorio (VRS) y el SARS-CoV-2, y adoptar las medidas necesarias para la prevención y el control frente a las infecciones por virus respiratorios.

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA

En la Argentina, la curva histórica de casos positivos de virus respiratorios por semana mostró un marcado descenso para el año 2020 en coincidencia con el desarrollo de la pandemia por COVID-19. A partir del 2021 y en 2022, se verificó nuevamente la circulación de otros virus respiratorios. Durante el año 2022, se ha registrado un comportamiento inusual tanto en la estacionalidad y número de casos, caracterizados por brotes de influenza fuera de temporada y un registro extraordinario de casos de *Metapneumovirus*. En 2023, el VSR presentó actividad estacional adelantada en comparación con la mayoría de los años pre-pandémicos, con un rápido ascenso de notificaciones y un pico de gran magnitud. En 2024 el inicio de la circulación se detectó en la SE 18, alcanzando valores máximos en la SE 28, con descenso posterior, permaneciendo estable y en valores bajos desde la SE 41/2024 hasta la actualidad (**Figura 1**).

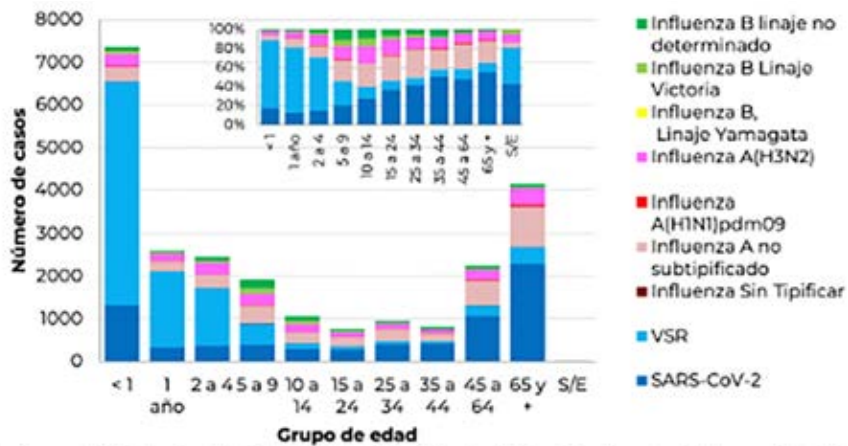
Figura 1. Distribución de SARS-CoV-2, influenza y otros virus respiratorios identificados por semana epidemiológica. SE 1/2017 a SE 13/2025. Argentina



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología sobre la base de la información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS2.0.

En la Argentina, la mayor incidencia acumulada de IRAG se observa en los menores de 1 año de vida, seguida por el grupo de 12 a 23 meses (**Figura 2**).

Figura 2. Casos hospitalizados por IRA. Distribución absoluta y relativa de agentes identificados por grupos de edad acumulados. SE 1/2024 a SE 14/2025



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología sobre la base de la información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS 2.0.

