

# Manual Nacional de Inmunizaciones 2024

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA (MSP)**

Dirección General de la Salud | División Epidemiología | Unidad de Inmunizaciones



Ministerio  
de Salud Pública

Apoya:

**OPS**



**Manual Nacional de  
Inmunizaciones  
2024**



## **MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA URUGUAY (MSP)**

Dirección General de la Salud | División Epidemiología | Unidad de Inmunizaciones

*Apoya Organización Panamericana de la Salud (OPS)*

Cómo citar: Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Manual Nacional de Inmunizaciones 2024 (2da. Ed.). Montevideo: MSP; 2024

### **Autoridades del Ministerio de Salud Pública:**

**Ministra de Salud Pública:** Dra. Karina Rando

**Subsecretario de Salud Pública:** José Luis Satdjian

**Directora General de la Salud:** Dra. Adriana Alfonso

**Directora División Epidemiología:** Dra. Carmen Seijas

**Director Unidad de Inmunizaciones, Programa Nacional de Inmunizaciones:** Dr. Steven Tapia Villacis

**Coordinación General:** Dra. Graciela Pérez Sartori

**Coordinación del equipo técnico de redacción:** Dra. Graciela Pérez Sartori

### **Equipo técnico de redacción por orden alfabético:**

**Albornoz, Henry.** *Especialista en Enfermedades Infecciosas. Profesor adjunto Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Arteta, Zaida.** *Especialista en Enfermedades Infecciosas y medicina interna. Profesora agregada Unidad de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina Universidad de la República.*

**Baez Berna, María Noel.** *Especialista Pediatría. Colaborador Honorario Policlínica Inmunología, Centro Hospitalario Pereira Rossell.*

**Badia De Ferrari, Federica.** *Especialista Pediatría e infectología pediátrica. Exprofesora adjunta Unidad Académica Pediatría A, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Barrios, Patricia.** *Especialista Pediatría. Diplomada en Infectología Pediátrica. Profesora agregada Unidad Académica Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Bazzino, Fernando.** *Especialista Pediatría e Infectología pediátrica. Delegado por Uruguay SLIPE. Exmédico Supervisor Operativo de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.*

**Cabeza, Elisa.** *Especialista Enfermedades Infecciosas. Magister en Ciencias Médicas. Asistente de la Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Profesora adjunta Unidad de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Chabalgoity, José Alejandro.** *Profesor titular Unidad Académica de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante Comisión Nacional Asesora de vacunaciones, Ministerio de Salud Pública..*

**Ciganda, Carmen.** *Directora encargada de la División Salud Laboral y Ocupacional, Ministerio de Salud Pública.*

**D´Albora, Cecilia.** *Asistente de la Unidad Académica de Microbiología, exasistente Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública (2017-2021).*

**Delfino, Marcos.** *Infectólogo Pediatra. Profesor adjunto de Unidad Académica de Pediatría, Universidad de la República. Comité de Infectología pediátrica y vacunas de la Sociedad Uruguaya de Pediatría (SUP).*

**Deutsch, Ilse.** *Especialista Nefrología Pediátrica. Servicio de Nefrología Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Exasistente de Clínica Pediátrica B, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Escandon, Tanya.** *Directora técnica del Departamento Técnico Operativo de Inmunizaciones, Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.*

**Fenoglio, Cecilia.** *Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.*

**Fernández, Alejandro.** *Profesor adjunto de la Cátedra de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Fernández, Isabel.** *Especialista Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna. Exintegrante Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones, Ministerio de Salud Pública.*

**Fernández, María S.** *Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.*

**Ferreira, Noelia.** *Especialista Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna. Presidente SICU 2022-2024*

**Frantchez, Victoria.** *Especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna. Profesora adjunta Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Integrante de la Comisión Nacional Asesora de vacunaciones.*

**Gemelli, Santiago.** *Especialista en Enfermedades Infecciosas. Asistente de la Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Giachetto, Gustavo.** *Especialista en Pediatría, especialista en Infectología Pediátrica, especialista en Farmacología y terapéutica, Posgrado en Gestión de Servicios de Salud, director de la Unidad Académica Pediatría C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**González, Virginia.** *Especialista en Pediatría. Profesora adjunta de Pediatría. Unidad Académica Pediatría B, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Magíster en VIH. Responsable del Centro de Referencia Materno Infantil de VIH del Centro Hospitalario Pereira Rossell.*

**Griot, Sofía.** *Especialista medicina Interna, asistente de la Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Guirado, Mariana.** *Especialista Enfermedades Infecciosas y medicina Interna. Profesora adjunta Unidad de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Juan, Carolina.** *Química Farmacéutica. Directora Técnica Laboratorio A. Calmette, CHLA - EP.*

**Medina, Julio.** *Especialista Enfermedades Infecciosas. Profesor Titular de la Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Medina, Giuliano.** *Asistente de la Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.*

**Moreno, María.** *Profesora agregada Unidad Académica de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Integrante Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones.*

**Morosini, Fabiana.** *Servicio Hemato-oncología Pediátrica, Centro Hospitalario Hospital Pereira Rossell, Fundación Pérez Scremini.*

**Patiño, Virginia.** *Especialista Pediatría. Magister en Ciencias Médicas. Policlínica Inmunología, Centro Hospitalario Pereira Rossell. CHPR.*

**Peluffo, Gabriel.** *Especialista Pediatría. Diplomado en Infectología Pediátrica. Docente de Facultad de Medicina CLAEH. Exdirector de la Unidad de Inmunizaciones, Ministerio de Salud Pública.*

**Pérez, Sartori Graciela.** *Especialista Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna. Docente Adscripto Honorario de la Unidad de enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Exprofesora adjunta de la Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas. Exencargada de la Unidad de Inmunizaciones, MSP.*

**Pérez, Pablo.** *Encargado de Mantenimiento, Tecnólogo Mecánico. Laboratorio Calmette, CHLA -EP.*

**Picón, Teresa.** *Exdirectora de la Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, MSP (2008 – 2020)*

**Pirez, María Catalina.** *Especialista Pediatría, especialista en Infectología Pediátrica, directora de la Unidad Académica Pediatría A, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Exintegrante de la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones.*

**Piriz Correa, Víctor.** *Especialista en Medicina Interna, Magíster en Ciencias Médicas.*

**Porta, Lilian.** *Magister en Epidemiología. especialista Medicina Familiar y Comunitaria. Adjunta a DIGESA, Ministerio de Salud Pública.*

**Prieto, Jimena.** *Especialista Enfermedades Infecciosas y medicina Interna. Docente auxiliar Unidad Académica Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Infectóloga del Centro de TPH, Hospital Británico.*

**Pujadas, Mónica.** *Especialista Pediatría. Epidemióloga. Infectóloga pediatra. Profesora agregada de Clínica Pediatría A. Integrante de la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones, Ministerio de Salud Pública.*

**Ramírez, Yelenna.** *Especialista Pediatría. Máster en Dirección de Hospitales y Servicios de Salud. Policlínica Inmunología, Centro Hospitalario Pereira Rossell. CHPR.*

**Rebori, Anabella.** *Especialista Nefrología Pediátrica. Jefa del Servicio de Nefrología Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Profesora . Adjunta. Clínica Unidad Académica Pediatría átrica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Schelotto, Magdalena.** *Servicio Hemato-oncología Pediátrica, Centro Hospitalario Hospital Pereira Rossell, Fundación Pérez Scremini.*

**Sobrero, Helena.** *Especialista Pediatría y Neonatología. Profesora agregada Unidad Académica de Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Speranza, Noelia.** *Exasistente Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2010 – 2021). Profesora agregada de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Stevenazzi, Mariana.** *Profesora agregada. Unidad Académica Hematología (UAH), Facultad de Medicina, -Universidad de la República. Presidenta de la Sociedad de Hematología del Uruguay (SHU) 2023-2025.*

**Tairovich, Jeremy.** *Asistente de la Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología Ministerio de Salud Pública.*

**Tapia-Villacis, Steven.** *Director de la Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. Asistente de Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas. Asistente de la Unidad Académica de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Tenaglia, Karina.** *Especialista Enfermedades Infecciosas. Profesora adjunta de la Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Varela, Adriana.** *Exasistente Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2012-2020).*

**Zunino, Carlos.** *Especialista Pediatría. Profesor adjunto Pediatría Unidad Académica de Pediatría C. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Exasistente de la Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.*

**Revisión / Validación:** Equipo técnico de la Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública.

#### **Agradecimientos:**

**Dra. Lilian Porta.** *Adjunta a DIGESA, MSP*

**Dr. Miguel Alegretti.** *Vigilancia en Salud, MSP*

**Dra. Alicia González.** *Vigilancia en Salud, MSP*

**Dra. Victoria Mainardi.** *Área Programática ITS-VIH/SIDA, MSP*

**Dra. Selva Alé.** *Directora del Posgrado de Alergología, Profesora Agregada Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.*

**Dra. Elena García.** *Pediatra Alergista*

**Dra. Beatriz Lemes.** *Alergista, exintegrante de Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones, Ministerio de Salud Pública.*

**Dra. Gretel Morena.** *Pediatra Alergista*

**Dra. Marylin Valentín Rostan.** *Pediatra Alergista, Inmunóloga.*

## CONTENIDO

- Prólogo Ministerio de Salud Pública. **8**
- Prólogo Organización Panamericana de la Salud. **9**

### PARTE I: GENERALIDADES SOBRE VACUNACIÓN 10

- Programa Nacional de Inmunizaciones. **11**
- Principios generales de la vacunación, tipos de vacunas e inmunidad derivada de la vacunación. **16**
- Vacunación segura. **23**
- Cadena de frío. **31**
- Farmacovigilancia en el contexto del Programa Nacional de Inmunizaciones en Uruguay. **42**
- Coadministración de las vacunas y con otros productos biológicos. **49**

### PARTE II: ESQUEMAS DE VACUNACIÓN. 47

### PARTE III: ENFERMEDADES PREVENIBLES POR VACUNACIÓN. 60

- COVID-19. **61**
- Difteria, tétanos y tos convulsa. **73**
- Enfermedades producidas por Haemophilus influenzae tipo b. **83**
- Enfermedades producidas por Neisseria meningitidis. **86**
- Enfermedades producidas por Streptococcus pneumoniae. **93**
- Fiebre amarilla. **102**
- Infección por virus Hepatitis A. **109**
- Infección por virus Hepatitis B. **116**
- Infección por virus del papiloma humano (VPH). **128**
- Infecciones por virus sincitial respiratorio. **134**
- Infección por virus varicela zoster. **141**
- influenza. **148**
- Poliomielitis. **154**
- Rabia. **161**
- Sarampión, rubéola y paperas. **176**
- Tuberculosis (vacuna BCG). **185**

#### **PARTE IV: VACUNACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES 191**

- Actualización de esquemas incompletos (Esquema de Vacunación «no vigente»). **192**
- Vacunación de las mujeres en el embarazo. **197**
- Vacunación de adultos con enfermedades crónicas. **204**
- Vacunación en niños y adolescentes con enfermedades crónicas. **207**
- Vacunación de adultos portadores de implantes cocleares y fístula de líquido cefalorraquídeo. **214**
- Vacunación en adultos con enfermedades oncológicas. **216**
- Vacunación de adultos con enfermedades hemato-oncológicas. **219**
- Vacunación de adultos receptores de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH). **221**
- Vacunación de niños y adolescentes con enfermedades hemato-oncológicas y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). **225**
- Vacunación de adultos receptores de trasplante de órgano sólido. **231**
- Vacunación de niños y adolescentes receptores de trasplante de órgano sólido. **236**
- Vacunación de adultos con esplenectomía o asplenia funcional. **240**
- Vacunación de niños y adolescentes con esplenectomía y asplenia funcional. **243**
- Vacunación de niños, adolescentes y adultos que viven con VIH. **248**
- Vacunación de niños y adolescentes con Errores Innatos de la Inmunidad. **257**
- Vacunación de adolescentes y adultos usuarios de terapias inmunomoduladoras y biológicas dirigidas. **268**
- Vacunación de los convivientes, familiares y personal de salud de las personas inmunosuprimidas. **279**
- Vacunación en el ámbito laboral. **281**
- Vacunación de personas privadas de libertad. **287**
- Vacunación de víctimas de violencia sexual. **290**
- Vacunación en hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero. **293**
- Vacunación de viajeros. **295**
- Vacunación de población migrante. **309**
- Vacunación de personas con trastorno de la coagulación. **313**
- Vacunación en situaciones de alergia. **315**
- Bibliografía por capítulo. **327**



## Prólogo del Ministerio de Salud Pública

La vacunación ha sido uno de los pilares fundamentales de la salud pública a lo largo de la historia, contribuyendo de manera decisiva a la erradicación y control de enfermedades infecciosas que antaño causaban estragos en las poblaciones de todo el mundo. Desde la introducción de la vacuna contra la viruela por Edward Jenner en el siglo XVIII hasta las modernas vacunas contra el COVID-19, la inmunización ha demostrado ser una herramienta esencial para la protección de la salud pública. El concepto de externalidad positiva es central en este contexto, ya que la vacunación no solo protege a los individuos que reciben la vacuna, sino que también contribuye a la inmunidad colectiva, reduciendo la transmisión de enfermedades y protegiendo a los más vulnerables.

En el Manual Nacional de Vacunación 2024 de nuestro país se aborda el tema desde diversas perspectivas, proporcionando una guía exhaustiva y accesible para todo el personal de salud. Este manual no solo cubre los conceptos básicos de la vacunación, sino que también detalla el esquema de vacunaciones en Uruguay y ofrece un análisis profundo de cada vacuna, incluidas las del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) y de otras vacunas no incluidas en el plan.

El manual también contempla situaciones especiales, asegurando que todos los profesionales de la salud cuenten con la información necesaria para tomar decisiones informadas en contextos variados como las enfermedades crónicas, las enfermedades oncológicas, las embarazadas, los pacientes trasplantados, esplenectomizados o diferentes situaciones de inmunomodulación.

Los autores de este manual son profesionales de reconocida trayectoria académica y clínica, cuyas contribuciones han sido fundamentales para el avance de la infectología, pediatría, epidemiología, medicina interna entre otras especialidades médicas en nuestro país. Su dedicación y experiencia se reflejan en la calidad y profundidad de los contenidos presentados en este manual. Se empleó un lenguaje claro y directo, sin sacrificar la rigurosidad científica que caracteriza a este trabajo.

Este manual es un trabajo excepcional destinado a fortalecer y optimizar las prácticas de vacunación en Uruguay, contribuyendo así al bienestar y la salud de toda nuestra población.

**Dra. Karina Rando**

Ministra de Salud Pública

## Prólogo de la Organización Panamericana de la Salud

Es un honor para la Organización Panamericana de la Salud (OPS) brindar cooperación técnica para la elaboración del Manual Nacional de Inmunizaciones para Uruguay. Este documento es una herramienta fundamental para todos los profesionales de la salud que participan en la promoción de la salud pública y la protección de nuestras comunidades a través de la vacunación.

La inmunización es uno de los logros más significativos en salud pública. A lo largo de los años, ha contribuido de manera decisiva a la prevención de enfermedades infecciosas, reduciendo la mortalidad y morbilidad, así como erradicando enfermedades que antes representaban una amenaza constante. En este sentido, la OPS, a través de su Fondo Rotatorio, ha trabajado por más de 40 años para facilitar el acceso a vacunas seguras y eficaces a todos los países de las Américas, apoyando a los Estados Miembros para garantizar que las poblaciones más vulnerables reciban protección.

Este manual tiene como objetivo proporcionar una guía clara y detallada sobre las estrategias de inmunización recomendadas en Uruguay. Ha sido elaborado con la colaboración de expertos nacionales e internacionales, que han puesto su conocimiento y experiencia al servicio de la salud pública, reconocemos y agradecemos su valiosa contribución. Estamos convencidos de que esta herramienta será invaluable para los profesionales del área, así como para los responsables de la toma de decisiones a nivel nacional y local.

La agenda de Inmunización 2030 refuerza la importancia de la inmunización como un derecho fundamental, y como una de las formas más efectivas de prevenir enfermedades, este manual constituye una contribución clave para que Uruguay siga avanzando en el cumplimiento de esa meta, permitiendo no solo enfrentar los desafíos actuales, sino también anticipar y abordar las futuras amenazas a la salud pública.

La OPS se enorgullece de ser un socio estratégico en la implementación de programas de inmunización, y este manual refleja el compromiso de Uruguay con la salud y el bienestar de toda su población, la salud pública es una responsabilidad compartida, y el trabajo conjunto entre las autoridades sanitarias, los profesionales de salud y la comunidad es esencial para alcanzar la salud universal.

Ratificamos nuestro compromiso de continuar trabajando para garantizar que ninguna persona a lo largo de su vida, quede atrás en el acceso a la protección que ofrecen las vacunas.

**Dra. Caroline Chang**

Representante de la OPS/OMS en Uruguay

# PARTE I:

## Generalidades sobre vacunación

## **PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES**

| *Graciela Pérez Sartori*

La vacunación es una de las medidas más costo efectivas para la salud de las poblaciones. Es una estrategia individual y poblacional que ha determinado un descenso marcado de las enfermedades inmunoprevenibles, la eliminación de enfermedades en amplias regiones y la erradicación de la viruela en el mundo.

La historia de la vacunación en Uruguay comenzó en el año 1805 con el inicio de la vacunación antivariólica. La vacuna antivariólica arribó al Río de la Plata por primera vez en la fragata portuguesa «Reina del río» y comenzó su aplicación. Posteriormente hubo nuevos ingresos de la vacuna y Artigas tuvo especial interés en impulsar la vacunación. Finalmente, en 1911 se aprobó la ley de vacunación y revacunación antivariólica obligatoria en Uruguay.

El 8 de mayo de 1980, la 33.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud declaró oficialmente que «El mundo y todos sus habitantes se han liberado de la viruela». La erradicación de la viruela se logró gracias a una labor mundial de diez años de duración, encabezada por la Organización Mundial de la Salud, en la que participaron miles de profesionales sanitarios de todo el mundo.

Otros hitos de la vacunación en Uruguay fueron la aprobación de la ley sobre vacunación antidiftérica en 1944, la vacunación antipoliomielítica con vacuna inactivada (Salk) en 1957, la primera campaña de vacunación masiva con vacuna antipoliomielítica oral (Sabin) en 1962 y el plan nacional de vacunación con vacunas DPT y Sabin en 1966.

En el año 1982 se creó el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en Uruguay y se estableció la obligatoriedad de la vacunación (Ley 15.272) contra ocho enfermedades prioritarias: tuberculosis, poliomielitis, difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, rubéola y paperas.

### **Contexto histórico**

A partir del año 1977, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) impulsó la formación del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en los países de la Región de las Américas como una acción conjunta de las naciones y de la OPS para el control, eliminación y erradicación de las enfermedades prevenibles por vacunas. La Región de las Américas ha sido un líder global en la eliminación y el control de varias enfermedades prevenibles por vacunación como la viruela, la poliomielitis, la rubéola, el síndrome de rubéola congénita, el sarampión y el tétanos neonatal.

En Uruguay se creó el PAI en el año 1982, cuando por la Ley 15.272 se estableció obligatoriedad de la vacunación contra ocho enfermedades prioritarias.

Desde entonces, se han ido incorporando nuevas vacunas e indicaciones dirigidas al control de las principales enfermedades inmunoprevenibles.

### **Cronología e hitos del Programa:**

- **1982.** Se creó el Programa Ampliado de Inmunizaciones en Uruguay. Se estableció la obligatoriedad de la vacunación contra tuberculosis, poliomielitis, difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, rubéola y paperas.
- **1992.** Se introdujo la segunda dosis de vacuna antisarampión a los 5 años.
- **1994.** Se introdujo la vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b(Hib).
- **1999.** Se introdujo la vacuna antivariola y la pentavalente (DPT-Hib-HepB), agregando además una dosis de vacuna anti hepatitis B en adolescentes (12 años). En el mismo año se comenzaron a implementar campañas de vacunación antigripal.
- **2005.** Se incorporó como obligatoria la vacunación contra hepatitis B en el personal de salud.
- **2008.** Se introdujeron las vacunas anti hepatitis A y la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, que en el año 2010 fue sustituida por la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente.
- **2012.** Se incorporó el componente anti pertussis acelular a los 12 años (vacuna dpaT) y se sustituyó la vacuna antipoliomélica vía oral (VPO) por la inactivada (VPI).
- **2013.** Se incorporó la vacuna tetravalente contra el Virus de Papiloma Humano (VPH serotipos 6,11, 16 Y 18) para todas aquellas adolescentes de sexo femenino al cumplir los 12 años, en esquema de tres dosis.
- **2014.** Se incorporó la segunda dosis de vacuna antivariola a los 5 años.
- **2015.** Se introdujo la vacuna dpaT a todas las embarazadas (en cada gestación).
- **2017.** Se modificó el esquema de vacunación anti-VPH, pasando a dos dosis en menores de 15 años. Se suprimió la cuarta dosis de antipoliomélica inactivada (VPI) de los 15 meses de edad (que pasó a darse, a partir de 2021 a los 5 años).
- **2019.** Se incorporó la vacuna anti-VPH en varones de 11 y 12 años.
- **2020.** La vacunación de adultos con dT se modificó para aquellos que puedan certificar 5 o más dosis de vacuna antitetánica, continuar con una dosis a los 45 años y otra a los 65 años.
- **2021.** Se comenzó a aplicar la cuarta dosis de VPI a los 5 años.
- **2022.** Se determinó que el esquema de vacunación anti-VPH fuera de dos dosis con un intervalo de 6 meses entre cada una, para mujeres y varones de 11 a 26 años inclusive. En el caso de los inmunodeprimidos se estableció un esquema de tres dosis también hasta los 26 años.
- **2023.** Se financió la vacunación con vacuna cuadrivalente para meningococo ACWY para aquellos grupos de riesgo.

- **2024.** Se introdujo la vacuna anti Virus Respiratorio Sincial (VRS) para aplicación a mujeres embarazadas.
- **2024.** Se ampliaron las indicaciones de vacuna anti VPH incluyendo vacunación frente a VPH en situaciones fuera del esquema regular: a. población en edad pediátrica con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente b. para personas inmunodeprimidas, hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero y víctimas de violencia sexual se extiende la vacunación hasta los 45 años. Pacientes con lesiones cervicales de alto grado (CIN2+) o anales de alto grado relacionadas a VPH, no vacunadas previamente, hasta los 45 años, se recomienda la vacunación en un esquema de 3 dosis preferentemente antes del tratamiento escisional o dentro del primer año posterior.

A partir de junio de 2025, la vacuna pentsvalente será reemplazada por hexavalente (DTwP-HepB-IPV-Hib) que suma el componente antipolio inactivado. El esquema consistirá en 4 dosis administradas a los 2, 4, 6 y 15 meses de vida para los nacidos a partir de 2025. Para los niños que recibieron el esquema con vacunas pentavalente y antipoliomielítica separadas, se completará el esquema según el número de dosis recibidas.

Además de estas vacunas, la vacuna antigripal se administra anualmente en forma de campaña. La vacuna antineumocócica 23 valente se administra a personas de 65 años y más y en situaciones especiales. La vacuna contra la fiebre amarilla se administra a viajeros que lo requieran según riesgo epidemiológico. La vacuna antirrábica se administra gratuitamente en los pacientes que tienen indicación posexposición. Las vacunas del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) tienen indicaciones por fuera del plan regular en algunos pacientes que por sus condiciones laborales o patologías lo requieran.

En el año 2021 comenzó el Plan Nacional de Inmunizaciones contra COVID-19. Actualmente continúa la vacunación contra SARS-CoV 2 según indicaciones que se van actualizando periódicamente dependiendo de la situación epidemiológica y circulación de variantes del virus SARS-CoV2.

### **Características del Programa Nacional de Inmunizaciones en Uruguay**

El Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de Uruguay es universal, gratuito, accesible y dinámico. Todas las personas ciudadanos, residentes y e inmigrantes tienen acceso gratuito a las vacunas incluidas en el esquema de vacunación en cualquiera de los puestos de vacunación del país, independientemente de cuál sea su prestador.

Tiene tres niveles principales: Ministerio de Salud Pública (MSP), Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP) y efectores, tanto de sector público (de CHLA-EP y de MSP) como privado en todo el país.

El MSP es quien define las políticas nacionales de vacunación, establece las normas generales para la aplicación de las vacunas y abastece las vacunas necesarias y otros insumos. El Programa Nacional de Inmunizaciones cuenta con una Comisión Nacional Asesora en Vacunación (CNAV) que apoya y asesora al MSP en incorporación de biológicos, plan de vacunación, etc. Es una de las comisiones más antiguas de América. Su conformación ha variado y se ha ido ampliando a lo largo del tiempo. Actualmente está integrada por técnicos del MSP, de la CHLA-EP y técnicos y académicos independientes, designados por su competencia profesional y/o por su función en instituciones vinculadas al tema en sus aspectos científicos o de gestión.

El MSP, a través de la División de Vigilancia en Salud (DEVISA), se encarga de la vigilancia de las enfermedades inmunoprevenibles, así como de definir y dirigir las intervenciones necesarias en casos de brotes. Además, evalúa el impacto de la vacunación a través de los informes epidemiológicos. El MSP también analiza y controla la cobertura de vacunación y, en colaboración con la Unidad de Farmacovigilancia, monitorea y analiza los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación (ESAVI).

La CHLA-EP es el brazo operativo del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). Es responsable del almacenamiento, distribución de las vacunas y del control de la cadena de frío a través del Laboratorio Albert Calmette, localizado en Montevideo. También realiza la supervisión de las acciones y los servicios de vacunación, capacitación y actualización de vacunadores y control del registro de los actos vacunales. Los efectores son todos aquellos servicios públicos (vacunatorios dependientes de la CHLAEP y otros dependientes de ASSE) y servicios privados distribuidos en todo el país.

### **Registro de los actos vacunales**

Uruguay emplea desde 1987 un registro nominal y a partir de 2017 un registro nominal electrónico denominado SIV (Sistema Informático de Vacunas). Este sistema permite registrar todos los actos vacunales en cada puesto de vacunación o vacunatorio móvil dentro del territorio nacional, teniendo un nivel de implementación universal. Este sistema es de uso obligatorio tanto para vacunatorios públicos como privados, permitiendo el registro de todas las vacunas disponibles en el Programa Nacional de Inmunizaciones, y también aquellas que si bien no están incluidas pueden administrarse a nivel privado. Dentro de sus funcionalidades, a su vez, permite el acceso y seguimiento del historial vacunal y la expedición del certificado de vacunación, generar reportes de administración a nivel periférico y central, e interoperar con otras fuentes de información para generar reportes vinculados a la vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunas. (Ilustración 1)

**Ilustración 1.** Aspectos operativos del Sistema Informático de Vacunas (SIV).

### Objetivo

**Optimizar el registro nacional de vacunas administradas en el territorio nacional**

### Fuentes de información

Base de datos de la Dirección Nacional de identificación Civil (DNIC) y otras bases de datos del ministerio de salud pública



### Sistema informático de vacunas





# PRINCIPIOS GENERALES DE LA VACUNACIÓN, TIPOS DE VACUNAS E INMUNIDAD DERIVADA DE LA VACUNACIÓN

| *María Moreno, José Alejandro Chabalgoity*

Las vacunas han sido desarrolladas con el objetivo de entrenar al sistema inmune mediante encuentros previos con un patógeno determinado o parte de este (vacuna), induciendo una memoria específica contra el mismo. Así, el sistema inmune reaccionará de forma más rápida y eficaz en posteriores encuentros con ese patógeno.

El sistema inmune está compuesto por células y moléculas efectoras que permiten desarrollar variadas estrategias para eliminar los diversos patógenos. No obstante, su activación de forma exacerbada puede ser contraproducente para nuestro organismo. Por ello, está diseñado en forma de barreras secuenciales que regulan su activación en la medida que resulta necesario.

Nuestro organismo cuenta con barreras físicas (como la piel), químicas (como las lágrimas y la saliva), mecánicas (como los flujos) y microbiológicas (como la microbiota), cuya función es evitar el ingreso de patógenos.

Cuando, pese a ello, un patógeno logra ingresar en nuestro organismo, el sistema inmune innato, compuesto principalmente por células NK, monocitos, células dendríticas y granulocitos (macrófagos y neutrófilos, entre otros), se activa rápidamente. Para ello, las células del sistema inmune innato cuentan con una batería de receptores tanto a nivel de membrana como en su interior que le permiten detectar patrones moleculares asociados a patógenos, es decir, moléculas particulares comunes a grupos de patógenos. También expresan receptores que detectan daño celular y tisular, signo de que algo anormal está sucediendo en el organismo.

La detección del patógeno o daño a través de estos sensores deriva en inducción de inflamación, promoviendo la infiltración de efectores innatos en el sitio de infección para reforzar la defensa. Su función principal es eliminar al patógeno a través de diversos mecanismos como la fagocitosis, la liberación de moléculas antimicrobianas y hasta la eliminación de células infectadas. Mientras tanto, las células presentadoras de antígenos (como los macrófagos y las células dendríticas) son reclutadas al sitio de infección, donde captan y procesan antígenos del patógeno para poder iniciar la activación del sistema inmune adaptativo, mecanismo alternativo por si no logra contenerlo.

El sistema inmune adaptativo está compuesto por linfocitos T y B que, a diferencia de las células del sistema inmune innato, poseen un receptor específico de antígeno único, siendo las inmunoglobulinas

(o anticuerpos) y el TCR los receptores de las células B y T respectivamente. Debido a esta característica particular, cada célula B o T reconoce un único antígeno en particular. Cuando esto sucede, los linfocitos proliferan, aumentando el número de células que reconocen ese antígeno (expansión clonal). Durante este proceso, los receptores de las células B sufren pequeñas modificaciones que mejoran su unión al antígeno (se adaptan), permitiendo mayor especificidad en su reconocimiento. Debido a la complejidad de este proceso, el sistema inmune adaptativo demora días en activarse. El pico de su respuesta en una infección primaria es a los 10-15 días, pero culmina con un mayor número de células con receptores específicos y de mayor afinidad por su antígeno. Además, en este proceso se generan células de memoria de estos clones de linfocitos B y T. En subsecuentes encuentros con el antígeno, estas se activarán mucho más rápido, ya que no requerirán pasar por todo el proceso de control, y actuarán de forma más eficaz.

Los linfocitos B secretan anticuerpos que al unirse a su antígeno podrán mediar distintas funciones. Entre ellas, destaca la función de neutralizar, es decir, unirse a su antígeno, evitando que este interactúe con otras moléculas. Este mecanismo es relevante en el caso de toxinas o virus que necesitan interactuar con nuestras células. También pueden facilitar: (I) El depósito del complemento, generando el complejo de ataque a membrana sobre la superficie de un patógeno o célula infectada, y su muerte; (II) La fagocitosis de un microorganismo, que es un mecanismo conocido como opsonofagocitosis, donde células fagocíticas reconocen los anticuerpos unidos en la superficie de un patógeno; (III) La citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, donde células con gránulos (principalmente células NK) reconocen los anticuerpos unidos en la superficie de una célula infectada, promoviendo la liberación de sus gránulos citotóxicos sobre ellas, conduciendo a la muerte de la célula infectada. Cada uno de estos mecanismos resulta más o menos relevante a la hora de eliminar distintos tipos de patógeno.

Por otro lado, las células T se dividen en dos subpoblaciones: los linfocitos T colaboradores (células T CD4+) y los linfocitos T citotóxicos (células T CD8+). Los primeros tienen la capacidad de ayudar a otras células, principalmente a través de la secreción de distintas citoquinas, pequeñas moléculas que sirven de mensajeros del sistema inmune para regular la activación/inhibición de diferentes mecanismos efectoros. Así, podemos encontrar las células T colaboradoras (Th, del inglés T helper) Th1, Th2, Th17, T reguladoras (Tregs), foliculares (Tfh), entre otros subtipos, dependiendo del patrón de citoquinas que secreten y, por ende, de los mecanismos inmune efectoros que promuevan.

Por ejemplo, las células Th1 secretan fundamentalmente interferón (IFN)- $\gamma$ , que estimula la activación de linfocitos T citotóxicos, macrófagos y células NK, esenciales para controlar infecciones virales o por otros patógenos intracelulares. Las células Th2 secretan interleuquina (IL)-4, IL-5 e IL-13 que inducen a la producción de anticuerpos capaces de neutralizar toxinas, opsonizar bacterias extracelulares y mediar respuestas contra parásitos multicelulares.

Por otro lado, las células Th17 secretan IL-17 e IL-22, que promueven la secreción de péptidos antimicrobianos y la activación de neutrófilos, necesarias para eliminar bacterias extracelulares. Por el contrario, las células Tregs secretan principalmente IL-10 y TGF- $\beta$ , que inhiben la respuesta inmune, induciendo tolerancia. Asimismo, las células T foliculares son esenciales para proveer de ayuda a las células B, para lograr la maduración de su respuesta a través de las modificaciones en la afinidad de sus inmunoglobulinas y la generación de memoria de células B. Por su parte, los linfocitos T citotóxicos promueven la muerte de células infectadas mediante la liberación de gránulos citotóxicos sobre estas. En líneas generales, la activación de la inmunidad adaptativa tiene como fin potenciar (a través de la secreción de citoquinas) y dirigir de forma más precisa (a través de los anticuerpos) los mecanismos efectores de la inmunidad innata.

La vacunación tiene como objetivo inducir una inmunidad efectiva contra un patógeno en particular, promoviendo la generación de efectores y/o células de memoria específicas que provean protección frente al encuentro con el patógeno. En este sentido, las vacunas se aplican de forma profiláctica, para prevenir (o disminuir la gravedad) de una enfermedad. Para ello, existen diversos tipos de vacunas que se clasifican por la plataforma que usan para su diseño, dividiéndose en 3 grandes grupos: atenuadas, inactivadas y a subunidades.

### **Vacunas atenuadas**

Se basan en la administración de microorganismos vivos (virus o bacterias) atenuados en el laboratorio. Estos pueden replicarse de forma deficiente en el individuo vacunado emulando una infección, pero sin causar la enfermedad. Sin embargo, podría llegar a existir riesgo de reversión de su virulencia. Debido al potencial, aunque defectuoso, de replicación, este tipo de vacunas no deben utilizarse en personas inmunocomprometidos. La respuesta inmune que desencadenan es muy potente, incluso luego de una única dosis, con la activación de todos los componentes inmunes involucrados, ya que simulan la infección natural. Ejemplos de este tipo de vacunas son: la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guerin), la vacuna triple viral (SRP: sarampión, rubeola y paperas) y la vacuna contra la varicela.

### **Vacunas inactivadas**

También denominadas como muertas, se componen de microorganismos (virus o bacterias) inactivados, ya sea por métodos físicos o químicos. El patógeno ya no es viable, por lo que no existe riesgo de reversión de su virulencia. Esta característica las hace muy seguras, incluso para personas inmunocomprometidas. El patógeno inactivado, tanto sus antígenos como los patrones moleculares asociados a patógenos que posea, pueden ser reconocidos por el sistema inmune, desencadenando una respuesta inmune. Sin embargo, en muchos casos la inmunidad desarrollada es débil, presenta baja inmunidad celular y escasa memoria. Por ello, muchas veces es necesario la administración de varias dosis. Ejemplos

de este tipo de vacunas son: vacuna contra la polio (IPV), vacunas contra la hepatitis A, componente celular de Bordetella pertusis de la vacuna pentavalente (DPT-HB-Hib) y la triple bacteriana (DPT), y la recientemente desarrollada vacuna inactivada contra el virus SARS-CoV-2 (CoronaVac), que se aplicó en nuestro país durante la pandemia.

### Vacunas a subunidades

Este tipo de vacunas emplean una parte pequeña del patógeno, que puede corresponder a una toxina que produce o a los polisacáridos que recubren al patógeno, o a cualquier otra molécula relevante en la patogenia del microorganismo o esencial para brindar protección contra la enfermedad. Al igual que las vacunas inactivadas son muy seguras, incluso para personas inmunocomprometidas. El antígeno vacunal puede ser reconocido por el sistema inmune y desencadenar una respuesta inmune. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la inmunidad inducida es débil y no duradera, debido a la ausencia de patrones moleculares asociados a patógenos que puedan potenciar la respuesta. Por otro lado, al tratarse de antígenos purificados, el perfil de la respuesta inmune está polarizado hacia la producción principalmente de anticuerpos. Por ello, es necesario el uso de adyuvantes que potencien, modulen y prolonguen la respuesta inmune inducida, así como la administración de varias dosis.

Los adyuvantes son sustancias que ayudan, ya sea acelerando, potenciando, prolongando y/o modulando la respuesta inmune. Los adyuvantes pueden:

- ayudar a transportar el antígeno hacia las células presentadoras de antígenos, mejorando su captación y presentación al sistema inmune,
- actuar como estimulador del sistema inmune al ser reconocidos por receptores patrones moleculares asociados a patógenos en células innatas, potenciando y aumentando la respuesta a los antígenos,
- modular o balancear la respuesta inmune hacia distintos fenotipos, dirigiendo a la activación de diferentes mecanismos efectores,
- disminuir la cantidad de antígeno necesario para lograr protección (efecto dose-sparing), ya que mejoran la respuesta inmune frente a antígenos poco inmunogénicos.

El adyuvante más utilizado en vacunas humanas han sido las sales de aluminio, que potencian la respuesta de anticuerpos. Actualmente existen otros adyuvantes aprobados como el MF59®, liposomas y los sistemas de adyuvantes, entre otros, que tienen mayor capacidad de estimular una respuesta citotóxica. Los métodos de obtención y producción de los antígenos vacunales que componen las vacunas a subunidades son muy variados, y dependen de la naturaleza de estos. Pueden ser antígenos purificados a partir del cultivo del propio patógeno, proteínas recombinantes producidas en otras especies no relacionadas o pueden ser sintetizados. Del mismo modo, la formulación de la vacuna también depende de la naturaleza del antígeno como se describe a continuación.

### **Vacunas que emplean toxoides**

Se basan en toxinas inactivadas irreversiblemente, ya sea de forma física (calor) o química (formaldehído), para evitar su potencial tóxico. La formulación incluye un adyuvante, clásicamente sales de aluminio. Este tipo de vacunas generan una fuerte respuesta de anticuerpos esenciales para neutralizar las toxinas. En estos casos es necesaria la aplicación de dosis refuerzos para mantener los niveles de anticuerpos circulantes adecuados, necesarios para la neutralización inmediata de la toxina a su ingreso en el organismo. Ejemplos de este tipo de vacunas son: componentes contra el tétano y contra la difteria de la vacuna pentavalente (DPT-HB-Hib), las triple-bacterianas (DPT y TdaP) y la doble-bacteriana.

### **Vacunas que emplean proteínas (antígenos) recombinantes**

Se basan en la producción de estas en otro organismo no relacionado con el patógeno, que puede ser una bacteria, levadura, célula eucariota e incluso plantas, modificados previamente por ingeniería genética para este fin. Luego, los antígenos son purificados de forma de no incluir en la vacuna componentes del organismo productor, y formulados en la vacuna con adyuvante. Al igual que las vacunas a toxoides, este tipo de vacuna también genera una fuerte respuesta de anticuerpos esenciales para neutralizar o mediar la activación del complemento, la opsonofagocitosis, la citotoxicidad mediada por anticuerpos, u otro mecanismo que sea relevante para proteger frente al patógeno de interés. Ejemplos de este tipo de vacunas son: el componente contra la hepatitis B de la vacuna pentavalente (DPT-HB-Hib).