ESTRATEGIAS DE INMUNOPROFILAXIS

La carrera en el desarrollo de estrategias de prevención activa y pasiva

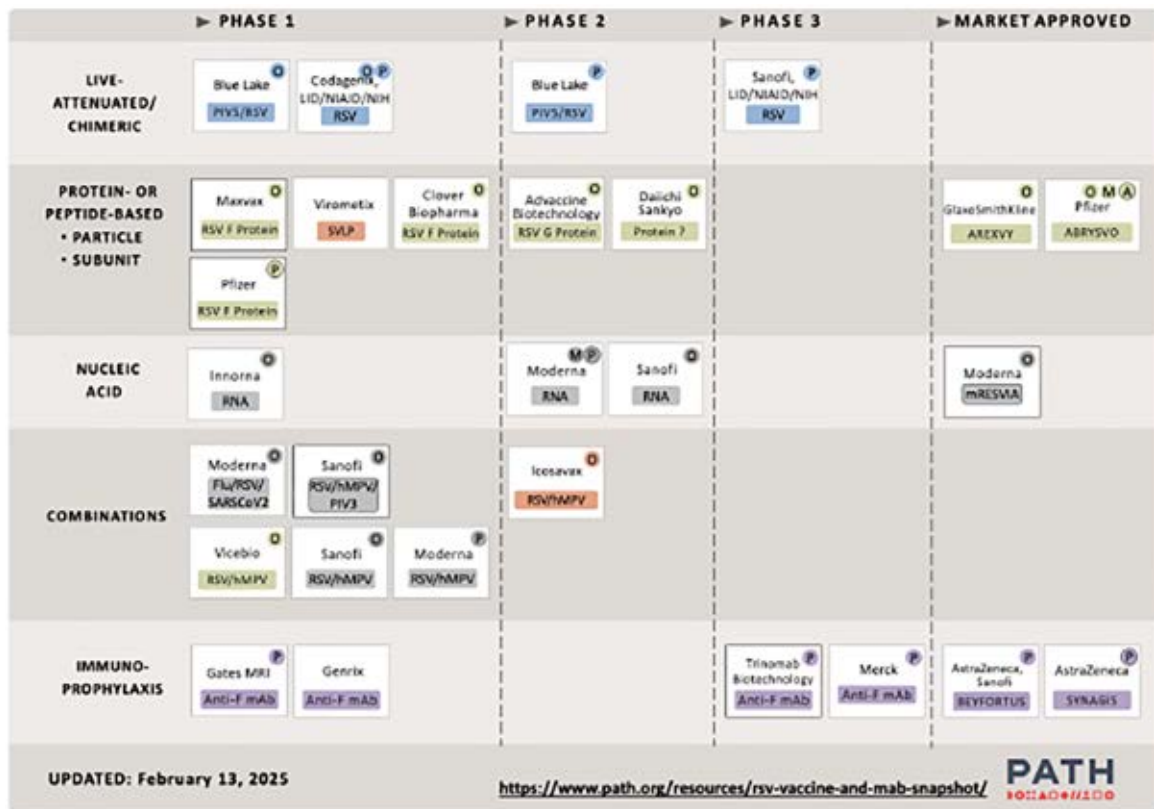
La primera estrategia de vacunación contra el VSR en lactantes y niños pequeños en la década de los 60 se denominó FI-VSR, y consistía en una vacuna de virus completo cultivado en tejidos, inactivado con formalina, administrada por vía intramuscular. Esta vacuna no solo fue poco protectora, sino que predispuso a los niños vacunados a desarrollar una enfermedad exacerbada tras la infección posterior, al ser expuestos en forma natural al VSR como resultado de respuestas celulares exageradas de las células T de tipo 2 (Th2), a través de las células T citotóxicas activadas y por el mimetismo de las quimiocinas inducidas por el virus. Actualmente, hay acuerdo en que el curso más grave de la infección en los niños vacunados se debió a una enfermedad potenciada por anticuerpos, pero se mantuvo la preocupación ante cualquier estrategia de inmunización que pudiera exacerbar la infección natural. Por ese motivo se detuvieron todos los proyectos destinados al desarrollo de vacunas contra el VSR durante más de 40 años, especialmente para la población pediátrica, hasta tanto no se explicara qué era lo que había sucedido con ellas.

El conocimiento de la estructura y conformación de la proteína F en su estado prefusión –forma estructural en que se encuentra antes de que el virus infecte la célula– y el desarrollo de antígenos estables basados en ella han constituido un avance crítico que permitió el desarrollo de las vacunas actuales. La proteína F prefusión es altamente inestable, rápidamente cambia su conformación a la forma F posfusión y este cambio de conformación acarrea una pérdida de los mejores epítomos inmunizantes. Solo los anticuerpos frente a la proteína F prefusión tienen capacidad neutralizante frente al virus y protegen frente a la infección y su gravedad.

La inmunización ideal contra el VSR proporcionaría protección contra la bronquiolitis en los primeros 6 meses de vida cuando los bebés son más vulnerables, ofrecería una inmunidad sostenida y debería ser asequible y aceptable para ser administrada a lactantes. Afortunadamente, el descubrimiento de la configuración pre- y posfusión de la proteína F y de los loci a los que se unen los anticuerpos neutralizantes ha revolucionado las estrategias preventivas, permitiendo el desarrollo de estrategias para embarazadas, lactantes mayores/niños y ancianos, así como de anticuerpos monoclonales para su uso en menores de 12 meses e individuos mayores con condiciones de riesgo (*Figura 3*).

Actualmente, se priorizan en las investigaciones tres grupos objetivo de vacunación: los niños menores de 5 años (mediante vacunas virales atenuadas aún en fase III), las personas gestantes en el tercer trimestre del embarazo (para la protección del bebé de 0 a 6 meses a través de los anticuerpos maternos) y los adultos mayores de 65 años.

Figura 3. Estrategias en desarrollo para la inmunización activa y pasiva contra el virus sincial respiratorio



P: vacuna pediátrica; M: vacuna materna; O: vacuna para adultos mayores; A: adultos con riesgo aumentado.

ESTRATEGIAS DISPONIBLES EN ARGENTINA

El palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F, ha estado disponible en nuestro país desde 2014 como único método de profilaxis contra VSR para prevenir la enfermedad grave por VSR en recién nacidos extremadamente prematuros o en aquellos con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica, pero su alto costo y la necesidad de varias administraciones dificulta su uso. En diciembre de 2023, Argentina fue el primer país de la región en incorporar al Calendario Nacional la inmunización de personas gestantes contra el virus sincial respiratorio, mientras que Uruguay también implementó esta estrategia a partir de agosto de 2024. En tanto, los Ministerios de Salud de Brasil y de Costa Rica, siguiendo la recomendación de sus respectivos comités asesores, ya han aprobado su utilización en gestantes a partir del corriente año. A partir de enero de 2025, Panamá también cuenta con la aprobación de uso de la vacuna contra VSR.

Actualmente, están disponibles distintas herramientas de prevención: la vacunación (indicada en gestantes y adultos mayores) y los anticuerpos monoclonales para ser utilizados en lactantes. Ambas estrategias están orientadas a proteger a la población más vulnerable, ya sea por su edad o condición de base.

Inmunización activa

Vacunación de personas gestantes

Características

Vacuna de subunidad de proteína recombinante bivalente que contiene cantidades iguales de antígenos F (preF) de prefusión estabilizados de los dos principales subtipos de VSR: A y B.

Población objetivo

La vacuna VSRpreF fue incorporada al Calendario Nacional de Vacunación a partir de diciembre de 2023 como una estrategia estacional. Está indicada a todas las personas gestantes entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo para la prevenir la infección respiratoria del tracto inferior (IRTI) en lactantes hasta los 6 meses de edad.

Composición y dosis

Cada dosis de 0,5 ml de solución reconstituida de vacuna recombinante bivalente contra VSR contiene: 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo A y 60 µg de antígeno de prefusión F estabilizado del VSR del subgrupo B. Utiliza los dos genotipos dominantes: Ontario (RSV A) y Buenos Aires (RSV B). La glicoproteína F es estabilizada en la conformación de prefusión y producida en células de ovario de hámster chino mediante el uso de tecnología de ADN recombinante.

Excipientes: clorhidrato de trometamol, sacarosa, manitol, polisorbato 80 y cloruro de sodio.

Forma farmacéutica: polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Conservación

En heladera entre 2 °C y 8 °C. No se debe congelar. Después de la reconstitución, se debe administrar inmediatamente o en las 4 horas siguientes si se conserva entre 15 °C y 30 °C.

Inmunidad y eficacia

Los resultados principales del ensayo en fase III (MATISSE), un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo fue diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna bivalente que contiene la subunidad F en su estado prefusión (VSR preF) de los tipos A y B del VRS. Se reclutaron 7400 mujeres sanas embarazadas ≤49 años, que fueron aleatorizadas en una proporción de 1:1 para recibir una dosis única de 120 µg de la vacuna o un placebo entre las 24 y 36 semanas de gestación. Se demostró una eficacia vacunal para IRTI atendida médicamente en el lactante del 51,3 % hasta los 180 días y para la IRTI grave del 81,8 % en los primeros 90 días, y del 69,4 % hasta los 180 días.

Administración simultánea con otras vacunas

Puede ser coadministrada las otras vacunas indicadas durante el embarazo (triple bacteriana acelular, antigripal y COVID-19). Si bien en un estudio de administración concomitante con vacuna triple bacteriana acelular en mujeres no gestantes se observaron menores medias geométricas de concentraciones (CMG) de anticuerpos contra los antígenos de la tos ferina acelular (toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa y pertactina), esta reducción no tiene impacto clínico y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) recomienda la administración concomitante.

Esquemas recomendados

Dosis única de la vacuna bivalente RSVpreF entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo, antes del inicio y durante la temporada de circulación del VSR, determinada mediante la vigilancia epidemiológica.

Revacunación: se recomienda la vacunación en cada embarazo independientemente del intervalo intergenésico.

Vía y sitio de administración

Intramuscular en el músculo deltoides (tercio superior externo).

Precauciones

Se observó un desequilibrio numérico en los nacimientos prematuros en quienes recibieron vacuna en comparación con quienes recibieron placebo. Para evitar el riesgo potencial de nacimiento prematuro, se indica la vacunación entre las semanas 32 y 36 de la gestación.

Contraindicaciones absolutas

Antecedente de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna.

Seguridad

Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (40,6 %), cefaleas (31,0 %), mialgia (26,5 %) y náuseas (20,0 %). Entre las personas gestantes que recibieron vacuna, el 1,8 % presentó trastorno hipertensivo

(preeclampsia), en comparación con el 1,4 % de las personas que recibieron placebo. El bajo peso al nacer y la ictericia ocurrieron con mayor frecuencia en las personas vacunadas, pero esas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. La información de prescripción de la vacuna incluye una advertencia que informa un desequilibrio numérico en los nacimientos prematuros en los vacunados (5,7 %) en comparación con los que recibieron placebo (4,7 %). Los datos disponibles son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el parto prematuro y la vacunación. Dado que los partos prematuros se presentaron más de 30 días después de la vacunación y para minimizar el eventual riesgo, se indica la vacunación entre las semanas 32 y 36 de gestación.

Efectividad e impacto en la temporada 2024

Luego de la incorporación de esta vacuna en el Calendario Nacional, se han llevado a cabo varios estudios que evidenciaron su efectividad con datos de vida real. La cobertura alcanzada en la primera temporada fue del 65 % a nivel nacional.

El Ministerio de Salud de la Nación realizó un análisis interino de efectividad de vacuna VSR sobre la base de los datos de la vigilancia epidemiológica de 29 unidades centinelas en 23 jurisdicciones del país. Se llevó adelante un estudio de casos y controles que incluyó 854 niños menores de 6 meses. La efectividad global para prevenir hospitalización fue del 62,1 % (47,6-72,6) y ajustada por edad menor de 1 mes, del 78,7 % (50,9-90,7). La efectividad global para prevenir el ingreso a UCIP fue del 69,9 % (39,0-85,1) y ajustada por edad menor de 1 mes, del 72,5 % (27,6-89,6).