### **Vacunas que emplean polisacáridos**

Se formulan incluyendo diferentes polisacáridos de la cápsula que protegen a algunas bacterias, con el objetivo de inducir la generación y producción de anticuerpos contra estas, que luego sirvan de efectores para la eliminación de las bacterias por depósito del complemento u opsonofagocitosis. Las vacunas a polisacáridos, por la naturaleza no-proteica del antígeno, no generan respuestas de memoria duraderas. Los polisacáridos no pueden ser reconocidos por las células T (respuestas T-independientes), cuyos receptores solo unen antígenos proteicos y, por tanto, las células T no pueden colaborar con las células B para la generación de memoria. Ejemplo de este tipo de vacuna es la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* 23-valente (23 V).

Para superar esta limitación, se han desarrollado las vacunas conjugadas, donde los diferentes polisacáridos se conjugan a una proteína carrier. De este modo, existe una parte proteica que puede ser reconocida por linfocitos T, que se activan para proveer de la ayuda que necesitan las células B para generar memoria. Como contrapartida, su producción es mucho más compleja, limitando la cantidad de polisacáridos diferentes que pueda incluir la vacuna, y resulta más cara. Ejemplos de este tipo de

vacunas son: vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* 13-valente conjugada (13 V), y el componente contra *Haemophilus influenzae* tipo b incluido en la vacuna pentavalente (DPT-HB-Hib).

### **Vacunas de componentes símil virales**

Emplean VLP (del inglés, virus-like particles) y están compuestas por antígenos proteicos virales que se auto ensamblan formando VLPs, dando lugar a una partícula que se asemeja al virus en su superficie, pero que no es viable porque carece de material genético (ADN o ARN). Por tanto, no hay riesgo de infección, siendo muy seguras, incluso para personas inmunocomprometidas. Al mantener la superficie intacta puede ser reconocida por células presentadoras de antígeno, generando una potente respuesta inmune celular y humoral. Su producción biotecnológica no es sencilla y, por ende, sus costos son elevados. Ejemplo de este tipo de vacuna es la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV).

### **Vacunas de vectores virales**

Los vectores virales, replicantes o no replicantes, son virus no-patogénicos a los que se les inserta material genético codificante para un antígeno del patógeno contra el que se quiere lograr la protección. De forma similar a las vacunas a ARNm, el material genético ingresa a las células del individuo vacunado, en este caso vehiculizado por el vector viral, para ser producido ahí. Este tipo de vacunas generan una buena inmunidad celular y humoral contra el antígeno de interés, pero también contra el vector, por lo que su uso es limitado. Ejemplo de este tipo de vacuna es la vacuna contra el virus SARS-CoV-2 de ChAdOx1, de la cual recibimos unas pocas dosis a través del mecanismo COVAX durante la pandemia.

### **Vacunas que emplean ARN mensajero (ARNm)**

Han sido la última plataforma de vacunas a subunidades en ser aprobadas para su uso en humanos. Su formulación contiene el ARNm del antígeno de interés del patógeno contra el que se quiere lograr la protección, protegido por una cápsula lipídica para evitar su degradación y permitir el acceso a las células. Cuando dicho ARNm ingresa en las células de nuestro organismo se traduce en proteína, generando antígeno de forma endógena. Este aspecto tiene grandes ventajas, ya que la producción de ARNm es más sencilla que la de un antígeno recombinante y, como se trata de un antígeno intracelular, promueve una respuesta inmune caracterizada por efectores con fuerte potencial antiviral. Sin embargo, se necesitan grandes cantidades de ARNm para obtener una inmunidad protectora y varias dosis para que la misma sea duradera. Por otro lado, si bien la producción de ARNm es sencilla, la formulación de la vacuna (ARNm en partículas lipídicas) es compleja, derivando en altos costos. Ejemplos de este tipo de vacuna son varias de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 que se produjeron en respuesta a la pandemia, una de las cuales, BNT162b2, se ha administrado durante y después de la pandemia en nuestro país.

Los años de pandemia por el SARS-CoV-2 han permitido un avance muy valioso y la consolidación en el desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de vacunas, que se ha visto reflejado en la aprobación de dos nuevos tipos para su uso en humanos: las vacunas a ARNm y las vacunas a vectores virales. Cabe mencionar que este avance fue posible gracias a investigaciones previas para el desarrollo de vacunas contra otros patógenos o patologías basadas en estas tecnologías, algunas de ellas ya contaban con aprobación para su uso en próximos brotes, como las vacunas a vectores virales contra Ébola. Es posible que en los próximos años seamos testigos del advenimiento de nuevas vacunas: algunas mejorarán las versiones de vacunas con las que ya contamos y otras serán para patógenos contra los que aún no tenemos vacunas, como por ejemplo la nueva vacuna contra el dengue, que sin lugar a duda tendrá un gran impacto en salud pública.

## VACUNACIÓN SEGURA

| Tanya Escandon, Fernando Bazzino

La vacunación segura constituye un componente prioritario de los programas de inmunización que procura garantizar la utilización de vacunas de calidad, aplicar prácticas de inyección segura, hacer un registro nominal de actos vacunales, vigilar los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y fortalecer alianzas con los medios de comunicación para dar mensajes claros a la población sobre las estrategias, prioridades y seguridad de la vacunación. (Ilustración 2).

Existen varios componentes, todos importantes, que determinan la seguridad de los Programas de Vacunación:

- Producción,
- Almacenamiento y transporte (cadena de frío),
- Práctica de Inyecciones Seguras,
- Registro de Vacunas,
- Monitoreo de los efectos atribuidos a la vacunación (ESAVI) y
- Comunicación.

**Ilustración 2.** Vacunación segura: un trabajo interinstitucional.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud (OPS) <https://www.paho.org/es/temas/seguridad-vacunas>





## **Producción de vacunas**

Las vacunas que integran el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de Salud Pública (MSP) son adquiridas por intermedio del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), no siendo producidas en Uruguay. El acceso a través de organismos multilaterales permite el acceso universal a bajo costo de vacunas eficaces y seguras. Sin embargo, en situaciones de emergencia se puede optar por un acceso directo, como en el caso de las vacunas del Plan Nacional de Inmunizaciones contra COVID-19 (2021-2024), que fueron adquiridas por otros mecanismos (COVID-19 Vaccines Global Access COVAX y compra directa al fabricante) dada la limitada disponibilidad que podía suscitarse tras un evento de impacto sanitario global.

Las vacunas incluidas en el PNI cumplen con las normas de buenas prácticas de fabricación permitiendo asegurar las especificaciones de calidad, eficacia e inocuidad. Los laboratorios productores son calificados y avalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)-OPS, y deben contemplar los requisitos de calidad exigidos, disponer de un sistema de liberación de lotes y trazabilidad, permitir inspecciones regulares para verificar el cumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación y evaluar los resultados clínicos mediante ensayos clínicos autorizados.

Una vacuna de calidad asegurada es aquella que, sobre la base de lote a lote, cumple consistentemente con los niveles de pureza, potencia, eficacia y seguridad.

## **Almacenamiento y transporte (cadena de frío- acondicionamiento adecuado)**

El almacenamiento y transporte debe permitir mantener la calidad de las vacunas desde su producción hasta que llegue al receptor, siguiendo una estricta cadena de frío. Se llama cadena de frío al sistema de conservación, manejo, transporte y distribución de las vacunas que asegura su conservación en condiciones adecuadas de luz y temperatura, garantizando su inmunogenicidad desde la producción hasta su administración. Se refiere al capítulo correspondiente a cadena de frío incluido en esta guía.

## **Práctica de inyecciones seguras (administración-disposición final)**

Todas las vacunas incluidas actualmente en el PNI se aplican en forma inyectable. La práctica segura de inyectables no debe ocasionar daño al paciente, al personal de salud, ni al medio ambiente.

Se define como inyección segura aquella que no perjudica a quien la recibe, no expone al trabajador de la salud a ningún riesgo y no produce ningún desecho peligroso para la comunidad y el medio ambiente.

Para realizar una correcta inmunización se debe conocer (Tabla 1):

- la vía de administración (intramuscular, subcutánea o intradérmica),
- el sitio de aplicación (según la edad del paciente),
- la dosis,
- esquema recomendado para cada vacuna.

Así también, para garantizar la seguridad de quien recibe la vacuna son fundamentales, entre otros, los siguientes aspectos:

- potencia e inocuidad de la vacuna,
- adecuada conservación de la vacuna (cadena de frío),
- manejo adecuado de los frascos multidosis abiertos (evitar contaminación),
- técnicas de administración correctas,
- disposición final de residuos adecuada,
- reevaluación de la calidad de una vacuna si se sospecha un problema operativo.

### **Prácticas generales de seguridad en la administración de vacunas**

#### **Higiene:**

- Lavado de manos antes de tocar al paciente, realizar tareas asépticas tras riesgo de exposición a líquidos corporales y después de tocar al paciente.

#### **Verificación:**

- Es necesario confirmar que se administra la vacuna correcta en la dosis y vía adecuadas.

#### **Preparación del sitio de inyección:**

- Limpiar la zona a inyectar con alcohol al 70 % en forma circular, de adentro hacia afuera, asegurando piel íntegra y tejido sano.

#### **Condiciones del biológico:**

- Verificar fecha de caducidad, aspecto (cambio de color, partículas congeladas) y temperatura de la vacuna. La vacuna es válida hasta el último día del mes indicado en su caducidad.
- Reconstituir y homogeneizar correctamente.

### Material descartable:

- Utilizar siempre material descartable, como jeringas y agujas adecuadas en calibre y largo.
- No reutilizar agujas ni jeringas. Nunca cargar más de una vacuna en la misma jeringa.
- No retapar agujas usadas. Descartarlas directamente en biocontenedores sin manipulación adicional.

### Disposición segura:

- Los biocontenedores deben ser impermeables y seguros para el medio ambiente, identificados con el símbolo internacional de «Biocontaminante» sobre fondo amarillo.
- Desechar biocontenedores de manera segura para proteger a otras personas y el entorno.

### Jeringas de preferencia:

- Utilizar jeringas descartables, preferentemente de tipo AD (auto descartables), que ofrecen menos riesgo de transmisión de patógenos sanguíneos debido a su imposibilidad de reutilización.

Estas prácticas garantizan una administración segura y efectiva de las vacunas, minimizando el riesgo de infecciones y contaminación.

**Tabla 1.** Consideraciones sobre dosificación, administración y tipo de jeringas según vacunas

Vacuna	Dosis	Vía, región de sitio administración	Jeringa de aplicación
BCG	0,05 ml	Intradérmica, región deltoidea del brazo derecho	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 27G x ½" o 26G x 3/8"
IPV	0,5 ml	Intramuscular, Vasto externo	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
Pentavalente	0,5 ml	Intramuscular, Vasto externo	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
Antineumocócica 13 valente	0,5 ml	Intramuscular, Vasto externo o Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
Antineumocócica 23 valente	0,5 ml	Intramuscular, Vasto externo o Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 22G x 1 ½"

Vacuna	Dosis	Vía, región de sitio administración	Jeringa de aplicación
Hepatitis A	0,5 ml	Intramuscular, Vasto externo o Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
Hepatitis B, Hib	Según edad	Intramuscular, Vasto externo o Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
DT	0,5 ml	Intramuscular, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
DPT	0,5 ml	Intramuscular, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 23G x 1"
dpaT, dT	0,5 ml	Intramuscular, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 22G x 1 ½"
VPH	0,5 ml	Intramuscular, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 22G x 1 ½"
Antiinfluenza	Según edad	Intramuscular, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 22G x 1 ½" (mayores de 5 años) 23G x 1" (hasta 5 años)
Antiamparílica	0,5 ml	Subcutánea, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 25G x 5/8"
SRP	0,5 ml	Subcutánea, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 25G x 5/8"
Varicela	0,5 ml	Subcutánea, Deltoides	0,5 ml (AD) o 1 ml (desechable) 25G x 5/8"
Anti-COVID-19 adulto	0,3 ml	Intramuscular, Deltoides	0,3 ml (AD) o 0,5 ml (desechable) 23G x 1"
Anti-COVID-19 pediátrica	0,3 ml	Intramuscular, Deltoides	0,3 ml (AD) o 0,5 ml (desechable) 23G x 1"

## Registro de vacunación

Uruguay cuenta desde el año 2017 con un Sistema Informático de Vacunas (SIV) que permite registrar de manera nominal todas las vacunas administradas a cualquier edad y obtener el historial vacunal impreso, que tiene valor de documento oficial. Contribuye al perfil de universalidad del PNI y tiene interconexión con otros sistemas de registros nacionales, lo que le da integralidad y confiabilidad.

## Monitoreo de los eventos supuestamente atribuible a vacunación e inmunización (ESAVI)

Si bien las vacunas son productos muy seguros, al igual que para otros medicamentos, es importante vigilar la aparición de eventos adversos vinculados a su uso, sobre todo los graves o no esperados.

Establecer su relación causal con el uso de vacunas, su severidad y la implementación de medidas preventivas es fundamental para mantener la alta confianza de la población en las vacunas del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) y promover el uso seguro y confiable de vacunas que se administran por fuera del Certificado Esquema de Vacunación (CEV).

### ¿Qué es un ESAVI?

evento adverso supuestamente atribuible a vacunación e inmunización (ESAVI) es cualquier situación de salud desfavorable, no intencional, que ocurre posterior a la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

La aparición de estos eventos no implica que se trate de una verdadera reacción adversa por vacunas, sino que requiere de un adecuado análisis para establecer su imputabilidad.

### Clasificación de los ESAVI

Los ESAVI pueden estar relacionados:

- Con la vacuna y sus componentes: causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea su principio activo o cualquier otro de sus componentes (p. ej. adyuvantes, conservantes o estabilizantes), incluyendo las situaciones relacionadas con el dispositivo para administrar la vacuna, el diluyente o los componentes de esta.
- Evento relacionado con una desviación en la calidad del producto (incluyendo fabricación, almacenamiento y/o cadena de distribución).
- Evento relacionado con errores en la manipulación o administración de la vacuna (errores programáticos).
- Evento relacionado con el individuo vacunado: por estrés (generado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacunación y los factores socioculturales que lo rodean), o eventos coincidentes (con el inicio de una enfermedad).
- En otros casos luego de su evaluación se consideran indeterminados, coincidentes o no clasificables.

## Otros criterios de clasificación de ESAVI

### Según su gravedad

Los ESAVI se clasifican en ESAVI graves y ESAVI no graves. La mayoría de las reacciones son leves, no exigen tratamiento y no producen consecuencias a largo plazo. Las reacciones graves (que requieren hospitalización, causan discapacidad o ponen en riesgo la vida), son de una incidencia bastante predecible y sumamente baja.

### Según su frecuencia de ocurrencia

Categoría de frecuencia	Frecuencia expresada como razón	Frecuencia expresada en porcentaje
Muy común	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Común (frecuentes)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común (infrecuente)	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1.000$	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raro	$< 1/1000$	$< 0,01\%$

Se refiere al capítulo correspondiente a farmacovigilancia incluido en esta guía.

### Notificación de los ESAVI

La notificación a los organismos reguladores (como el Ministerio de Salud Pública en Uruguay), así como la atención clínica son aspectos que deben ser tenidos en cuenta al enfrentarse a un ESAVI.

Es necesario considerar que ni la notificación de casos de ESAVI ni su registro debe considerarse como prueba de que el medicamento o vacuna es la causa del acontecimiento que se describe. Esta información debe interpretarse y analizarse ampliamente para poder establecer si existe o no una asociación causal. Así mismo, resulta imprescindible contar con un sistema de notificación y vigilancia que permita detectar cualquier evento que ponga en riesgo la seguridad del individuo, así como potencialmente impacte en la adherencia y credibilidad del PNI Programa Nacional de Inmunizaciones.

Las acciones de implementación, comunicación permanente, monitoreo de resultados y comunicación de riesgo deben llevarse a cabo de manera paralela al curso de todas las actividades de la vigilancia del evento.

Se deben notificar de manera inmediata e individual los casos en los cuales el evento reportado pone en riesgo la vida, ocasiona discapacidad, hospitalización o muerte; también se deberá realizar notificación inmediata cuando se presente un aumento significativo de los eventos adversos en una determinada zona geográfica.

Las notificaciones de un ESAVI se pueden realizar de la siguiente manera:

- Ingresando al enlace de notificación disponible en el sitio web de la Unidad de Farmacovigilancia (Ministerio de Salud Pública [MSP], s.f.).
- A través de VigiFlow, base de datos de la Unidad. Esta vía es la utilizada por Instituciones de Salud constituidas como Nodos de Farmacovigilancia y por programas de salud.
- A través de la herramienta e-Reporting Industria, vía utilizada por los Laboratorios Responsables de los productos bajo su representación.

Hay que recordar que notificar espontáneamente un ESAVI es una responsabilidad compartida.

## **CADENA DE FRÍO**

| Carolina Juan, Pablo Pérez

El Laboratorio Albert Calmette tiene bajo su órbita acciones sobre distintos programas, entre ellos el Gerenciamiento de la Cadena de Frío, los cuales son responsabilidad de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).

### **Definiciones técnicas**

Cadena de frío es un sistema de conservación estable y controlado a temperaturas establecidas durante el manejo, almacenamiento, transporte y distribución de los biológicos, que permite conservar su eficacia y efectividad desde el laboratorio productor hasta el momento de su aplicación.

Los productos biológicos requieren condiciones específicas de temperatura para mantener su eficacia desde el momento de su producción hasta su administración. Tanto temperaturas demasiado altas como demasiado bajas pueden comprometer su capacidad para proteger contra enfermedades.

El proceso de entrega de biológicos a los puntos de vacunación implica una serie de pasos meticulosamente coordinados. Esto asegura que los biológicos se almacenen, manejen y transporten en entornos con temperatura controlada. La cadena de frío comprende normativas y procedimientos diseñados para garantizar el almacenamiento y distribución adecuados de los biológicos a los servicios de salud, garantizando el éxito de la inmunización y la preservación de las propiedades inmunogénicas y la eficacia de los biológicos.

### **Dinámica de la cadena de frío**

Comprende el transporte, distribución y conservación de los biológicos y se efectiviza en tres niveles:

#### **Central o nacional**

Es el área donde se almacenan, administran y suministran los biológicos utilizados en el Programa en todo el país. El nivel central está ubicado en el Laboratorio Albert Calmette CHLA-EP. Contactos: Tel. (598) 2203.67.32 Fax. (598) 2208.58.44 e-mail: lab.calmette@chlaep.org.uy



## Regional o departamental

Este nivel funciona en todos los departamentos del país, excepto Montevideo. Los Centros Periféricos de CHLA-EP actúan como centros regionales, centralizando la recepción, conservación y distribución de biológicos a los puestos de vacunación de su área de influencia.

## Local

Son los puestos de vacunación existentes en todo el país.

## Transporte

Es el procedimiento que interrelaciona y articula los tres niveles entre sí.

## Equipamiento, temperatura y tiempo de almacenamiento de los biológicos.

Se describe en las siguientes tablas (Tablas 1 a 3):

**Tabla 1.** Equipamientos de frío disponibles según nivel

Equipamiento	Nivel Central	Nivel Regional y/o Local
	Cámara Fría - Freezer Ultrafreezer	Refrigeradores

**Tabla 2.** Temperaturas y tiempo de validez según biológico y tipo de almacenamiento

Biológicos	Almacenamiento			
	Nivel central		Nivel Regional y/o Local	
	Temperatura	Tiempo	Temperatura	Tiempo
BCG	+ 4 °C (2 a 8 °C)	18 a 24 meses	+ 4 °C (2 a 8 °C)	1 a 2 meses
Pentavalente				
Polio inactivada				
DPT				
DT				
dT				
TdaP				
Triple viral				
Varicela				
Fiebre amarilla				
Hib				
VPH	+ 4 °C (2 a 8 °C)	18 a 24 meses	+ 4 °C (2 a 8 °C)	1 a 2 meses
Hepatitis B				
Hepatitis A				
Antirrábica				
COVID-19 (CoronaVac)	- 75 °C	6 a 18 meses	+ 4 °C (2 a 8 °C)	30 días
COVID-19 (Comirnaty)				

**Tabla 3.** Temperaturas y tiempo de validez en insumos empleados en transporte

Transporte	
Equipamiento	Caja fría del PAI conservadoras
Temperatura	+ 4 °C (2 a 8 °c)
Tiempo	Máximo 24 horas

La distribución y el transporte de los biológicos se realizan en recipientes especiales de acuerdo con el volumen, tiempo requerido y distancia a recorrer, garantizando y monitoreando la temperatura apropiada para la conservación de los biológicos.

### **Equipos de cadena de frío**

Para mantener la cadena de frío se emplean diversos equipos que deben cumplir con estándares específicos, como termómetros, cámaras frías, cajas isotérmicas y contenedores específicos para el transporte de los biológicos, así como congeladores y refrigeradores en los sitios locales de almacenamiento.

### **Termómetros máxima y mínima**

Es el instrumento que nos permite evaluar y asegurar el mantenimiento de los biológicos bajo cadena de frío. Este tipo de termómetro nos indica además de la temperatura del momento, las temperaturas máximas y mínimas registradas desde el último reseteo, es decir, nos dice el evento que se produjo en ese período, aunque no refiere el tiempo de exposición al que estuvieron los biológicos.

El sensor externo de los termómetros de máxima y mínima debe colocarse en ubicación central, equidistante de las paredes, y procurando que no quede frente a la salida de inyección de aire frío (en caso de refrigeradores con freezer). Además, se recomienda la fijación del termómetro con un precinto si el estante es de rejilla o con cinta en caso de ser estante de vidrio, evitando así movimientos del sensor que indiquen temperaturas incorrectas. Procurar que el cable del sensor durante el recorrido hasta el exterior no sufra corte o estrangulamiento. El display del termómetro queda en la parte externa del refrigerador, donde se consultará los valores de temperatura.

### **Dataloggers**

Los dataloggers, a diferencia de los termómetros máxima y mínima, permiten un registro continuo de la temperatura. Se utilizan tanto para monitoreo de envíos de biológicos como para la validación y control de refrigeradores.

Disponen de una pantalla que indica el estado de las alarmas y la temperatura, tanto la actual como la mínima y la máxima del período transcurrido desde el comienzo de registro del dispositivo.

### **Monitor remoto**

A diferencia de los anteriores, es un sistema de monitoreo continuo de temperatura a tiempo real y permite tomar acciones correctivas antes de que se pierdan los biológicos. Dispone de reporte de alarma ante un desvío de temperatura, corte de energía, apertura de puerta, etc. La principal ventaja

de este sistema es que permite visualizar en computadora o teléfono celular las temperaturas en el momento de la consulta (a tiempo real).

### **Refrigeradores específicos para biológicos – HAIER**

Fabricado con materiales aislantes en la puerta exterior con doble sellado para proporcionar un rendimiento de conservación, con puertas interiores por estante para reducir la pérdida de temperatura. Capacidad de almacenamiento de biológicos: 200 l. Rendimiento aprobado a temperatura ambiente: +5 a +43 °C. Autonomía de más de 3 días (87 horas, 14 minutos).

### **Equipamiento a nivel central**

- **Cámaras frías:** Para el almacenamiento de biológicos a nivel central, el Laboratorio A. Calmette dispone de cinco cámaras frías de 2 a 8 °C, y otra cámara de -20 °C.
- **Freezers:** El Laboratorio Calmette cuenta con 8 freezers horizontales para el congelado de los ice packs.
- **Ultrafreezers:** Para el almacenamiento a -75 °C (-90 a -60 °C) cuenta con tres ultrafreezers.

### **Equipamiento a nivel local**

#### **Refrigerador**

La unidad tiene que asegurar las condiciones de conservación de los biológicos. Deben controlarse periódicamente burletes, enchufes y cierre de la puerta.

Se debe ubicar alejado de toda fuente de calor. A 15 cm de distancia de la pared para permitir que el calor se disperse. Tiene que estar nivelado y conectado en forma directa al tomacorriente, alejado del suelo y sin derivaciones que conlleven a desconexiones accidentales. El tomacorriente debe contar con llave exclusiva en el tablero eléctrico y diferencial independiente, debidamente identificadas (ver Figura 2).

#### **Conservadores del frío**

Son aquellos elementos que se utilizan para el trabajo diario y el transporte, permitiendo además mantener el frío cuando se produce una interrupción de la energía eléctrica, desperfecto de heladera y al abrir el refrigerador.

Deben colocarse:

- **Ice packs o paquetes congelados con agua en el congelador.** En caso de que se requiera para la operativa una cantidad de ice packs que supere la capacidad del congelador, mantener el excedente dentro del refrigerador, colocándolos en el congelador cuando se retiren los que se utilizarán en la jornada de trabajo.
- **Frascos de plástico flexible con agua** (cortina de frío) en la parte inferior, dentro de la bandeja para vegetales (Mínimo seis botellas de 0.5 l).

### **Termómetro de máxima / mínima (digital)**

Tienen que ser confiables y de fácil lectura. Permite la lectura de la temperatura interna del refrigerador en el momento (inicial y final), además de registrar situaciones ocurridas en ausencia del vacunador. Biológicos: se disponen en bandejas que permitan la circulación de aire frío, preferentemente en estantes centrales, separado de las paredes, sobre todo de la pared posterior del refrigerador.

### **Almacenamiento**

- El stock de biológicos debe ser suficiente para cubrir la demanda del puesto de vacunación (falta de stock o stock insuficiente origina oportunidades perdidas de vacunación), pero no debe ser excesivo (sobre stock) para asegurar su utilización dentro de los 30 a 60 días de recibido en el puesto.
- Es necesario asegurarse de utilizar primero los biológicos que se poseen en stock antes que los que se reciben en nuevos pedidos.
- El total de biológicos y solventes debe ocupar la mitad del espacio disponible del refrigerador. Si ocupa un espacio mayor puede no existir la suficiente circulación de aire para mantener los biológicos a la temperatura adecuada.
- Uso exclusivo para biológicos. No colocar ningún otro material (de laboratorio, alimentos, bebidas, etc.) en el refrigerador.
- No utilizar la puerta del refrigerador para los biológicos, ya que la temperatura es más elevada, no se mantiene constante y los biológicos se exponen a temperatura ambiente con cada apertura.
- Los biológicos con fecha de vencimiento más próxima se colocarán delante, de forma que estén fácilmente accesibles para su uso e identificación. De coexistir dos lotes de este biológico utilizar siempre primero el que vence primero. Retirar lo antes posible los biológicos vencidos para evitar su utilización accidental y realizar su devolución al Laboratorio Calmette.
- Los biológicos vencidos que se devuelvan al Laboratorio Calmette no necesitan cadena de frío.
- Las devoluciones de los biológicos por cualquier otro motivo distinto al vencimiento se realizan siempre bajo cadena de frío.
- Evitar abrir frecuentemente la puerta del refrigerador.

- Los biológicos en suspensión que en su composición lleven adyuvantes o vacunas inactivadas nunca deben ser congelados porque perderían su potencia inmunogénica. Constituye una contraindicación absoluta para su utilización.

### Sensibilidad de las vacunas al calor

En la siguiente figura (Figura 1) se muestran las sensibilidades de las diferentes vacunas disponibles:

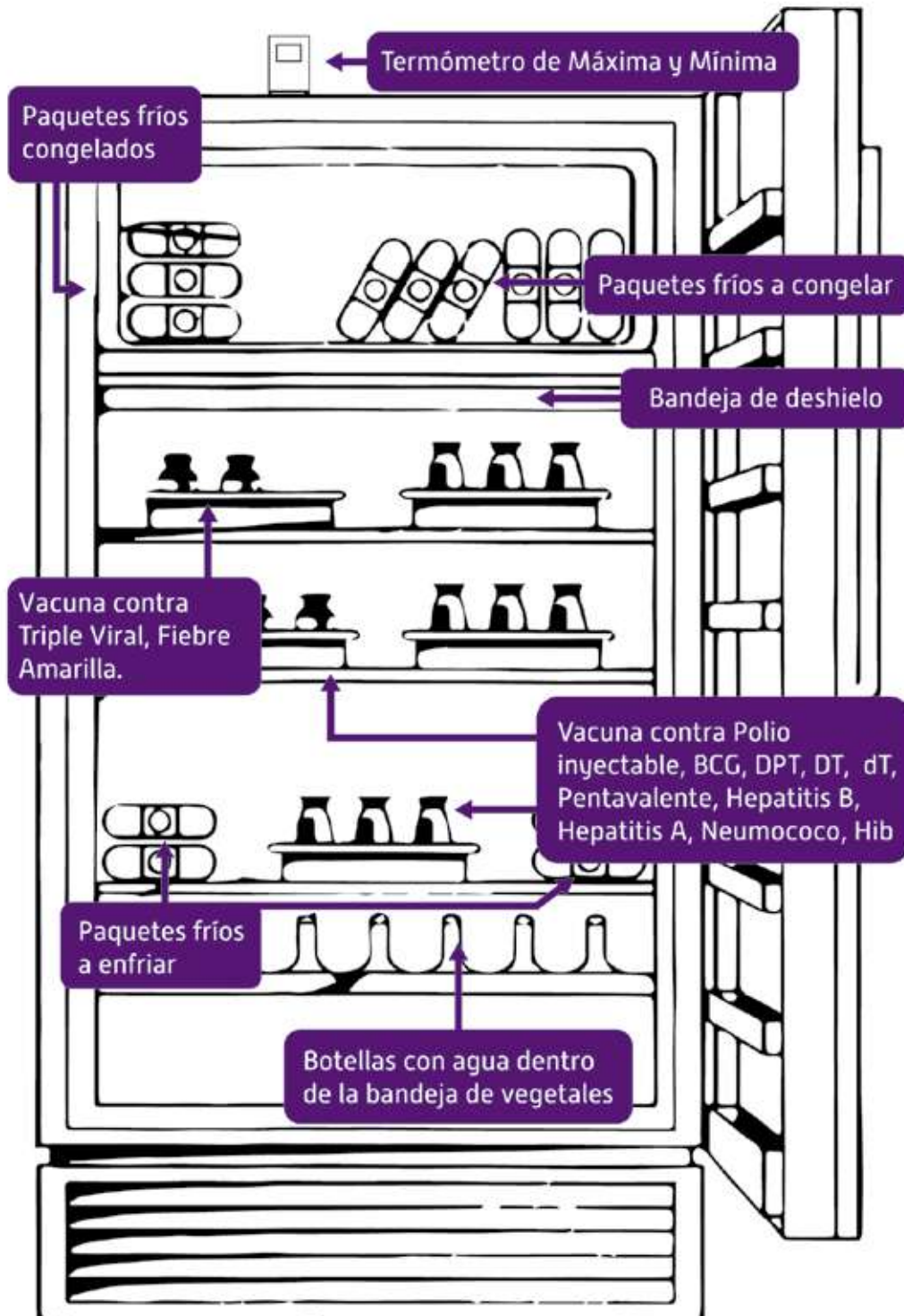
**Figura 1.** Sensibilidad de las vacunas a la temperatura



### Organización del refrigerador

En la figura 2 se representa la distribución de cada elemento en el refrigerador.

**Figura 2.** Esquema referencial para la distribución de elementos de control de cadena de frío y biológicos en el refrigerador



## **Responsabilidades del vacunador dentro del monitoreo de la cadena de frío**

### **Mantenimiento y limpieza del refrigerador**

Para asegurar el óptimo funcionamiento y rendimiento del refrigerador es crucial realizar el descongelado y la limpieza cada diez días. La acumulación de escarcha en el evaporador (congelador) reduce la capacidad de enfriamiento. Se debe desconectar el refrigerador de la fuente de alimentación eléctrica sin cambiar la posición del termostato. Durante este tiempo es necesario mantener los biológicos bajo cadena de frío y, antes de volver a colocarlos en el refrigerador, comprobar que la temperatura sea la adecuada. Cada seis meses se debe limpiar suavemente el polvo acumulado en las tuberías de la parte posterior del aparato.

### **Registro del control diario de temperatura**

El registro debe colocarse en la parte exterior de la puerta del refrigerador y debe renovarse al finalizar cada mes. Es obligatorio realizar este registro al inicio de la jornada laboral, anotando tanto la temperatura inicial como las temperaturas máxima y mínima y, de igual forma, al finalizar la jornada se deberá registrar la temperatura final y reiniciar el termómetro de máxima/mínima para monitorear los cambios de temperatura durante la ausencia del personal. Este control debe realizarse todos los días hábiles, incluso si no se llevaran a cabo vacunaciones.

Si las temperaturas están fuera de los rangos establecidos, se debe contactar de inmediato al Laboratorio Albert Calmette (ver sección: Pérdida de cadena de frío). Se debe devolver la planilla de control de temperatura mensualmente a su centro abastecedor, asegurándose de completar todos los datos solicitados en ambas caras de la planilla.

### **Gestión de stock de biológicos**

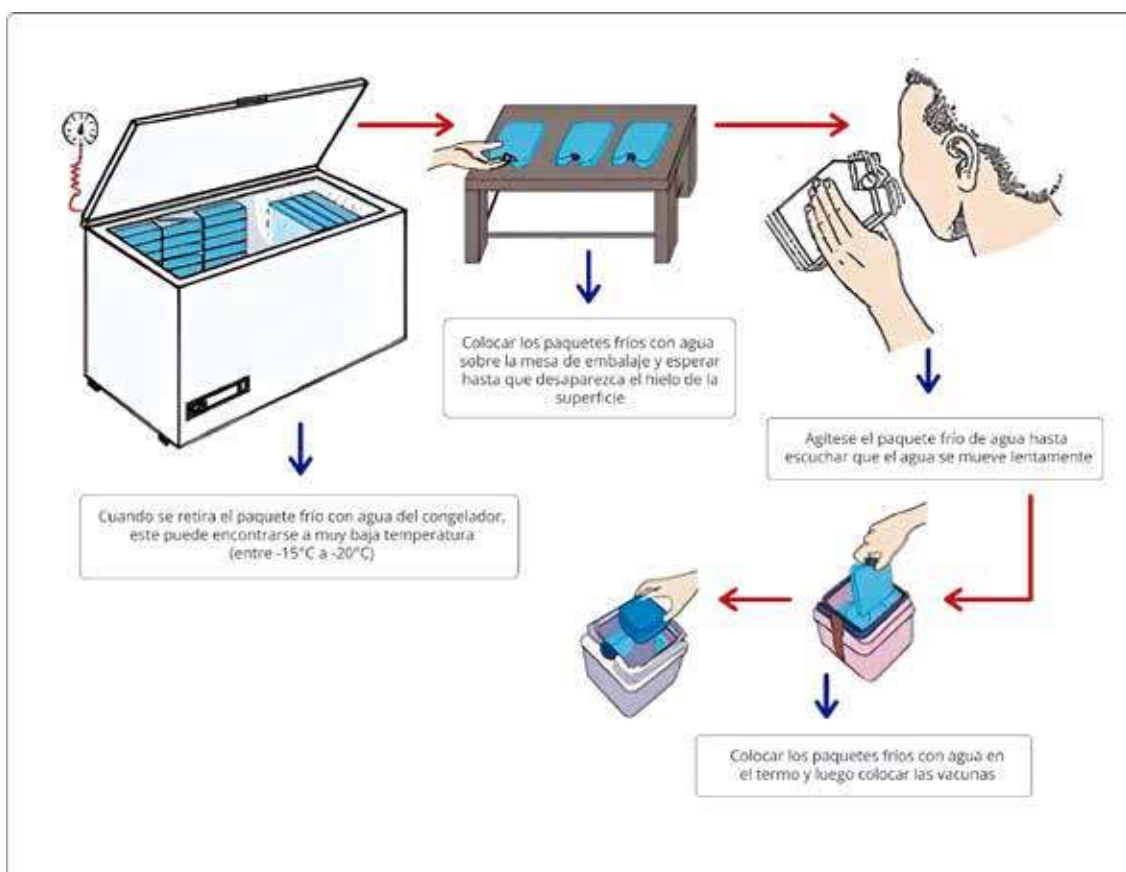
Al recibir un pedido de biológicos se debe verificar la temperatura y asegurarse de que las cantidades, lotes y fechas de vencimiento coincidan con lo indicado en la planilla de Movimiento de Biológicos adjunta al pedido. Si la temperatura está fuera de los rangos o hay discrepancias en la planilla se debe informar inmediatamente al nivel central. Mantener todos los biológicos y diluyentes claramente identificados y etiquetados. Siempre que sea posible, almacenar los biológicos y diluyentes en la misma unidad de refrigeración. Se debe realizar un control de inventario semanal y verificar las fechas de caducidad.



### Uso de la conservadora para el trabajo diario y/o transporte (Figura 3)

Para conservar los biológicos durante la jornada de trabajo se deben utilizar conservadoras de poliestireno expandido con ice packs o paquetes fríos atemperados rodeando los biológicos para evitar el contacto directo. No utilizar hielo, ya que puede congelar los biológicos. A fin de mantener la conservadora en buenas condiciones de higiene se puede realizar lavado con agua, jabón e hipoclorito de sodio. Antes de colocar los biológicos en la conservadora de trabajo diario se debe verificar que la temperatura interior esté entre 2 °C y 8 °C y controlarla durante la jornada. Si es necesario, reemplazar los ice packs para mantener la temperatura adecuada.

Figura 3. Esquema para el uso adecuado de conservadoras



Fuente: OPS. Guía práctica para la introducción de la vacuna inactivada contra la poliomielitis

Para el transporte debe colocarse un aislamiento (lámina de poliestireno expandido) para evitar el contacto directo de los biológicos con los ice packs o paquetes congelados y utilizar datalogger o en su defecto termómetro de máxima y mínima para control de temperatura.

## Apertura de los envases

Los frascos de vacuna líquidas multidosas como IPV, DPT, dT, hepatitis B, influenza, varicela y Hib deben ser descartados luego de cuatro semanas de abiertos salvo indicación expresa del fabricante. Su manejo debe realizarse con la máxima asepsia para evitar su contaminación. Está prohibido dejar agujas introducidas en el tapón del frasco y precargar jeringas con vacunas.

Las vacunas liofilizadas reconstituidas (BCG, SRP, fiebre amarilla, varicela) no aplicadas durante las seis horas siguientes a su preparación deben ser desechadas. En los viales multidosos se deberá indicar en la etiqueta, de forma clara y entendible, la fecha en que han sido abiertos.

## Pérdida de cadena de frío

### Ruptura de la cadena de frío

Las causas de pérdida de cadena de frío son variadas: por interrupción de la energía eléctrica, desperfecto de la heladera, error humano.

Mantener un adecuado stock de biológicos ayuda a minimizar las pérdidas y también disminuir el riesgo de vencimiento de vacunas en la periferia.

No siempre resulta evidente la interrupción de la cadena del frío por lo que es imprescindible:

- Disponer de termómetro de máxima/mínima que registra las variaciones de temperatura durante las horas de ausencia del personal.
- Realizar un adecuado control y registro diario de temperatura.
- Disponer en la medida de lo posible de un dispositivo de registro continuo de temperatura (ejemplo: datalogger) y/o sistema de monitoreo remoto.

En caso de encontrar temperaturas fuera de rango ( $2-8^{\circ}\text{C}$ ), el personal a cargo del puesto de vacunación debe comunicarse inmediatamente con el laboratorio Albert Calmette para valorar conjuntamente el posible evento de pérdida de cadena de frío. De ser confirmada la pérdida, los biológicos deben ser devueltos al nivel central, bajo cadena de frío, con formulario de dosis dadas de baja.