Gentile y col. realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, analítico, de casos y controles con un diseño de test negativo. Se incluyeron 187 lactantes nacidos después del 15 de marzo. La efectividad bruta de la vacuna materna contra el VRS fue del 68,2 % (IC95%: 33,1-84,9), y la efectividad ajustada en función de la edad (<3 meses, prematuridad y enfermedad respiratoria crónica) fue del 78,7 % (IC95%: 51,4-90,7). Además, la vacunación materna contra el VRS se asoció con un menor uso de oxígeno (4 frente a 7 días; $p < 0,001$) y estadía hospitalaria (5 frente a 8 días; $p < 0,001$). No se produjeron muertes relacionadas con el VRS.

En relación con el impacto, Caballero y col. compararon las hospitalizaciones por IRAB VSR, admisión a cuidados intensivos y estadía hospitalaria prolongada entre los años previos y la primera temporada tras la introducción de la vacuna en 2024, utilizando datos de un estudio de cohortes multicéntrico y retrospectivo en tres hospitales de Buenos Aires. Los resultados del estudio mostraron una reducción del 33,6 % (IC95%: 29,5-37,2) en las hospitalizaciones por IRAB-VSR en lactantes menores de 6 meses. La efectividad de la vacuna ajustada para el ingreso en la UCIP fue del 87,2 % (IC95%: 52,6-97,0) y del 88,6 % (IC95%: 62,3-97,1) para estadías hospitalarias prolongadas en lactantes menores de 6 meses.

Seguridad en vida real

Se reportaron los primeros resultados perinatales asociados a la vacunación contra el VSR durante el embarazo. En Argentina, con más de 140 000 dosis aplicadas, se reportaron entre el 1 de marzo y el 27 de agosto de 2024 un total de 206 eventos adversos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización (ESAVI) (146,2/100 000 dosis administradas), de los cuales 140 (68 %) se clasificaron como graves según los criterios de la OMS. Los eventos graves notificados con mayor frecuencia fueron parto prematuro ($n = 49$), distrés respiratorio neonatal ($n = 23$) e ictericia neonatal ($n = 20$). Estos informes preliminares de ESAVI para partos prematuros no parecen ser mayores de lo esperado, siendo la prevalencia de parto prematuro en Argentina de aproximadamente el 10 % anual.

En un estudio observacional retrospectivo de cohorte realizado por Rick y col. en dos hospitales de Pensilvania desde el 1 de octubre de 2023 hasta el 31 de marzo de 2024, se incluyeron 4716 embarazadas, de las cuales 1113 (23,6 %) recibieron la vacunación prenatal VSRpreF en <37 semanas de gestación. Los resultados mostraron que la vacunación contra el VRS se asoció con una disminución de las probabilidades de parto prematuro (OR ajustado [ORa]: 0,48; IC95%: 0,36-0,64), y con una menor probabilidad de bajo peso al nacer (ORa: 0,63; IC95%: 0,48-0,83). No hubo diferencias en trastornos hipertensivos del embarazo o bebés pequeños para la edad gestacional. Son y col. Llevaron adelante un estudio de cohorte de embarazadas que dieron a luz a las 32 semanas de gestación o después, en el cual la vacuna RSVpreF no se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro ni con otros resultados perinatales. Estos datos respaldan la seguridad de la vacunación prenatal con RSVpreF, pero se justifica una mayor investigación sobre el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo.

Vacunación de adultos de 60 o más años

Recientemente han sido licenciadas tres vacunas basadas en la proteína F en su conformación prefusión (preF) para los adultos de mayor edad:

- **VSRPreF3 (Arexvy®, GlaxoSmithKline):** vacuna recombinante adyuvantada con AS01
- **VSRPreF (Abrysvo®, Pfizer):** vacuna recombinante
- **VSR ARNm (mRESVIA®, Moderna):** vacuna de ARNm en nanopartículas

La vacuna de GlaxoSmithKline, llamada VSRPreF3 (Arexvy®), es un producto recombinante que contiene un antígeno glicoproteico basado en el subtipo A de VSR y el adyuvante AS01, que se administra para estimular la respuesta inmunitaria. Luego de un seguimiento medio de 6,7 meses, esta vacuna ha mostrado una eficacia frente a infección respiratoria de vías bajas (IRVB) por VRS diagnosticada por PCR del 82,6 % (IC95%: 57,9-94,1).

El producto de Pfizer (Abrysvo®) es una vacuna recombinante que consta de subunidades proteicas de los subtipos A y B del VRS con un esquema de una sola dosis por vía intramuscular que ha mostrado una eficacia frente a IRVB sintomática del 66,7 % (IC96,66%: 28,8-85,8).

En nuestro país, tanto Abrysvo® como Arexvy® se encuentran disponibles en el subsector privado para adultos de 60 años o más.

El producto de Moderna es una vacuna basada en ARNm que codifica a una preF y ha mostrado una eficacia frente a IRVB del 83,7 % (IC95,88%: 66,1-92,2). Esta vacuna aún no está disponible en Argentina.