Se recomienda revisar y actualizar el plan de contingencia en caso de fallo de energía, avería del equipo o ruptura de la cadena de frío.

Las pérdidas de biológicos ocasionan, además de pérdidas económicas, pérdida de oportunidades de vacunación que, a su vez, derivan en una pérdida de confianza del usuario hacia el vacunador o la institución, lo cual puede impactar en los niveles de cobertura del programa a nivel local.

# FARMACOVIGILANCIA EN EL CONTEXTO DEL PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES EN URUGUAY

| *Patricia Barrios, María S. Fernández y Cecilia Fenoglio*

## Sistema de vacunación segura

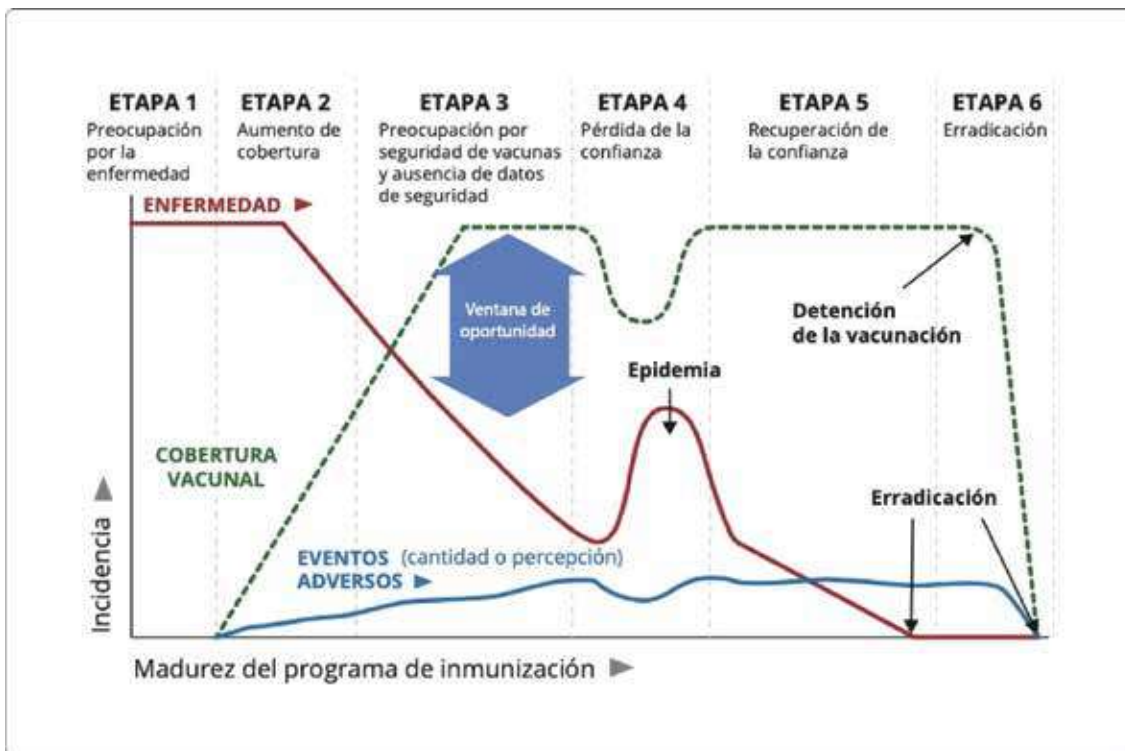
El monitoreo de la seguridad de las vacunas y de la vacunación garantiza la disponibilidad de una cadena de suministro de vacunas e insumos de calidad y con efectividad elevada. Tal como lo refiere la OMS, «un sistema de información sobre la seguridad de las vacunas constituye una herramienta indispensable para apoyar la toma de decisiones, dado que en dicho sistema se evalúan, de manera permanente, los riesgos generados por las intervenciones propuestas».

La calidad y seguridad de las vacunas comienza con el proceso de investigación y desarrollo, continúa durante la producción, la autorización y la vigilancia posautorización, hasta su disposición final.

La comunicación del riesgo es un componente esencial del Sistema de vacunación segura para los tomadores de decisiones y para la comunidad. Debe fundamentarse en información científica válida y fiable, generada por la evaluación de las situaciones ocurridas en el marco de la inmunización. Una comunicación correcta a la población en el momento oportuno contribuye a mantener y fortalecer la confianza en la seguridad de las vacunas y en la vacunación (OPS, 2021; OPS, 2020).

Es fundamental disponer de evidencia confiable y elaborar la respuesta en comunicación para sostener los programas de vacunación, considerando que la confianza y la aceptación de las vacunas están relacionadas con la epidemiología y la incidencia de eventos adversos vinculados a las vacunas (Ilustración 1).

**Ilustración 1.** Dinámica de interacción entre la epidemiología de enfermedades prevenibles, la cobertura de vacunación, la incidencia de eventos adversos y los eventos de salud pública relacionados con las vacunas.



*Nota: la línea roja representa la incidencia de la enfermedad; la línea verde punteada, las coberturas de vacunación; y la línea celeste, la tasa de incidencia de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización.*

*Fuente: adaptado de Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. «Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe.» Biologicals. 40(5):393-7, 2012.*

### Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)

Un Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) se define como: *«Cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionado que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.»*

El objetivo de la vigilancia de ESAVI es la detección precoz, la evaluación y el análisis de eventos adversos con el fin de adoptar acciones dirigidas a minimizar el impacto negativo en la salud de los individuos y en el programa de inmunización. La vigilancia de ESAVI aporta herramientas a los responsables de la

seguridad de las vacunas que permiten identificar riesgos desconocidos hasta el momento, desviaciones del proceso de uso de la vacuna o problemas de calidad en la producción.

### **Vigilancia de ESAVI en Uruguay**

La Unidad de Farmacovigilancia, como responsable de la Farmacovigilancia de los medicamentos utilizados a nivel nacional, lleva a cabo la vigilancia de las vacunas utilizadas en Uruguay. Esta vigilancia, se realiza mediante la recepción y seguimiento de los ESAVI por parte de la Unidad de Farmacovigilancia, y su evaluación en conjunto con la Unidad de Inmunizaciones del MSP.

Las notificaciones recibidas proceden de profesionales de la salud en su ejercicio independiente, referentes de Farmacovigilancia en los prestadores de salud, unidades de emergencia móvil, Establecimientos de Larga Estadía para Personas Mayores (ELEPEM), programas de salud y también por parte de los usuarios.

### **Vías de notificación**

- Ingresando al enlace de notificación disponible en el sitio web de la Unidad de Farmacovigilancia. (Ministerio de Salud Pública)
- A través de VigiFlow, base de datos de la Unidad. Esta vía es la utilizada por Instituciones de Salud constituidas como Nodos de Farmacovigilancia y por programas de salud.
- A través de la herramienta e-Reporting Industria, vía utilizada por los Laboratorios Responsables de los productos bajo su representación.

### **Tiempos de notificación**

Son los establecidos en la normativa vigente disponible para su consulta en el sitio web de la Unidad de Farmacovigilancia

### **Tipos de vigilancia**

a) **Vigilancia espontánea:** se basa en las notificaciones voluntarias y espontáneas de quienes identifican el evento adverso, utilizando las vías disponibles descritas anteriormente. Este tipo de vigilancia permite la detección de eventos no identificados previamente en ensayos clínicos y de señales potenciales (OPS, 2021).

b) **Vigilancia activa:** consiste en la aplicación de un protocolo para la monitorización de eventos específicos en la población o en las instituciones de salud como complemento de la información de seguridad disponible. Como antecedentes en la aplicación de esta modalidad de vigilancia se encuentran:

- Año 2013: Vigilancia activa en adolescentes de 12 años vacunadas contra VPH, realizada en conjunto por la Unidad de Farmacovigilancia y la Unidad de Inmunizaciones
- Año 2022: Vigilancia de ESAVI por vacuna contra SARS-CoV-2 en una muestra de niños de 5 a 11 años inmunizados en el vacunatorio del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), llevada a cabo por la Unidad de Farmacovigilancia.

### **Estudios ad hoc para la seguridad de las vacunas**

En algunos casos en los que el evento corresponda a una señal puede ser necesario diseñar y realizar estudios epidemiológicos, por ejemplo, diseños de estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudio de corte transversal. *«Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.»*

Como antecedente de estudio epidemiológico realizado a nivel nacional con participación del MSP se encuentra el estudio *«Seguimiento de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) graves notificados al Ministerio de Salud Pública entre 2010 y 2014»* (Rodríguez et al.).

### **Modelo de vigilancia regional**

Las actividades de vigilancia a nivel nacional deben complementarse con el intercambio de experiencias y de capacidades entre países, y entre estos y la OPS para fortalecer la capacidad técnica en vigilancia de ESAVI y la mejora progresiva de la calidad de la información (OPS, 2021; OPS, 2022).

A partir del año 2022, con el aval de las autoridades ministeriales y en acuerdo con OPS Uruguay, la Unidad de Farmacovigilancia realiza la exportación de datos de vigilancia de ESAVI vinculados a vacunas contra SARS-CoV-2 al sistema regional, anonimizados para preservar la confidencial de los mismos.

### **Programa internacional de monitoreo de medicamentos de la OMS**

La Unidad de Farmacovigilancia del MSP de Uruguay, como miembro del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS desde 2001, comparte información anonimizada y clínicamente relevante a la base de datos mundial de seguridad de medicamentos del MSP (VigiBase). La información es de utilidad para monitorear el perfil de seguridad de los productos farmacéuticos por otros centros nacionales de farmacovigilancia de otros países miembros del programa.

## Procesamiento de las notificaciones de ESAVI

Las etapas en el procesamiento de las notificaciones están dadas por: la recopilación de datos del evento informado, la clasificación de acuerdo con los criterios de gravedad y el análisis de las causas y evaluación de causalidad. Las vacunas son codificadas de acuerdo con el diccionario WHO-Drug y los ESAVI según la terminología MedDRA.

### Clasificación de ESAVI según su gravedad

La Unidad de Farmacovigilancia aplica los criterios de gravedad de la OMS, que considera que un evento es grave o severo cuando resulta en:

- fallecimiento de la persona
- pone en riesgo la vida
- requiere o prolonga la hospitalización
- resulta en discapacidad persistente o significativa
- provoca anomalías congénitas o alteraciones de nacimiento

Los eventos que no queden comprendidos dentro de los criterios mencionados se consideran como no graves. En la evaluación de los casos que cumplen los criterios de gravedad se cuenta con el asesoramiento del Comité Nacional de Expertos para Asesoramiento de la Unidad de Farmacovigilancia, la participación de representantes de la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones y expertos nacionales.

### Clasificación según la evaluación de causalidad

El análisis de la causalidad de los ESAVI se realiza utilizando el Algoritmo WHO-AEFI (Adverse Events Following Immunization) que permite clasificarlos en las siguientes categorías (Tabla 1):

**Tabla 1.** Clasificación de los ESAVI por categoría según relación causal

Categoría	Descripción	Subcategoría
A	<p><b>ASOCIACIÓN CAUSAL</b> El evento presenta relación con la vacuna o con el proceso de vacunación.</p>	Eventos con asociación causal congruente con la vacuna o cualquiera de sus componentes
		<b>A1.</b> Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes.
		<b>A2.</b> Evento relacionado con una desviación de calidad de la vacuna.
		Eventos con asociación causal congruente con el proceso de vacunación
		<b>A3.</b> Evento relacionado con un error programático.
		<b>A4.</b> Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación.
B	<p><b>INDETERMINADO</b> En este grupo de eventos se incluyen situaciones en las que, después de revisar la evidencia, hay incertidumbre sobre la asociación causal, ya sea porque esta es insuficiente o es conflictiva.</p>	<b>B1.</b> La relación temporal es coherente, pero la relación no es concluyente.
		<b>B2.</b> Tendencias contradictorias de coherencia e inconsistencia para una asociación.
C	<p><b>EVENTO COINCIDENTE</b> No existe asociación causal congruente con la vacuna o la vacunación</p>	El evento es causado por una enfermedad subyacente o emergente o por una afección causada por una exposición a algo distinto a una vacuna.
D	<b>NO CLASIFICABLE</b>	La información disponible no permite clasificar el caso en ninguna de las categorías antes mencionadas. Es posible que se requiera información adicional que pueda estar disponible a futuro.

### Clasificación por frecuencia de aparición

Como complemento de la evaluación de los ESAVI se dispone de la clasificación por frecuencia de aparición en muy común, común (frecuente), poco común (infrecuente), raro y muy raro para las vacunas frecuentemente utilizadas, como se describe en la tabla 2..



**Tabla 2.** Clasificación de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o a la inmunización por frecuencia de aparición

Categoría de frecuencia	Frecuencia expresada como razón	Frecuencia expresada en porcentaje
Muy común	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Común (frecuentes)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común (infrecuente)	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1.000$	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raro	$< 1/10\ 000$	$< 0,01\%$

Es importante señalar que estas tasas son las esperables. Por lo que, si la tasa observada es significativamente mayor, será necesario realizar la investigación adaptada a cada caso.

A partir de la pandemia, desde la Unidad de Farmacovigilancia se implementó el análisis comparativo de las tasas de notificaciones en relación con las dosis administradas de cada vacuna a nivel local y a nivel regional, lo que es una herramienta adicional que contribuye en la toma de decisiones. Los datos de dosis administradas a nivel local son aportados por la Unidad de Inmunizaciones y las tasas de notificaciones a nivel regional se extraen de los informes publicados.

# COADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS Y CON OTROS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

| *Steven Tapia Villacís*

## Introducción

La administración simultánea de vacunas consiste en administrar más de una vacuna en una misma visita, en áreas anatómicas distintas y sin mezclar en una jeringa. Según el tipo de vacuna (atenuada o inactivada), existen consideraciones para su administración conjunta (Tabla 1) o para el intervalo mínimo de espera si no se administran simultáneamente (Tabla 2).

El cumplimiento de los calendarios de vacunaciones sistemáticas del esquema de vacunación o las indicaciones de vacunación en condiciones especiales suele requerir estrategias que contemplan la administración concurrente de diversas vacunas. La administración simultánea de las vacunas del calendario es recomendable, segura y efectiva siempre que se sigan los procedimientos adecuados. Lactantes, niños y adultos pueden responder a múltiples antígenos. La vacunación simultánea debe ser la opción preferida cuando exista el riesgo de no cumplir con los calendarios estándar, en casos especiales como viajeros o en usuarios que por su condición de base (p.ej. enfermedades crónicas) requieran esquemas acelerados.

Las vacunas parenterales (que requieran inyección) deben administrarse en zonas anatómicas distintas, con diferentes jeringas. Las inyectadas en una misma extremidad deben distanciarse 2,5 cm como mínimo para individualizar las posibles reacciones locales.

Así mismo, la vacunación, al buscar generar una respuesta inmune tanto humoral como celular, requiere ciertas consideraciones en el contexto del uso de hemoderivados que al tener anticuerpos circulantes del donante (en mayor o menor concentración según el tipo que se utilice) pueden interferir con la respuesta vacunal.

**Tabla 1.** Intervalos mínimos para administración entre vacunas según tipo de componente

Tipos de vacuna	Intervalo mínimo
Entre 2 vacunas inactivadas	Ninguno
Entre inactivada y atenuada	Ninguno
Entre 2 atenuadas	Ninguno
Entre 2 atenuadas que no se administran simultáneamente	4 semanas*

\*Aplicable solo en el caso de que ambas vacunas requieran administración por vía parenteral, si una vacuna es atenuada oral y la otra es parenteral se pueden coadministrar (cólera y sarampión o cólera y fiebre amarilla).

### Excepciones a la vacunación simultánea

#### Vacunas antineumocócicas (PCV13 y PPSV23)

No deben administrarse simultáneamente. Si se hace, readministrar PCV13 tras un mínimo de ocho semanas. En vacunación secuencial a partir de los 2 años, administrar primero PCV13 y después de ocho semanas PPSV23. Si recibe PPSV23 primero, esperar un año para administrar PCV13.

#### Vacunas antimeningocócicas (MenACWY-D y PCV13)

MenACWY-D (Menactra) no debe administrarse junto con PCV13 debido a la reducción de la respuesta inmune. Deben espaciarse al menos cuatro semanas entre sí, administrando primero PCV13.

#### Vacunas Triple Viral (SRP) y vacuna contra fiebre amarilla

No se recomienda su administración simultánea en menores de 2 años debido a la reducción de la respuesta humoral. Si es necesario que el niño las reciba, se deben separar al menos cuatro semanas entre sí. Si se administran juntas, considerar una dosis adicional de SRP después de cuatro semanas y una revacunación contra la fiebre amarilla a los 10 años si el riesgo persiste. En el adulto se pueden coadministrar al existir menor riesgo de interferencia.

**Tabla 2.** Edad, intervalos recomendados y mínimos a considerar para la aplicación de vacunas

Vacuna y número de dosis	Edad recomendada para la dosis	Edad mínima para esta dosis	Intervalo recomendado hasta la siguiente dosis	Intervalo mínimo recomendado hasta la siguiente dosis
HB 1	2 meses	Nacimiento	Según esquema	Según esquema
HB 2	4 meses	1 mes	Según esquema	Según esquema
HB 3	6 meses	6 meses	Según esquema	Según esquema
DTP* 1	2 meses	6 semanas	2 meses	1 mes
DTP* 2	4 meses	10 semanas	2 meses	1 mes
DTP* 3	6 meses	14 semanas	9 meses	6 meses
DTP* 4	15-18 meses	15 meses	3-5 años	6 meses
DTP 5	4-6 años	4 años	-	-
Hib 1	2 meses	6 semanas	2 meses	1 mes
Hib 2	4 meses	10 semanas	2 meses	1 mes
Hib 3	6 meses	14 semanas	6-9 meses	2 meses
Hib 4	12-15 meses	12 meses	-	-
IPV1	2 meses	6 semanas	2 meses	1 mes
IPV2	4 meses	10 semanas	2 meses	1 mes
IPV3	6-18 meses	14 semanas	2 meses	6 meses
IPV4	4-6 años	4 años	-	-
PCV13 1	2 meses	6 meses	8 semanas	1 mes
PCV13 2	4 meses	10 semanas	8 semanas	1 mes
PCV13 3	6 meses	14 semanas	6 meses	2 meses
MenB-4C	2 meses	2 meses	8 semanas	8 semanas
MenACWY-D	2 meses	2 meses	-	-
MenACWY-CRM	9 meses	2 meses	-	-
SRP 1	12-15 meses	6 meses	3 meses	1 mes
SRP 2	15 meses	13 meses	-	-

Vacuna y número de dosis	Edad recomendada para la dosis	Edad mínima para esta dosis	Intervalo recomendado hasta la siguiente dosis	Intervalo mínimo recomendado hasta la siguiente dosis
VAR 1	12-15 meses	12 meses	3-5 años	12 semanas
VAR 2	4-6 años	15 meses	-	-
HA 1	12-23 meses	12 meses	6-18 meses	6 meses
HA 2	≥ 18 meses	18 meses	-	-
Antigripal	≥ 6 meses	6 meses	1 mes	1 mes
dT	11-12 años	7 años	10 años	5 años
dpaT	≥ 11 años	6 años	-	-
PPSV23	-	2 años	Según esquema	5 años
VPH 1	11-12 años	9 años	Según esquema	1 mes
VPH 2	11-12 años	9 años	Según esquema	3 meses
VPH 3**	-	9 años	-	-
Fiebre amarilla	-	9 meses	N/A	N/A
Comirnaty niños±	5 años	5 años	8 semanas	6 semanas
Comirnaty adultos	12 años	12 años	28 días	21 días

*N/A: no aplica. \*Vacuna con componente difteria, pertussis y tétanos o vacuna pentavalente □ Vacuna triple bacteriana de células enteras. \*\*Una tercera dosis de VPH se requiere únicamente en pacientes con inmunocompromiso. Para más información sobre los esquemas recomendados, referirse al capítulo específico por vacuna. Adaptado de: MSP (2018) Vacunación en Situaciones Especiales.*

## Coadministración de vacunas y otros productos inmunobiológicos

La inmunidad pasiva conferida por la administración de inmunoglobulinas o hemoderivados puede contrarrestar la respuesta inmunitaria a las vacunas atenuadas parenterales, especialmente aquellas antivirales. Esto varía según la dosis empleada, así como la carga de anticuerpos específicos esperada para el biológico administrada (Tabla 3).

### **Vacunación previa a la infusión de inmunoglobulina humana no específica (polivalente)**

En caso de requerir la administración de inmunoglobulina humana polivalente deben transcurrir al menos dos semanas desde de la administración de la vacuna con componente SRP o varicela. Si es imperativo administrar inmunoglobulina dentro de las dos semanas posteriores a la vacunación contra SRP o varicela, estas vacunas deberán ser readministradas respetando el intervalo correspondiente, a menos que una prueba serológica confirme la seroconversión.

### **Vacunación posterior a la infusión de inmunoglobulina humana no específica (polivalente) o hemoderivados**

Las inmunoglobulinas polivalentes pueden brindar inmunidad pasiva por anticuerpos presentes (no específicos). La interferencia dependerá de la cantidad y especificidad de los anticuerpos transferidos. En el caso de las vacunas atenuadas con componente SRP o varicela existen intervalos recomendados a esperar posterior a recibir transfusiones y hemoderivados. En caso de administración de inmunoglobulina polivalente se recomienda esperar entre tres y once meses antes de administrar las vacunas contra SRP o varicela.

Para las demás vacunas, tanto de microorganismos vivos atenuados como inactivados, donde la interferencia es nula o mínimamente significativa, no es necesario mantener un intervalo mínimo entre la administración de inmunoglobulina o hemoderivados y dichas vacunas (Tabla 4).

### **Vacunación y necesidad de inmunoglobulinas específicas (antirrábica, anti-HB, antivariola)**

Si se trata de una inmunoglobulina específica, su capacidad neutralizante podría afectar la inmunogenicidad de la vacuna si esta contiene antígenos que la inmunoglobulina puede neutralizar. Por lo tanto, se recomienda esperar el intervalo mínimo recomendado antes de vacunar. En general, si se requiere inmunidad pasiva posexposición y es necesaria la administración tanto de la vacuna como de la inmunoglobulina específica, ambas deben administrarse simultáneamente en zonas no contiguas del cuerpo. La inmunoglobulina específica no debe administrarse más allá del séptimo día después de la primera dosis de la vacuna recibida, debido al riesgo de interferencia con la respuesta inmune de la vacuna.

**Tabla 3.** Intervalos recomendados para la administración de vacunas con componente SRP o varicela en usuarios de hemoderivados

Producto/Indicación	Dosis (mg IgG/kg) y vía	Intervalo en meses recomendados antes de la administración de vacuna SRP o varicela
<b>Hemoderivados</b>		
Glóbulos rojos lavados	10 ml/kg, cantidad despreciable de IgG/kg IV	Ninguno
Glóbulos rojos con adenina-salina	10 ml/kg (10 mg IgG/kg) IV	3
Glóbulos rojos empaquetados (hematocrito 65 %) (d)	10 ml/kg (60 mg IgG/kg) IV	6
Sangre completa (hematocrito 35 %-50 %) (d)	10 ml/kg (80-100 mg IgG/kg) IV	6
Productos de plasma/plaquetas	10 ml/kg (160 mg IgG/kg) IV	7
Inmunoglobulina intravenosa para citomegalovirus	150 mg/kg máximo	6
<b>Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)</b>		
Terapia de reemplazo para deficiencias inmunitarias	300-400 mg/kg IV	8
Tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune	400 mg/kg IV	8
Profilaxis posexposición contra la varicela (en caso de no contar con Ig específica)	400 mg/kg IV	8
Tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune	1000 mg/kg IV	10
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg IV	11
Contacto estándar de caso de sarampión	0.50 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	6
<b>Anticuerpos monoclonales</b>		
Anticuerpo monoclonal contra la proteína F del virus sincitial respiratorio (palivizumab y nirsevimab)	15 mg/kg IM o 50-200 mg (según peso)	Ninguno
<b>Inmunoglobulinas específicas</b>		
Inmunoglobulina contra la rabia	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4
Inmunoglobulina contra el tétanos	250 unidades (10 mg IgG/kg) IM	3

Producto/Indicación	Dosis (mg IgG/kg) y vía	Intervalo en meses recomendados antes de la administración de vacuna SRP o varicela
Inmunoglobulina contra la hepatitis B	0.06 ml/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
Inmunoglobulina contra la varicela	125 unidades/10 kg (60-200 mg IgG/kg) IM, máximo 625 unidades	5
Inmunoglobulina intravenosa contra botulismo (humana)	1.0 ml/kg (50 mg IgG/kg) IV	6

Los intervalos para considerar son referenciales. En caso de presentar riesgo sustancial por exposición se puede optar por vacunar, sin embargo, la efectividad puede ser menor. Es necesario evaluar riesgo beneficio. Fuente: Canadian Immunization. Guide: Blood products, human immune globulin and timing of immunization.

**Tabla 4.** Recomendaciones para la elegibilidad de donación de hemoderivados en contexto de vacunación y/o inmunidad pasiva

Escenario	Elegibilidad para Donación
Vacunas inactivadas	Sin tiempo mínimo, donante elegible si cumple criterios. Esto incluye tétanos, influenza (gripe), hepatitis A, meningococo, tos ferina, neumococo, tétanos, VPH.
Hepatitis B	Debe esperar catorce días después de la vacunación
Vacunas vivas atenuadas	Al menos cuatro semanas antes de donar. Esto incluye tuberculosis (BCG), SRP, varicela. Fiebre amarilla, esperar al menos dos semanas.
Inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG)	Tres meses.
Inmunoglobulina específica contra varicela	Doce meses.
Inmunoglobulina antirrábica	Doce meses.
Inmunoglobulina humana polivalente (no específica)	Evaluar condición. Al menos 120 días si se administra en posexposición. Evaluar si se administra para exposición a cualquier otra enfermedad como tratamiento.

Fuente: Canadian Immunization. Guide: Blood products, human immune globulin and timing of immunization.



## Coadministración de vacunas y otros medicamentos

Diversas sustancias biológicas pueden condicionar interacciones negativas con algunas vacunas si se administran concomitantemente:

- **Antimicrobianos:** Sulfamidas y tetraciclinas pueden neutralizar la respuesta a las vacunas orales frente a cólera. No deben utilizarse durante las 24 horas previas a la vacunación y hasta siete días posteriores. El uso de antibióticos por vía oral o parenteral no contraindica el resto de las vacunas del esquema regular.
- **Antivirales:** Los antivirales con efecto frente a herpes virus (aciclovir o valaciclovir) no deben administrarse durante las 24 horas previas a la recepción de vacunas que tengan componente frente a varicela zóster. Deben diferirse hasta 21 días después.
- **Salicilatos:** Deben evitarse durante las seis semanas siguientes a la vacunación frente a la varicela en menores de 18 años para prevenir el síndrome de Reye.
- **Antitérmicos/antinflamatorios:** No se recomienda su uso rutinario como profilaxis de efectos adversos locales o sistémicos; sin embargo, pueden emplearse para el tratamiento de los efectos adversos locales o sistémicos (especialmente la fiebre) relacionados con la vacunación con recomendación médica.

## PARTE II:

# Esquemas de vacunación

Se presenta el esquema de vacunación para niños, adolescentes y adultos vigente en Uruguay, según grupo etario (Tabla 1) y condiciones especiales como son: ser trabajador de la salud, embarazo y enfermedades crónicas (Tabla 2).

**Tabla 1.** Esquema de vacunación recomendado por edad, vigente hasta 2023.

Vacuna	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	21 meses	5 años	11 años	45 años	65 años
BCG	■										
Pentavalente*		■	■	■		■					
Polio		■	■	■				■			
Sarampión-rubeola-paperas**					■	■					
Varicela					■			■			
Neumococo 13V		■	■		■						
Hepatitis A						■	■				
Triple bacteriana (DPT)								■			
Doble bacteriana (dT)***										■	■
Triple bacteriana acelular (dpaT)									■		
Virus del papiloma humano (VPH)****									■		
Antiinfluenza*****				■	■	■	■	■	■	■	■

**Notas:**

\* La vacuna pentavalente contiene los componentes DPT: difteria, pertussis (tos convulsa), Tétanos; HB: hepatitis B; Hib: Haemophilus influenzae tipo b. A partir de junio de 2025, la vacuna pentavalente será reemplazada por hexavalente (DTwP-HepB-IPV-Hib) que suma el componente antipolio inactivado. El esquema consistirá en 4 dosis administradas a los 2, 4, 6 y 15 meses de vida para los nacidos a partir de 2025. Para los niños que recibieron el esquema con vacunas pentavalente y antipoliomielítica separadas, se completará el esquema según el número de dosis recibidas. \*\* Los nacidos después del año 1967 que no puedan certificar dos dosis de vacunas SRP deben iniciar o completar el esquema de vacunación. \*\*\* A partir del año 2020, la vacunación de adultos con dT se modificó para aquellos que pueden certificar cinco o más dosis de vacuna antitetánica, requiriendo la administración de una dosis refuerzo a los 45 y 65 años. \*\*\*\* La vacuna contra el VPH se administra a partir de los 11 años, en un esquema de dos dosis con un intervalo de seis meses. Quienes no tienen o no completaron el esquema a partir de los 11 años, puede hacerlo hasta los 26 años inclusive. \*\*\*\*\* La vacuna antiinfluenza se recomienda especialmente en aquellos grupos considerados de riesgo por edad, exposición laboral o comorbilidad.

Para recomendaciones detalladas para cada vacuna y grupo de riesgo dirijase al capítulo correspondiente en este manual.

**Tabla 2.** Esquema de vacunación por condición médica, vigente hasta 2023.

Vacuna	Embarazo	Personal de Salud	Asplenia (anatómica o funcional)	Inmunocompromiso (no VIH)	Infección por VIH (según conteo de TC CD4+ <200 cel/mm3)	Infección por VIH (según conteo de TC CD4+ >200 cel/mm3)	Enfermedad Renal Crónica Hemodiálisis	Diabetes mellitus	Enfermedad hepática crónica	Enfermedad cardíaca o pulmonar
Antiinfluenza										
Virus del papiloma humano (VPH)1										
Doble bacteriana (dT)										
Triple bacteriana acelular (dpaT)2										
Anti Hepatitis B										
Antineumocócica3										
Anti Hepatitis A4										
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b										
Sarampión-rubeola-paperas5										
Antivaricela6										
Antimeningocócica7										

**1** - La vacuna contra el VPH se administra a partir de los 11 años, en un esquema de 2 dosis con un intervalo de 6 meses. Quien no recibió o no completó el esquema a partir de los 11 años, puede hacerlo hasta los 26 años inclusive. En personas inmunocomprometidas se recomienda un esquema de 3 dosis hasta los 26 años con un intervalo de 0, 2 y 6 meses. **2** - La vacuna dpaT se administra a mujeres embarazadas, a partir de la semana 28 (tercer trimestre) de cada embarazo, personal de salud en contacto con niños menores de 1 año, personal a cargo de prematuros con peso al nacer menor a 1500 gramos y en receptores de trasplante hematopoyético. **3** - La vacuna antineumocócica se administra en un esquema de 1 dosis de PCV13 y a las 8 semanas 1 dosis de PPSV23 o 1 dosis de PPSV23, según condición clínica. **4** - La vacuna contra HAV está indicada en poblaciones en alto riesgo de exposición o en enfermedad hepática crónica. **5** - La vacuna contra SRP está indicada en personas nacidas después del año 1967 y que no hayan cursado sarampión. **6** - La vacuna contra varicela está indicada de forma universal en población pediátrica y en adultos susceptibles (nunca haber cursado varicela) que pertenecen a grupos de riesgo. **7** - La vacuna antimeningocócica está indicada en el personal de salud con alto riesgo de exposición (trabajadores de laboratorio clínico o profesionales de microbiología), esplenectomizados y otras comorbilidades.

## PARTE III:

Enfermedades prevenibles  
por vacunación

(por orden alfabético)

## COVID-19

| Graciela Pérez Sartori, Julio Medina

### Agente

La COVID-19 es causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, sigla en inglés de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN perteneciente a la familia Coronaviridae. Posee cuatro proteínas estructurales principales: spike (S), de membrana (M), de envoltura (E) y nucleocápside (N).

Este virus fue detectado por primera vez en China a finales de 2019, desde donde se diseminó causando una pandemia de gran magnitud. Tiene una alta capacidad para sufrir mutaciones que le confieren ventajas como un aumento en la transmisibilidad, escape de la respuesta inmune generada por vacunación o infecciones previas, y cambios en la virulencia. Estas mutaciones dan lugar a variantes que la OMS clasifica como variantes de preocupación, de interés o bajo monitorización. La aparición de variantes del virus y el descenso de la inmunidad en las poblaciones ya sea por vacunación o infecciones previas ha sido determinante en las subsecuentes olas de COVID-19 en el mundo.

El virus se transmite principalmente por gotitas y aerosoles, pero también puede propagarse por contacto directo y a través de fómites.

### Enfermedad

La COVID-19 puede presentarse de diferentes maneras: desde una infección asintomática hasta una neumonía grave que puede llevar a la muerte. Los síntomas respiratorios típicos son rinorrea, congestión nasal, tos seca, odinofagia, fiebre, astenia y artromialgias. También puede acompañarse de síntomas digestivos, y la anosmia ha sido característica de algunas variantes.

Entre las posibles complicaciones se incluyen: trombosis y embolia, insuficiencia respiratoria, miocarditis e infecciones intrahospitalarias sobreagregadas. Los factores de riesgo para enfermedad grave y muerte son: edad mayor a 70 años, inmunodepresión, cáncer, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, enfermedades neurológicas, síndrome de Down y enfermedad renal crónica. La edad avanzada es el principal factor de riesgo.

Inicialmente, el embarazo no se percibió como un factor de riesgo para una mala evolución, pero luego se demostró un aumento del riesgo de ingreso hospitalario (tres veces mayor) e ingreso a CTI (cinco veces mayor) en comparación con mujeres no embarazadas (riesgo relativo 5.04; IC 95 % 3.13–8.10). Si

la embarazada presenta además otros factores de riesgo como obesidad o enfermedad cardiovascular, el riesgo se incrementa.

Los niños suelen presentar una enfermedad más leve. Los factores de riesgo para enfermedad grave en niños incluyen obesidad, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardiovascular, trastornos del neurodesarrollo, inmunodepresión y síndrome de Down. En niños y adolescentes se describe un cuadro grave llamado síndrome inflamatorio multisistémico, que se presenta con fiebre, rash, dolor abdominal y, en los casos más graves, miocarditis. Este síndrome es menos frecuente con las infecciones causadas por la variante ómicron.

Los trabajadores de la salud fueron percibidos desde el inicio como un grupo de riesgo debido a la mayor exposición a altas cargas virales en el trabajo. Se describen complicaciones posinfecciosas conocidas como COVID prolongado, cuyos síntomas pueden perdurar durante meses, incluso más de un año. Se han identificado más de doscientos síntomas asociados a esta condición, incluyendo dolor torácico, palpitaciones, tos, disnea, fatiga, deterioro cognitivo, trastornos del sueño y diabetes.

La reinfección por SARS-CoV-2 ocurre cuando disminuyen los anticuerpos neutralizantes adquiridos por infecciones previas o vacunación y cuando surgen nuevas variantes del virus que evaden la inmunidad. La letalidad de la COVID-19 ha ido disminuyendo, aunque sigue siendo elevada en las personas de mayor edad. Esta disminución se atribuye a múltiples causas: la adquisición de inmunidad tanto por vacunación como por enfermedad o de manera híbrida (vacuna más enfermedad), la mejora en el tratamiento con terapias como el plasma de convaleciente, los antivirales, la dexametasona y el tocilizumab, entre otros.

## **Epidemiología**

Los primeros casos de neumonía de causa no aclarada fueron detectados en Wuhan, China, a fines del 2019. En enero de 2020 se identificó al agente causal, un nuevo coronavirus, que fue nombrado SARS-CoV-2 por su similitud con el coronavirus SARS-CoV-1. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró que se trataba de una emergencia de interés internacional y en marzo fue declarada pandemia. El 13 de marzo de 2020 se detectó el primer caso en Uruguay.

El 5 de mayo de 2023 la OMS declaró el fin de COVID-19 como emergencia sanitaria internacional (ES-PH), recomendando que los países pasen del modo de emergencia al manejo y control de la COVID-19 con otras enfermedades infecciosas. Actualmente, la COVID-19 es un problema de salud establecido y persistente.

Al 11 de febrero de 2024 la OMS reportaba 774 631 444 casos de COVID-19 desde el inicio de la pandemia y 7 028 881 de muertes. Se estima que las cifras actuales están subestimadas dado el cambio en el testeo y reporte, al no testearse ni reportarse más los casos leves.

Al 11 de febrero de 2024, Uruguay ha reportado a la OMS 1 037 906 casos. Luego de su pico máximo a nivel global en julio de 2021, se ha observado un paulatino descenso en la relación de muertes por cada paciente hospitalizado y en la relación de requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, las personas inmunodeprimidas y los adultos mayores siguen constituyendo los grupos de mayor riesgo. En nuestro país durante el año 2023, 90 % de los fallecidos se encontraban en el grupo etario de mayores de 65 años. La vigilancia genómica durante dicho año evidenció una situación similar a la ocurrida a nivel global; con circulación de sublinajes de ómicron (derivados principalmente de XBB y EG.5). Estas variantes tienen la particularidad de ser altamente eficaces para evadir la respuesta inmune del hospedero, independientemente de que esta sea derivada de la vacuna, la infección o de ambas (inmunidad híbrida).

### **Medidas de control y notificación**

Las medidas implementadas desde el inicio de la pandemia están vinculadas a su forma de transmisión e incluyen distanciamiento, ventilación de los espacios y precauciones respiratorias y de contacto. La vacunación es la principal medida de prevención, que impactó en el número de casos y muertes.

A lo largo de la pandemia, dependiendo del conocimiento del patógeno, susceptibilidad de la población y situación epidemiológica se aplicaron en el mundo medidas de confinamiento. En Uruguay no se aplicaron medidas de confinamiento, pero sí se aplicaron distintas medidas de distanciamiento social y uso de mascarilla; además, se establecieron en los centros asistenciales precauciones de gotitas, respiratorias y de contacto, testeo y rastreo de casos. Actualmente, una vez finalizada la ESPII, se indican medidas de control para el SARS-CoV-2 como generalmente manejamos otros virus respiratorios endémicos en entornos de atención médica: a través de la aplicación correcta y consistente de las precauciones estándar y las precauciones basadas en la transmisión (específicas de patógenos).

### **Vacunas y estrategias de vacunación**

Poco después del inicio de la pandemia se logró aislar el virus SARS-CoV2 e identificar su secuencia genómica. La investigación para la producción de vacunas comenzó inmediatamente, logrando desarrollar vacunas en tiempo récord, pero siguiendo todas las fases de investigación. La aprobación para su uso de emergencia por agencias internacionales y la OMS se obtuvo a partir de diciembre de 2020, con una gran demanda a nivel internacional de las vacunas producidas.

Las vacunas contra COVID-19 fueron desarrolladas en las siguientes plataformas:

- inactivadas o vivas atenuadas (virus SARS-CoV2 inactivado o atenuado),
- basadas en proteínas (contiene fragmentos de proteína del virus),



- vacunas de vector viral (un virus que no puede causar enfermedad sirve como vehículo para producir proteínas de SARS-CoV2),
- vacunas de ARN y ADN (producidas mediante ingeniería genética de ARN o ADN que crea proteínas que activan el sistema inmune).

En Uruguay se comenzó a vacunar el 27 de febrero de 2021 en forma intensiva siguiendo el Plan Nacional de Inmunizaciones contra COVID-19. Los objetivos planteados inicialmente fueron: protección de la integridad del Sistema de Salud y de los servicios esenciales, reducción de morbimortalidad, reducción de la transmisión comunitaria y generación de inmunidad de grupo. Este plan tuvo en cuenta los principios de protección equitativa, gratuita y no obligatoria de la población según la vulnerabilidad, riesgos de cada grupo y reciprocidad hacia los trabajadores de la salud con mayor exposición.

Al principio se utilizaron 3 vacunas: vacuna inactivada SINOVAC, vacuna de ARN Pfizer-BioNTech y vacuna de vectores virales AstraZeneca. SINOVAC fue utilizada para personas entre 18 y 70 años, la vacuna de ARN de Pfizer-BioNTech en presentación para adultos para personas de 12 años en adelante y presentación pediátrica para niños de 5 a 11 años y la vacuna de vectores virales de AstraZeneca fue utilizada para personas de 60 años y más. La asignación del tipo de vacunas consideró, además de la edad, otras variables como ser trabajador de la salud.

Debido a la escasez y la gran demanda internacional de vacunas, estas iban arribando a Uruguay en forma fraccionada, por lo que se administraban conforme iban llegando. Se priorizaron grupos objetivo, permitiendo que la vacunación se realizara de manera escalonada. La asignación del tipo de vacuna a cada grupo se basó en la evidencia disponible y la disponibilidad de dosis según las condiciones de uso aprobadas. Las recomendaciones técnicas fueron proporcionadas por la CNAV (Comisión Nacional Asesora de Vacunas) en conjunto con un comité especializado ad hoc creado en el contexto de la situación sanitaria con integrantes del Grupo Asesor Científico Honorario (GACH). Las indicaciones fueron dinámicas según la evidencia emergente, la situación epidemiológica y la disponibilidad de vacunas. Se fueron incorporando grupos elegibles en forma escalonada, priorizando por riesgo (adultos mayores, residentes de ELEPEM, personas con comorbilidades, embarazadas), exposición y vulnerabilidad (personas privadas de libertad, en refugios, en situación de calle, discapacitados), trabajadores de la salud y trabajadores esenciales (maestros, policías, bomberos y militares). Se ofreció vacunación a migrantes, trabajadores de buques de pesca y comerciales, y viajeros.

Se utilizaron diversas estrategias de vacunación: creación de macrocentros (Hubs) de vacunación, vacunatorios dirigidos a grupos de riesgo priorizados (como trasplantados y personas con cardiopatías severas), en ELEPEM, otros establecimientos de larga estancia, refugios, cárceles, a domicilio para personas con dificultades de movilización, en los centros de diálisis y en territorio con vacunatorios móviles. Todos estos se crearon de forma paralela a los existentes para el PNI.

De igual modo, se definió el esquema primario de vacunación y refuerzos de acuerdo con la evidencia de eficacia y efectividad de estudios internacionales, la efectividad encontrada en estudios nacionales, la vigilancia epidemiológica y la vigilancia genómica.

Avanzando el Plan Nacional de Inmunizaciones contra COVID-19 se estableció la vacunación universal, no obligatoria para todas las personas a partir de los 5 años. Para las personas a partir de los 18 años se estableció un esquema de vacunación primaria (dos dosis) más una dosis adicional (tercera dosis), indicándose refuerzos (cuarta, quinta y sexta dosis) según la pertenencia a grupos de riesgo por edad o comorbilidad y para el personal de salud. A los adolescentes se les ofreció el esquema primario de dos dosis y la dosis adicional (tercera dosis) en caso de presentar comorbilidades. A los niños de 5 a 11 años se les ofreció el esquema primario de dos dosis y una tercera dosis en caso de presentar inmunodepresión.

Se utilizaron esquemas homólogos y heterólogos de vacunación. Los esquemas homólogos utilizan la misma plataforma vacunal en todas las dosis, mientras que los heterólogos usan más de una plataforma. Se emplearon esquemas con todas las dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer BioNTech, o dos dosis de la vacuna inactivada Sinovac o de vector viral AstraZeneca seguidas de una tercera dosis con la vacuna de ARNm de Pfizer.

La efectividad de las vacunas varió a lo largo del tiempo dependiendo de la variante del virus en circulación, ya que las variantes del SARS-CoV-2 han adquirido la capacidad de evadir la inmunidad. Sin embargo, las vacunas siempre mantuvieron eficacia frente a la enfermedad grave y la muerte.

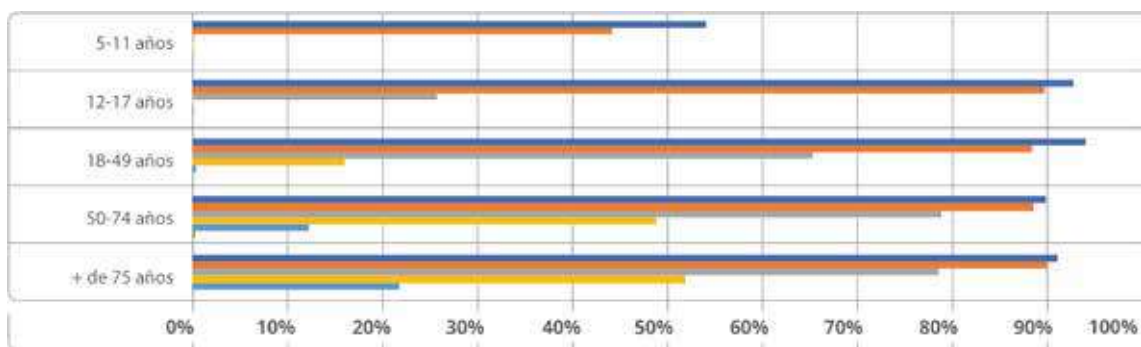
Las vacunas iniciales fueron monovalentes dirigidas a la variante original de SARS-CoV-2. Posteriormente, se desarrollaron vacunas bivalentes adaptadas a las subvariantes de ómicron BA.4 y BA.5 (estas no estuvieron disponibles en Uruguay) y actualmente se utiliza una vacuna monovalente adaptada a la subvariante de ómicron XBB.1.5.

Es posible que las vacunas requieran adaptación frente a nuevas variantes en circulación, o que se desarrollen nuevas generaciones de vacunas con protección para todas las variantes (pancoronavirus). Se anticipa que será necesario vacunar periódicamente con vacunas adaptadas a las variantes en circulación. La plataforma utilizada actualmente en Uruguay (vacuna de ARNm) también podría variar en el futuro.

## **Cobertura vacunal**

Uruguay mantiene niveles elevados de cobertura en población general, una de las mayores a nivel mundial. A nivel global, se estima que 89 % de la población ha recibido al menos una dosis, 85 % ha completado dos dosis. (Grafico 1)

**Gráfica 1.** Coberturas vacunales en Uruguay para SARS-CoV-2 según grupo etario a diciembre 2023.



	+ de 75 años	50-74 años	18-49 años	12-17 años	5-11 años
■ % dosis 1	91%	90%	94%	93%	54%
■ % dosis 2	90%	89%	89%	90%	44%
■ % dosis 3	78,87%	79,17%	65,62%	25,85%	0,05%
■ % dosis 4	52,18%	49,01%	16,03%	0,14%	0,003%
■ % dosis 5	21,81%	12,20%	0,32%	0,003%	0
■ % dosis 6	0,02%	0,16%	0,02%	0	0

*Aclaraciones: Los datos presentados corresponden a aquellos obtenidos del cruce del Registro único de asistencia formal en salud (RUCAF) y el sistema informático de vacunas (SIV), pudiendo existir una variación con las dosis visualizadas en el monitor de vacunas contra COVID-19. Fuente: Unidad de Inmunizaciones, MSP.*

## Vacunas disponibles

A febrero 2024 la vacuna disponible en Uruguay es de ARNm para uso pediátrico y de adultos monovalente adaptada a la subvariante de ómicron XBB.1.5.

### Vacuna de ARNm Pfizer-BioNtech fórmula 2023-2024

Contiene raxtozinamerán, un ARN mensajero monocatenario con caperuza en el extremo 5', encapsulado en nanopartículas lipídicas. El raxtozinamerán codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (ómicron XBB.1.5).

Mecanismo de acción: el ARNm formulado con nanopartículas lipídicas es entregado a las células que expresan el antígeno S, con esto se estimula el sistema inmune y se desarrolla respuesta a dicho antígeno que protege contra SARS-CoV2. Estas vacunas se reciben y conservan congeladas en ultrafreezers entre  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Antes de su utilización se descongelan y se mantienen entre  $2\text{ y }8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El vial descongelado se puede conservar 10 semanas.

## Presentaciones de la vacuna de ARNm frente a COVID-19

- **1 - Vacuna para uso pediátrico (niños de 5 a 11 años, variante ómicron XBB.1.5)**
- *Dosificación: 10 microgramos por dosis en dispersión inyectable.*
- *Presentación: Vial monodosis o multidosis con tapa color azul.*
  - *Vial monodosis: Contiene una dosis de 0,3 ml.*
  - *Vial multidosis (2,25 ml): Contiene 6 dosis de 0,3 ml cada una.*
- *Preparación: No se debe diluir antes de su uso.*
- *Vía de administración: Intramuscular (im), preferentemente en el músculo deltoides.*
- **2 - Vacuna para uso en adolescentes y adultos (≥ 12 años)**
- *Dosificación: Una dosis (0,3 ml) contiene 30 microgramos de raxtozinamerán.*
- *Presentación: Vial monodosis o multidosis con tapa color gris.*
  - *Vial monodosis: Contiene una dosis de 0,3 ml.*
  - *Vial multidosis (2,25 ml): Contiene 6 dosis de 0,3 ml cada una.*
- *Preparación: No se debe diluir antes de su uso.*

## Coadministración con otras vacunas del esquema regular

Puede coadministrarse con otras vacunas del esquema regular, en caso de requerirse se debe administrar la vacuna en brazo diferente.

## Seguridad

La seguridad de la vacuna ARNm de Pfizer-BioNtech ómicron XBB.1.5 se infiere a partir de los datos de seguridad de las vacunas previas. Por lo general, la vacuna de ARNm de Pfizer-BioNtech es bien tolerada, con efectos adversos leves. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Reacciones adversas reportadas en receptores de vacuna ARNm

Frecuencia	Reacciones adversas
Muy frecuentes (≥ 1/10)	Dolor en el lugar de inyección, Fatiga, Cefalea, Mialgia, Escalofríos, Artralgia
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Linfadenopatía, Náuseas, Vómitos, Enrojecimiento del área de administración
Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Reacciones de hipersensibilidad, Insomnio, Mareo, Letargia
Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000)	Parálisis facial periférica aguda
Muy raras (< 1/10 000)	Miocarditis, Pericarditis*

Frecuencia	Reacciones adversas
Frecuencia no conocida	Anafilaxia**, Parestesia, Hipoestesia, Eritema multiforme, Edema extenso de la extremidad y de la cara, Sangrado menstrual abundante

*\*Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y en un plazo de hasta 14 días. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes. La mayoría de los casos presentan una evolución favorable y de menor impacto comparada con la que se presenta en el contexto de una infección viral en personas no vacunadas. \*\*Dado que se han identificado casos de anafilaxia se recomienda observación 15 minutos luego de la administración.*

## Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicada en caso de anafilaxia frente a algún componente o dosis previa. El antecedente de anafilaxia frente a otro medicamento constituye una precaución. En caso de haber presentado miocarditis/pericarditis frente a alguna dosis de esta vacuna, se debe diferir la dosis siguiente y discutir con un especialista respecto a futuras dosis.

## Eficacia y efectividad

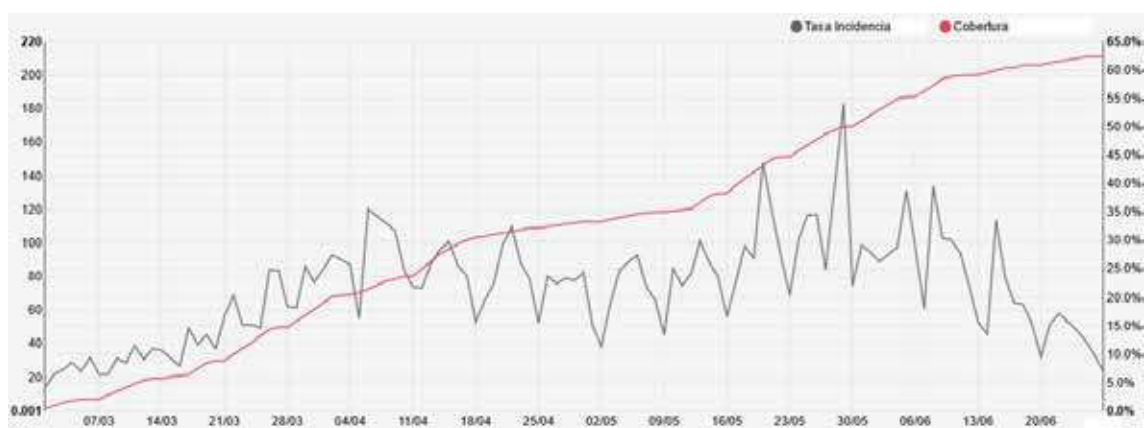
Los datos de eficacia de las vacunas utilizadas en Uruguay en los estudios presentados para su aprobación mostraron para las tres vacunas utilizadas (CoronaVac, Comirnaty y Vaxzevria) eficacia por encima de 95-98 % para prevenir enfermedad grave y muerte frente a SARS-CoV 2 original.

Los ensayos clínicos fase III de la vacuna ARN de Pfizer BioNtech de 2020 basados en las primeras variantes de SARS-CoV-2 indicaron una alta eficacia contra COVID-19 confirmado por PCR sintomático, 94.8 % (95% IC: 89.8-97.6 %).

Durante el 2022 las nuevas variantes de SARS-CoV-2 fueron mostrando mayor evasión a los anticuerpos neutralizantes, sobre todo con ómicron en el 2023. Esto fue particularmente evidente con las personas más añosas y con inmunodepresión. Pero la efectividad para prevenir enfermedad grave y muerte se mantuvo frente a nuevas variantes.

En Uruguay se realizó un estudio de efectividad vacunal. A junio de 2021 se encontraron los siguientes resultados (Grafica 2):

**Gráfica 2.** Comparativa de la incidencia de COVID-19 y evolución de la cobertura de vacunación.



Fuente: Unidad de Inmunizaciones.

El punto de inflexión en la incidencia de COVID-19 coincide con el momento en que se alcanzaron coberturas de vacunación de 64 % con una dosis y 36 % con dos dosis.

Las principales conclusiones de este estudio fueron:

- Se identificó un punto de inflexión en la tendencia de incidencia de COVID-19 a partir de los 95 días del comienzo de la campaña de vacunación.
- La reducción de casos de COVID-19 habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de vacuna Pfizer fue de 78,06 % en población general y 75,90 % en personal de salud.
- La reducción de casos de COVID-19 habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de vacuna Sinovac fue de 59,93 % en población general.
- La reducción de internación en CTI por COVID-19 habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de vacuna Pfizer fue de 97,80 % para población general y 96,56 % en personal de salud.
- La reducción de internación en CTI por COVID-19 habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de vacuna Sinovac fue de 90,87 % para población general.
- La reducción en la mortalidad por COVID-19 habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de vacuna Pfizer fue de 96,16 % en población general y 96,10 % en personal de salud.
- La reducción en la mortalidad por COVID-19 habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de vacuna Sinovac fue de 94,65 % en población general.

## Continuación de esquemas contra COVID-19

A febrero de 2024, la vacunación está indicada a partir de los seis meses de haber cursado COVID-19 o de haber recibido una dosis de vacuna; independientemente de la cantidad de dosis recibidas con anterioridad.

En el actual contexto de la circulación de SARS-CoV-2, cuando gran parte de la población ya ha sido vacunada, ha padecido COVID-19 o ambas situaciones, la prioridad se centra en la vacunación de aquellos que aún corren el riesgo de desarrollar una enfermedad grave o incluso fallecer a causa del virus. Principalmente, los adultos mayores y las personas con condiciones de salud que debilitan su sistema inmunológico (Tabla 2 y Tabla 3).

**Tabla 2.** Esquema de refuerzo recomendado para Uruguay

Situación	Vacuna	Comentario	
Adultos ≥70 años	ARN Pfizer BioNtech adaptada ómicron XBB 1.5 o sublinaje de circulante*	Una dosis de refuerzo a partir de los seis meses de vacunación o presentar COVID-19	
Adultos 50-69 años con comorbilidad 1			
Inmunodeprimidos ≥ 5 años 2			
Personas con síndrome de Down		Una dosis de refuerzo en cualquier momento del embarazo a partir de los seis meses de vacunación o presentar COVID-19	
Embarazadas			
Personal de salud			Una dosis de refuerzo según grupo de riesgo a partir de los seis meses de vacunación o presentar COVID-19
Receptores de trasplante de médula ósea 3			Tres dosis postrasplante 0,1 y 3 meses.

\* Las vacunas de ARNm se adaptan en función de la variante que se espera circule durante la temporada, según recomendaciones emitidas a partir de la vigilancia genómica.

1 Se consideran comorbilidades que aumentan el riesgo de padecer enfermedad grave:

- diabetes mellitus tipo 1 y 2
- cardiopatías: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria,
- obesidad,

- enfermedad renal crónica,
- trastornos neurológicos: demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas,
- enfermedades respiratorias: EPOC, hipertensión pulmonar, asma moderada a severa, enfermedad intersticial, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, otras.

## 2 Situaciones consideradas dentro de la categoría de inmunosupresión moderada-severa:

- quimioterapia y radioterapia activa para tumores sólidos y neoplasias hematológicas,
- receptores de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos,
- inmunodeficiencia primaria moderada o grave (por ejemplo, enfermedad de inmunodeficiencia variable común, inmunodeficiencia combinada grave, entre otras),
- infección por VIH avanzada o no tratada (recuentos de células CD4  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup>, sin terapia antirretroviral),
- pacientes en terapia de sustitución renal crónica,
- pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con inmunosupresores detallados a continuación:
  - *Corticoides:*  
Dosis altas de corticoides ( $\geq 20$  mg de prednisona diarios o su equivalente cuando se administra durante 2 o más semanas).
  - *Inmunomoduladores no esteroideos (biológicos):*
    - Anticuerpos monoclonales:
      - Anti-TNF: infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab.
      - Anti-IL6: tocilizumab, sarilumab.
      - Anti-CD20: rituximab (hasta 6 meses luego de la última dosis recibida).
    - Otros inhibidores de interleucinas: ustekinumab, secukinumab.
    - Inhibidores de la quinasa Janus (JAK): tofacitinib, upadacitinib.
    - Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton: ibrutinib.
- *Fármacos modificadores de enfermedad no biológicos: metotrexate, azatioprina, feclunomida, sulfasalazina.*
- *Interferones.*
- *Inhibidores no específicos de la respuesta celular: ciclofosfamida, micofenolato mofetilo.*
- *Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus, ciclosporina.*
- *Inhibidores de la mTOR: everolimus, sirolimus.*
- *Inhibidores de la migración de linfocitos: fingolimod.*
- *Inhibidores del complemento: eculizumab.*
- *Otros medicamentos no incluidos en el listado, pero que se asocian a inmunosupresión según el criterio del médico tratante.*



**Tabla 3.** *Indicación a febrero 2024 de inicio de vacunación a personas no vacunadas*

Situación	Vacuna	Comentarios
5-49 años	ARN Pfizer BioNtech adaptada ómicron XBB 1.5	Vacunación no recomendada de forma rutinaria, evaluar en conjunto con médico tratante.
50-69 años		Una dosis sobre todo si presentan comorbilidades
Adultos ≥70 años		Una dosis
Embarazadas		Una dosis
Inmunodeprimidos		Tres dosis (0,1 y 3 meses)
Personal de salud		Una dosis

# DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS CONVULSA

| Gabriel Peluffo

## Difteria

*Corynebacterium diphtheriae* es un bacilo pleomórfico Gram positivo no productor de esporas, algunos biotipos de este bacilo pueden producir toxinas y otros no. Las cepas toxigénicas son las que causan la enfermedad. El bacilo se aloja en la nasofaringe y produce destrucción de los tejidos locales con formación de membranas. En el sitio de infección se libera la toxina que pasa a la sangre y se distribuye por todos los tejidos del organismo, generando las complicaciones más graves como son la miocarditis y la neuritis.

La difteria respiratoria se manifiesta por rinofaringitis o laringotraqueitis obstructiva. En países con climas cálidos son frecuentes las formas de difteria cutánea, ótica y oftálmica. Las formas graves producen obstrucción de la vía respiratoria, miocarditis o neuropatías periféricas. El ser humano es el único reservorio de *C. diphtheriae*. Los microorganismos se propagan a través de las gotitas respiratorias, a partir de la tos, el estornudo o el contacto cercano al hablar. También por contacto con lesiones cutáneas. La difteria se inicia con la entrada del bacilo en la nasofaringe, donde los bacilos se adhieren a la superficie mucosa del tracto respiratorio superior. En ocasiones, las membranas mucosas oculares o genitales sirven como sitio de localización. Después de un período de incubación de 2 a 4 días, las cepas comienzan a elaborar toxinas.

Tras la introducción masiva de la inmunización activa con el toxoide diftérico, la incidencia ha declinado de manera considerable en todo el mundo. Sin embargo, en muchas regiones sigue siendo una enfermedad endémica. Entre 2012 y 2021, en la Región de las Américas se registró una media anual de 57 casos en diez países (un rango anual de dos a 894 casos). En 2022, dos países notificaron casos confirmados de difteria: Brasil (dos casos) y Haití. En 2023, continuó la transmisión activa en Haití, donde la enfermedad se considera endémica. El último caso en nuestro país se registró en el año 1975.

## Vacuna antidiftérica

Es una vacuna inactivada de toxoide diftérico con adyuvante. El toxoide consiste en la toxina extracelular extraída de cultivo de *C. diphtheriae*, que pierde su virulencia (capacidad de producir enfermedad). Debido a que la vacunación masiva ha sido altamente efectiva controlando la enfermedad, las sucesivas cohortes que no han generado inmunidad por contacto natural van perdiendo capacidad de respuesta, descendiendo los niveles de protección. Es por eso por lo que se sugiere refuerzo vacunal a lo largo de la vida.

La concentración de toxoide en la pentavalente y la triple bacteriana de los 5 años es mayor que la contenida en la vacuna a los 11 años; esta característica se distingue con la D mayúscula y la d minúscula (DPT – dpaT). A mayor concentración, mayor reactogenicidad. El criterio de seguridad permite administrar dosis mayores en niños hasta los 6 años para lograr respuestas eficaces. A partir de esa edad deben necesariamente aplicarse dosis más bajas, ante el riesgo mayor de efectos secundarios. La respuesta inmune alcanzada con esa dosis más baja es igualmente eficaz gracias al desarrollo del sistema inmune con la edad.

### **Antitoxina Diftérica (ATD)**

En casos sospechosos o confirmados de difteria, independientemente de la edad del paciente, debe administrarse la antitoxina diftérica (ATD) lo antes posible. Este tratamiento tiene como objetivo neutralizar la toxina producida por *Corynebacterium diphtheriae* y prevenir complicaciones graves. No es necesario esperar confirmación bacteriológica para iniciar la administración de la ATD, y no se recomienda realizar pruebas de sensibilidad sistemáticas antes de su administración.

La ATD disponible en Uruguay se presenta en viales de 10 ml, con una concentración de 1,000 UI/ml, producida a partir de inmunoglobulina derivada de suero equino. Este producto está indicado para administración intravenosa y es apto para uso en adultos y pacientes pediátricos. Las dosis varían según la gravedad de la enfermedad y se administran en una única aplicación para evitar reacciones de hipersensibilidad. Puede utilizarse durante embarazo y lactancia. En casos de emergencia, es necesario contar con el equipo y personal necesarios para tratar posibles reacciones alérgicas graves, como la anafilaxia.

#### Dosis

- Laringitis o faringitis, duración < 48 horas: 20 000 UI (2 viales)
- Enfermedad nasofaríngea con pseudomembrana extensa, duración < 48 horas: 40 000 UI (4 viales)
- Difteria grave (hinchazón de cuello, duración ≥ 48 horas, disnea o shock): 80 000 UI (8 viales)

En cada uno de estos escenarios, se debe administrar solo una dosis, ya que repetirla puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

La ATD se encuentra disponible en el stock estratégico del MSP, con acceso inmediato a través de coordinación directa en casos de urgencia, previa notificación.

### **Tétanos**

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda, no contagiosa y potencialmente mortal causada por la toxina tetanoespasmina del bacilo *Clostridium tetani*. El organismo es un patógeno anaerobio Gram

positivo formador de esporas que se encuentra naturalmente en el suelo y las heces de humanos y animales.

*C. tetani* ingresa al organismo por una herida contaminada. La enfermedad es causada por la liberación de la toxina que actúa en cuatro áreas del sistema nervioso: la placa motora del músculo esquelético, la médula espinal, el cerebro y el sistema simpático. Existen tres formas clínicas: tétanos generalizado, localizado y cefálico.

El tétanos generalizado es una enfermedad neurológica grave que se manifiesta por trismo y espasmos musculares intensos masivos, ocasionalmente con opistótonos. El tétanos neonatal afecta a recién nacidos que no recibieron inmunidad pasiva de sus madres porque estas no son inmunes. Habitualmente se produce a partir de infección del cordón umbilical. Se manifiesta en el curso de las primeras dos semanas después del nacimiento. Los síntomas iniciales consisten en succión pobre y llanto en exceso, le siguen la dificultad para tragar, el trismo y los espasmos musculares generalizados, frecuentemente con opistótonos.

El tétanos localizado consiste en el espasmo de un grupo muscular asociado con la zona de acumulación de la toxina (origen de la infección). Puede ser el preámbulo de tétanos generalizado o la persistencia de síntomas en individuos que han recibido tratamiento con antitoxina, que evita su circulación, pero no es suficiente para neutralizar la toxina en el sitio de origen de la lesión.

El tétanos cefálico se produce a partir de heridas de cuero cabelludo y se manifiesta con parálisis de pares craneanos III, IV, VII, IX, X y XII. El compromiso puede afectar a uno o varios y ser progresivo. A diferencia del tétanos localizado, esta forma es de mal pronóstico.

El bacilo es ubicuo en el medio ambiente (tierra, intestino de animales y seres humanos) y contamina las heridas sin producir destrucción tisular. La morbilidad y mortalidad por tétanos se relaciona en forma inversa con la cobertura vacunal con toxoide tetánico y en forma directa con las malas condiciones de higiene, por ejemplo, en los partos y en el cuidado de las heridas. La inmunización activa ha disminuido dramáticamente el número de casos.

Su distribución es universal. Es más frecuente en países con baja cobertura vacunal, tanto en zonas urbanas como rurales. Se presenta sobre todo en relación con actividades laborales agrícolas, en las cuales existe mayor posibilidad de contacto con las excretas de animales, pero puede afectar a todos los individuos no vacunados. El tétanos neonatal se eliminó de las Américas en 2017. En Uruguay no se han presentado casos de tétanos neonatal en los últimos cuarenta años. El tétanos no neonatal se ha presentado en los últimos años con casos esporádicos, habiéndose registrado en la última década dos casos en 2013, uno en 2014 y uno en 2023.

## Vacuna antitetánica

Es una vacuna inactivada que contiene toxoide tetánico. Consiste en la toxina tetánica a la que por procesos químicos (filtración, purificación y detoxificación) se le inactivan las propiedades patogénicas manteniendo su inmunogenicidad. Existe consenso a nivel mundial acerca de la potencia necesaria en las presentaciones simples y combinadas establecidas por la OMS. Esto ha permitido estandarizar la dosis y evitar la frecuencia de efectos secundarios graves, que son excepcionales (debido a que la mayoría de las veces se aplica en presentaciones combinadas es difícil determinar causalidad en estas situaciones).

Se administra por vía intramuscular. Es altamente eficaz luego de tres dosis, y las dosis sucesivas a lo largo de la vida garantizan la inmunidad en personas sanas. Las presentaciones combinadas incluyen (Tabla 1):

- *Pentavalente Hib -HB - DPT*: uso habitual en lactantes y preescolares,
- *DPT y DT*: uso habitual en escolares (edad límite 6 años),
- *dpaT*: uso habitual en adolescentes y mujeres embarazadas,
- *dT*: uso habitual en adultos

**Tabla 1.** Presentaciones combinadas de antígeno contra el tétanos en vacunas del CEV

Vacuna	Pentavalente Hib -HB DPT				DPT	dpaT	dT	
No. dosis	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses	5 años	11 años	45 años	65 años

## Inmunización pasiva

La inmunización pasiva se aplica con criterio profiláctico o terapéutico en las siguientes situaciones:

- profilaxis de tétanos en heridas sucias en personas no vacunadas, incompletamente vacunadas o que no se conoce su estado vacunal
- tratamiento de caso sospechoso o confirmado de tétanos.

En Uruguay es poco probable que una persona no tenga las dosis suficientes de vacuna para ser considerado inmunizado (gracias a las facilidades de acceso, la adhesión de la población a las vacunas, las coberturas históricas alcanzadas y el requisito de contar con vacuna para poder realizar actividades laborales formales). Sin embargo, como es una vacuna que aporta exclusivamente protección individual

ante una enfermedad potencialmente letal, debe considerarse la administración de inmunoglobulina en determinadas situaciones (Tabla 2).

**Tabla 2.** Indicaciones para la profilaxis de heridas según riesgo de tétanos

Escenario	Vacuna vigente	Vacuna no vigente	Estado vacunal desconocido
Heridas comunes	No requiere	TT	TT
Heridas sucias	(*)	TT + IgAT	TT + IgAT
Caso sospechoso	TT + Ig	TT + IgAT	TT + IgAT

*TT: toxoide tetánico (pentavalente, DT, dT, dpaT, DPT). Se debe optar por la presentación adecuada a la edad.*

*IgAT: inmunoglobulina antitetánica humana. (\*) Si recibió la última dosis hace más de 5 años, se recomienda administrar TT.*

### Inmunoglobulina antitetánica

Ante un caso sospechoso o confirmado de tétanos o heridas sucias en pacientes no vacunados, con esquema no vigente o desconocido debe administrarse inmunoglobulina antitetánica humana lo antes posible.

El objetivo es neutralizar a la toxina para evitar su fijación en el tejido del sistema nervioso. En cualquier escenario el abordaje de la herida y la eventual resección quirúrgica del foco de origen de la toxina es fundamental para la evolución del paciente. La IgAT se administra en forma simultánea con la vacuna antitetánica en todos los casos en los que está indicado el uso de inmunoglobulina. La presentación es en jeringas precargadas de 1 ml que contienen 250 UI. Se administra por vía intramuscular al mismo tiempo que la vacuna con componente de toxoide tetánico, en una extremidad opuesta con una jeringa separada.

### Dosis

- Profilaxis: 250 a 500 UI
- Tratamiento: 3000 a 6000 UI

Las dosis indicadas corresponden tanto a niños como adultos. Si es necesario administrar más de 2 ml en niños o 5 ml en adultos se deben repartir las dosis en distintos sitios anatómicos.

La IgAT se provee a partir de 2024 a través del MSP por medio del stock estratégico en Laboratorio Calmette. Debido a la urgencia de su administración, existen mecanismos para acceso inmediato a través de la comunicación directa del comité de infecciones con la guardia de DEVISA.

## Tos convulsa (tos ferina)

La tos convulsa es una enfermedad respiratoria causada por *Bordetella pertussis*, un bacilo pleomórfico Gram negativo con requerimientos especiales para el cultivo. Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos. Aunque todos los grupos etarios son susceptibles, es una enfermedad característica de la infancia, especialmente en lactantes, quienes tienen el mayor riesgo de evoluciones graves y complicaciones.

La enfermedad se inicia con síntomas respiratorios comunes de las vías superiores (fase catarral), seguidos por accesos de tos extenuantes (fase paroxística), estridor inspiratorio y, en ocasiones, vómitos. Al final de los accesos suele observarse la expulsión de una secreción filante (como clara de huevo). Los lactantes menores de 6 meses presentan a menudo formas incompletas, con accesos de tos repetidos sin el clásico estridor, la fiebre está ausente o es mínima. También es común la presentación de la enfermedad como episodios de apnea en lactantes pequeños. Los casos más graves ocurren en menores de 6 meses, especialmente en prematuros o no vacunados, con riesgo de muerte. El compromiso anatómico de la vía aérea y las manifestaciones clínicas son producto de la liberación de diferentes toxinas, principal factor de virulencia de *B. pertussis*. La neumonía, la hiperviscosidad sanguínea por hiperleucocitosis y las convulsiones constituyen los casos graves potencialmente fatales.

Ni la infección natural ni la inmunización proporcionan protección de por vida, existiendo personas susceptibles (por ejemplo, niños mayores de 10 años, adolescentes) que actúan como reservorio para el contagio de lactantes pequeños convivientes. Esta enfermedad se manifiesta con picos epidémicos esporádicos en ciclos de tres a cinco años. Entre fines de 2011 y principios de 2012 se produjo en Uruguay una fase epidémica con afectación grave de niños, incluso hasta edad escolar, y muerte de lactantes. Por ese motivo, se incluyó en el CEV a partir de 2012 una dosis de refuerzo a los 12 años. También se definió como estrategia la recomendación de la vacunación a embarazadas, idealmente a partir de las 28 semanas de embarazo. Esta medida tiene el objetivo de proteger al recién nacido en el período más vulnerable (previo a comenzar la serie inicial de vacuna pentavalente) a través de la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos generados por la vacuna.

La distribución de la tos convulsa es mundial. Aunque afecta a todos los grupos etarios, la mayor tasa de notificaciones se observa en edades pediátricas, especialmente en menores de un año. Los adolescentes y adultos suelen ser subdiagnosticados por no presentar el cuadro clínico característico. No tiene un comportamiento estacional definido. En Uruguay, la enfermedad se comporta de manera endemo-epidémica, con brotes esporádicos. En el año 2023 se registraron 24 casos.

### Tipos de vacunas disponibles frente a B. pertussis

- **Vacuna de células enteras:** está formada por una suspensión de bacilos inactivados. Contiene proteínas, peptidoglicanos, lipopolisacáridos y otros antígenos. Se administra sistemáticamente en la vacuna combinada pentavalente y en la dosis de refuerzo a los 5 años con la triple bacteriana (DPT).
- **Vacunas acelulares:** Contienen dos o más inmunógenos derivados de B. pertussis: toxina inactivada de pertussis (toxoides), hemaglutinina filamentosa, proteínas fímbricas (aglutinógenos) y pertactina (proteína de membrana externa). Se administra en una vacuna combinada con toxoide diftérico y toxoide tetánico (dpaT). Las vacunas a células enteras no se recomiendan más allá de los 6 años debido a los mayores efectos adversos potenciales. La inmunogenicidad y efectividad de las vacunas acelulares son similares a las de células enteras.

**Notificación a Vigilancia Epidemiológica:** el tétanos, el tétanos neonatal, la difteria y la tos convulsa son enfermedades de notificación obligatoria del Grupo A.

**Tabla 3.** Esquema de vacunación

Vacuna	Pentavalente Hib – DPT – HB				DPT	dpaT	dT	
Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses	5 años	11 años	45 años	65 años

### Vacunas

La vacuna pentavalente es una vacuna combinada de antígenos de H. influenzae tipo b, difteria, tétanos, tos convulsa y hepatitis B (Hib – DPT – HB) indicada para lactantes y primera infancia en el CEV, así como para la actualización de esquemas combinados en menores de 6 años (Tabla 4). Se administra por vía

**Tabla 4.** Componentes vacuna pentavalente

Componente	Antígeno
Hib	Polisacárido conjugado con proteína
D	Toxoide diftérico $\geq 30$ UI
P	Células enteras inactivadas de B. pertussis
T	Toxoide tetánico $\geq 40$ UI
HB	Antígeno de superficie de HB modificado por técnica de ADN recombinante



## Vacuna DPT

La vacuna combinada de antígenos de difteria, tétanos y tos convulsa está indicada para la inmunización de niños al ingreso al ciclo escolar (CEV, 4 a 6 años) y para la actualización de esquemas de vacunación en menores de 6 años, y se administra por vía intramuscular (Tabla 5).

**Tabla 5.** Componentes vacuna DPT

Componente	Antígeno
D	Toxoides diftérico $\geq 30$ UI
P	Células enteras inactivadas de <i>B. pertussis</i>
T	Toxoides tetánico $\geq 40$ UI

## Vacuna DT

La vacuna combinada de antígenos de difteria y tétanos está indicada como alternativa para aquellos niños menores de 6 años que tienen contraindicada la vacunación con antígeno de *B. pertussis*. Se administra por vía intramuscular. (Tabla 6)

**Tabla 6.** Componentes vacuna DT

Componente	Antígeno
D	Toxoides diftérico $\geq 30$ UI
T	Toxoides tetánico $\geq 40$ UI

## Vacuna dpaT

La vacuna combinada de antígenos de difteria, tétanos y tos convulsa (acelular) está indicada para la vacunación de refuerzo en niños y adolescentes a partir de los 11 años (CEV), la vacunación de mujeres embarazadas (en cada embarazo), la actualización de esquemas en vacunas simultáneas en mayores de 6 años y la vacunación del personal de salud que asiste a lactantes. Se administra por vía intramuscular (Tabla 7).

**Tabla 7.** Componentes de la vacuna dpaT

Componente	Antígeno
d	Toxoide diftérico >= 2 UI
pa	Combinación de antígenos de B. pertussis: toxoide pertussis, hemaglutinina filamentosa y pertactina
T	Toxoide tetánico >= 20 UI

**Vacuna dT**

La vacuna combinada de antígenos de difteria y tétanos está indicada para la vacunación de refuerzo en adultos a los 45 y 65 años (CEV), para el inicio de esquemas en adultos (0, 1 y 12 meses), en solicitantes de residencia o migrantes sin tres dosis certificadas de vacuna antitetánica y para la vacunación en situaciones especiales. Se administra por vía intramuscular (Tabla 8).

**Tabla 8.** Componentes vacuna dT

Componente	Antígeno
d	Toxoide diftérico >= 2 UI
T	Toxoide tetánico >= 20 UI

**Vacunación por condiciones médicas y situaciones especiales (Tabla 9)****Tabla 9.** Vacunación por condiciones médicas y situaciones especiales

Situación	Vacuna	Comentario
Embarazo/lactancia	dpaT	En cada embarazo a partir de la semana 27. Si no se administró durante el embarazo, puede administrarse en el puerperio.
Familiares y cuidadores de niños prematuros	dpaT	Una dosis.
Personal de salud que asiste a lactantes	dpaT	Administrar una dosis cada 10 años.
Trasplante de precursores hematopoyéticos*	dpaT/Pentavalente	Readministrar esquema completo pos-TPH según corresponda por edad.

Situación	Vacuna	Comentario
Niños con patología hematológica, trasplante de órgano sólido*	dpaT/Pentavalente	Pueden requerir dosis de refuerzo.