En todos los casos, se observa un perfil de reactogenicidad y seguridad aceptable, al que se suma un plan de vigilancia poscomercialización de efectos adversos graves (anafilaxia, Guillain-Barré).

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos (ACIP) actualizó sus recomendaciones indicando el uso de la vacuna VSR para las personas mayores a 75 años y para la población de 60 a 75 años con factores de riesgo para enfermedad grave por VSR.

Vacunas pediátricas contra VRS

La investigación de vacunas para lactantes y niños pequeños ha avanzado muy poco, considerando las dificultades mencionadas previamente y por la escasa respuesta inmunitaria en lactantes pequeños; los menores de 6 meses han quedado por el momento excluidos en el desarrollo de las nuevas vacunas. En la actualidad, hay productos candidatos basados en vacunas vivas atenuadas intranasales para niños entre 6 y 24 meses en fase 3, y vacunas recombinantes vectorizadas por virus, como el adenovirus 26, para niños entre 12 y 24 meses que aún se encuentran en ensayos clínicos en fases 1 y 2.

Inmunoprofilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales

A la fecha, contamos con dos anticuerpos monoclonales licenciados: el palivizumab (disponible para su uso en la Argentina desde 2014 en el subsector público) y el nirsevimab (disponible en el subsector privado desde 2025), un anticuerpo monoclonal de mayor potencia y vida media para la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior en recién nacidos y lactantes durante su primera temporada de VRS, y en niños de hasta 24 meses de edad que permanecen vulnerables a la enfermedad grave durante su segunda temporada.

Palivizumab

Características

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F, indicado para disminuir la incidencia, la hospitalización y las complicaciones asociadas al RSV en niños con un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave, pero su alto costo y la necesidad de varias administraciones dificultan su uso. En Argentina, el palivizumab ha estado disponible desde 2014, beneficiando a alrededor de 3000 lactantes cada año; pero, al ser una estrategia enfocada en una población de mayor riesgo, no ha logrado un impacto general en la carga de enfermedad por VSR en la infancia.

Población objetivo

Indicado para los siguientes grupos de riesgo:

- Prematuros menores o igual a 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos, hasta los 6 meses de edad cronológica al inicio de la temporada.
- Prematuros menores a 29 semanas de edad gestacional y menores de 1000 gramos de peso de nacimiento que cumplan los dos requisitos de peso y edad gestacional hasta los 12 meses y 0 días de vida al inicio de la temporada.
- Prematuros con diagnóstico de displasia broncopulmonar y requerimiento de oxígeno suplementario hasta los 12 meses y 0 días de vida al inicio de la temporada.
- Niños de edad menor o igual a 12 meses y 0 días con cardiopatías congénitas que presenten inestabilidad hemodinámica significativa al inicio de la temporada.

Composición y dosis

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión del VSR. Se compone por secuencias de aminoácidos humanos en un 95 % y murinos en un 5 %. La solución de palivizumab cada

1,0 ml de solución contiene: palivizumab 100 mg; L-histidina 3,9 mg; glicina 0,12 mg, ácido clorhídrico c.s. para ajuste de pH; agua para inyectable c.s. El vial de dosis única de palivizumab no contiene conservantes.

Conservación

Entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Mantener en el envase original.

Administración simultánea con otras vacunas

No se evidenció interferencia en la respuesta a las vacunas ante la administración simultánea o diferida. Puede coadministrarse con vacunas del Calendario Nacional.

Esquemas recomendados

Una dosis cada 28-30 días durante los 4 meses correspondientes a la mayor circulación viral (mayo-agosto).

Vía y sitio de administración

Se administra por vía intramuscular en una dosis de 15 mg/kg de peso corporal por dosis. Los volúmenes que superen 1 ml deberán inyectarse en dosis divididas (en muslos diferentes, dentro de la misma aplicación).

Precauciones

Pacientes con plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a la vía administración intramuscular.

Contraindicaciones absolutas

Hipersensibilidad conocida al producto, a alguno de sus excipientes o a otros anticuerpos monoclonales humanos.

Seguridad

La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron transitorias, de tipo leves a moderadas (eritema en el sitio inyección, fiebre, irritabilidad son los efectos más frecuentemente reportados).

Nirsevimab

Características

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal de nueva generación dirigido contra el epítipo Ø de la configuración prefusión de la proteína F, que es 50 veces más potente que el palivizumab y que con una sola inyección mantiene niveles protectores durante toda la temporada de VRS, de manera que proporciona inmunización pasiva, rápida y directa al menos, durante 150 días.

Población objetivo

Indicado para todos los bebés durante su primera temporada de VSR, incluidos los nacidos sanos a término o prematuros, o bien aquellos con condiciones que los hacen vulnerables a la enfermedad de VSR de acuerdo con las recomendaciones oficiales de cada país. En Argentina se encuentra disponible solamente en el subsector privado desde 2025.

Composición y dosis

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. La dosis recomendada es una dosis única de 50 mg o 100 mg en lactantes con peso corporal inferior o superior a 5 kg administrados por vía intramuscular. Administración intramuscular de una dosis única según peso corporal. Para lactantes en se segunda temporada: 200 mg (2 × 100 mg/1 ml), dividido en dos sitios de inyección.