\*Ver capítulo correspondiente.

### **Contraindicaciones, precauciones y efectos adversos de las vacunas combinadas de difteria, tétanos y pertussis**

Para lograr la adhesión a los programas de vacunación y vacunar a la mayor cantidad de individuos según el calendario se han desarrollado vacunas polivalentes y combinadas, así como esquemas de aplicación simultánea. Estas vacunas cumplen con los criterios necesarios de seguridad y eficacia, y la combinación de antígenos no disminuye la respuesta inmunológica en comparación con la administración por separado. Las vacunas combinadas son seguras y los efectos secundarios suelen ser leves y autolimitados, como dolor en el sitio de punción, hinchazón, enrojecimiento y fiebre.

Al ser vacunas combinadas es difícil atribuir causalidad específica a cada antígeno. La anafilaxia, aunque muy poco frecuente, puede asociarse a dosis acumuladas de toxoide tetánico. El antígeno pertussis, tanto en su forma de células enteras como acelular, puede causar efectos secundarios reconocibles y, en ocasiones, graves, como hipertermia ( $\geq 40$  °C), llanto inconsolable, convulsiones febriles (0.06 %) y síndrome de hipotonía-hiporrespuesta (0.06 %).

Algunas encefalopatías y el síndrome de muerte súbita del lactante coinciden temporalmente con el inicio de las vacunas, pero no hay evidencia concluyente de una relación causal con el antígeno pertussis. Las vacunas de células enteras son seguras y eficaces en la reducción de la tos convulsa, especialmente en países con menos recursos. Las contraindicaciones incluyen haber padecido un efecto adverso severo con una dosis previa y, en tales casos, se opta por una vacuna combinada que excluya el antígeno causante. En el caso del síndrome de hipotonía-hiporrespuesta puede considerarse como alternativa la vacunación sucesiva en ambiente controlado (centro asistencial que cuente con infraestructura para reanimación, estabilización y observación).

# ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

| Gabriel Peluffo

## Introducción

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo Gram negativo pleomórfico pequeño que es patógeno para los seres humanos y forma parte de la flora normal de la nasofaringe. Uno de sus principales factores de virulencia es la cápsula de polisacárido. Las cepas encapsuladas son responsables de 95 % de los casos de enfermedad invasiva. Cada cepa puede expresar un único tipo de cápsula de polisacárido, de ahí la clasificación de tipo, desde «a» hasta «f». También hay cepas no encapsuladas que tienden a manifestarse clínicamente como infecciones del tracto respiratorio superior y, en ocasiones, neumonía.

*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) es el principal patógeno para los seres humanos. Habitualmente produce infecciones bacterianas invasivas graves en los primeros años de vida (menores de 5 años, especialmente entre los 6 meses y 3 años): meningitis, neumonía, epiglotitis, artritis séptica, celulitis, pericarditis purulenta, entre otras. Antes de la implementación de la vacuna, estaba entre las principales causas de infecciones bacteriémicas graves (meningitis y sepsis) en lactantes y niños pequeños.

Hib es un patógeno exclusivo del ser humano que se transmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias y también puede hacerlo a través de fluidos en el canal de parto. La enfermedad es consecuencia de un proceso que se inicia con la exposición al agente y la colonización de la vía respiratoria superior. En ocasiones, los individuos se mantienen como portadores asintomáticos, pudiendo o no desarrollar la enfermedad. Antes de la introducción de la vacuna, el estado de portador predominaba en niños de primera infancia y preescolares, con una prevalencia promedio de 5-15 %, identificándose portadores asintomáticos en el entorno de casos de enfermedad invasiva (centros educativos, convivientes), tanto en niños como en adultos. La vacunación modificó sustancialmente el estado de portador, por lo que la ocurrencia de casos esporádicos alerta sobre portadores en los contactos cercanos al caso índice. Este es uno de los motivos de la indicación de profilaxis a los contactos de casos de meningitis por Hib.

**Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b:** en el año 2000, antes de la amplia introducción de la vacuna en países de ingresos bajos y medios, Hib era responsable de al menos 8.13 millones de enfermedades graves en niños menores de 5 años y 371 mil muertes a nivel mundial. Tras la introducción de las vacunas conjugadas, se observó un descenso de cerca de 90 % de las enfermedades y muertes por Hib, así como de la colonización nasofaríngea por el microorganismo. En Uruguay, en el período

de 1985 a 1994, la meningitis por H. influenzae tipo b presentó un promedio de 32 casos anuales, que disminuyó a un promedio de 2.5 casos anuales en el período de 1995 a 2023, luego de la introducción de la vacuna.

**Notificación a Vigilancia Epidemiológica:** La meningitis por Hib es una enfermedad de notificación obligatoria del Grupo A.

## Vacuna

Es una vacuna de polisacárido capsular conjugada con proteína. El concepto de conjugar polisacárido con proteínas es transformar un inmunógeno T independiente en uno T dependiente, permitiendo que se genere una respuesta de memoria efectiva. Las proteínas de conjugación difieren de acuerdo con los fabricantes: pueden corresponder a toxoide diftérico, toxoide tetánico, proteína mutante de toxoide diftérico (CRM 197), proteínas de membrana externa de meningococo o proteína sintética. De todas formas, los niveles de protección luego de tres dosis de cualquiera de ellas requieren de un refuerzo entre el año y los 15 meses para mantener niveles de anticuerpos protectores. Los anticuerpos generados por la vacuna van dirigidos específicamente contra el polisacárido de tipo b. En nuestro país se encuentra disponible combinada con otros antígenos formando parte de la pentavalente: Hib-HB-DPT (Tabla 1). También está disponible la presentación monovalente, indicada en situaciones especiales y casos de actualización de esquemas (Tabla 2). De todas maneras, no tiene indicación en individuos sanos más allá de los 5 años.

**Vía de administración:** intramuscular. Se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas.

**Tabla 1.** Esquema de vacunación

Vacuna pentavalente Hib-HB-DPT *				
Dosis	1	2	3	refuerzo
Edad	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses

\*Está disponible la presentación monovalente: Hib.

Vacuna monovalente constituida por polisacárido capsular de H. influenzae tipo b purificado (polirribosil ribitol fosfato, PRP) unido con proteína transportadora. Está indicada para:

- actualización de esquemas en menores de 5 años,
- vacunación en situaciones especiales.

**Tabla 2.** Vacunación por condición médica y situaciones especiales

Situación	Vacuna	Comentario
Esplenectomía/asplenia (**)	Hib	Adultos administrar una dosis Niños actualizar esquema si es necesario. Mayores de 5 años no vacunados administrar una dosis.
Trasplante de precursores hematopoyéticos (**)	Hib/Pentavalente	Pos-TPH readministrar esquema completo según corresponda por edad: Hib o pentavalente.
Niños con patología hematooncológica, trasplante de órgano sólido (**)	Hib/pentavalente	Pueden requerir dosis de refuerzo.

(\*\*) Ver capítulos correspondientes

### Eficacia y efectividad

Aunque las formulaciones de vacunas disponibles tienen perfiles de eficacia diferentes, todas alcanzan el umbral requerido de anticuerpos para lograr respuestas adecuadas. El uso en poblaciones de estas vacunas a nivel global ha impactado en forma dramática en la enfermedad invasiva por Hib. Para que esta premisa se cumpla es necesario completar las dosis recomendadas para cada edad. Las vacunas combinadas con antígeno anti pertussis a células enteras alcanzan respuestas más potentes. Como fenómeno adicional que suma a la efectividad, se evidencia la disminución de portadores nasofaríngeos, lo que genera efecto rebaño.

### Contraindicaciones y precauciones

Haber tenido un efecto adverso grave vinculado a una dosis anterior de vacuna simple o combinada con antígeno contra Hib.

### Efectos adversos

Los efectos adversos comunes son leves y autolimitados: dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre.

# ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR NEISSERIA MENINGITIDIS

| *Steven Tapia Villacis, Patricia Barrios*

## Agente

*Neisseria meningitidis* es un diplococo gram negativo aerobio. Se han identificado trece serogrupos según su componente capsular, de los cuales los grupos A, B y C históricamente se han asociado a la mayor carga de enfermedad; sin embargo, en los últimos años se ha visto un incremento en los grupos W, X, Y y más recientemente, el grupo E y otros identificados como no tipables (no encapsulados).

El ser humano es el único reservorio, la transmisión ocurre principalmente a través de gotas respiratorias o contacto directo con secreciones nasofaríngeas de personas infectadas o portadoras, se estima que aproximadamente entre 10 % de la población presenta colonización nasofaríngea. Debido a esto, todos los serogrupos tienen potencial epidémico, ocasionando brotes a nivel local con cierta periodicidad, especialmente por los serogrupos A, B o C. La susceptibilidad para enfermar es baja y disminuye con la edad; esto explica la proporción entre un número elevado de portadores con respecto al número de casos.

Los niños pequeños, personas que viven en condiciones de hacinamiento, personas con inmunodeficiencias, personal de laboratorio que trabaja con *N. meningitidis*, viajeros (peregrinos a Hajj, grupos militares) o que viven en zonas hiperendémicas o epidémicas tienen más probabilidad de adquirir la infección.

## Enfermedad

El período de incubación oscila entre dos hasta diez días. La enfermedad meningocócica invasiva corresponde a un cuadro clínico secundario a la infección de la orofaringe. Una vez superadas las defensas del hospedero, puede diseminarse por el torrente sanguíneo ocasionando una bacteriemia inicial, que en función del riesgo del hospedero puede ser fulminante o derivar en meningitis supurada. Así mismo, pueden presentarse cuadros fulminantes rápidamente progresivos, derivados de la respuesta inmune frente el lipopolisacárido bacteriano (endotoxina), que se manifiestan como un shock séptico con lesiones purpúricas tipo vasculitis (púrpura fulminans). Últimamente se lo ha descrito como agente productor de uretritis en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), neumonía comunitaria y, menos frecuentemente, artritis séptica.

## Epidemiología

La epidemiología de la enfermedad meningocócica invasiva depende de la distribución de serogrupos, siendo el serogrupo A particularmente epidémico en regiones como África y Medio Oriente. En Uruguay, la primera epidemia importante se registró en 1975-1976, afectando a 1232 personas con serogrupos A y C, controlada mediante campaña de vacunación con la vacuna A+C. Entre 1992 y 1996, el serogrupo C fue responsable de 71 % de los casos de meningitis, lo que llevó a una vacunación masiva en jóvenes de 2 a 19 años, reduciendo significativamente los casos. Hubo brotes menores en los noventa por serogrupo C y un brote de serogrupo B en 2001 en Santa Lucía, controlado gracias a la vacunación con vacuna B+C. Desde entonces, Uruguay no ha enfrentado brotes epidémicos y presenta una endemicidad baja (<2 casos por 100 000); aunque la situación del meningococo permanece impredecible, con posibles cambios rápidos en su epidemiología como se ha visto en otros países de la región.

En Uruguay, debido a la baja incidencia anual, el PNI ha optado por un enfoque de vacunación en grupos de riesgo, según lo recomendado por la OMS, especialmente en condiciones que presentan mayor probabilidad de presentar enfermedad meningocócica invasiva. En el caso de la asplenia o hipoesplenia existe un mayor riesgo de meningococemia severa o fulminante. En el caso de los pacientes que presentan déficit de la inmunidad innata a nivel de las proteínas del complemento o que usan inhibidores selectivos de las mismas (como en el caso del eculizumab y ravulizumab) existe un riesgo incremental entre mil a dos mil veces mayor de presentar enfermedad meningocócica diseminada, además de infección por otras bacterias encapsuladas.

Sin embargo, la epidemiología del meningococo es impredecible y dinámica, pudiendo constatar cambios en corto tiempo y aparición de brotes por determinado serogrupo. Es imprescindible realizar una estricta vigilancia poblacional para, en caso de haber cambios epidemiológicos y brotes, poder adaptar la estrategia de prevención.

La enfermedad meningocócica es una enfermedad de notificación obligatoria del grupo A. En el caso de confirmarse el cuadro, la quimioprofilaxis es mandatoria (ver quimioprofilaxis). En el caso de un cuadro sospechoso, se recomienda la quimioprofilaxis empírica, aún en ausencia de confirmatorio debido a alta tasa de ataque. Los contactos deben mantener aislamiento respiratorio durante las 24 horas posteriores a la administración de la quimioprofilaxis.

## Vacunas antimeningocócicas

Existen vacunas polisacáridas y vacunas conjugadas con toxoide diftérico o tetánico, que emplean antígenos capsulares como diana antigénica, buscando generar anticuerpos específicos con capacidad neutralizante. Las vacunas conjugadas producen memoria inmunitaria, reducen el riesgo de portación



asintomática y con ello pueden generar inmunidad de grupo. También hay vacunas recombinantes contra serogrupo B.

En la actualidad, las vacunas con mayor disponibilidad son las conjugadas cuadrivalentes, que incluyen los serogrupo A, C, W e Y, y las vacunas contra el serogrupo B. En julio de 2023, la OMS precalificó una vacuna pentavalente que incluye los serogrupos ACWYX. Además, en octubre de ese año se aprobó la primera vacuna pentavalente que protege contra los serogrupos ABCWY (Pembraya®), indicada a partir de los 12 años.

### **Vacunas cuadrivalentes**

A nivel global existen cuatro tipos de vacuna cuadrivalente contra los serogrupos ACWY. En Uruguay se cuenta con acceso a dos: MenACWY-D (Menactra®, conjugada con toxoide diftérico) y MenACWY-CRM (Menveo®, conjugada con oligosacárido diftérico CRM197). Si bien cubren los mismos serogrupos, difieren en cuanto a la edad y condiciones de administración.

### **Vacuna antimeningocócica B**

Usan tecnología recombinante y contienen cuatro componentes derivados del serotipo B, tres proteínas de superficie recombinantes y un componente antigénico derivado de vesículas de la membrana externa. En Uruguay se encuentra registrada la vacuna MenB-4C (Bexsero®)

### **Indicaciones de las vacunas antimeningocócicas**

En Uruguay, la vacuna disponible a través del PNI es MenACWY-CRM (Menveo®), que se encuentra financiada para los siguientes escenarios:

- asplenia funcional o anatómica, que incluye esplenectomizados, y personas con hipofunción esplénica,
- deficiencias del complemento,
- uso de inhibidores del complemento como eculizumab o ravulizumab.

Grupos en los que se recomienda la vacunación con MenACWY-D (Menactra®) o equivalente disponible (no financiada por el PNI):

- Microbiólogos y personal de laboratorio que presenten riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis*.
- Personal militar que realice misiones en zonas consideradas como hiperendémicas.
- Personas que viajan hacia zonas consideradas como hiperendémicas o con alto riesgo de transmisión (África subsahariana y Oriente-Medio). En el caso del África subsahariana el período de mayor

transmisión comprende el período entre diciembre y junio. Para viajeros a Oriente Medio, en el caso de Arabia Saudita se requiere presentar constancia de vacunación para peregrinos hacia Medina o La Meca.

Grupos en los que se recomienda la vacunación con MenB-4C (no financiada por el PNI):

- asplenia funcional o anatómica, que incluye esplenectomizados, hipofunción esplénica,
- deficiencias del complemento,
- uso de inhibidores del complemento como eculizumab o ravulizumab,
- microbiólogos y personal de laboratorio que presenten riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis*.

### Pautas de administración de vacunas antimeningocócicas (Tabla 1)

**Dosis:** 0.5 ml para niños y adultos / **Vía de administración:** intramuscular

**Tabla 1.** Esquema de vacunación para vacunas antimeningocócicas

Grupo Etario	Con factores de riesgo para EMI*	Sin factores de riesgo para EMI
<b>Vacunas MenACWY</b>		
Lactantes de 2 a 23 meses	<p><b>MenACWY-CRM:</b> 2 a 6 meses: cuatro dosis, IM (intervalo de ocho semanas entre dosis 1,2 y 3; dosis 4 a los doce meses de la primera).</p> <p>&gt;7meses: dos dosis, doce semanas de intervalo.</p> <p><b>MenACWY-D:</b> A partir de los 9 meses: dos dosis, doce semanas intervalo.</p>	
Niños > 2 años, Adolescentes y adultos **	<p><b>MenACWY-CRM o MenACWY-D:</b></p> <p>Dos dosis, ocho semanas intervalo.</p>	Dosis única, IM
Dosis refuerzo	<p>Las dosis refuerzo se recomiendan en aquellos con riesgo de EMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si inició esquema antes de los 7 años: una dosis a los tres años de la última dosis recibida.</li> <li>• Si inició esquema a partir de los 7 años: una dosis a los cinco años de la última dosis recibida</li> </ul> <p>Refuerzos adicionales: una dosis cada cinco años si persiste riesgo de EMI o riesgo de exposición.</p>	

Grupo Etario	Con factores de riesgo para EMI*	Sin factores de riesgo para EMI
<b>Vacuna MenB-4C</b>		
Lactantes de 2 a 11 meses	Dos dosis, IM, ocho semanas intervalo + refuerzo a partir de los seis meses de la última dosis.	
Niños de 12 a 23 meses	Dos dosis, IM, ocho semanas intervalo + refuerzo a partir de los doce meses de la última dosis. Considerar dosis refuerzo cada cinco años si persiste el riesgo de EMI* o de exposición.	
Niños >2 años y adultos**	Dos dosis, IM, al menos cuatro semanas de intervalo. Considerar continuar refuerzo cada cinco años si persiste el riesgo de EMI* o de exposición.	

*\*Factores de riesgo para Enfermedad Meningocócica invasiva: los factores de riesgo para EMI son hipofunción esplénica, esplenectomía, uso de inhibidores del complemento. \*\*Adultos mayores de 55 años: si bien no hay evidencia que avale la eficacia de las vacunas antimeningocócicas ACWY, estas pueden usarse en este grupo etario en caso de riesgo.*

## Seguridad de las vacunas antimeningocócicas

### Vacuna MenB-4C

La seguridad de la vacuna ha sido ampliamente evaluada en estudios de fase IV. En algunos niños menores de 2 años se ha observado una asociación entre la fiebre y eventos relacionados que requieren atención médica, como las convulsiones febriles. Estos eventos suelen ocurrir dentro de las 6 horas posteriores a la vacunación y generalmente disminuyen después de 72 horas. Para manejar estos síntomas se pueden utilizar antipiréticos como el paracetamol en consulta con el pediatra. En adolescentes y adultos, los efectos adversos más comunes fueron fiebre y dolor en el sitio de inyección, que se resolvieron en los primeros tres días.

### Vacunas conjugadas cuadrivalentes

Las vacunas cuadrivalentes tienen un perfil de seguridad similar. Se han descrito efectos adversos comunes como dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, cefalea, malestar y fatiga. En lactantes se ha informado de irritabilidad, somnolencia y vómitos. En cuanto a la fiebre, se estima que en adolescentes solo del 2 al 5 % experimentó aumento de temperatura, en comparación con el 10 % de los lactantes. La administración simultánea con vacunas de rutina no aumentó las respuestas sistémicas en niños pequeños (cuando se administraron junto con PCV13). No hay evidencia de que las vacunas cuadrivalentes estén asociadas con fenómenos de autoinmunidad como el síndrome de Guillain-Barré y no están contraindicadas en personas que hayan experimentado este trastorno.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de las vacunas. En caso de haber presentado reacción adversa a dosis de vacuna antimeningocócica, consultar con Unidad de Inmunizaciones. Se recomienda diferir la vacunación de presentar síntomas compatibles con infección de cualquier tipo.

## Embarazo y lactancia

Las vacunas antimeningocócicas se consideran dentro de la categoría C en el embarazo: si bien la evidencia sugiere un buen perfil de seguridad, los datos son insuficientes. Se recomienda evaluar riesgo-beneficio si la madre presenta factores de riesgo para EMI o exposición. No se contraindica su administración durante la lactancia.

## Eficacia y efectividad de la vacunación

Los estudios realizados con la vacuna MenACWY han reportado una eficacia inicial del 80-85 %, que disminuye al 50-60 % entre dos y cinco años después de la vacunación. En cuanto a la vacuna MenB-4C, se ha observado una efectividad en la reducción del 75 % en los casos de enfermedad meningocócica invasiva asociada al serogrupo B en lactantes durante un período de tres años en el Reino Unido, y también se ha observado protección cruzada contra el grupo W. Además, se ha registrado una reducción de 71 % en la enfermedad del grupo B en adolescentes. No se cuentan con datos en población mayor a 50 años.

## Coadministración con otras vacunas

Todas las vacunas antimeningocócicas son inactivadas, por lo que pueden coadministrarse con el resto de las vacunas del esquema regular, salvo algunas excepciones. En el caso de la vacuna MenACWY-D (Menactra®) se recomienda esperar cuatro semanas luego de la vacuna antineumocócica 13 valente por el riesgo de interferencia en la inmunogenicidad. No se recomienda su administración conjunta con vacunas que contengan componente pertussis de células enteras o vacuna antitifoidea intramuscular. Las vacunas cuadrivalentes pueden darse con la vacuna contra serogrupo B concomitantemente en brazo diferente.

## Quimioprofilaxis frente a exposición a *N. meningitidis*

### Indicaciones

- Contacto cercano\* de caso confirmado / sospechoso de enfermedad meningocócica.  
La quimioprofilaxis debe administrarse tan pronto como sea posible, idealmente dentro de las primeras 24 horas del contacto con el caso índice, sin embargo, puede administrarse hasta dentro de los 14 días de exposición

\*Se define como contacto cercano: toda persona que haya tenido contacto prolongado ( $\geq 8$  horas) y estrecho (menos de un metro de distancia) con un caso de EMI o que haya estado directamente expuesta a las secreciones orales del paciente los siete días previos al inicio de los síntomas del paciente y hasta 24 horas después del comienzo del tratamiento antibiótico. Se deben considerar como contactos cercanos: miembros del hogar o compañeros de residencia, personas directamente expuestas a las secreciones orales del paciente (por ej. personal de salud), pasajeros sentados al lado del caso índice que hayan compartido ocho o más horas de viaje, personal docente y compañeros de aula en caso de instituciones educativas. La quimioprofilaxis no se encuentra indicada en caso de exposición a secreciones respiratorias de pacientes asintomáticos debido a que el estado de portador es frecuente.

**Tabla 2.** Esquemas para quimioprofilaxis farmacológica frente a N. meningitis

Fármaco	Dosis	Comentarios
Ciprofloxacina	<p><b>&lt; 1 año:</b> 30 mg/kg vía oral, (máximo 125 mg), dosis única.</p> <p><b>1-4 años:</b> 125 mg vía oral, dosis única.</p> <p><b>5-11 años:</b> 250 mg vía oral, dosis única.</p> <p><b><math>\geq 12</math> años:</b> 500 mg o 750 mg, vía oral, dosis única.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Igual de efectiva que rifampicina.</li> <li>Ventaja de esquema dosis única.</li> <li>Contraindicada en situaciones de hipersensibilidad a quinolonas.</li> <li>Esquema monodosis se considera seguro durante el embarazo y lactancia.</li> </ul>
Rifampicina (adultos)	600 mg, vía oral, dos veces al día, durante 48 horas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor número de comprimidos.</li> <li>Considerar interacciones farmacológicas en personas con tratamientos para enfermedades de base o en tratamiento concomitante con medicamentos que interactúen (p. ej. anticonceptivos orales, antiepilépticos, etc.).</li> <li>Puede usarse en embarazo y lactancia.</li> </ul>
Rifampicina (niños)	<p><b>&lt;1 mes:</b> 5 mg/kg, vía oral, c/12h</p> <p><b>&gt;1 mes:</b> 10 mg/kg, vía oral, c/12 h durante 48 horas.</p>	
<b>Alternativas</b>		
Ceftriaxona	<p><b>&lt; 15 años:</b> 125 mg vía intramuscular, dosis única.</p> <p><b>&gt;15 años:</b> 250 mg, vía intramuscular, dosis única.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere administración parenteral.</li> <li>Igual de efectiva que rifampicina.</li> <li>Precaución en pacientes con alergia grave a betalactámicos.</li> </ul>
Azitromicina	10 mg/kg (máximo 500 mg). Dosis única.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizar en caso de contraindicación para esquemas anteriores.</li> <li>Resistencia a macrólidos ha incrementado a nivel global.</li> </ul>

# ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

| *María Catalina Pirez, Henry Albornoz*

## Agente

*Streptococcus pneumoniae* es una bacteria anaerobia facultativa, se observa en la tinción como diplococos Gram positivos lanceolados. Los polisacáridos capsulares constituyen un importante mecanismo de patogenicidad para evadir los mecanismos de defensa del huésped, fundamentalmente la fagocitosis. Los polisacáridos capsulares son antigénicos y los anticuerpos específicos generados, asociado a la activación del complemento, facilitan la fagocitosis y la eliminación de la bacteria. Según la composición del polisacárido capsular se reconocen 100 serotipos neumocócicos y 46 serogrupos. Actualmente, alrededor de 24 serotipos son responsables de la mayor parte de los casos de enfermedad neumocócica. La vacunación disminuyó la prevalencia de los serotipos vacunales, pero otros los han reemplazados, aunque esto es variable según los países.

## Enfermedad

*Streptococcus pneumoniae* causa:

- **Enfermedades «no invasivas» o «de mucosas»**, como otitis media, mastoiditis, sinusitis, celulitis periorbitaria o neumonía, que puede complicarse con empiema pleural o neumonía necrotizante.
- **Enfermedad invasiva**, como neumonía con bacteriemia, sepsis, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, bacteriemia primaria, endocarditis, pericarditis, peritonitis.

El diagnóstico de enfermedad neumocócica es muy importante y requiere mantener alta sospecha en personas cursando con síntomas y signos que puedan corresponder a alguna de las diferentes formas de enfermedad que causa neumococo. La obtención de muestras para cultivar de sangre y otros líquidos estériles según el caso (céfalo-raquídeo, pleural, articular, pericárdico, peritoneal, etc.) es clave para la confirmación etiológica, adecuar el tratamiento antimicrobiano y evaluar los serotipos causantes. La vigilancia de serotipos aislados de sangre y líquidos estériles permite mantener una vigilancia a nivel nacional de los serotipos que afectan a niños y adultos y su evolución temporal. Además, permite diagnosticar alteraciones inmunitarias si la persona correctamente vacunada, particularmente niños y adolescentes inmunizados con vacunas conjugadas, desarrolla una forma invasiva por un serotipo vacunal.

## Epidemiología

*Streptococcus pneumoniae*, principal agente etiológico de otitis, sinusitis y neumonía bacteriana, es un microorganismo que integra la microbiota de la nasofaringe humana. Se estima que entre el 5-20 % de los adultos y el 20-60 % de los niños menores de 2 años están colonizados. La transmisión de este patógeno ocurre de persona a persona por vía aérea, a través de gotitas de Flügge, o por contacto con secreciones nasofaríngeas de personas infectadas.

Las infecciones neumocócicas son particularmente frecuentes en los primeros años de vida, siendo más comunes entre los 2 meses y los 3 años, y aumentando nuevamente después de los 65 años. Este patógeno es la causa más frecuente de meningitis, neumonía y sepsis comunitaria, representando entre el 25-50 % de los casos, especialmente en poblaciones de riesgo.

Los factores de muy alto riesgo para infecciones neumocócicas invasivas incluyen la asplenia funcional o adquirida, la inmunodeficiencia primaria o secundaria, incluyendo la etapa pretrasplante de enfermedades crónicas viscerales (hepática, renal, pulmonar), la presencia de implante coclear, las filtraciones de líquido cefalorraquídeo y las personas que viven con VIH, independientemente de su estado inmunario. La inmunosupresión por fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades hematológicas, oncológicas y autoinmunes también constituye un importante factor de riesgo.

Además, otras condiciones predisponentes para la enfermedad neumocócica, tanto invasiva como no invasiva, incluyen la edad menor de 2 años o mayor de 65 años y comorbilidades como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, enfermedad pulmonar crónica, hepatopatía crónica, diabetes y hemoglobinopatías, especialmente la enfermedad de células falciformes. Otras condiciones como el alcoholismo, la exposición activa o pasiva al humo de tabaco, la pobreza y el hacinamiento también predisponen a infecciones neumocócicas.

*S. pneumoniae* es una causa importante de muerte en menores de 5 años y en adultos mayores de 65 años, contribuyendo significativamente a la carga de enfermedad y a los años de discapacidad en estos grupos. La letalidad de las infecciones invasivas es del 15-20 % en adultos y mayor al 30 % en adultos mayores. Considerando todas las enfermedades neumocócicas, la neumonía es responsable de 80 % de las muertes y la meningitis de 12 %.

En cuanto a la notificación a Vigilancia Epidemiológica, la enfermedad neumocócica no integra el grupo de Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria en Uruguay, con excepción de la meningitis neumocócica. Las cepas aisladas de sitios estériles son enviadas para su serotipificación al departamento de laboratorio del Ministerio de Salud Pública.

## Vacunas

El polisacárido capsular es un componente esencial para las vacunas antineumocócicas. Están disponibles dos tipos de vacunas antineumocócicas para su utilización: una polisacárida de 23 serotipos (PPSV23) y otras conjugadas que incluyen diferente número de serotipos (PCV10, PCV13, PCV15 y PCV 20).

### Vacuna con polisacáridos capsulares simples con 23 serotipos (PPSV23)

Contiene antígenos polisacáridos capsulares purificados no conjugados de 23 serotipos de *S. pneumoniae* (25 µg de antígeno de cada serotipo). La selección de serotipos a incluir en la vacuna se realizó con base a los que causan enfermedad con mayor frecuencia (80-90 %).

La vacuna PPSV23 induce una respuesta inmune de las células B, que se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos. Esta respuesta inmune independiente de las células T no induce la creación de células B de memoria específicas del serotipo. El polisacárido simple no es un buen inmunógeno por no generar una respuesta con memoria, esta vacuna no está indicada por debajo de los 2 años. La administración repetida de esta vacuna no induce un título mayor de anticuerpos después de cada nueva administración, incluso el título puede ser menor (tolerancia).

### Vacunas conjugadas

Las vacunas conjugadas inducen una respuesta dependiente de las células T. El antígeno polisacárido se une a las células B, y los péptidos de la proteína portadora se presentan a las células T auxiliares (helper) específicas de la proteína transportadora. Estas células T helper mejoran la respuesta inmune de las células B y generan células B de memoria. Hasta el momento, cinco vacunas neumocócicas conjugadas (7, 10, 13, 15 y 20 valentes) se han incorporado a los Programas Nacionales de Vacunación, estando actualmente disponibles las últimas cuatro. Otras vacunas con más valencias o con una composición de serotipos diferente a las disponibles se están desarrollando.

La vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias (PCV13) contiene trece polisacáridos capsulares conjugados con una proteína transportadora, en este caso CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica): 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B. Esta vacuna está disponible en Uruguay e integrada al esquema nacional de inmunizaciones para niños, con un esquema de dos dosis primarias a los 2 y 4 meses, y un refuerzo a los 12 meses.

En la tabla 1 se presentan las vacunas disponibles en Uruguay. En la tabla 2 se presenta el esquema de vacunación y en la tabla 3, la vacunación en situaciones especiales en adultos.



**Tabla 1.** Vacunas disponibles, dosis, presentación, vía de administración

	Vacuna conjugada 13 valente (PCV13)	Vacuna de polisacáridos, 23 valente (PPSV23v)
Año de introducción en Uruguay	2010 Previamente la 7 valente desde 2008	2004 en campaña antigripal
Tipo de Vacuna	Conjugada	No conjugada
Respuesta inmune	Participación de células T y B, generación de Linfocitos B memoria. Genera inmunidad a nivel de mucosas y disminuye la portación de neumococo de los serotipos vacunales.	Células B plasmáticas. No genera inmunidad a nivel de las mucosas, no altera la prevalencia de la portación en las mucosas.
Serotipos incluidos	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F
Dosis	0.5 ml, vía intramuscular (vasto externo o deltoides)	0,5 ml, vía subcutánea o intramuscular (vasto externo o deltoides)
Intervalo entre dosis	Ocho semanas	Cinco años, repetir una vez en grupos de muy alto riesgo
Administración secuencial:		
PCV13 → PPSV23v		Ocho semanas a un año, luego de PCV13, en inmunosuprimidos u otras situaciones de alta prioridad se separan por ocho semanas.
PPSV23v → PCV13	Un año, luego de PPSV23v	

**Intervalo mínimo entre dosis.** Para las vacunas conjugadas se considera habitualmente como intervalo mínimo dos meses, aunque puede acortarse cuando es necesario a un esquema acelerado con un intervalo de un mes si la primera dosis se administró antes del año de vida. Los intervalos para la administración secuencial se exponen en la tabla.

## Inmunogenicidad

En el caso de la vacuna polisacáridica 23 valente se estima que luego de una dosis de PPSV23 más de 80 % de las personas mayores de dos años desarrollan anticuerpos dos a tres semanas después de la vacunación. Los anticuerpos permanecen elevados alrededor de cinco años y descienden posteriormente entre los 5 y 10 años. La respuesta inmunogénica es edad y serotipo dependiente. Las personas mayores de 65 años con enfermedades crónicas y con inmunodeficiencias muestran una respuesta inmune inferior. Los niños menores de dos años tienen una respuesta inmune escasa o nula.

En el caso de las vacunas conjugadas, la vacunación desencadena una respuesta de anticuerpos con aumento de los títulos con los serotipos vacunales de 3,4 a 20 veces. Un título  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  de anticuerpo IgG frente al polisacárido capsular y una actividad opsonofagocítica (OPA) del suero  $\geq 1/8$  un mes después de la primera vacunación se considera protector para enfermedad neumocócica invasiva.

Después de dos dosis, la mayoría de los lactantes alcanza concentraciones de anticuerpos antipolisacáridos de  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  para la mayoría los serotipos, con la excepción del 6B y 23F. Con una tercera dosis o una dosis de refuerzo, los niveles de anticuerpos superan varias veces los niveles protectores. Para la prevención de neumonía se necesitarían títulos tres a cuatro veces superiores a los de enfermedad neumocócica invasiva y para otitis media títulos diez veces superiores. El serotipo 3 es menos inmunógeno, pero los estudios muestran una adecuada respuesta para todos los serotipos. Se induce una respuesta de memoria con un refuerzo tanto de vacuna conjugada como polisacárida.

## Eficacia y efectividad

### Vacuna polisacáridica 23 valente

La eficacia para la prevención de enfermedad neumocócica invasiva en adultos sanos es en torno a 76-80 % y más variable en los adultos mayores y en los grupos de riesgo (50-80 %). La efectividad global para enfermedad neumocócica invasiva varía entre 56-81 %, se mantiene entre 65-84 % en inmunocompetentes mayores de 65 años y en grupos de riesgo no inmunosuprimidos (diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, asplenia). La eficacia y la efectividad disminuyen a 30-40 % para los grupos de muy alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. No hay consenso respecto a la eficacia y efectividad en prevenir neumonía neumocócica no bacteriémica. No modifica la frecuencia de portación nasofaríngea de los serotipos vacunales.

Esta vacuna se sigue utilizando por el mayor número de serotipos que puede prevenir y porque aún con menor efectividad y eficacia previene formas graves de la enfermedad. Existen hoy estrategias de vacunación secuencial con vacunas conjugadas seguidas de la vacuna PPSV23v.

## **Vacunas conjugadas**

La eficacia de la PCV7 es 90-97 % para prevenir enfermedad neumocócica invasiva en los serotipos vacunales y en los niños, y de 58 % para ENI por todos los serotipos. En los niños disminuye la incidencia de neumonía, otitis media y necesidad de timpanostomía en 20 %, 7 % y 20 % respectivamente. Disminuye la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales en niños.

La vacunación universal en el primer año con PCV13 redujo significativamente la enfermedad invasiva neumocócica en la población pediátrica y en la población no vacunada. Este efecto indirecto se extiende hasta los mayores de 65 años. En varios países se demostró que la introducción de vacunas conjugadas en los programas nacionales de inmunización consigue en forma consistente una disminución significativa tanto en la portación de serotipos vacunales como en la ocurrencia de enfermedad neumocócica invasiva en grupos que no fueron el objetivo de la vacunación.

En adultos mayores, la PCV13 demostró disminuir la incidencia de neumonía neumocócica, neumonía neumocócica no bacteriémica y la enfermedad invasiva por los serotipos vacunales en 46 %, 45 % y 75 % respectivamente.

## **Efectividad en Uruguay**

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en Uruguay disminuyó significativamente al comparar el periodo posterior a la introducción de la vacuna conjugada (2008-2012) en niños <2 años (IR 68,7 a IR 29,6,  $p < 0,001$ ) y niños de 2 a 4 años ( $p < 0,04$ ), con un período previo (2003-2007). La reducción fue de 95,6 % para los serotipos de PCV7 y de 83,9 % para los seis serotipos añadidos en PCV13 en niños <5 años. Se observó además un efecto indirecto para ambas vacunas conjugadas entre personas de 5 años o más.

Otros estudios mostraron disminución significativa en las hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasiva, disminución de la incidencia de meningitis neumocócica, disminución de la mortalidad por meningitis neumocócica, disminución de la incidencia de neumonías y de hospitalizaciones por neumonía neumocócica y por empiema y empiema neumocócico en la población pediátrica y un efecto rebaño sobre poblaciones no incluidas en la vacunación. Se observó una reducción de los serotipos vacunales y en algunos casos aumento de los serotipos no vacunales.

## **Seguridad**

Son vacunas altamente seguras. Los efectos adversos son fundamentalmente reacciones locales en el sitio de inyección leves a moderadas como dolor, edema, sensibilidad, induración. A nivel general síntomas leves como fatiga, cefalea, dolor muscular y fiebre.

## Contraindicaciones y precauciones

La contradicción para la vacuna PCV13 es una reacción alérgica grave como anafilaxia después de una dosis previa a un componente de la vacuna o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico. La contraindicación para la PPSV23v es una reacción alérgica grave después de una dosis previa a la vacuna o un componente de la vacuna.

## Embarazo y lactancia

No se recomiendan rutinariamente durante el embarazo.

En caso de mujeres con riesgo muy alto de enfermedad neumocócica invasiva pueden recibirlas durante el embarazo y la lactancia.

## Coadministración con otras vacunas del esquema

Se pueden administrar en conjunto con vacuna antigripal, anti-COVID-19 y con otras vacunas del esquema habitual de vacunas. En el caso de pacientes que requieran coadministración con vacuna antineumocócica es necesario considerar la posible interferencia de anticuerpos entre vacunas conjugadas.

**Tabla 2.** Esquema de vacunación frente a *S. pneumoniae*

Edad	Vacuna	Comentario
2 meses de vida	PCV13	
4 meses de vida	PCV13	
12 meses de vida	PCV13	
Personas con alto riesgo menores de 1 año, ej. personas con VIH	Esquema PCV13 esquema 3 + 1 (2 m, 4m, 6m, 12m)	
Personas con alto riesgo de enfermedad neumocócica mayores de 2 años *	PCV13 seguida de una dosis de PPSV23v	Si ya recibieron PCV13 se agrega dosis de PPSV23. En caso de no haber recibido se realiza PCV13 + PPSV23
Actualización de esquemas	Ver capítulo correspondiente	
Adulto mayor (> a 65 años)	PPSV23v, dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis pasados cinco años de la previa, por única vez

*\*Alto riesgo de enfermedad neumocócica: asplenia funcional o adquirida, inmunodeficiencia primaria o secundaria (incluyendo la etapa pretrasplante de órganos sólidos), personas con implante coclear, filtraciones (fístulas) de líquido céfalo-raquídeo por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o posterior a procedimientos neuroquirúrgicos, personas que viven infección por VIH, independientemente de su estado inmunitario.*

**Tabla 3.** Vacunación por condición médica y situaciones especiales en adultos

Situación	Vacuna	Comentario
<b>Fumadores</b>	PPSV23 Dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis a partir de los 65 años y habiendo pasado al menos 5 años de la dosis previa.
<b>Enfermedad cardíaca crónica (insuficiencia cardíaca o cardiomiopatías)</b>	PPSV23 Dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis a partir de los 65 años y habiendo pasado al menos 5 años de la dosis previa.
<b>Diabetes</b>	PPSV23 Dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis a partir de los 65 años y habiendo pasado al menos 5 años de la dosis previa.
<b>Asma</b>	PPSV23 Dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis a partir de los 65 años y habiendo pasado al menos 5 años de la dosis previa.
<b>EPOC</b>	PPSV23 Dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis a partir de los 65 años y habiendo pasado al menos 5 años de la dosis previa.
<b>Hepatopatías crónicas y alcoholismo</b>	PPSV23 Dosis única	Si recibió una dosis antes de los 65 años, se administra una dosis a partir de los 65 años y habiendo pasado al menos 5 años de la dosis previa.
<b>Cirrosis establecida y otras enfermedades hepáticas en situación de pretrasplante hepático</b>	Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas o más	Revacunación con PPSV23v pasados 5 años. Si la dosis previa de PPSV23v fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de PPSV23 a partir de los 65 años y al menos 5 años desde la dosis previa.
<b>Enfermedad renal crónica, estadios 3 o mayor</b>	Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas o más	Revacunación con PPSV23 pasados 5 años. Si la dosis previa de PPSV23 fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de PPSV23 a partir de los 65 años y al menos 5 años desde la dosis previa.

Situación	Vacuna	Comentario
<b>Síndrome nefrótico</b>	Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas o más	Revacunación con PPSV23 pasados 5 años. Si la dosis previa de PPSV23 fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de PPSV23 a partir de los 65 años y al menos 5 años desde la dosis previa.
<b>Linfoma Hodgkin, no Hodgkin, Leucemia Linfoide Crónica, Mieloma</b>	Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas o más Antes de la quimioterapia (completar antes de 15 días del inicio) o 3 a 6 meses posteriores a la quimioterapia	Revacunación con PPSV23 pasados 5 años. Si la dosis previa de PPSV23 fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de PPSV23 a partir de los 65 años y al menos 5 años desde la dosis previa.
<b>Leucemia aguda, Sdr. Mielodisplásico</b>	Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas o más Inicio: 3 a 6 meses posteriores a la quimioterapia	Revacunación con VPN23v pasados 5 años. Si la dosis previa de VPN23v fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de VPN23v por única vez, pasados 5 años
<b>Trasplante de precursores hematopoyéticos</b>	Secuencial, PCV13 a los meses 6, 8 y 10, seguida de PPSV23 al mes 12.	Revacunación con VPN23v pasados 5 años; si esta dosis fue administrada antes de los 65 años, repetir una dosis a los 5 años.
<b>Tratamientos con fármacos inmunosupresores</b>	Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas. En forma ideal vacunar antes del inicio del tratamiento inmunosupresor	Revacunación con PPSV23v pasados 5 años. Si la dosis previa de VPN23v fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de PPSV23v a partir de los 65 años y al menos 5 años desde la dosis previa.
<b>Esplenectomía</b>	Coordinada: antes de 15 días de la esplenectomía Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas Urgencia: después de 15 días de la esplenectomía Secuencial, PCV13 + PPSV23, separadas por 8 semanas	Revacunación con PPSV23v pasados 5 años. Si la dosis previa de VPN23v fue antes de los 65 años, se administra una tercera dosis de PPSV23v a partir de los 65 años y al menos 5 años desde la dosis previa.

# FIEBRE AMARILLA

| *Lilián Porta*

## Introducción

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad hemorrágica viral, inmunoprevenible, transmitida por la picadura de mosquitos, principalmente de los géneros *Aedes* spp. o *Haemagogus* spp. Los primates humanos y no humanos son los principales reservorios del virus.

Se encuentra presente en forma endémica-epidémica en África Subsahariana y áreas tropicales de América Central y del Sur. A pesar de la presencia de mosquitos del género *Aedes* en Asia, el virus no se ha identificado en la región.

## Agente

Es causada por un arbovirus ARN de cadena simple perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *Flavivirus*, del que solo existe un serotipo que se clasifica en siete genotipos, cinco circulantes en África y dos en Sudamérica.

## Mecanismo de transmisión

El virus de la fiebre amarilla tiene tres ciclos de transmisión, lo que está determinado por el hábitat de los mosquitos transmisores:

- **Selvático:** enfermedad enzootica mantenida por primates no humanos (principal reservorio del virus) que se transmite a través de especies de mosquitos *Haemagogus* y *Sabethes*, que se encuentran en las selvas tropicales lluviosas. La transmisión a los humanos ocurre a través de mosquitos infectados que se han alimentado de primates no humanos virémicos. Se observa más frecuentemente en América Central y del Sur, afectando mayoritariamente a hombres jóvenes que trabajan en la selva o cerca de ella.
- **Intermedio o de Sabana:** los mosquitos semidomésticos (*Aedes* spp) que se crían en la zona fronteriza de la selva cerca de las casas, infectan tanto a primates no humanos como al hombre. Se pueden producir brotes simultáneamente en distintos poblados de una zona. Es el tipo más frecuente en África.
- **Urbano:** implica la transmisión antroponótica. Se produce cuando las personas infectadas introducen el virus en zonas muy pobladas con gran densidad de *Aedes aegypti*, donde la mayoría de la población es susceptible por falta de vacunación. Ocurre periódicamente en África y esporádicamente en América.

## Epidemiología

En la actualidad la enfermedad está presente en 47 países, 34 países de África Subsahariana y 13 de América Central y del Sur en los que la enfermedad es endémica en todo el país o en algunas regiones. Cada año en diversas fuentes bibliográficas especializadas (por ejemplo, el Yellow Book del Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos) se encuentran los mapas de las áreas de transmisión endémica de fiebre amarilla de África, América Central y del Sur.

La OMS estima que la fiebre amarilla causa 200 000 casos de enfermedad clínica y 30 000 muertes anuales, aunque existe un importante subregistro debido a una vigilancia y notificación inadecuada. El 90 % de los casos se producen en África Subsahariana y la mayoría de estos en África Occidental. Con un modelo basado en fuentes africanas de datos, se ha estimado que en 2013 hubo entre 84 000 y 170 000 casos graves y entre 29 000 y 60 000 muertes. En las Américas en el año 2022 se confirmaron dieciséis casos y cuatro defunciones: cinco casos en Bolivia, cinco casos en Brasil con cuatro defunciones y seis en Perú.

En tanto entre el 1 de enero de 2021 y el 7 de diciembre de 2022, trece países de África notificaron a la OMS 203 casos confirmados, 252 casos probables y cuarenta muertes.

Es una enfermedad que constituye una importante amenaza para la seguridad sanitaria mundial. Está determinada por la disminución de la inmunidad de las personas a la infección, la deforestación, la urbanización, los desplazamientos de población y el cambio climático.

## Abordaje clínico

La infección con el virus de la fiebre amarilla provoca diferentes grados de enfermedad que van desde formas asintomáticas, formas sintomáticas con síntomas leves hasta enfermedad grave con hemorragia e ictericia y desenlace fatal. La mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas o presentan síntomas mínimos.

Para los que desarrollan síntomas, estos aparecen entre 3 a 6 días (período de incubación) después de la picadura de un mosquito infectado. Inicialmente, el paciente presenta síntomas inespecíficos: dolor de espalda, fiebre, dolor muscular, cefalea, escalofríos, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y postración. En la mayoría de los pacientes los síntomas desaparecen en un lapso de 3 a 4 días. Sin embargo, 15 % de los pacientes afectados, a las 24 horas siguientes a la remisión inicial, entran en una segunda fase donde vuelve fiebre alta y se afectan el hígado y el riñón. En esta etapa es frecuente la ictericia, la coluria, el dolor abdominal y las hemorragias orales, nasales, oculares o gástricas. Entre el 25 % al 60 % de estos pacientes mueren en un lapso de 10 a 14 días y el resto se recupera sin daño orgánico significativo.



El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante aislamiento viral, biología molecular (RT-PCR) o estudios serológicos dependiendo de los días de evolución de la enfermedad. En Uruguay, el diagnóstico de laboratorio lo realiza el Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP).

No existe un tratamiento antiviral específico, por lo que la prevención mediante la vacunación y la adopción de medidas para evitar las picaduras de mosquitos son fundamentales para reducir el riesgo de enfermedad y la mortalidad.

## Notificación a Vigilancia Epidemiológica

Si bien en Uruguay no se registran casos de fiebre amarilla desde 1873, la cercanía a zonas endémicas obliga a mantener una fuerte vigilancia de posibles focos y situaciones de riesgo. Constituye una patología de denuncia internacional según normativas del Reglamento Sanitario Internacional y del Mercosur.

### El tipo de notificación es universal.

*Según el Código Nacional de Enfermedades y Eventos de Notificación Obligatoria en Uruguay (Decreto 041/12), la fiebre amarilla es una enfermedad de notificación obligatoria del Grupo A, debiéndose realizar la notificación dentro de las primeras 24 horas de la sospecha del caso, por la vía más rápida al: Fax 24085838, Teléfono: 24091200, E-mail: [vigilanciaepi@msp.gub.uy](mailto:vigilanciaepi@msp.gub.uy), Notificación web: [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy). Todas las vías están disponibles las 24 horas.*

## Prevención

La vacunación es la medida preventiva más importante. Es segura, asequible y eficaz.

La vacunación es recomendada por la OMS para ser aplicada en:

- personas mayores de 9 meses y hasta 59 años de edad que residen en zonas de riesgo de transmisión de fiebre amarilla,
- personas que trabajan en laboratorios que puedan estar expuestos al virus de la fiebre amarilla o al virus de la vacuna de la fiebre amarilla,
- en vacunación masiva en caso de epidemia,
- viajeros si:
  - *Visitan un país que exige vacunación contra la fiebre amarilla como condición de entrada.*
  - *Visitan una región donde hay riesgo de exposición a fiebre amarilla.*
  - *Bajo Reglamento Sanitario Internacional cualquier país puede exigir un certificado de vacunación contra la fiebre amarilla a los viajeros procedentes de áreas con riesgo de transmisión de la enfermedad, incluso aun que los viajeros estén en tránsito a través de ese país.*

La OMS mantiene una lista actualizada de los requisitos específicos de todos los países en la siguiente dirección [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith). La vacuna se debe recibir al menos 10 días antes de la fecha de viaje ya que el Certificado Internacional de Vacunación no es válido hasta 10 días después de recibir la vacuna, el tiempo necesario para desarrollar inmunidad al virus de la fiebre amarilla.

El riesgo para un viajero de contraer fiebre amarilla es variable y está determinado por la estación del año, la zona visitada, las actividades, la duración de su viaje y las condiciones individuales del viajero. Para una estadía de dos semanas en África occidental el riesgo estimado de enfermar y morir para un viajero no vacunado es de 50 casos por 100 000 y 10 por cada 100 000 respectivamente. En el caso de América, el riesgo de enfermedad es de 5 casos por cada 100 000 y el de morir de 1 cada 100 000.

Para más información sobre vacunación antiamarílica a viajeros referirse al capítulo de Vacunación del viajero en este manual.

En Uruguay no está indicada la vacunación universal como sucede en otros países de la región dada la situación epidemiológica nacional. Uruguay tampoco exige vacunación antiamarílica a los viajeros o inmigrantes a nuestro país (Tabla 1).

La vacunación se realiza por agenda en vacunatorios específicos. Se debe iniciar el trámite a través de [Vacunación contra fiebre amarilla para viajes al exterior](#)

**Tabla 1.** Indicación de vacunación en Uruguay

Indicación	Vacuna	Comentario
Viajeros a zonas de riesgo de transmisión de FA de 9 meses a 59 años	1 dosis de vacuna antiamarílica. No requiere refuerzo.	Contraindicado en inmunodepresión severa, anafilaxia frente al huevo o proteínas del huevo. Precaución en embarazo y en personas $\geq 60$ años <sup>1</sup> . En caso de presentar contraindicación o condición de precaución, se debe asesorar sobre riesgos y la oportunidad del viaje.
Viajeros a países con requerimiento internacional de vacuna antiamarílica	1 dosis de vacuna antiamarílica. No requiere refuerzo.	En caso de presentar contraindicación o precaución, el médico realiza certificado para que se realice certificado de exención en los puestos de vacunación.
Trabajadores de laboratorio con manejo de muestras potenciales de virus de FA (Departamento de Laboratorio de Salud pública)	1 dosis de vacuna antiamarílica.	Contraindicado en inmunodepresión severa, anafilaxia frente al huevo o proteínas del huevo. Precaución en embarazo y $\geq 60$ años <sup>1</sup>

<sup>1</sup> En caso de embarazadas que no puedan postergar el viaje o personas  $\geq 60$  años se deberá asesorar sobre los riesgos.

## Vacunas disponibles

Todas las vacunas contra la fiebre amarilla actualmente disponibles comercialmente son vacunas virales vivas atenuadas derivadas del virus salvaje de la fiebre amarilla Asibi, aislado en Ghana en 1927. Esta cepa ha sido atenuada por pasos sucesivos en cultivos de tejido de embriones de pollo. Numerosas mutaciones en los genes estructurales y no estructurales del virus dieron lugar a la variante atenuada 17D. Las subcepas de esta cepa, estandarizadas por la OMS y en uso actual, son 17DD, 17D-204 y 17D-213, que comparten una homología de secuencia de 99.9 %. Las vacunas contra la fiebre amarilla aprobadas por la OMS son: la 17D-204 producida en Francia, la 17D-204-YF producida en Senegal, la 17DD producida en Brasil y la 17D-204 producida en Rusia.

## Presentación, dosis y vías de administración

Las vacunas contra la fiebre amarilla son liofilizadas y termoestabilizadas. Una vez reconstituidas, deben ser aplicadas dentro de las seis horas. Se presentan en viales monodosis o multidosis. La dosis es de 0.5 ml en adultos y niños, conteniendo como mínimo 1000 DL50 (dosis letal en ratones). Las vías de administración son subcutánea o intramuscular, recomendándose inyectar en la región anterolateral del muslo en niños menores de un año y en la región del deltoides en niños mayores y adultos. El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunizaciones de la OMS determinó en 2013 que una dosis de la vacuna es suficiente para inmunizar de por vida contra la fiebre amarilla.

## Almacenamiento

Las vacunas deben ser almacenadas y mantenidas entre 2 °C y 8 °C. Deben reconstituirse inmediatamente antes de su uso con el diluyente estéril proporcionado por el fabricante. Una vez reconstituidas, deben mantenerse en frío, protegidas de la luz solar y desecharse si no se utilizan antes de las seis horas.

## Eficacia e inmunogenicidad

La vacuna contra la fiebre amarilla es altamente inmunogénica. El 80 % de las personas vacunadas desarrollan anticuerpos neutralizantes diez días después de la vacunación y el 99 % después de 28-30 días.

## Efectos adversos

Entre los dos y diez días después de la vacunación, el 2-5 % de los vacunados pueden presentar efectos adversos leves como malestar, cefalea, dolores musculares, dolor en el sitio de aplicación, fiebre y síntomas similares a la gripe. Entre el 32 % y el 35 % de los niños pequeños vacunados pueden presentar irritabilidad, llanto, somnolencia y pérdida de apetito. Los efectos adversos graves son poco frecuentes:

- **Hipersensibilidad inmediata:** se presenta en 1/1 000.000 de dosis, principalmente en personas con antecedentes de alergia al huevo. Las reacciones de hipersensibilidad grave o anafilaxia ocurren en 1.8 casos por cada 100 000 dosis administradas.
- **Enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna (YEL-AND):** se manifiesta como meningoencefalitis o enfermedades neurológicas autoinmunes (síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada y parálisis bulbar). El riesgo estimado es de 0.8/100 000 vacunas en menores de 60 años y 2.2/100 000 en mayores de esa edad. La recuperación suele ser rápida y completa, con baja letalidad.
- **Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna (YEL-AVD):** es rara, con una incidencia de 0.3-0.4/1 000 000 dosis aplicadas. Se asocia a una falla multiorgánica grave tras la vacunación, con una letalidad de 30-63 %.

### Administración con otras vacunas

La vacuna contra la fiebre amarilla se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, incluso con vacunas a virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela), siempre y cuando se apliquen en sitios diferentes y con jeringas distintas. En niños menores de 2 años, la administración simultánea con la vacuna triple viral puede reducir la respuesta humoral frente a la fiebre amarilla, rubéola y parotiditis. Si no se administra simultáneamente, debe respetarse un intervalo mínimo de cuatro semanas entre la vacuna antiamarilica y otras vacunas a virus vivos atenuados. Las gammaglobulinas no afectan la respuesta inmunitaria de la vacuna.

### Contraindicaciones y precauciones de la vacunación

#### Contraindicaciones

- Niños menores de 6 meses (mayor riesgo de YEL-AND).
- Enfermedad febril aguda intercurrente.
- Embarazo antes del sexto mes.
- Alergia grave a los componentes de la vacuna (huevo, proteínas de pollo).
- Enfermedad del timo de cualquier etiología.
- Neoplasias malignas.
- Enfermedad o tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, radioterapia, tratamientos con corticosteroides:  $\geq 2$  mg/kg/día de prednisona en niños o  $\geq 20$  mg/día en adultos por más de 14 días).
- Trasplantados (órganos sólidos o células madre hematopoyéticas) dentro de los 2 años posteriores al trasplante.
- Personas con SIDA o infección por VIH con recuentos de CD4  $< 200/\text{mm}^3$  o  $< 15$  % del total de linfocitos en niños menores de 6 años.

## Precauciones

- Niños de 6 a 9 meses en situaciones de muy alto riesgo.
- Adultos  $\geq 60$  años por riesgo de enfermedad neurotrópica o viscerotrópica.
- Infección por VIH asintomática con inmunosupresión moderada (recuento de CD4 200-499/mm<sup>3</sup> o 15-24 % del total de linfocitos en niños menores de 6 años).
- Lactancia (postergar la vacunación hasta que el niño tenga 6 meses de edad).
- Mujeres embarazadas en situación de alto riesgo o que prevean un viaje que no puedan diferir.

No deben donar sangre los adultos vacunados hasta pasados quince días tras la vacunación debido a la posible transmisión de la cepa vacunal entre donante y receptor. A las personas con contraindicaciones para recibir la vacuna contra la fiebre amarilla que deban viajar a destinos que requieran la vacunación se les debe emitir una exención médica, que debe ser asentada, fechada, firmada y sellada en el Certificado Internacional de Vacunación antes de su salida. En estos casos, deben enfatizarse las medidas de protección contra las picaduras de mosquitos.

## Recomendación de dosis adicionales de la vacuna

Las personas vacunadas con dosis fraccionadas como medida de contención durante brotes, como en Brasil, deben recibir la dosis completa en caso de requerir la vacunación por viaje o motivo laboral. Los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas después de la vacunación requieren revacunación en caso de viaje, una vez recuperada la inmunocompetencia (más de dos años del trasplante, sin enfermedad injerto contra huésped y previa consulta con hematólogo).

# INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS A

| Marcos Delfino, María Catalina Pérez

## Agente

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus de ARN monocatenario y desnudo del género Hepatovirus que pertenece a la familia Picornaviridae. De serotipo único, es resistente al pH bajo y al calor (60 °C durante alrededor de 60 minutos) y a temperaturas bajo cero. Subsiste en las heces, el suelo, el agua, los sedimentos marinos y acuíferos, lo que le otorga una persistencia ambiental prolongada. De reservorio únicamente humano, se transmite principalmente por vía fecal-oral a través de alimentos y agua contaminados, o por contacto directo con una persona en período infeccioso. Las soluciones con amonio cuaternario o hipoclorito de sodio lo inactivan en un minuto. La incidencia de la hepatitis A se correlaciona negativamente con los indicadores socioeconómicos de una región o país.

## Enfermedad

Los síntomas pueden ser variables, inespecíficos e indistinguibles de otras hepatitis virales o incluso otras hepatitis inflamatorias. El cuadro clínico es muy variable, desde una forma asintomática (manifestada solo por elevación de las aminotransferasas) hasta una hepatitis fulminante con ictericia franca y coma hepático.

El período de incubación es de 15-50 días, con un promedio de 28 días. El período de transmisibilidad va desde la segunda mitad del período de incubación hasta una semana después de la aparición de signos clínicos (como ictericia). Son susceptibles a la enfermedad las personas no vacunadas o que no padecieron la enfermedad. La inmunidad se adquiere en forma natural si se padece la enfermedad o por vacunación individual.

En la presentación más clásica, hay una fase prodrómica de 1 a 15 días de duración en la cual solo hay síntomas inespecíficos como anorexia, astenia y/o adinamia (90 % de los pacientes), que pueden ser desde leves hasta limitantes. Entre 66 y 75 % de los enfermos tienen fiebre baja y síntomas similares a la gripe. La diarrea es menos frecuente (presente en alrededor de 25 % de los casos).

La fase prodrómica es seguida por la fase icterica, coincidiendo con el pico de transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) en suero. Su duración va desde unos pocos días a varios meses, con un promedio de dos a tres semanas. En esta etapa pueden verse coluria, hipocolia e ictericia, hepatalgia con hepatomegalia y, en ocasiones, esplenomegalia y adenopatías asociadas.

En la fase de convalecencia se resuelven la mayoría de los síntomas, pudiendo persistir la fatiga entre dos y seis meses. Con menos frecuencia aparecen manifestaciones extrahepáticas, como artritis y vasculitis. Existen también presentaciones atípicas como colestasis prolongada, hepatitis fulminante, recaída, anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, pancreatitis aguda, colecistitis alitiásica, síndrome de Guillain-Barré, glomerulonefritis mesangio proliferativa con fallo renal agudo, derrame pleural y ascitis.

La hepatitis fulminante es una complicación rara (0,015-0,5 %), pero era la primera causa de trasplante hepático en niños en América Latina en la era prevacunada. Para Uruguay, el último trasplante hepático debido a hepatitis A fulminante fue el 19 de septiembre de 2006. La recaída se produce hasta en 25 % de los casos sintomáticos y se caracteriza por un patrón bifásico, ya que luego de una evolución favorable se produce un aumento de las cifras de transaminasas. No existe evolución a la cronicidad.

El hallazgo más característico de laboratorio es la elevación en los niveles séricos de las aminotransferasas, la alanina aminotransferasa (ALT o GPT) y el aspartato aminotransferasa (AST o GOT). Los niveles de TGP en suero son más específicos para evaluar la necrosis de hepatocitos y, por lo general, son más altos que los niveles de transaminasa glutámico-oxalacética (TGO o AST). Durante el curso de la hepatitis aguda, los niveles van desde diez hasta veinte veces el límite superior de lo normal y el pico máximo correlaciona con el inicio de la ictericia. El nivel de elevación de TGP o TGO se correlaciona con el grado de destrucción de los hepatocitos, pero no con el resultado clínico final. La infección se diagnostica por serología, a través de la detección de anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A. La IgM se puede detectar desde cinco a diez días después de la exposición al virus hasta seis meses luego del inicio de los síntomas. Los anticuerpos de tipo IgG se detectan poco después de la aparición de la IgM y se mantienen de por vida. Las personas vacunadas tienen títulos detectables de IgG.

Para el médico general, los puntos principales son la detección e indicación de los tratamientos disponibles según la situación clínica (en general sintomáticos), por lo que debe conocer los factores de riesgo y los marcadores serológicos de infección, las comorbilidades hepáticas (sobre todo el consumo excesivo de alcohol, hepatopatías crónicas no alcohólicas y el síndrome metabólico) para su control higiénico-dietético y, por último, los tratamientos para optimizar la información y colaborar en el manejo especializado.

Se ha descrito que la infección por el virus produce seroconversión asintomática en 75 % de los niños menores de seis años de edad que adquieren la infección, logrando así inmunidad permanente contra este virus. Esta infección asintomática va disminuyendo en individuos mayores y llega a ser sintomática en alrededor del 70 % a 80 % de los adultos.

## Epidemiología

Pese a que están disponibles vacunas inactivadas, eficaces y seguras para prevenir la enfermedad, en 2019, según el Estudio de la Carga Global de Enfermedades (GBDS), se produjeron en el mundo 159 millones de infecciones agudas por virus de hepatitis A y 39 000 muertes, con 2,3 millones de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALY). Los países de ingresos bajos y medios representan el 66 % de los casos y el 97 % de las muertes.

En América Latina, Argentina fue el primer país en incluir la vacuna contra hepatitis A universalmente, con una única dosis a los 12 meses de edad en el año 2005 (esquema que se mantiene hasta la actualidad, ya que la protección obtenida con una sola dosis es del 95 % al 99 %). Tanto Argentina como Chile utilizaron la vacuna antes del 2005 para bloqueo epidemiológico de brotes de hepatitis A de forma exitosa.

En Uruguay, antes de la introducción de la vacunación universal en el año 2008, la hepatitis A era una enfermedad endémica que presentaba brotes epidémicos en niños y adultos jóvenes, y de la cual se llegaron a notificar hasta 4500 casos/año. En el año 2005 se notificaron 2256 casos con una incidencia de 69,6/100 000 habitantes; debemos tener presente que es posible que estas cifras fueran aún más altas debido a la subnotificación. A fines del año 2004 y principios del 2005 ocurrieron brotes de hepatitis A en el departamento de Artigas. En la ciudad de Bella Unión de ese departamento, la tasa de ataque alcanzó en febrero 2987/100 000 habitantes. En el año 2005, el Ministerio de Salud Pública (MSP) utilizó la vacunación como estrategia de bloqueo de brotes en Bella Unión (Artigas) debido a un pico epidémico en esa localidad con elevada tasa de ataque. En los años siguientes se vacunó a niños asistidos en el subsector público con riesgo de adquirir la enfermedad. Finalmente, en el año 2008 se inició la vacunación universal; con coberturas de vacunación superiores al 90 %. Actualmente, la tasa de la enfermedad es de 0,2/100 000 habitantes, lo que representa un descenso de casi sesenta veces las tasas de algunos años previos a la incorporación de la vacuna en el CEV. El descenso significativo se observó tanto en los menores de 15 años, así como en adultos, observándose en nuestro país un efecto rebaño. Desde el año 2010 no se registran brotes en barrios o ciudades.

También es interesante ver la evolución de los trasplantes hepáticos en Uruguay, mostrada en la Tabla 1

**Tabla 1.** Trasplantes Hepáticos en Uruguay (1994 – 2023).

Período	Trasplante hepático (TH)	TH por hepatitis A
1994 – 2007	49	7*
2008 – 2016	27	0
2017 – 2023	22**	0



\* Último trasplante hepático por hepatitis fulminante por virus A: 19 de septiembre de 2006. \*\*19 pacientes, 3 con un segundo trasplante. Fuente: Programa Nacional de Trasplante Hepático

## Notificación a Vigilancia Epidemiológica

Es una enfermedad de notificación obligatoria desde 2004. Integra el grupo B de Enfermedades y Eventos de notificación en Uruguay, por lo que la notificación debe realizarse dentro de los primeros siete días de sospechado el evento.

## Vacunas disponibles

Hay cuatro vacunas monovalentes disponibles a nivel internacional que presentan perfiles semejantes de eficacia y efectos secundarios. Se trata de vacunas inyectables que se administran en dos dosis separadas por un intervalo de 6-18 meses. De un fabricante a otro varían la concentración de la vacuna, el calendario recomendado, la edad para la cual se autoriza el producto y la existencia o no de una formulación pediátrica y otra distinta para adultos. No hay ninguna vacuna autorizada para niños menores de un año. Tres de las vacunas se fabrican a partir de VHA obtenidos por propagación en cultivos de fibroblastos humanos; los virus se inactivan posteriormente con formol y se utiliza hidróxido de aluminio como adyuvante. Una de las vacunas no tiene conservantes; las otras dos usan al 2-fenoxietanol como conservante. En la cuarta, el virus se cultiva en células diploides humanas y, una vez purificado, se inactiva con formol. Posteriormente, esta preparación se adsorbe sobre vesículas fosfolipídicas biodegradables de 150 nm, cargadas de hemaglutininas gripales y de neuraminidasa. Desde 1996 está autorizada en varios países la producción de una vacuna combinada que contiene el virus inactivado de la hepatitis A y una vacuna recombinante contra la hepatitis B, destinada a niños mayores de un año, con un esquema de 0, 1 y 6 meses.

La vacuna utilizada en Uruguay para la prevención primaria de hepatitis A es una vacuna a virus inactivado, monovalente, indicada para la inmunización activa contra enfermedad causada por el virus de la hepatitis A (VHA). Contiene virus de la hepatitis A inactivados, producidos en células diploides humanas y adsorbidos en hidróxido de aluminio hidratado. Su uso está aprobado para personas de 12 meses de edad y mayores. Se administra mediante inyección intramuscular, en niños y adolescentes, una dosis única de 0,5 ml y un refuerzo de 0,5 ml (dosis administrada entre seis a doce meses después).

En nuestro país integra el Certificado Esquema de Vacunación a los 15 y 21 meses de vida, administrándose en conjunto con otras vacunas a los 15 meses. (Tabla 2) También está indicada para adultos susceptibles (no vacunados y sin infección previa) que presenten (Tabla 3):

- hepatopatía crónica de cualquier etiología,
- candidatos a trasplante de hígado,
- candidatos a trasplante de otro órgano sólido o receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos que presenten riesgo por exposición para adquirir hepatitis A, como laboral (trabajador con aguas servidas, residuos), viajeros a zonas de alta endemicidad o personas con práctica sexual oro-anal,
- personas con VIH con riesgo por exposición para adquirir hepatitis A,
- viajeros a zonas de alta endemicidad (indicación no cubierta por el PNI),
- considerar en HSH y personas trans.

En adultos, se recomienda un esquema de dos dosis de 1 ml con un intervalo de 6 a 12 meses. Debido a su disponibilidad, la presentación pediátrica puede emplearse en la inmunización del adulto (se administran dos dosis de 0.5 ml). Las vacunas contra la hepatitis A son muy inmunogénicas, y casi el 100 % de los adultos produce niveles protectores de anticuerpos en un mes desde la administración de una sola dosis de vacuna. Los niños y los adolescentes obtienen resultados similares tanto en países en desarrollo como desarrollados. En un ensayo clínico aleatorizado que involucró 40 000 niños tailandeses, la eficacia protectora de la vacuna contra la enfermedad clínica fue de 94 % (intervalo de confianza 95 %: 82 %-99 %) tras la administración de dos dosis de vacuna con un mes de intervalo. En cerca de 1000 niños de 2 a 16 años de una comunidad fuertemente endémica de los Estados Unidos, la eficacia de una sola dosis de vacuna fue del 100 % (intervalo de confianza de 95 %: 87 %-100 %). Aunque una sola dosis de vacuna proporciona elevados porcentajes de protección a corto plazo, dos dosis garantizarían una protección prolongada. Hay estudios que demuestran que la protección de dos dosis es de 99-100 % a los 5-8 años. Es muy probable que la protección dure al menos veinte años y, posiblemente, toda la vida. La vigilancia epidemiológica poscomercialización es necesaria para determinar la necesidad de dosis de refuerzo.

**Tabla 2.** Esquema de Vacunación frente a VHA en Uruguay

Edad	Vacuna	Comentario
15 meses	1 dosis vacuna hepatitis A	Puede administrarse con otras vacunas del esquema
21 meses	1 dosis vacuna hepatitis A	Puede administrarse con otras vacunas del esquema

**Tabla 3.** Vacunación por condición médica y en situaciones especiales

Situación	Vacuna	Comentario
Hepatopatía crónica	2 dosis con un intervalo de 6 meses	
Candidato a trasplante de hígado	2 dosis con un intervalo de 6 meses	Indicado a pacientes susceptibles*. Administrar durante la enfermedad crónica y preferentemente hasta 15 días antes del trasplante.
Candidato a trasplante de otro órgano sólido o receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos	2 dosis con un intervalo de 6 meses	Indicado a pacientes susceptibles con factores de riesgo. Administrar durante la enfermedad crónica y preferentemente hasta 15 días antes del trasplante.
Inmunodeprimido (VIH, hematológico)	2 dosis con un intervalo de 6 meses	Indicado a pacientes susceptibles con factores de riesgo.
Viajero a zona de alta endemicidad**	2 dosis con un intervalo de al menos 6 meses	Al menos una dosis previo al viaje. Puede ser también vacuna de último momento.

\* Se considera paciente susceptible aquel que no presentó hepatitis A y no fue vacunado. Preferentemente se debería realizar IGG hepatitis A para determinar la susceptibilidad en los candidatos a trasplante. Los factores de riesgo para exposición que se consideran son laborales (trabajador con aguas servidas, residuos), viajeros a zonas de alta endemicidad o personas con práctica sexual oro-anal. \*\*Viajeros a zona de alta endemicidad no está cubierto por el PNI. Debe gestionarse en forma particular.

## Reacciones adversas

El síncope (desmayo) puede ocurrir al administrarse algunas vacunas inyectables, incluida la vacuna contra hepatitis A. Deben evitarse lesiones por caídas y restaurar la perfusión cerebral después del síncope. La mayoría de las reacciones adversas más comunes en mayores de 2 años y en adultos fueron dolor en el lugar de la inyección (56 % de los adultos y 21 % de los niños) y dolor de cabeza (14 % de los adultos y menos del 9 % de los niños). En niños de entre 1 y 2 años, los síntomas reportados con más frecuencia fueron dolor (32 %) y enrojecimiento (29 %). Las reacciones adversas generales fueron irritabilidad (42 %), somnolencia y pérdida de apetito (28 %).

En Uruguay, en 10 años de informes de vigilancia de Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a Vacunaciones e Inmunizaciones (ESAVI, 2010 a 2019), hay 24 casos vinculados a vacunación contra hepatitis A, aunque solo 6 de ellos fueron como única vacuna administrada. Se reportaron fiebre, convulsiones, reacción local y celulitis.

### **Contraindicaciones**

La vacuna está contraindicada en personas que hayan presentado una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) después de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga hepatitis A, o a cualquier componente de la vacuna, incluyendo neomicina. Las personas inmunocomprometidas pueden tener una respuesta inmune disminuida, incluyendo individuos que reciben terapia inmunosupresora. Por otra parte, el virus de la hepatitis A tiene un período de incubación largo (de 15 a 50 días), por lo que se debe tener en cuenta que la vacuna anti hepatitis A no previene la enfermedad en personas que ya están cursando una infección por el virus no reconocida en el momento de la vacunación.

### **Embarazo y lactancia**

Se puede administrar durante el embarazo si se encuentra en situación de riesgo, en cuanto a la lactancia no hay evidencia de secreción en la leche materna por lo que puede recibirse en este período.

# INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS B

| *Steven Tapia Villacis*

## Agente

El virus hepatitis B (VHB) es un virus ADN de doble cadena de la familia Hepadnaviridae. Su célula diana es el hepatocito. Se transmite por vía vertical, percutánea y sexual a través de fluidos con alta carga viral. El período de incubación varía entre 45 y 180 días. El reservorio exclusivo es el ser humano, la susceptibilidad es universal en ausencia de inmunización previa.

## Enfermedad

### Hepatitis B aguda

El virus infecta preferentemente las células hepáticas, multiplicándose en el hígado. La mayoría de las personas infectadas desarrollan una respuesta inmunitaria eficaz que conduce a la erradicación de la infección en un período de varios meses. Aproximadamente 80 % de los adultos con infección aguda tienen hepatitis sintomática y el 20 % restante puede ser asintomático.

Los síntomas comunes de la hepatitis B aguda son fiebre, ictericia, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, mialgia y dolor abdominal. Generalmente se resuelven dentro del primer a tercer mes. Aproximadamente 1 % de los casos presenta riesgo de insuficiencia o falla hepáticas fulminante posterior a la primo infección.

### Hepatitis B crónica

Se define por la persistencia del antígeno de superficie (HBsAg) por un tiempo mayor a seis meses. La progresión de la hepatitis es una interacción entre la replicación viral y la respuesta inmune del individuo. El riesgo de progresión a la cronicidad varía según la edad de adquisición: desde 90 % después de la infección perinatal, 30 % si se adquiere entre el primer y quinto año de vida y menor al 5 % en adultos inmunocompetentes. La hepatitis B crónica puede progresar a la cirrosis hepática y al carcinoma hepatocelular. El virus de hepatitis B es un virus oncogénico reconocido.

## Epidemiología

### Global

Para el año 2015, la OMS estimaba que en el mundo 257 millones de personas eran portadores crónicos de virus hepatitis B. La mayor prevalencia se localiza en el Pacífico occidental y África (175 millones de individuos). En Norteamérica y Sudamérica se reporta una baja incidencia (0,7 % 7 millones). La mayoría de los casos son previos a la instauración de la inmunización global.

Uruguay presenta una baja prevalencia, menor a 2 % para VHB. La incidencia de VHB fue de 700 casos anuales promedio para el período 2018-2019. En 2020-2021 la incidencia se redujo a la mitad probablemente vinculada a la disminución de las consultas como consecuencia a la pandemia de la COVID19, más que a una disminución real de la incidencia. El VHB representa la sexta causa de trasplante hepático por cirrosis y la cuarta causa de trasplante por carcinoma hepatocelular.

### Notificación a Vigilancia Epidemiológica

La hepatitis B es una enfermedad de notificación obligatoria del grupo B, lo que significa que debe ser notificada dentro de los primeros siete días de sospecha. La notificación debe hacerse al Departamento de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud Pública (MSP) por cualquiera de las siguientes vías:

- **Telefónica:** 1934 int. 4010
- **Correo electrónico:** [vigilanciaepi@msp.gub.uy](mailto:vigilanciaepi@msp.gub.uy)
- **Online:** [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) a través del formulario para caso sospechoso de Hepatitis B, Hepatitis C y Sífilis del adulto.

### Vacunas

Actualmente, en Uruguay la vacunación contra hepatitis B cuenta con las siguientes vacunas:

#### Vacuna pentavalente (DPT+Hib+HepB)

Forma parte del esquema de vacunación de niños en Uruguay desde 1999 (Tabla 1). A nivel regional existen otras vacunas compuestas que contienen componente HepB (Hexavalente que además asocia IPV). Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna pentavalente contiene 10 µg de HBsAg y se administra mediante inyección intramuscular.

**Tabla 1.** Esquema de vacunación frente a VHB recomendado en niños menores de 5 años

Edad	Vacuna	Comentarios
2 meses	Pentavalente (DPT-HepB-Hib) *	Serie primaria
4 meses	Pentavalente (DPT-HepB-Hib)	Serie primaria
6 meses	Pentavalente (DPT-HepB-Hib)	Serie primaria
15 meses	Pentavalente (DPT-HepB-Hib)	Refuerzo

\*La vacuna pentavalente está compuesta con antígenos de difteria, tétanos, tos convulsa, *Haemophilus influenzae b* y hepatitis B. En el caso de presentar contraindicación del componente pertussis de la vacuna pentavalente se administra vacuna recombinante contra VHB por separado en las dosis siguientes (ver en texto).