Forma farmacéutica

Solución inyectable (inyectable). 50 mg en 0,5 ml o 100 mg en 1 ml de solución inyectable en jeringa precargada. Solución transparente a opalescente, incolora a amarilla, pH 6.0. Excipientes: L-histidina, hidrocloreto de L-histidina, hidrocloreto de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80.

Inmunidad

Finalmente, se ha demostrado que nirsevimab, además de prevenir la enfermedad por VRS, permite el desarrollo de una respuesta inmune al VRS. Los lactantes nacidos a término muestran que nirsevimab proporcionó niveles elevados y sostenidos de anticuerpos neutralizantes durante la primera temporada de VRS cuando los anticuerpos maternos iniciales estaban disminuyendo, y la mayoría de los que recibieron nirsevimab todavía tenían niveles más altos de anticuerpos neutralizantes del VRS que los que anticuerpos neutralizantes del VRS que los que recibieron placebo después de 1 año.

Administración simultánea con otras vacunas

Dado que nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que una inmunización pasiva específica del VRS interfiera en la respuesta inmune activa de las vacunas coadministradas. En ensayos clínicos, cuando nirsevimab se administró con vacunas infantiles habituales, el perfil de seguridad y reactogenicidad del régimen coadministrado fue similar al de las vacunas infantiles administradas de forma aislada.

Esquemas recomendados

Según todos los criterios de valoración clínicos, una dosis única de nirsevimab demostró una eficacia alta y consistente contra la enfermedad de vías respiratorias bajas por VSR sostenida durante toda la temporada de VSR.

Contemplando una estrategia integral en la prevención del VSR, sería conveniente administrar nirsevimab en aquellos bebés nacidos antes de las 32 semanas de vida (madres no vacunadas por no haber alcanzado la edad gestacional mínima), madres no vacunadas, aquellos nacidos antes de 14 días luego que sus madres hubieran recibido la vacuna VSRPreF (tiempo insuficiente para la transferencia transplacentaria de anticuerpos protectores) y a los bebés nacidos fuera de la temporada del VRS, ya que sus madres no recibieron VSRPreF estacional y, por lo tanto, se recomienda nirsevimab para estos bebés al inicio de dicha temporada. Se debe considerar su uso también para la población de riesgo en su segunda temporada (DBP, cardiópatas, prematuros, etc.). En Argentina, por el momento, solo está disponible a nivel privado y con un número limitado de dosis.

Vía y sitio de administración

Se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo.

Precauciones

Pacientes con plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a la vía administración intramuscular.

Contraindicaciones absolutas

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Eficacia y seguridad

La eficacia y la seguridad de nirsevimab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en lactantes a término y prematuros (EG ≥ 29 semanas) expuestos a su primera temporada del VRS. En prematuros de 29 a 35 semanas de gestación, ha demostrado una eficacia del 70,1 % (IC95%: 52,3-81,2) en la prevención de la infección respiratoria baja con necesidad de atención médica durante los 150 días siguientes a la inyección. Su eficacia frente a la hospitalización fue del 78,4 % (IC95%: 51,9-90,3).

Posteriormente, en un segundo ensayo en fase 3, realizado en lactantes a término y prematuros ≥ 35 semanas, nirsevimab tuvo una eficacia del 74,5 % (IC95%: 49,6-87,1) frente a enfermedad de vías respiratorias bajas con necesidad de atención médica y la efectividad frente a hospitalización asociada al VRS fue del 77,3 % (IC95%: 30,3-89,7). La seguridad y la farmacocinética de nirsevimab también se evaluaron en un ensayo en lactantes prematuros (EG <35 semanas) con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos los lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) y los lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, en su primera temporada del VRS.

Seguridad

La reacción adversa más frecuente fue la erupción (0,7 %) que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron pirexia y reacciones en el lugar de la inyección en una tasa del 0,5 % y el 0,3 % dentro de los 7 días posteriores a la dosis, respectivamente.

Efectividad e impacto en otros países temporada 2023-2024

En Chile, se implementó estrategia de inmunización con el anticuerpo monoclonal a partir del año 2024 para todos los recién nacidos entre abril y septiembre, y para la población de lactantes nacidos a partir del 1 de octubre del año 2023 (menores de 6 meses). La cobertura de inmunización alcanzada en el grupo de recién nacidos fue del 97,5 % y en los lactantes menores de 6 meses, del 90,4 %. A nivel nacional, la cantidad de hospitalizaciones (totales y por VSR) semanales acumuladas del 2024 fue significativamente menor a la de años anteriores en la población objetivo de nirsevimab. Además, la cantidad de hospitalizaciones en unidad de paciente crítico e intermedio también fue significativamente menor que la de los años anteriores. Otro dato para destacar fue que, aun cuando un lactante inmunizado haya requerido hospitalización, esta fue en general de menor duración.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos publicaron un análisis provisional de los datos de vigilancia de 2023-2024 que evidencia que una sola dosis de nirsevimab tuvo una eficacia del 90 % en la prevención de hospitalizaciones por VRS en bebés inmunizados antes de los 8 meses de edad en su primera temporada expuestos al virus.