Nota: A partir del año 2025, en lugar de vacuna pentavalente se administrará vacuna hexavalente.

### Vacuna Hepatitis B de antígeno recombinante

A partir de 1999 se administró a las cohortes de niños de 12 años, hasta que las cohortes de niños que recibieron la pentavalente en la infancia cumplieron 12 años.

Se administra una dosis al nacer a los hijos de madres con hepatitis B (HBsAg positivas), considerándose dosis cero. Estos niños continúan luego con el esquema habitual con vacuna pentavalente. Se administra también a adultos con factores de riesgo que no la hubieran recibido previamente, HepB (adultos y pediátricos) (Tabla 2 y Tabla 3).

**Tabla 2.** Indicaciones de vacunación en los adultos que no hayan recibido en la infancia o adolescencia el esquema de vacunación con vacuna pentavalente o de hepatitis B

Grupos
Contactos domésticos o sexuales de pacientes HBsAg-positivos (pacientes con infección aguda o crónica por VHB)
Personas con VIH que sean susceptibles a la hepatitis B
Individuos positivos para hepatitis C
Enfermedad hepática crónica
Personas con enfermedad renal crónica y en hemodiálisis

Grupos
Personas que requieren fármacos inmunosupresores
Pretrasplante de órganos sólidos o postrasplante de órgano sólido
Receptores de progenitores hematopoyéticos o terapias celulares (revacunación postrasplante, aunque hayan sido vacunados previamente)
Enfermedades hematooncológicas
Pospunción accidental con fluidos de alta carga para Hepatitis B
Personas con diabetes insulino requirente
<p>Adultos en riesgo ocupacional:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trabajadores de la salud</li> <li>• Cuidadores o acompañantes profesionales</li> <li>• Policías, bomberos</li> <li>• Personal de las fuerzas armadas</li> <li>• Personal que trabaja en centros de privación de libertad</li> <li>• Personal de centros de inmigración/refugiados</li> <li>• Tatuadores</li> <li>• Trabajadores funerarios, embalsamadores y otros trabajadores en contacto regular con tejido humano, sangre o fluidos corporales</li> <li>• Trabajadores sexuales</li> <li>• Manipuladores de residuos, sanitaria, alcantarillado</li> <li>• Estudiantes de estas áreas</li> </ul>
<p>Adultos en riesgo de infección por exposición sexual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Víctima de abuso sexual</li> <li>• Personas que buscan evaluación o tratamiento para una infección de transmisión sexual</li> <li>• Personas con contactos sexuales con parejas anónimas.</li> <li>• Personas que tienen relaciones sexuales con trabajadores sexuales.</li> <li>• HSH</li> </ul>
Personas con hemofilia y otros receptores regulares de productos sanguíneos
Enfermedades crónicas que requieran cuidados quirúrgicos o procedimientos invasivos reiterados
Personas privadas de libertad
Usuarios actuales o recientes de drogas inyectables
Migrantes de países endémicos de VHB que no hayan sido vacunados previamente (actualizar esquemas según esquema nacional)



Grupos
Viajeros a regiones endémicas de VHB (prevalencia de HBsAg $\geq 2$ %) que no hayan sido vacunados previamente (vacunación no incluida en financiamiento por PNI fuera de los grupos de riesgo previamente analizados) *
Adultos nacidos antes de 1986 que no hayan presentado la infección y que no hubieran recibido la vacunación (no financiado por PNIV fuera de los grupos de riesgo previamente analizados) *

\*PNI: Programa Nacional de Inmunizaciones

**Tabla 3.** Esquema de vacunación contra hepatitis B en adultos

Grupo	Vacuna/dosis	Comentario
Enfermedades crónicas, vacunación laboral, otros adultos susceptibles elegibles	Anti hepatitis B 20 $\mu$ g	3 dosis (0, 1 y 6 meses)
Personas que viven con VIH susceptibles	Anti hepatitis B 20 $\mu$ g	4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)
Diálisis crónica, pacientes con trasplante hepático o renal, inmunosupresión de alto grado 3	Anti hepatitis B 40 $\mu$ g*	4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)

\*Dosis de 40ug equivale a dos inyecciones estándar.

La dosis de la vacuna HepB varía según el fabricante de la vacuna, la edad del individuo y/o su estado de salud. La dosis en el adulto es de 20  $\mu$ g de HBsAg en 1 ml; en niños es de 10  $\mu$ g de HBsAg en 0.5 ml (mitad de dosis que en adultos). Se administra por inyección intramuscular. También puede administrarse por inyección subcutánea, en caso de coagulopatías.

### Eficacia y efectividad

La tasa de seroconversión posterior a la serie primaria de tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B se estima en 98 % en lactantes, 95 % en infantes entre 1 a 5 años y del 90 % en adolescentes. La presencia de anticuerpos séricos contra el antígeno de superficie con un valor  $\geq 10$  UI/l medidos dentro de 1-2 meses después de la serie primaria se considera un indicador de protección a largo plazo.

En el entorno de atención primaria se espera que las personas que hayan tenido una seroconversión documentada después de tres dosis de vacuna tengan inmunidad de por vida sin necesidad de refuerzos adicionales, incluso si el anticuerpo circulante no es posteriormente detectable.

## **Factores que afectan a la eficacia de la vacuna**

Enfermedades y condiciones como la obesidad, el tabaquismo, la enfermedad renal crónica y la inmunosupresión se han asociado con una reducción de la eficacia vacunal. Sin embargo, la edad es el principal factor de disminución de la respuesta humoral.

## **No respondedores**

Se define como no respondedor al individuo que, tras una serie primaria de 20 µg, no presenta anticuerpos séricos >10 UI/ml. La mayoría de estos individuos responderá a dosis adicionales de la vacuna.

## **Antigenemia transitoria**

La vacunación con vacuna recombinante contra Hep B puede generar una antigenemia transitoria que puede arrojar falsos positivos de HbsAg en test serológicos hasta 28 días después de haber recibido la vacuna. Esto no debe interpretarse como falla vacunal o adquisición de novo.

## **Administración conjunta con otras vacunas**

Las vacunas contra la hepatitis B se pueden administrar al mismo tiempo que todas las demás vacunas del Programa. Si se interrumpe un ciclo de vacunación, se puede reanudar sin repetir la dosis anterior.

## **Contraindicaciones y precauciones**

La única contraindicación específica para la vacuna contra Hep B es la anafilaxia después de una dosis previa, o individuos con antecedentes de reacciones alérgicas a la levadura o cualquiera de los componentes de la vacuna. La inmunización de sujetos previamente infectados es ineficaz pero no perjudicial.

## **Posibles reacciones y eventos adversos**

Efectos secundarios menores: sensibilidad y enrojecimiento local, náuseas, diarrea, malestar general y fiebre. Más comunes en adultos que en niños y, excepto por las reacciones locales, ocurren en tasas similares a las observadas al placebo. Entre las reacciones menores reportadas después de recibir la vacuna se incluyen fiebre entre 1-6 %, dolor en 3-29 % y eritema, dolor de cabeza o hinchazón en 3 % de los vacunados.

En población pediátrica no se recomienda de forma rutinaria realizar evaluación de seroconversión, salvo que exista un riesgo sustancial de exposición.

### Hijos de madres con Antígeno de superficie positivo (HBsAg-positivo)

Requieren una dosis de vacuna contra Hep B al nacer (en las primeras 12 horas) e inmunoglobulina anti hepatitis B (IgHB) aunque la madre haya recibido tratamiento antiviral durante el embarazo. En Uruguay se emplea media dosis de la correspondiente al adulto y se continúa el esquema con vacuna pentavalente, hasta completar el esquema.

Después de completar la serie de vacunas contra el VHB, todos los bebés nacidos de madres HBsAg positivas deben realizarse pruebas serológicas para verificar seroconversión y descartar infección. Deben realizarse dosificación de anticuerpo anti-HBs y HBsAg entre los 9 y 12 meses de edad, al menos un mes después de la dosis final de la serie de vacuna con componente contra VHB y al menos 9 meses después de la administración de HBIg por la persistencia de esta. No se recomienda realizar las pruebas de anti-HBc ya que la transferencia pasiva de anti-HBc materno puede persistir durante 24 meses.

### Niños que no pueden recibir componente pertussis de la vacuna Pentavalente

En el caso de niños que no pueden recibir el componente pertussis de la vacuna pentavalente por presentar reacciones adversas que contraindiquen su uso, deben continuar el esquema con vacunas separadas del resto de componentes. En Uruguay se emplea dosis fraccionada (1/2) de vacuna recombinante de adulto para la inmunización de menores de 5 años (Tabla 4).

**Tabla 4.** Esquema para niños que no pueden recibir componente pertussis de vacuna DPT-HepB-Hib\* u otras vacunas que tengan componente pertussis de células enteras

Edad	Vacuna	Comentarios
A partir de los 4 meses	Anti hepatitis B	Serie primaria
A partir de los 6 meses	Anti hepatitis B	Serie primaria
A partir de los 15 meses	Anti hepatitis B	Serie primaria

\* Dosis previas recibidas se considera válidas ya que la contraindicación es por componente pertussis celular.

### Recuperación de esquemas en niños

En el caso de no haber recibido el esquema habitual y administrar la vacuna antihepatitis B más allá de los 5 años; corresponde la vacuna monovalente y el esquema de dosis es 0, 1 mes y 6 meses (ver capítulo correspondiente).

## Esquemas acelerados de vacunación anti hepatitis B

Se puede realizar de manera excepcional en adultos si es necesaria la inmunización rápida antes de un viaje a una zona endémica de hepatitis B o si se piensa indicar un tratamiento inmunosupresor en personas consideradas como susceptibles. Los esquemas acelerados son tan inmunogénicos como el esquema convencional y se basan en administración de cuatro dosis, tres de la serie primaria y un refuerzo a los doce meses de la primera dosis:

- **Esquema acelerado 1:** Días 0, 7, 21 y 12 meses desde la primera dosis.
- **Esquema acelerado 2:** Día 0, 1 mes, 2 meses y 12 meses.

## Necesidad de nuevas dosis y esquemas complementarios

### Niños menores de 12 años

En población infantil no se encuentra recomendado la prueba de seroconversión de forma rutinaria luego de completar el esquema, salvo que existan situaciones de riesgo que requieran constatación de esta. En el caso de los hijos de madre con HBsAg positiva y que no hubieran desarrollado anti-HBs >10 UI/l se recomienda revacunar con tres dosis de vacuna recombinante y luego repetir las pruebas serológicas de uno a dos meses después de la última dosis de la vacuna. En caso de no constatarse inmunidad, es poco probable que la revacunación posterior proporcione un beneficio adicional y deben considerarse a estos niños como susceptibles.

### Adolescentes mayores de 12 años y adultos

La mayoría de los receptores de la vacuna desarrollarán un título alto de anticuerpos anti-HBs, generalmente superior a 100 UI/l, que tiende a disminuir con el tiempo. Las personas completamente vacunadas que en algún momento hayan tenido un anti-HBs  $\geq 10$  UI/l no necesitan dosis adicionales de refuerzo, incluso si los anticuerpos disminuyen posteriormente a niveles indetectables, lo que ocurre en la mayoría de las personas a los siete años después de la última dosis recibida. En caso de exposición al VHB, se plantea una respuesta inmunológica secundaria que evitaría la replicación del virus.

Se recomienda realizar serología (anti-HBs) a las cuatro a ocho semanas posvacunación a los adultos con alto riesgo de exposición o inmunodeprimidos: personal de salud, VIH, enfermedad renal crónica y hemodiálisis, otras causas de inmunosupresión.

Si una persona de alto riesgo no alcanza un título  $\geq 10$  UI/l cuatro semanas después de una dosis de vacuna anti hepatitis B, se debe considerar un no respondedor y seguir el protocolo para no respon-

dedores. Se recomienda realizar anti-HBs en forma anual a los pacientes en hemodiálisis que hayan presentado seroconversión y si los títulos son <10UI/l realizar refuerzo con una dosis de vacuna (Tabla 5).

**Tabla 5.** Protocolo de vacunación para VHB en no respondedores

Protocolo de no respondedores
1 - Completar dos dosis adicionales de la vacuna anti-HepB, administradas uno y seis meses después de la última dosis recibida del esquema inicial
2 - Repetir la serología con anticuerpo anti-HBs al menos cuatro semanas después de la última dosis de la vacuna anti-HepB.
3 - Si el anti-HBs es $\geq 10$ UI/l, se asume la inmunidad. No se requiere ninguna dosis adicional.
4 - En caso de no respuesta, se recomienda realizar un tercer ciclo en personas con alto riesgo de exposición, empleando una carga antigénica mayor a la dosis estándar (40 $\mu$ g, es decir, dos inyecciones de 20 $\mu$ g). En el caso de contar con vacuna combinada con VHA, se puede aplicar también doble dosis de esta vacuna. El esquema que se debe aplicar es de 0, 1 y 6 meses.
5 - Repetir la serología cuatro semanas después de la última dosis de la vacuna HepB.
6 - En el caso de no existir respuesta serológica posterior al tercer ciclo se debe considerar no respondedor persistente a la vacunación.

### No respondedores persistentes

Se define como aquella persona que ha recibido esquema primario y dos esquemas complementarios sin lograr anticuerpos anti-HBs >10 UI/ml. Los no respondedores persistentes a menudo tienen un sistema inmunológico comprometido, como los receptores de trasplantes de órganos y personas con infección por VIH o enfermedades crónicas, incluyendo cirrosis avanzada, insuficiencia renal o aquellos sometidos a hemodiálisis. Un pequeño porcentaje (entre 2-3 %) de la población inmunocompetente también puede no generar una respuesta de anticuerpos.

### Inmunización pasiva contra hepatitis B con inmunoglobulina específica (IgHB)

Se basa en el uso de Inmunoglobulina humana anti hepatitis B (IgHB) con el fin de prevenir la infección en función del riesgo en individuos no vacunados o no respondedores o con riesgo de adquirir la infección/reactivación (Tabla 6 y Tabla 7).

Existen dos tipos de IgHB según tipo de administración: intravenosa e intramuscular. Si bien comparten indicaciones, la vía de administración es específica según la presentación disponible. Los productos

disponibles de forma comercial varían en cuanto a la cantidad de UI por ml, siendo necesario considerar esto al momento de administrarla.

**Indicaciones:**

- Exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida). Incluye exposición laboral por cortopunzantes y abuso sexual.
- Recién nacido hijo de madre con HBsAg positivo con o sin terapia antiviral, o con estatus de HBsAg desconocido.
- Prevención de la reinfección en el contexto de trasplante hepático debido a infección por virus hepatitis B en pacientes con alto riesgo de reactivación.

**Tabla 6.** Profilaxis posexposición (exposición ocupacional y no ocupacional) frente a VHB

Estado de vacunación del expuesto	Indicación si la fuente presenta HBsAg positivo o desconocido	Indicación si la fuente presenta HBsAg negativo
No vacunado	IgHB + vacunación (3 dosis)*	No profilaxis. Iniciar o completar la vacunación
Vacunado y anti-HBs >10 mUI/ml	No profilaxis	No profilaxis
Vacunado y anti-HBs <10 mUI/ml	IgHB + revacunar con 3 dosis	No profilaxis
Vacunado con respuesta desconocida	Si es posible, realizar serología del expuesto: Anti-HBsAg <10 mUI/ml: IgHB + 1 dosis de vacuna Anti-HBsAg >10 mUI/ml: No profilaxis	No profilaxis
Vacunado no respondedor	2 dosis de IgHB separadas 1 mes	No profilaxis

\* Cuando se administra IgHB en conjunto con la vacuna, se debe administrar en distinto miembro. En caso de exposición ocupacional se debe derivar al trabajador al Banco de Seguros del Estado o a los prestadores de salud que brindan asistencia, idealmente dentro de las primeras seis horas para realizar profilaxis posexposición.

**Tabla 7.** Inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulina específica contra Hepatitis B (IgHB)

Situación	Grupo objetivo	Dosis recomendada	Comentarios
Profilaxis del trasplante hepático en contexto de infección por virus de la hepatitis B Validado por: Unidad interinstitucional de trasplante hepático			
Fase anhepática	Adultos	5 000 hasta 10 000 IU IV en el día del trasplante.	Mantener anticuerpos >100-150 UI/l (Si ADN-VHB negativo o bajo riesgo de reactivación) o >500 UI/l (Si ADN-VHB positivo o alto riesgo de reactivación).
Primera semana posterior TH	Adultos	1000–2000 IU/día IV o IM.	
Posterior primera Semana (Subcutáneo*)	Adultos	500 IU (1 ml) si <75 kg o 1000 IU (2 ml) si ≥75 kg, subcutáneamente.	Aplicable desde la primera semana posterior al TH.
Primer mes posterior al TH	Adultos	1000–2000 IU/semana IV, IM o según demanda.	Mantener títulos anti-HB >200 IU. Un esquema 2000 UI de IgHB IM cada 2 semanas en adultos. Ajuste según superficie corporal en niños.
Mantenimiento	Adultos	1000 IU/mes IV, IM o según demanda durante los 12 meses del postrasplante.	Mantener títulos anti-HB >100 IU.
Inmunoprofilaxis con IgHB			
Exposición accidental (indicación según tabla correspondiente)	General	≥500 UI (10 ml) IV o IM dentro de las primeras 24-72 horas. Primera dosis de vacuna el mismo día que la inmunoglobulina.	Inyectar en sitios diferentes (inmunoglobulina intramuscular y vacuna).
Recién nacidos de madres portadoras con HBsAg positivo o con serología desconocida	Recién nacidos	30-100 UI/kg IV o IM (0,6-2 ml)	Administrar junto con la vacuna en las primeras 12 horas de vida, testear serología para verificar seroconversión**.

\*Actualmente no disponible en Uruguay \*\*Los bebés con resultados negativos en la prueba de HBsAg y que tienen un nivel de anti-HBs ≥10 mUI/ml se consideran inmunes al VHB. Se recomienda realizar el testeo al menos un mes después de haber completado el esquema de vacunación con vacuna pentavalente o al menos nueve meses después de la dosis de IgHB.

En la tabla 8 se muestra los factores de riesgo para recurrencia de HBV en pacientes trasplantados.

**Tabla 8.** Riesgo de recurrencia en pacientes trasplantados con infección por VHB

Nivel de Riesgo	Factores de Riesgo para Recurrencia de HBV Pos-TH	Comentarios
Alto Riesgo	Carga viral detectable en el momento del TH, viremia >2000 IU/ml.	
	Historial de resistencia viral a múltiples fármacos	
	Baja adherencia al tratamiento antiviral	
	Coinfección con el virus de la hepatitis delta (HDV)	HDV no incrementa la recurrencia de HBV, pero sigue siendo un riesgo.
	Coinfección con VIH	
	Recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC)	CHC pre-TH no es un factor determinante.
Bajo Riesgo	HBV-DNA indetectable en el momento del LT	Los puntos de corte para considerar un riesgo bajo varían según distintos estudios.
	Niveles de ADN-VHB pre-TH <100 2,000 UI/ml con uso de antivirales	Estudios han mostrado ausencia de recurrencia con estos niveles.



# INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

| *Mónica Pujadas*

## Introducción

Desde hace varios años se ha establecido la relación entre el virus del papiloma humano y las lesiones persistentes que se asocian al desarrollo de diversos cánceres, fundamentalmente cáncer de cuello uterino, pero también de ano, vulva, pene, cáncer orofaríngeo, entre otros. A partir de ese conocimiento, se desarrollaron vacunas contra el VPH, que en el mundo se administran a millones de personas desde el año 2006, considerándose estas vacunas una de las principales herramientas en la estrategia que promueve la OMS para acelerar la eliminación del cáncer de cuello de útero como problema de salud pública, y para disminuir la incidencia de cáncer genital y orofaríngeo en general.

## Agente

El virus del papiloma humano es un virus pequeño, compuesto por dos cadenas de ADN dentro de una cápside. Su distribución es universal. Existen más de doscientos tipos de virus y al menos cuarenta tipos de VPH tienen como blanco la mucosa genital.

De ellos, al menos quince son clasificados como oncogénicos. Mundialmente, los tipos 16 y 18 juntos son responsables de más de 70 % de los casos de cáncer cervical. Otros tipos de VPH oncogénicos (en orden decreciente de prevalencia mundial) incluyen 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73 y 82. El 90 % de las verrugas genitales son causadas por los VPH 6 y 11. Otros tipos de bajo riesgo incluyen los VPH 42, 43, y 44.

## Mecanismo de transmisión

La infección genital con VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes. La adquisición de la infección es por el mero contacto piel-piel (no requiere penetración). Esto implica que el uso de preservativos, si bien disminuye el riesgo de contagio, no lo evita en forma completa.

## Epidemiología de la infección por VPH

La prevalencia global de infección se estima en alrededor de 12 %. La mayoría de las infecciones (70-90 %) será transitoria y asintomática y se resolverá en un lapso de uno a dos años. Alrededor del mundo, el pico de infección ocurre en los menores de 25 años. En algunas regiones de África, América Central y Sudamérica, un segundo pico discreto es observado. VPH 16 es el tipo oncogénico observado con

más frecuencia. La infección por VPH causa más de 4,5 % (640 000 casos) de todos los nuevos cánceres por año en todo el mundo.

Debe mencionarse que, aunque el VPH 6 y 11 son considerados de bajo riesgo, producen verrugas genitales, así como papilomatosis respiratoria recurrente y son una causa sobresaliente de morbilidad alrededor del mundo.

### **Epidemiología de la enfermedad asociada a VPH**

El cáncer de cuello de útero sigue siendo una patología de alta incidencia y elevada mortalidad en el mundo, en la región y en nuestro país. A nivel mundial, según datos publicados por la OMS, el número de casos nuevos de cáncer de cuello de útero por año es de 604 127, representando 13,3 casos por cada 100 000 mujeres, y la mortalidad por esta patología asciende a 341 831 casos en 2020. Constituye el cuarto cáncer en frecuencia en la mujer y el segundo más común en mujeres entre 15 y 44 años en el mundo. En América Latina y el Caribe se registraron unos 600 00 casos nuevos en 2020 de acuerdo con las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC).

En Uruguay, el cáncer de cuello de útero es el tercero más frecuente en la mujer (cuando se ordenan según sus tasas de incidencia estandarizadas por edad), luego de los cánceres de mama y colorrectal, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de cáncer de cuello de útero de 14,41 casos por cada 100 000 mujeres y una mortalidad de 5,26 por cada 100 000. En el último quinquenio registrado (2014-2018) se diagnosticaron en promedio 313 casos nuevos anuales de cáncer de cérvix invasor (excluyendo cáncer in situ), con la mayoría de los casos en edades de 35 a 39 años, siguiéndole de 40 a 44, 50 a 54 y finalmente el grupo de 45 a 49 años; y 130 mujeres mueren cada año por esta causa en nuestro país. Las tasas de incidencia por cáncer de cérvix de Uruguay se ubican en el tercer quintil en el contexto internacional, mientras que las de mortalidad se ubican en el segundo más bajo.

En la última década se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer anal y de cabeza y cuello relacionados con el VPH. Por lo menos doce tipos de VPH son capaces de inducir cáncer invasivo y dos de ellos (VPH 16 y VPH 18) se encuentran consistentemente asociados con, al menos, 70 % de los casos a nivel mundial. La vacunación universal podría prevenir desde el 70 % hasta el 90 % de la enfermedad relacionada con el virus.

### **Vacunas**

Las dos vacunas contra VPH que actualmente están disponible son preparadas con la utilización de tecnología de ADN recombinante a partir de la proteína estructural L1 purificada, que se auto ensambla para formar cascarones vacíos específicos para el tipo de VPH, llamados partículas parecidas al virus.

Contienen además un adyuvante que potencia la respuesta inmune. Por tanto, tienen capacidad inmunogénica pero no tienen capacidad para causar infección, son llamadas Partículas Similares a Virus (VLP por sus siglas en inglés). Son proteínas altamente purificadas de L1 de la cápside mayor, que se consiguen usando tecnología recombinante.

En Uruguay se han registrado a la fecha tres vacunas contra VPH. Gardasil® (4vVPH; Merck) fue aprobada en 2006 y confiere protección contra genotipos 6, 11, 16 y 18. Los tipos 6 y 11 se han asociado con el 90 % de las verrugas genitales, además de papilomatosis laríngea; y los genotipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70 % de los CCU. Está indicada en hombres y mujeres de 9 a 26 años.

La vacuna Cervarix® (2vVPH; GlaxoSmithKline) provee protección contra los tipos 16 y 18, está indicada en mujeres de 9 a 25 años y fue recientemente discontinuada. En 2024 se registró Gardasil 9® (9vVPH; Merck), que proporciona protección contra los tipos 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52 y 58 y está indicada en hombres y mujeres de 9 a 46 años. Los cinco tipos adicionales incluidos en Gardasil 9® están relacionados con cáncer cervical y anogenital.

La mayoría de las infecciones por VPH se adquieren tempranamente durante la adolescencia. El objetivo de la vacuna es prevenir la primoinfección por VPH, por lo que el momento óptimo para administrarla es previo al inicio de las relaciones sexuales. Se considera que es más inmunogénica cuando se administra entre los 9 y 15 años. Aun así, se evidencia beneficio hasta los 26 años, incluso en aquellas personas que ya han iniciado las relaciones sexuales e incluso han tenido lesiones por VPH. Hay evidencia creciente de que la vacuna en mujeres con tratamiento por lesiones previas reduce el riesgo de una nueva lesión, ya sea por otro tipo de VPH no causal de la lesión como por el mismo tipo (re-infección).

Las vacunas contra VPH están compuestas por partículas similares a los virus, formadas por elementos de la superficie del VPH y un adyuvante que potencia la respuesta inmune. Por tanto, tienen capacidad inmunogénica pero no tienen poder para causar infección, ni es una vacuna a virus vivos.

Se ha demostrado que países que cuentan con programas de vacunación sistemática con altas coberturas han logrado una disminución de la prevalencia de infecciones y lesiones asociadas a los tipos de VPH vacunales.

### **Eficacia, impacto y efectividad**

Las vacunas ofrecen una protección de más de 90 % contra los tipos incluidos en cada una de ellas y producen inmunidad de rebaño.

Numerosas investigaciones permiten afirmar que estas vacunas son eficaces para prevenir lesiones premalignas secundarias a los VPH vacunales, disminuyendo la prevalencia de infecciones por los VPH

incluidos en las vacunas e incidencia de lesiones precancerosas (CIN2+) y verrugas genitales. Asimismo, se ha comunicado eficacia para proteger también de infecciones de tipos no incluidos en las vacunas, para los que se evidenció protección cruzada (para los tipos 31, 45 y 52, por ejemplo). Recientemente se han publicado estudios que demuestran una reducción sustancial en el riesgo de desarrollar cáncer invasivo, además de las lesiones precursoras.

Desde 2007, más de 50 países han incluido las vacunas contra el VPH en sus programas nacionales de inmunización. Existen publicaciones de estos países en los que la vacuna del VPH se ha incluido en los calendarios vacunales que confirman su efectividad, mostrando franca disminución de infección de VPH, y disminución de lesiones premalignas (CIN2+).

Se han publicado metaanálisis que muestran que con coberturas de más de 50 %, la prevalencia de infección por los VPH 16 y 18 en adolescentes de 13 a 19 años ha descendido 68 % en el período posvacunal (RR:0,32; IC 95 % 0,19-0,56) en comparación con el período prevacunal. También se ha observado indicios de protección cruzada frente al VPH 31, 33 y 45 (RR: 0,72; IC 95 % 0,54-0,96). La incidencia de verrugas genitales ha descendido un 61 % (RR: 0,39; IC 95 % 0,22-0,71) en esta población, también se registró efecto de protección rebaño en mujeres de 20 a 39 años y en menores de 20 años.

Dado que las vacunas contra el VPH en el mundo se administran desde el año 2006, a la fecha hay amplia evidencia acumulada de cómo funcionan en la vida real, habiéndose mostrado altamente efectivas. A modo de referencia, un estudio llevado a cabo en Australia comparando prevalencias de genotipos de VPH entre grupos de mujeres vacunadas y no vacunadas con vacuna VPH tetravalente, mostró efectividad vacunal estimada en 86 % (IC 95 % 71-93) en vacunadas (3 dosis). Asimismo, observó protección cruzada con VPH 31, 33, 35. Además, a través de la constatación de reducción de la prevalencia en mujeres no vacunadas posintroducción, se sugiere inmunidad de rebaño.

También en Australia se demostró cerca de 90 % de disminución de nuevos casos de verrugas genitales en varones y mujeres menores a 21 años.

Así mismo, datos de un estudio llevado a cabo en Dinamarca que analiza la incidencia de atipia, CIN2/3 y CIN 3 mostró que, comparado mujeres no vacunadas versus vacunadas ( $\geq 1$  dosis), el riesgo de atipia o más se redujo hasta en 60 % y el de CIN 2/3 y CIN 3 se redujo hasta en 80 %.

## Seguridad

Las vacunas contra el VPH son de subunidades proteicas no infecciosas, con un perfil de seguridad similar al de otras vacunas de este tipo. La evidencia acumulada confirma que el riesgo-beneficio de la vacunación es muy favorable. La mayoría de los efectos adversos reportados son leves, incluyendo reacciones en el sitio de punción (dolor, edema, enrojecimiento), cefalea, náuseas y síncope en adoles-

centes, similares a los observados con otras vacunas. No se observó un aumento en las enfermedades autoinmunes.

En cuanto a los efectos adversos graves como anafilaxia, Guillain-Barré, convulsiones y tromboembolismo, aunque han sido muy raros, no se ha demostrado una asociación con la vacuna ni un incremento en comparación con el grupo de control. Las revisiones Cochrane no identificaron un aumento en el riesgo de eventos adversos serios, considerándolas seguras.

El Comité Asesor Global de Seguridad en Vacunas de la OMS reafirma la seguridad de las vacunas contra el VPH, destacando que no hay asociación con el Síndrome de Guillain-Barré, síndrome de dolor regional complejo, síndrome de taquicardia postural ortostática, insuficiencia ovárica prematura, falla ovárica primaria ni tromboembolismo venoso. El riesgo de anafilaxia es aproximadamente 1,7 casos por millón de dosis.

Se recomienda que el paciente permanezca sentado o acostado durante quince minutos tras la administración de la inyección para prevenir síncope, que son más comunes en adolescentes debido a la ansiedad frente a la inyección, no específicamente a la vacuna.

### **Esquema de vacunación contra VPH en Uruguay**

En Uruguay en el año 2007 y 2008 se registran en el MSP la vacuna tetravalente y bivalente respectivamente.

En el 2013 se inicia la vacunación de forma universal y gratuita para niñas nacidas en el año 2001, a los doce años edad en esquema de tres dosis (0, 1 y 6 meses).

En 2017 esta cohorte podía seguir siendo vacunada aún superada la edad indicada. En el mismo año se modificó el esquema a dos dosis en niñas hasta los 15 años de edad (0 y 6 meses) y posterior a dicha edad en esquema de tres dosis. Se incluye por primera vez en el Certificado de Esquema de Vacunación (CEV). A través de la ordenanza ministerial 214/18, en 2018 se recomienda vacunación en varones a partir de los 11 años en esquema de dos dosis. Se introduce al CEV en el 2019 de forma universal y gratuita en varones en esquema de dos dosis.

En Uruguay, el MSP indica vacuna contra VPH en las siguientes situaciones:

- Todos los adolescentes mujeres y varones de 11 a 26 años en esquema de dos dosis con un intervalo de seis meses. No requiere receta médica.
- inmunodeprimidos de 9 a 45 años en esquema de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. Requiere receta médica que indique inmunodepresión para la administración de tres dosis.
- En casos de víctimas de violencia sexual de 9 a 45 años en esquema de dos dosis.

- Mujeres con lesiones cervicales de alto grado (CIN2+) VPH relacionadas, que no hayan sido previamente vacunadas, hasta los 45 años de edad, en un esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses). Preferentemente, el esquema vacunal debería iniciarse antes del tratamiento escisional. Si esto no es posible, se recomienda iniciar la vacunación cuanto antes, dentro del primer año posterior al tratamiento ablativo.
- Personas con lesiones anales de alto grado relacionadas a VPH, no vacunadas previamente, hasta los 45 años: seguir el mismo esquema que en la recomendación de lesiones cervicales.
- HSH y mujeres transgénero, hasta los 45 años, en un esquema de 2 dosis (0 y 6 meses).
- Población en edad pediátrica con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente: se recomienda la vacunación a discreción del pediatra u otorrinolaringólogo tratante, de forma gratuita

En la tabla 1 se muestra el esquema de vacunación contra VPH

**Tabla 1.** Esquema de vacunación

Edad/situación	Vacuna	Comentario
Mujeres y varones 11 a 26 años	Vacuna VPH (4 o 9)*	2 dosis con intervalo 6 meses**
Mujeres y varones inmunodeprimidos a partir de los 9 hasta los 45 años	Vacuna VPH (4 o 9)*	3 dosis con intervalo 0, 2 y 6 meses**
Mujeres y varones víctimas de violencia sexual a partir de los 9 hasta los 45 años	Vacuna VPH (4 o 9)*	2 dosis con intervalo 6 meses**
Mujeres con lesiones cervicales de alto grado (CIN2+), no vacunadas previamente, hasta los 45 años	Vacuna VPH (4 o 9)*	3 dosis con intervalo 0, 2 y 6 meses **
Personas con lesiones anales de alto grado relacionadas a VPH, no vacunadas previamente, hasta los 45 años	Vacuna VPH (4 o 9)*	3 dosis con intervalo 0, 2 y 6 meses**
Hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero hasta los 45 años	Vacuna VPH (4 o 9)*	2 dosis con intervalo 6 meses**
Población en edad pediátrica con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente	Vacuna VPH	2 dosis con intervalo 6 meses**

*\*La vacuna actualmente financiada por el PNI es la vacuna VPH4 (Gardasil®). \*\*En aquellas personas que recibieron un esquema inicial con VPH cuadrivalente no hay evidencia que sustente el uso de vacuna nonavalente como refuerzo. En aquellas personas que, por fuera de las indicaciones vigentes, recibieron una dosis de vacuna VPH4, pueden completar el esquema con VPH9.*

# INFECCIONES POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

| *Steven Tapia Villacís, Gabriel Peluffo*

## Introducción

La infección por el virus respiratorio sincicial (VRS) es un problema de salud pública a nivel mundial, con impacto significativo en los sistemas sanitarios. Aunque la infección por este virus afecta a todos los grupos etarios, es la principal causa de infección respiratoria baja (IRB) en la población pediátrica, especialmente en menores de dos años. En este grupo en particular puede manifestarse gravemente como bronquiolitis y neumonía, a menudo requiriendo hospitalización y cuidados intensivos.

## Agente

El VRS es un miembro del género Orthopneumovirus de la familia Pneumoviridae. El ser humano y los chimpancés son los únicos huéspedes naturales. Existen dos grupos antigénicos principales de cepas, A y B, que a su vez comprenden múltiples genotipos. Estas diferencias antigénicas influyen en la transmisibilidad y virulencia del virus, que repercuten directamente en la severidad de la presentación clínica y en las tasas de ataque en contexto de brotes.

La transmisión viral ocurre mediante el contacto directo con secreciones respiratorias, fómites contaminados y la inhalación de viriones en gotas aerosolizadas. El virus puede permanecer viable durante horas en superficies inertes y hasta sesenta minutos en las manos. Su alta transmisibilidad implica un riesgo significativo para el personal de salud. La transmisión asociada a la atención sanitaria puede ser especialmente perjudicial, sobre todo cuando se expone a pacientes inmunodeprimidos. En estos casos, la infección por VRS puede presentarse de manera severa, habiéndose reportado casos fatales.

## Enfermedades asociadas a VRS

El VRS es una causa importante de infecciones respiratorias en niños y adultos mayores. La mortalidad es poco frecuente entre los niños que reciben cuidados de apoyo, sin embargo, un comportamiento epidémico puede saturar la carga asistencial con alto impacto en la calidad de atención. La tasa general de letalidad de los niños hospitalizados con VRS es inferior al 0,5 % siempre que exista un soporte adecuado. La mayoría de las muertes se producen en niños con comorbilidades que predisponen a una enfermedad más grave, mientras que la mortalidad es más frecuente entre adultos mayores hospitalizados por VRS.

## Factores de riesgo

Existen varios factores de riesgo sociales y epidemiológicos asociados con infecciones graves por VRS, incluyendo:

- **Extremos de la vida:** los lactantes y los adultos mayores están en mayor riesgo.
- **Temporada de nacimiento:** los niños nacidos en ciertas épocas del año pueden estar en mayor riesgo.
- **Sexo masculino:** los niños varones son más susceptibles.
- **Asistencia a guarderías:** incrementa la exposición a patógenos.
- **Hacinamiento:** aumenta la transmisión de infecciones.
- **Tener un hermano mayor en edad escolar:** puede ser una fuente de infección.

## Condiciones subyacentes

Las condiciones subyacentes que aumentan el riesgo de infecciones graves incluyen:

- prematuridad,
- enfermedad pulmonar crónica,
- enfermedad cardíaca congénita.

## Infecciones del Tracto Respiratorio Superior (IRA)

Las IRA por VRS presentan síntomas típicos como tos, congestión nasal, faringitis, fiebre baja, dificultades en la alimentación y secreciones nasales abundantes.

## Infecciones del Tracto Respiratorio Inferior (IRB)

En menores de 2 años, las IRB suelen presentarse como bronquiolitis, mientras que en niños mayores y adultos pueden manifestarse como una neumonía viral (difusa o lobar). Aproximadamente entre el 20 % y el 30 % de los lactantes infectados desarrollan bronquiolitis o neumonía.

## Complicaciones

Las complicaciones de las infecciones por VRS pueden ser severas e incluyen:

- **Insuficiencia respiratoria:** requiere cuidados intensivos y soporte respiratorio, incluyendo ventilación mecánica.
- **Complicaciones cardiopulmonares:** puede presentarse fallo cardiopulmonar, shock y arritmias.



- **Afecciones del sistema nervioso central:** incluyen apnea central, hipotermia, letargo y convulsiones, a menudo atribuidas a la hiponatremia y otros desequilibrios electrolíticos causados por la enfermedad severa y la deshidratación.

## Epidemiología

Para el año 2019, se estima que hubo 33 millones de casos de IRB por VRS a nivel mundial, incluyendo 3,6 millones de hospitalizaciones y más de 100 000 defunciones. De estas, 97 % ocurrieron en países de medianos y bajos ingresos. El 45 % de los fallecimientos por VRS correspondieron a menores de 6 meses de vida. Sin embargo, la tasa general de letalidad de los niños hospitalizados de manera oportuna con VRS es baja y la mayoría de las muertes se producen cuando cursan con comorbilidades predisponentes.

Durante la pandemia por COVID-19 se observó una reducción de la incidencia acumulada de infección por VRS en varias partes del mundo. Este fenómeno se relaciona directamente con las medidas de distanciamiento y uso de equipo de protección personal (por ejemplo, tapabocas) implementadas en ese momento, que se aplican para la prevención y control de virus respiratorios en general. Sin embargo, la OPS emitió una alerta en mayo de 2023 por la detección de un incremento en el hemisferio sur en comparación a los años prepandémicos.