En Galicia, España, con más de 10 000 niños, la efectividad de nirsevimab fue del 86,9 % en la prevención de las IRAB graves por VRS que requirieron soporte de oxígeno. En un estudio retrospectivo de cohorte en Cataluña, España, se demostró una reducción del 87,6 % y el 90,1 % en los ingresos hospitalarios y en los ingresos a la UCI por VRS, respectivamente en los lactantes menores de 6 meses nacidos antes del inicio de la temporada de VRS, que recibieron nirsevimab, en comparación con aquellos sin intervención. En otro estudio realizado en múltiples centros de tres regiones españolas, Valencia, Murcia y Valladolid, a través de vigilancia activa, se demostró una efectividad del 84,4 % de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por VRS en lactantes menores de 9 meses en comparación con lactantes que no recibieron ninguna intervención. En Navarra, España, un estudio de cohorte de base poblacional concluyó que el riesgo de lactantes hospitalización por VRS fue del 8,5 % en aquellos no inmunizados versus 0,7 % en los que fueron inmunizados. La efectividad estimada de nirsevimab fue del 88,7 % en la prevención de hospitalizaciones.

CONCLUSIONES

A pesar de su elevada carga de enfermedad, ha sido difícil encontrar una vacuna segura y eficaz contra el VSR. En los últimos años, una mejor comprensión de la biología del VSR y las innovaciones en el diseño de inmunógenos han dado como resultado el avance de múltiples vacunas candidatas en la línea de desarrollo clínico.

En Argentina, la incorporación al Calendario Nacional de la vacunación materna contra el VSR representó un hito fundamental contra las epidemias causadas por este agente en cada temporada invernal. El próximo desafío será definir una estrategia integral para brindar protección a todo el conjunto de individuos con mayor riesgo y que el uso de estas nuevas formas de prevención tenga el mayor impacto posible en la salud de los lactantes, priorizando la asequibilidad y el momento de administración según la estacionalidad de las epidemias del VSR. Tal vez, la mejor opción sea una estrategia mixta, integrada por el uso de anticuerpos monoclonales en lactantes menores y complementada con la vacunación de gestantes y adultos mayores para disminuir la carga de enfermedad global por VRS, para proteger de esta forma a los grupos más vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. pp. 629-36.
- Anne-Marie Rick - Perinatal outcomes associated with Respiratory Syncytial Virus vaccination in pregnancy. Abstract ARBI0268 presented at ISIRV RSV 2025, March 12-15, 2025.
- Aplicación de Palivizumab para la prevención de IRA en población vulnerable. Propósitos, nuevos criterios de inclusión y recomendaciones para su administración 2017. [Consultado: 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/aplicacion-de-palvizumab-para-la-prevencion-de-irab-en-poblacion-vulnerable>
- Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *The Lancet Infectious Diseases*. Abril de 2024. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00215-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00215-9/fulltext)
- Barney S Graham. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2017;23:107-12. ISSN 1879-6257, <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.012>.
- Caballero M et al. Mortality Associated With Acute Respiratory Infections Among Children at Home. *J Infect Dis*. 2019 Jan 9;219(3):358-364.
- Caballero M. Transforming the landscape: The impact and effectiveness of RSV Maternal Vaccine in Argentina. ISIRV RSV 2025, March 12-15, 2025.
- Carvalho T. mRNA vaccine effective against VSR respiratory disease. *Nature Medicine* explores the latest translational and clinical research news, with Moderna's clinical trial of a vaccine against respiratory syncytial virus in older adults. *Nat Med* 2023;29:755-6.
- Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2024; 73(9):209–214. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7309a4.htm>
- Coma E, Martínez-Marcos M, Hermosilla E, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain) *Archives of Disease in Childhood*. *BMJ Journals*. 2024;109:736-741. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327153>