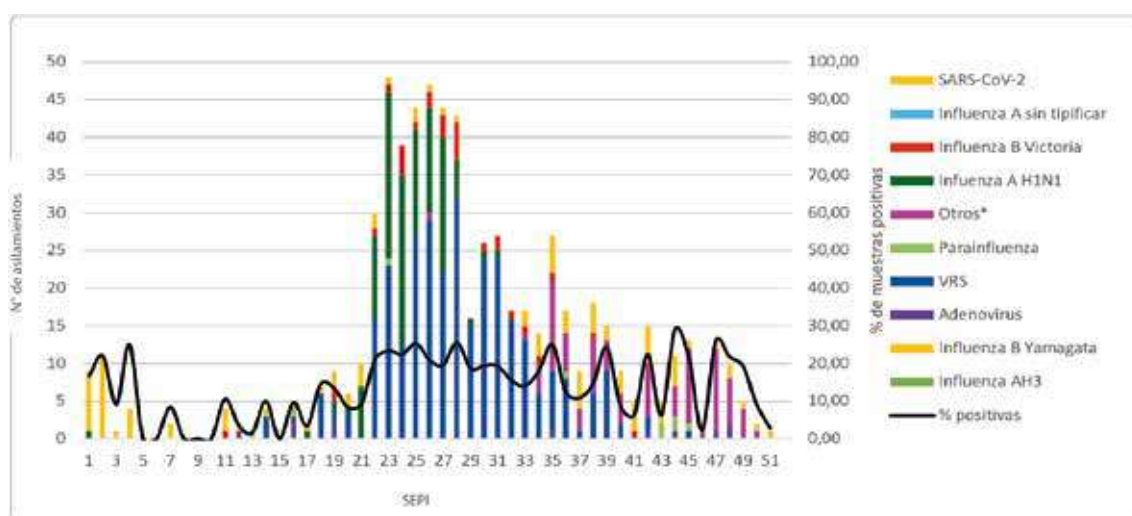
La circulación del VRS en la comunidad clásicamente sigue un patrón estacional en las regiones de clima templado, concentrándose durante el período de temperaturas más bajas, que coincide con la temporada invernal, comportamiento que habitualmente se observa en Uruguay.

En nuestro país, en el año 2023 se empezó a detectar la circulación de VRS a partir de la semana epidemiológica (SEPI) 14, con un pico de incidencia entre las SEPI 23 y 35, y un descenso gradual a partir de la SEPI 36 hasta las semanas 39-41, de forma similar a lo observado en países vecinos (Gráfica 1).

Para dicho año se evidenció un incremento en la mortalidad por infección respiratoria por VRS según información preliminar del departamento de vigilancia en salud (DEVISA), sector enfermedades transmisibles, división epidemiología (MSP).

Además de la indudable carga del virus VRS en términos de morbimortalidad, este también tiene un impacto sustancial a nivel económico. Esto se debe a los recursos materiales, humanos, edificios, entre otros, necesarios para la atención de los niños que requieren hospitalización por infecciones respiratorias relacionadas con el VRS durante la temporada de circulación activa del virus.

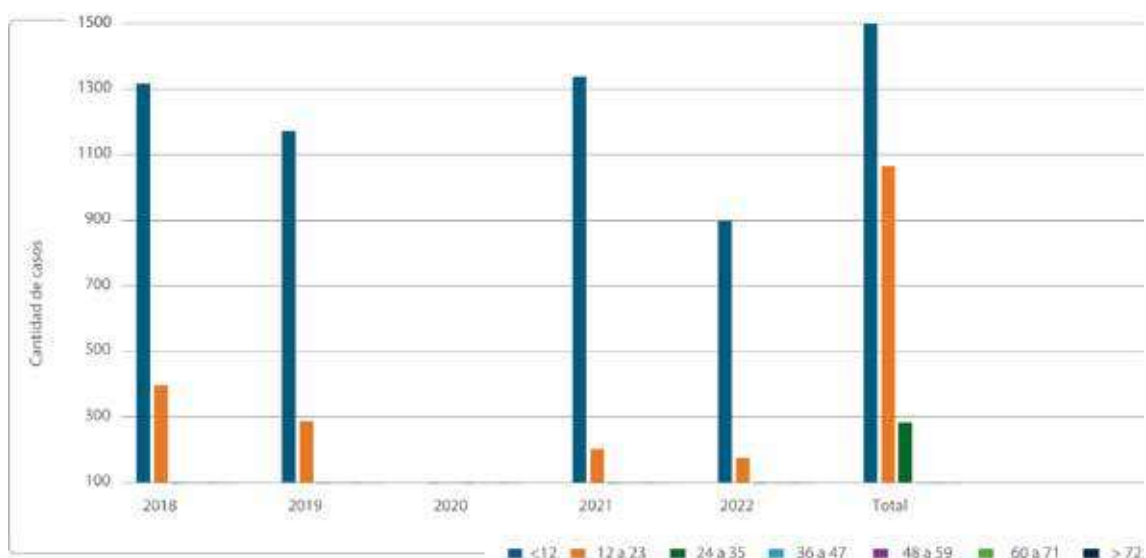
**Gráfica 1.** Virus identificados en infecciones respiratorias agudas graves en centros centinelas por semana epidemiológica. Uruguay 2023.



\*Otros incluye: Coronavirus, Bocavirus, Metapneumovirus, Rinovirus. Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud con datos del Departamento de Laboratorios de Salud Pública.

Con base a los datos de egresos hospitalarios disponibles, entre 2018 y 2022, los menores de 12 meses fueron consistentemente los más afectados por infecciones de VRS, con picos significativos en 2018, 2019 y 2021(Gráfico 2). En 2020, los casos disminuyeron drásticamente, probablemente debido a las medidas de distanciamiento social por la pandemia de COVID-19. Después, los casos aumentaron nuevamente en 2021, aunque con un descenso en 2022. Los grupos etarios mayores presentaron significativamente menos casos en comparación.

**Gráfica 2.** Egresos hospitalarios atribuibles a virus sincitial respiratorio. Años 2018 a 2022.



Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud con datos del Departamento de Laboratorios de Salud Pública.

## Estrategias de inmunización frente a VRS

Existen varias estrategias para prevenir la enfermedad asociada al VRS en lactantes, basadas en el uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes y vacunas de proteína de prefusión F. El anticuerpo monoclonal palivizumab (Synagis® AstraZeneca) se ha utilizado desde 1998. En 2023 se aprobó el uso de nirsevimab (Beyfortus®, Sanofi). Tanto palivizumab y nirsevimab son anticuerpos tipo IgG que neutralizan la proteína F del virus. También en 2023 se aprobó la vacuna de tecnología recombinante Abrysvo® (Pfizer).

En Uruguay, la Comisión Nacional Asesora de Vacunas recomendó la inclusión de estrategias combinadas para prevenir la enfermedad por VRS en lactantes. Estas estrategias consideran el uso de anticuerpos monoclonales y la vacunación en embarazadas. A nivel nacional, está disponible palivizumab a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) y Nirsevimab (registrado recientemente). Estas estrategias combinadas tienen como objetivo reducir la incidencia y severidad de las infecciones por VRS en la población infantil, mejorando la salud pública y la calidad de vida de los niños.

### Vacuna RSVpreF (Abrysvo®)

Se trata de una vacuna bivalente de subunidades proteicas recombinantes contra el VRS (A y B). Utiliza la glicoproteína de prefusión F como diana antigénica, que es crucial para la invasión celular y la posterior replicación del virus. La glicoproteína F se estabiliza en su conformación de prefusión y se produce a partir de cultivos celulares, mediante tecnología de ADN recombinante. Contiene los siguientes excipientes: trometamol, clorhidrato de trometamol, sacarosa, manitol, polisorbato 80 y cloruro de sodio. No contiene adyuvantes.

El objetivo de la vacuna RSV preF es inducir una respuesta inmune que proteja contra VRS en los lactantes a través de la vacunación en las personas gestantes, esto genera una inmunidad pasiva mediada por transferencia de anticuerpos maternos contra los antígenos del VRS.

### Indicación

La vacuna se encuentra indicada en la prevención de la enfermedad por VRS en lactantes a través de la inmunización materna administrada dentro de las 32 hasta las 36.6 semanas de gestación durante la temporada de circulación de VRS (esperable durante los meses comprendidos entre abril y setiembre). La vacunación en el embarazo no tiene como fin proteger a la gestante, sino al recién nacido.

El esquema se basa en una aplicación de dosis única de 0,5 ml por vía intramuscular en músculo deltoideos. Para lograr que la inmunidad pasiva hacia el recién nacido la vacunación debe realizarse al menos dos semanas antes del parto.

## Eficacia

La eficacia en la prevención de infecciones por VRS y la consiguiente disminución en la incidencia de infecciones respiratorias bajas ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. La vacuna VRSpreF ha mostrado una eficacia de 81,8 % en la prevención de enfermedad grave causada por el VRS en lactantes a los 90 días posteriores al nacimiento y de 69,4 % a los 180 días. Además, previene las infecciones respiratorias bajas (IRB) por VRS que requieren atención médica en 57,1 % y 51,3 % a los 90 y 180 días, respectivamente. Es crucial que la vacunación ocurra al menos dos semanas antes del nacimiento para asegurar la eficacia.

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados incluyendo 12 216 neonatos evidenció que la vacunación materna contra el VRS redujo significativamente la hospitalización de neonatos con enfermedad confirmada por VRS, mostrando un riesgo relativo de 0,5 (IC 95 % 0.31-0.82) que se traduce en una reducción de 50 % en el riesgo de hospitalización relacionada a VRS, comparada con el placebo. No se cuentan con datos a la fecha sobre reducción de la infección clínica.

## Seguridad

No hubo diferencias significativas en comparación con el placebo respecto a muerte neonatal, parto prematuro o trastornos hipertensivos del embarazo. En cuanto a la seguridad en recién nacidos, los estudios sobre eventos supuestamente atribuidos a la vacunación no han demostrado diferencias significativas en comparación con el placebo. En el metaanálisis realizado por Phijffer et al., se evaluó la seguridad de la vacuna contra el VRS, encontrando que la vacuna RSVpreF no tiene un impacto significativo en el riesgo de malformaciones congénitas (RR 0.96, IC 95 %: 0.88-1.04) ni en la restricción del crecimiento intrauterino (RR 1.32, IC 95 %: 0.75-2.33). Los resultados también sugieren un efecto mínimo o nulo en el riesgo de muerte fetal (RR 0.81, IC 95 %: 0.38-1.72). No obstante, hay una posible señal de aumento en el riesgo de nacimiento prematuro, aunque la evidencia es incierta (RR 1.16, IC 95 %: 0.99-1.36). En cuanto a la muerte materna, los datos no indican un efecto en la misma (RR 3.00, IC 95 %: 0.12-73.50). En general, la evidencia no ha identificado problemas de seguridad relacionados con la restricción del crecimiento intrauterino ni con malformaciones congénitas.

## Efectos adversos

En personas gestantes las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 10$  %) fueron dolor en el lugar de vacunación (40,6 %), cefaleas (31 %), mialgia (26,5 %) y náuseas (20 %). Aunque no fue estadísticamente significativo, en los ensayos clínicos se presentó una tendencia hacia un mayor número de nacimientos prematuros y trastornos hipertensivos del embarazo, incluida la preeclampsia, en personas que recibieron la vacuna en comparación con el placebo. Por tal motivo, las recomendaciones

de seguridad avalan el uso durante el período dentro de las 32 a 36.6 semanas. No se han reportado eventos adversos fatales ocasionados por la vacunación.

### **Precauciones y contraindicaciones**

En Uruguay no se recomienda la vacunación por debajo de las 32 semanas de gestación a fin de minimizar el riesgo de parto pretérmino, si bien su relación con la vacunación no es concluyente. Se debe administrar con precaución en gestantes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación. Se recomienda vigilar elementos sugestivos de trastornos hipertensivos del embarazo en gestantes vacunadas.

Diferir la vacunación en caso de presentar síntomas respiratorios, fiebre o enfermedad aguda.

Al igual que el resto de las vacunas, se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna.

La vacuna de RSVpreF no se encuentra indicada para población pediátrica.

### **Coadministración con otras vacunas**

No contraindica la vacunación de rutina con otras vacunas (TdaP, COVID-19, influenza), se recomienda administrar la vacuna durante el período de oportunidad de vacuna TdaP en gestantes.

# INFECCIÓN POR VIRUS VARICELA ZOSTER

| Federica Badia de Ferrari, María Catalina Pirez

## Introducción

La carga de enfermedad del virus varicela zoster (VZV) ha presentado modificaciones desde la incorporación de la vacunación sistemática. La varicela es infrecuente en todas las edades y la forma clínica no es típica en inmunizados, observándose en individuos de mayor edad y siendo de particular preocupación para pacientes susceptibles, como embarazadas e inmunodeprimidos. La reactivación, o herpes zoster (HZ), también ha mostrado cambios. En este capítulo se desarrollarán las características del VZV, el espectro clínico, los cambios epidemiológicos y las vacunas administradas en Uruguay.

## Agente

El VZV es un ADN virus de doble cadena que pertenece a los Alfa herpesvirus. Solo se conoce un serotipo que infecta exclusivamente a los humanos. Sobrevive en el ambiente desde pocas horas hasta dos días y es lábil al calor e inactivado por solventes lipídicos, detergentes y proteasas. Se transmite por vía aérea con una alta tasa de ataque, entre 61 % y 100 % en los contactos domiciliarios inmunosusceptibles. La diseminación se produce a través de la descamación celular de la piel cargada de vesículas, que libera viriones por vía aérea. Los individuos infectados sin lesiones no son contagiosos y no hay suficiente evidencia de diseminación por vía respiratoria. Los individuos vacunados que presentan varicela de brecha y aquellos con HZ pueden contagiar dependiendo del número de lesiones; la capacidad de diseminación se correlaciona con el mayor número de lesiones.

## Enfermedad

### Infección Primaria

#### Varicela típica en individuos no inmunizados

Los virus penetran a través del tracto respiratorio, produciendo una primera viremia a los cuatro a seis días. La incubación dura entre catorce y dieciséis días (rango 10-20 días). Los síntomas prodrómicos (fiebre, malestar, anorexia, cefalea y leve dolor abdominal) se presentan 24 a 48 horas antes del exantema. Las lesiones aparecen inicialmente en cuero cabelludo, cara y tronco, progresando de pápulas eritematosas a vesículas con contenido claro que luego se opacan y forman costras. Nuevas lesiones aparecen en forma de oleadas, con lesiones en piel y mucosas. En individuos sanos se observan un

promedio de 300 lesiones (rango de 12 a 1968) y habitualmente la enfermedad es leve y autolimitada. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana, principalmente por *S. pyogenes* y/o *S. aureus*. Las manifestaciones neurológicas como ataxia cerebelosa, encefalitis y meningitis son las segundas más frecuentes. Otras manifestaciones neurológicas son: convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, encefalomielitis diseminada y el stroke. El síndrome de Reye es infrecuente. Otras complicaciones inhabituales incluyen trombocitopenia, varicela hemorrágica, compromiso hepático, miocarditis, pericarditis y orquitis. La neumonía es poco frecuente en niños inmunocompetentes.

### **Varicela en la embarazada y el recién nacido**

La infección por VVZ afecta a la madre, el feto y el recién nacido. Las embarazadas susceptibles pueden presentar formas severas de varicela, con neumonía como complicación más frecuente. La afectación fetal depende del momento del embarazo. El Síndrome de Varicela Congénita (SVC) está asociado a la infección durante el primer y segundo trimestre y puede causar diversas anomalías como lesiones en la piel, hipoplasia, atrofia muscular, denervación, anomalías articulares, ausencia o deformaciones digitales, microcefalia, atrofia cortical, parálisis cerebral, retraso mental, epilepsia, coriorretinitis, microoftalmia, uretero-hidronefrosis y dilatación esofágica. Puede ocurrir aborto, óbito y prematuridad. La infección en el tercer trimestre puede ocasionar cicatrices, afectación del crecimiento de las extremidades, alteraciones oculares unilaterales o desarrollo de HZ en los primeros años de vida. La varicela neonatal, especialmente en nacidos dos días antes y cuatro días después de la aparición de lesiones en la madre, puede ser diseminada y grave.

### **Varicela en adultos**

Adolescentes y adultos susceptibles presentan varicela más severa que los niños, con un riesgo de complicaciones 25 veces mayor, especialmente neumonía. La meningitis y encefalitis también son más frecuentes en adultos.

### **Inmunocomprometidos**

Pacientes con síndromes linfoproliferativos, tumores sólidos, receptores de trasplantes y personas con inmunodeficiencias primarias tienen un riesgo elevado de varicela visceral, siendo la neumonía la complicación más grave.

### **Varicela en pacientes vacunados (varicela de brecha)**

Es la infección por virus nativo en individuos vacunados, presentándose con menos lesiones, menos días de duración y menor presencia de síntomas sistémicos. Las complicaciones son raras, pero los inmunodeprimidos están en riesgo.

### **Tratamiento de la infección primaria**

El uso de antivirales se recomienda para adultos. También para formas graves, diseminadas o complicadas de cualquier edad y para población de riesgo.

### **Reactivación herpes zoster**

Raramente presente en niños, se asocia a la pérdida de inmunidad, inmunosenescencia o inmunocompromiso. Se presenta como un rash vesiculoso unilateral restringido a un dermatoma, acompañado de dolor radicular que generalmente se resuelve en tres a siete días. La complicación más severa es la «neuralgia posherpética». Puede producir parálisis facial o compromiso ocular si involucra nervios craneales, y disfunción vesical e íleo si afecta los nervios lumbosacros. Es poco frecuente en individuos vacunados, tanto sanos como inmunocomprometidos.

### **Tratamiento**

Se recomienda el inicio temprano de antivirales en las primeras 72 horas de aparición del rash.

### **Epidemiología**

Es una enfermedad de distribución mundial y de carácter estacional con mayor incidencia al final del invierno y principios de la primavera.

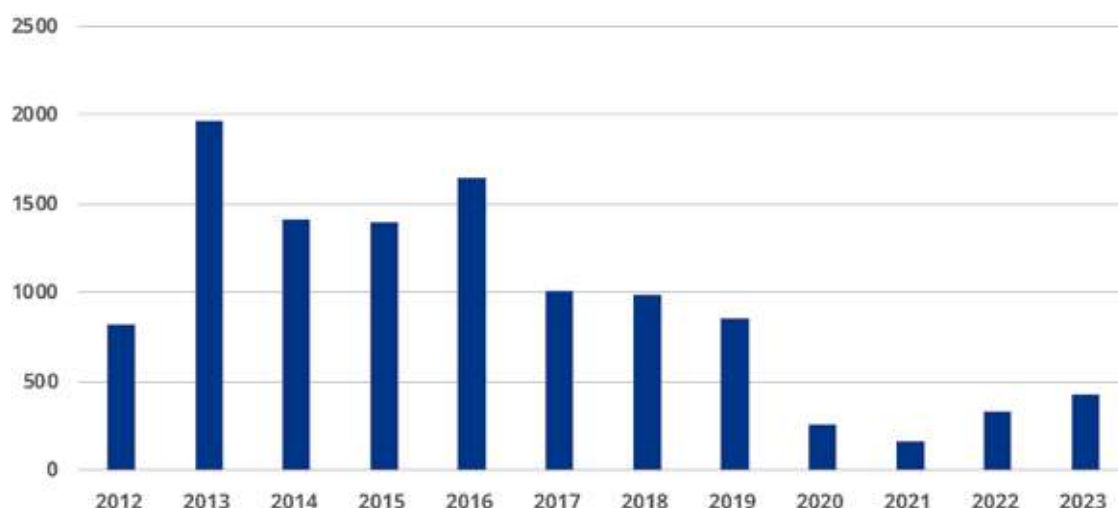
La carga global de la infección por varicela no se conoce con certeza, y los datos disponibles provienen principalmente de estudios en países de altos ingresos. Estados Unidos antes de la vacunación reportaba una tasa de hospitalizaciones de 4-5/100 000 hab., una mortalidad de 0.6/millón hab. y alrededor de 44 casos anuales de SVC. Con la implementación de la vacunación se observó una disminución significativa en consultas, hospitalizaciones y mortalidad. En Europa, la vacunación redujo significativamente los casos y hospitalizaciones por varicela. En América Latina, Brasil reportó una disminución en la incidencia y hospitalizaciones con una dosis de la vacuna.



En Uruguay, la varicela es de notificación obligatoria desde 1963. Fue el primer país de Latinoamérica en incluir la vacunación en su PNI en 1999, con una dosis a los doce meses de vacuna derivada de la cepa OKA. Previo a la incorporación de la vacunación se reportaban en promedio 4500 casos/año, con 3-4 % de fallecidos entre 1 y 4 años. En términos de tasa anual promedio se contabilizaban 143 casos/100 000 habitantes (IC 95 % 139-147) en los diez años previos a la introducción de la vacunación sistemática. Se observó un descenso significativo del 73 % de casos en los años posteriores, con un promedio de 42/100 000 casos anuales. Luego del 2009 se cambió a una vacuna MAV/06. Se observaron aumento de casos en forma de brotes en 2012-2013, por lo que se incluyó una segunda dosis en 2014 a los 5 años, sin cambios significativos. En 2019 se retornó a una vacuna con cepa OKA.

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, las medidas de mitigación redujeron significativamente los casos y brotes de varicela. En 2023 se reportaron 425 casos (Gráfica 1).

**Gráfica 1.** Evolución histórica de los casos de varicela por año. Casos de varicela por año. Uruguay, 2012-2023.



*Fuente: Departamento de Vigilancia en Salud con datos del sistema informático SG DEVISA. Los datos se encuentran sujetos a modificaciones producto de la mejora de calidad del registro.*

## Vacunas

Las vacunas licenciadas para la prevención de la infección primaria por VVZ son vacunas a virus vivos atenuados. La vacuna original fue desarrollada en la década de los setenta por Michiaki Takahashi. En Uruguay se han utilizado vacunas derivadas de la cepa OKA, MAV/06 y recientemente OKA/SK. Se administran por vía subcutánea, aunque la vía intramuscular también es efectiva y segura. Las vacunas

se almacenan en refrigerador entre 2 °C a 8 °C, o congeladas a -15 °C, según las recomendaciones del fabricante.

## **Indicaciones**

En Uruguay se recomienda la vacunación rutinaria con vacuna monovalente a los 12 meses y a los 5 años. En población de 13 años o más que no presenten inmunodeficiencias se puede utilizar vacuna monovalente en esquema de dos dosis con un intervalo de cuatro a ocho semanas (Tabla 1 y Tabla 2).

Son población prioritaria los trabajadores de la salud, quienes viven o trabajan en instituciones cerradas, mujeres sin evidencia de enfermedad ni inmunización en edad reproductiva que no cursan embarazo y convivientes de inmunodeprimidos.

## **Indicaciones de profilaxis posexposición**

La vacunación posexposición se recomienda para niños sin evidencia de inmunidad, y se puede ofrecer a los adultos no inmunizados lo antes posible, en los cinco días posteriores a la exposición.

La profilaxis posexposición con inmunoglobulina antivaricela (IGAV) está indicada a los siguientes contactos susceptibles: inmunodeprimidos, recién nacidos según riesgo y embarazadas. Se administrará inmunoglobulina antivaricela (IGAV) lo antes posible, en los diez días posteriores al contacto. La dosis es de 125 U/10 kg por vía intramuscular con dosis máxima: 625 U. Se puede dividir en dos sitios de punción.

Se indicará inmunoglobulina antivaricela a los recién nacidos de madres que hayan iniciado síntomas desde 5 días antes hasta 48 horas luego del parto, recién nacidos de pretérmino >28 semanas de gestación hospitalizados cuyas madres no presenten evidencia de inmunidad y recién nacidos de <28 semanas o menos de 1000 g hospitalizados independientemente de la historia materna.

El uso de aciclovir se recomienda entre el séptimo y décimo día de exposición, embarazadas en el segundo y tercer trimestre y en inmunodeprimidos que no pudieron recibir vacuna o IGAV.

**Eficacia y efectividad:** Los estudios caso control con una dosis de vacunas monovalentes OKA en niños sanos versus placebo demostraron una protección a largo plazo para todos los casos de varicela entre 88 % y 95 %. La vigilancia a largo plazo (10 años) en menores de 13 años con una y dos dosis de vacuna OKA monovalente demuestran una eficacia de 94,4 % y 98,3 %, respectivamente

Para una dosis de vacuna monovalente OKA, la protección frente a todas las formas de varicela se estima entre 81 % (IC 95 % 78.84 %) y 84 % (IC 95 % 44-100 %); para las formas moderadas a severas de 98 % (IC 95 % 97-99 %) y un 100 % para todas las formas graves.

## Contraindicaciones y precauciones

Las vacunas están contraindicadas en embarazadas, individuos con inmunodepresión primaria o secundaria y personas con hipersensibilidad a cualquier componente de las vacunas. Deben tomarse precauciones especiales para grupos particulares como personas que viven con VIH, pacientes que recibirán o han recibido tratamientos inmunosupresores y otras condiciones específicas.

## Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes en niños incluyen dolor, enrojecimiento y edema en el sitio de inyección, fiebre y rash leve. Los efectos adversos serios son raros pero pueden incluir encefalitis, meningitis y HZ diseminado en niños inmunocomprometidos. Estudios de vigilancia a largo plazo de más de 10 años no observan SVC en mujeres embarazadas vacunadas en forma accidental.

La transmisión secundaria del virus vacunal a partir del rash posvacunación, si bien es raro, es posible.

**Tabla 1.** Esquema de vacunación frente a varicela zóster en niños

Edad	Vacuna	Comentario
12 meses	1 dosis vacuna varicela	Se puede administrar con otras vacunas del esquema.
5 años	1 dosis vacuna varicela	Se puede administrar con otras vacunas del esquema.

**Tabla 2.** Vacunación en situaciones y condiciones médicas especiales

Situación	Vacuna	Comentario
Personal de salud	2 dosis, intervalo de 1 mes	Susceptibles 1
Mujeres en planificación de embarazo	2 dosis, intervalo de 1 mes	Susceptibles 1 a 3 meses previos
Privados de libertad	2 dosis, intervalo de 1 mes	Susceptibles 1
Profilaxis posexposición	2 dosis, intervalo de 3 meses (12 meses 13 años), 1 mes (>13 años)	Indicaciones específicas <sup>2</sup>
Personas viviendo con VIH (niños)	Según esquema para la edad	Según recuento de CD4: <1 año >26 %, 1-5 años >22 %, >5 años >14 %, sostenido mínimo 6 meses

Situación	Vacuna	Comentario
Personas viviendo con VIH (adultos)	2 dosis, intervalo de 3 meses	Recuento CD4 >200/mcL
Trasplante de precursores hematopoyéticos	2 dosis, intervalo de 1 mes	24 meses postrasplante, sin tratamiento supresor
Trasplante de órganos sólidos	2 dosis, intervalo de 1 mes	SOLO pretrasplante, 4 a 8 semanas previas, SIN tratamiento supresor
Tratamiento inmunosupresor (incluido Biológicos)	2 dosis, intervalo de 1 mes	SOLO previo al inicio, 4 semanas antes
Convivientes de pacientes inmunocomprometidos.	2 dosis, intervalo de 3 meses	Susceptibles <sup>1</sup> , PRECAUCIÓN de CONTACTO si RASH

<sup>1</sup>Susceptible: no ha presentado varicela previamente y no ha sido vacunado. Si hay dudas, se considerará susceptible. <sup>2</sup>Mayores de 1 año hospitalizados sin enfermedad grave, pacientes VIH+ adolescentes y/o adultos con CD4 >200/mm<sup>3</sup> y niños con CD4 >15 %, pacientes con síndrome nefrótico sin tratamiento inmunosupresor, antes de recibir trasplantes de órganos sólidos (al menos tres semanas antes del tratamiento inmunosupresor), pacientes en remisión de leucemia, linfomas y otras enfermedades malignas. Se recomienda consultar al médico tratante, personas con enfermedades crónicas cutáneas y pulmonares según criterio médico.

# INFLUENZA

| *Elisa Cabeza*

## Agente

Los agentes productores de influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae e incluyen los tipos A, B, C y D, basados en diferencias en sus antígenos mayores. Los virus de la gripe tienen una envoltura con espículas de hemaglutininas (H) y neuraminidasas (N). La hemaglutinina permite el ingreso del virión a las células, y la neuraminidasa es fundamental en la propagación de nuevos viriones. Los virus de la gripe A se subdividen en subtipos según la actividad de H y N. Actualmente, se han descrito más de dieciséis tipos de H (H1-H16) y más de nueve tipos de N (N1-N9), surgiendo así las diferentes combinaciones antigénicas como H1N1, H2N2, H3N2, etc. Los virus de influenza A también afectan a otros animales, como aves y mamíferos (cerdos y lobos de mar). Las aves acuáticas silvestres son el principal reservorio natural. Estos virus de la gripe animal no se transmiten fácilmente a los humanos ni entre seres humanos, pero si esto sucede y adquieren la capacidad de transmisión interhumana pueden provocar una pandemia.

Los virus de la gripe B tienen una estructura similar a los del tipo A, pero no presentan la misma variación antigénica en H y N, por lo que no se clasifican en subtipos. Sin embargo, se conocen dos linajes: «Victoria» y «Yamagata».

El virus de la influenza es capaz de cambios antigénicos, denominados variación antigénica. Estos cambios pueden ser menores (drift o derivas antigénicas) o mayores (shift o salto antigénico). Las alteraciones en la estructura antigénica del virus hacen que aparezcan nuevas variantes contra las que la población no tiene inmunidad previa. Este fenómeno de variación antigénica explica por qué la gripe sigue siendo una de las principales infecciones virales epidémicas a pesar de la vacunación.

## Enfermedad

La gripe o influenza es una enfermedad respiratoria aguda de importancia global, causada por los serotipos A, B y, en menor frecuencia, C del virus de la influenza. Puede cursar de forma asintomática o con manifestaciones clínicas leves como fiebre, mialgias, artralgias, escalofríos, cefalea, odinofagia, tos y malestar general. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos puede presentarse con un curso clínico grave, incluyendo neumonitis y mayor excreción viral. Los adultos mayores, las personas inmunocomprometidas, las embarazadas, los diabéticos y las personas con enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas presentan mayor riesgo de complicaciones, así como de hospitalización.

El período de incubación es de uno a cuatro días y las manifestaciones clínicas suelen durar entre cinco días y dos semanas.

## **Epidemiología**

Las epidemias de gripe ocurren durante el otoño e invierno en zonas templadas, durando de dos a tres meses. En los trópicos, los casos de gripe ocurren todo el año sin una clara estacionalidad. Las epidemias anuales son causadas por los serotipos A y B. Desde 1977, la circulación global ha sido de influenza A (H1N1) y (H3N2) e influenza B. Los cambios antigénicos periódicos explican la necesidad de reformulación anual de las vacunas. Los cambios antigénicos mayores o saltos antigénicos explican las pandemias. La última pandemia de influenza ocurrió en 2009 debido a un nuevo virus con una combinación genética de virus de influenza de porcinos, aves y humanos.

En Uruguay, la información epidemiológica es recabada por el área de vigilancia en salud DEVISA del Ministerio de Salud Pública (MSP) a través de la vigilancia centinela de virus respiratorios, reportándose según la semana epidemiológica. En 2023, el Departamento de Laboratorios de Salud Pública recibió 4099 muestras de casos de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), con un 16 % de muestras positivas para virus respiratorios. El virus respiratorio sincitial (VRS) fue detectado en más del 45 % de las muestras positivas, seguido por influenza AH1N1 (18 %) y SARS-CoV-2 (15 %).

En febrero de 2023 se detectaron casos de influenza aviar (H5N1) en cisnes de cuello negro en la Laguna Garzón, Rocha. En marzo de 2023 se confirmaron setenta casos de influenza aviar en gallinas y otras aves de traspatio en San Gregorio de Polanco, Tacuarembó. En septiembre de 2023 se detectaron casos en lobos marinos en Montevideo, Canelones, Maldonado y Rocha.

## **Vigilancia Epidemiológica**

En Uruguay la vigilancia de las enfermedades respiratorias se lleva a cabo mediante el monitoreo de consultas en unidades móviles prehospitalarias de la zona metropolitana, vigilancia e investigación de brotes y la notificación de casos de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) y Enfermedad Tipo influenza (ETI) de los centros centinelas.

## **Vacunas**

Desde el inicio de la vacunación global contra influenza, las vacunas han incluido cepas de los virus A/H3N2, A/H1N1 y B (linaje Yamagata o Victoria). Desde la temporada de gripe 2013-2014 se aprobó el uso de la vacuna cuadrivalente que incorpora ambos linajes del virus B. La mayoría de las vacunas son inactivadas trivalentes o cuadrivalentes, compuestas por virus fraccionados o antígenos de superficie. Estas vacunas inactivadas presentan la misma efectividad inmunogénica que las vacunas a virus ente-

ros y son menos reactogénicas. Pueden ser producidas en huevos embrionados, líneas celulares o ser recombinantes.

También existen vacunas a virus vivos atenuados con aplicación intranasal, no disponibles en Uruguay. Las vacunas pueden o no contener adyuvantes. Las vacunas con adyuvantes producen mayor inmunogenicidad y son más efectivas. Existe una vacuna de altas dosis de 60 mcg indicada para adultos mayores de 65 años.

La composición antigénica es determinada anualmente por la OMS, basándose en las cepas de virus de influenza que circularon recientemente en los hemisferios norte y sur. La OMS recomienda las cepas para la vacuna del año siguiente. Para la temporada 2024-2025 en el hemisferio sur, la OMS recomienda la combinación de tres cepas inactivadas del virus de influenza producidas en huevos embrionados: una cepa análoga a A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09, una cepa análoga a A/Thailand/8/2022 (H3N2) y una cepa análoga a B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria). Debido a que desde marzo de 2020 no ha circulado el linaje B/Yamagata, la OMS ha recomendado a los fabricantes excluir el linaje B/Yamagata de las vacunas en los próximos años para evitar su reemergencia.

### Indicación de vacunación

El objetivo principal de la vacunación contra influenza es disminuir la morbimortalidad en los grupos más vulnerables, priorizando a las personas con mayor riesgo de enfermedad grave y a trabajadores especialmente expuestos y esenciales. En Uruguay, cualquier persona mayor de seis meses de edad puede recibir la vacuna antigripal estacional.

#### **a) Se consideran de alto riesgo de influenza grave o complicaciones vinculadas:**

- Embarazadas y puérperas hasta los seis meses posparto. Se ha evidenciado un incremento del riesgo de hospitalización, así como de mortalidad asociada a las epidemias de gripe durante el embarazo, en especial durante el segundo y el tercer trimestre de la gestación, así como en el puerperio inmediato. Durante la pandemia de H1N1 en el año 2009, las embarazadas y las mujeres en el puerperio inmediato constituyeron una proporción extremadamente alta entre los hospitalizados, así como entre los ingresos a unidad de cuidados intensivos por gripe.
- Niños de 6 meses a 5 años. Por mayor riesgo de hospitalización y muerte, sobre todo los menores de 2 años. Los niños que cursan gripe presentan mayor riesgo a su vez de infecciones bacterianas secundarias como otitis media, sinusitis y neumonía, que aumentan la hospitalización y la mortalidad relacionada.
- Adultos mayores de 65 años. Mayor riesgo de complicaciones y descompensación de enfermedades crónicas.
- Niños, niñas, adolescentes y adultos con comorbilidades: respiratorias (asma, EPOC, enfermedad bronquiectásica, enfermedad pulmonar intersticial crónica de cualquier etiología, fibrosis quística),

cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, cardiomiopatías). Otras comorbilidades: diabetes, hepatopatías crónicas, alcoholismo, enfermedad renal crónica en cualquier estadio, personas en hemodiálisis, obesidad mórbida (IMC mayor a 36), enfermedades neurológicas.

- Inmunodeprimidos: enfermedades hematooncológicas en quimioterapia o que recibieron quimioterapia recientemente o enfermedad neoplásica activa, receptores de precursores hematopoyéticos. Receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS), pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos CD4 menor a 200/mm<sup>3</sup>.

**b) Se consideran de riesgo de transmisión a poblaciones de alto riesgo de influenza grave, así como de mayor riesgo de exposición al virus:**

- Trabajadores de la salud (incluye estudiantes y trabajadores de empresas de acompañantes).
- Residentes y trabajadores de establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM).
- Residentes y trabajadores de otros centros de larga estadía como INAU, centros de larga estadía de patología psiquiátrica, etc.
- Residentes, personas que pernoctan y trabajadores de refugios del Ministerio de Desarrollo Social (MIDES).
- Personal de servicios esenciales: docentes, policías, militares y bomberos.
- Personas privadas de libertad.
- Convivientes de personas consideradas de alto riesgo.
- Trabajadores de establecimientos avícolas. En estos trabajadores está especialmente indicada para prevenir la infección simultánea con virus estacionales

### **Esquema de vacunación**

En Uruguay la vacuna disponible otorgada por el MSP es la vacuna inactivada trivalente (VIT) producida en huevos embrionados de pollo. Cada dosis de 0.5 ml contiene 15 mcg de cada antígeno de hemaglutinina. Las vacunas deben conservarse entre 2 °C y 8 °C, evitando la congelación. La campaña de vacunación anual se realiza preferentemente en otoño, antes de la mayor circulación de influenza, y dura desde abril hasta julio o agosto.

En Uruguay también está registrada la vacuna cuadrivalente, con una dosis estándar de 15 mcg de cada antígeno de hemaglutinina en 0.5 ml.



## Dosis y esquema Indicado (Tabla 1 y Tabla 2)

**Tabla 1.** Esquema de vacunación. Vacuna influenza

Edad	Vacuna	Comentario
Niños 6 meses a 35 meses	1 dosis de 0.25 ml IM	Segunda dosis al mes si es la primera vez que se vacuna.
Niños 36 meses a 8 años	1 dosis de 0.5 ml IM	Segunda dosis al mes si es la primera vez que se vacuna.
Niños mayores de 9 años, adolescentes y adultos	1 dosis de 0.5 ml IM	

**Tabla 2.** Vacunación en situaciones y condiciones médicas especiales

Situación	Vacuna	Comentario
Embarazadas y puérperas hasta 6 meses posparto	Vacuna antiinfluenza inactivada	Dosis de 0.5 ml IM o SC profunda. En cualquier trimestre del embarazo.
Niños de 6 meses a 5 años		Dosis de 0.25 ml (6-35 meses) o 0.5 ml ( $\geq 36$ meses) IM o SC profunda.
Adultos mayores de 65 años		Dosis de 0.5 ml IM o SC profunda.
Personas con comorbilidades e inmunosuprimidos		Dosis de 0.5 ml IM o SC profunda. Niños hasta 8 años que reciben vacuna por primera vez: segunda dosis al mes.
Trabajadores de la salud y servicios esenciales		Dosis de 0.5 ml IM o SC profunda.
Trabajadores de avícolas y personas en refugios		Dosis de 0.5 ml IM o SC profunda.
Personas privadas de libertad		Dosis de 0.5 ml IM o SC profunda.

## **Eficacia y efectividad**

La eficacia de la vacunación depende de las cepas contenidas en la vacuna y su coincidencia con las cepas circulantes. La eficacia de la vacuna contra la influenza puede variar debido a las cepas circulantes dominantes y la compatibilidad antigénica. Los estudios en adultos sanos han demostrado una amplia gama de eficacias, desde 40 % hasta 80 %. En adultos