- Diagnosis and Management of Bronchiolitis Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. American Academy of Pediatrics Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children Downloaded from <http://pediatrics.aappublications.org/>
- Drysdale S (2023, May 8-12). A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE) [Oral presentation]. ESPID 2023: Lisbon, Portugal.
- European Medicine Agency. Beyfortus (Nirsevimab). Consultado el 21/05/2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
- Ezpeleta G, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population Based Cohort Study. *Vaccines*. 2024; 12(4):383. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines12040383>FDA. Advisory Committee Meeting June 8, 2023: Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/june-8-2023-meeting-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-06082023>
- Gentile A, Lucion MF, Juárez MV, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:589-94.
- Gentile A, Lucion MF, Juárez MV, Castellano V, et al. Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):386-92.
- Gentile A, Juarez MV, Lucion MF et al. - Maternal immunization with RSVpreF Vaccine: effectiveness in preventing RSV associated hospitalizations in infants under 6 months in Argentina. Abstract ARB10293 presented at ISIRV RSV 2025, March 12-15, 2025.
- Gentile, Angela MD*; Juárez, María del Valle MD*; Lucion, María Florencia MD*; Ensinck, Gabriela MD†; Lopez, Oscar MD†; Melonari, Pablo MD‡; Fernández, Tatiana MD¶; Logiosa, Andrés MD¶; Lazarte, Gustavo MD†; Lobertti, Silvina MD†; Pejito, Natalia MD*; Racana, Camila MD*; López, Leandro MD†; Gregorio, Gabriela MD¶. Respiratory Syncytial Virus Epidemiology in Argentina: From COVID-19 Pandemic to the Maternal Immunization Strategy. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 44(2S):p S23-S26, February 2025. | DOI: 10.1097/INF.0000000000004597
- Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of VSR in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;383(5):415-25.
- Hammit L, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi S, et al. Nirsevimab for prevention of VSR in healthy late-preterm and term infants. *New Engl J Med* 2022; 386:837-46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
- Harcourt J, Álvarez R, Jones LP, et al. Respiratory syncytial virus G protein and G protein CX3C motif adversely affect CX3CR1+ T cell responses. *J Immuno* 2006; 176:1600-8.
- Jewett C. F.D.A. Panel Recommends R.S.V. Vaccine to Protect Young Infants. A committee of experts voted in favor of a new shot administered to pregnant women, one in a series of new ways to arm the very young against a life-threatening virus. *The New York Times*, 18 de mayo de 2023.
- Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent VSR Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1451-64.
- Kumar P, et al. Etiology of Acute Respiratory Infections in Infants: A Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:25-30.
- Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016;388:3027-35.
- López-Lacort M, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(6). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046>
- Martín-Torres F, Rusch S, Huntjens D, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Effects of Multiple Doses of the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Protein Inhibitor, JNJ-53718678, in Infants Hospitalized with RSV Infection: A Randomized Phase 1b Study. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):e594-e603. doi:10.1093/cid/ciaa283
- Ministerio de Salud de la República Argentina, Dirección de Epidemiología. (2025). Boletín Epidemiológico Nacional N°751, SE 14 Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025/01/ben_751_se_14.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Lineamientos técnicos de vacunación contra Virus Sincicial Respiratorio en personas gestantes. Enero 2024. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/lineamientos-vsr.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Epidemiología, Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles, Laboratorio Nacional de Referencia, Dirección de salud perinatal y niñez; INE, DEIS, Red Argentina de Unidades Centinela de IRAG. Colaboración: OPS –OMS. Efectividad de la vacuna materna contra el virus sincicial respiratorio en la prevención de hospitalizaciones por infección respiratoria en niños menores de 6 meses - Análisis interino. Noviembre 2024. Argentina.
- Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, et al. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine* 2015; 34(2):190-7.
- Muller WJ, Madhi SA, Seoane Núñez B, et al. Nirsevimab for Prevention of VSR in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1533-4.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545-55.
- Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and Harmful Immunity to VSR Infection. *Annu Rev Immunol* 2017;35:501-32. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052206. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28226227

- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Influenza, virus respiratorio sincitial y SARS-CoV-2. 6 de junio de 2023, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincitial-sars-cov-2-6-junio-2023>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Influenza estacional y otros virus respiratorios en el hemisferio sur. 17 de abril del 2025, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025.
- Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
- PATH. VSR Vaccine and mAb Snapshot. Última actualización: 13 de febrero de 2025. Disponible en: <https://www.path.org/resources/VSR-vaccine-and-mab-snapshot/>
- Pfizer, 1 de noviembre de 2022. Pfizer Announces Positive Top-Line Data of Phase 3 Global Maternal Immunization Trial for its Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine Candidate.
- Polack FP, Teng MN, Collins PL, et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med* 2002;196:859-65.
- Robinson E, Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ* 2023;381:1023.
- Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (VSR GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health* 2017;5(10):e984-e91.
- Schnirring L. FDA approves Pfizer's VSR vaccine for older adults. FDA approves Pfizer's VSR vaccine for older adults. June 1, 2023. DOI: <https://www.cidrap.umn.edu/respiratory-syncytial-virus-VSR/fda-approves-pfizers-VSR-vaccine-older-adults>
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390(10098):946-58.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria y Colaboradores. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S171-S197. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/2021/v119n4a38s>
- Son M, *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2419268. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19268.
- Tripp RA, Jones LP, Haynes LM, et al. CX3C chemokine. mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol* 2001; 2:732-8.
- Valero M. 'A good day': FDA approves world's first VSR vaccine. *Nature* 2023;617(7960):234-5. DOI: <https://www.nature.com/articles/d41586-023-01529-5>
- Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect* 2004; 49(3):222-8.
- Virgili F, Midulla F, de Benedictis FM. Respiratory Syncytial Virus: The Urgent Need for Innovative Preventive Strategies. *Pediatr Rep*. 2024 Aug 8;16(3):678-683. doi: 10.3390/pediatric16030057. PMID: 39189291; PMCID: PMC11348229.
- Walsh EE, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent VSR Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77.
- World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB). Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization meeting. 23-26 September 2024. Hybrid meeting, WHO Geneva, Switzerland.

Sociedad Argentina de Pediatría



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor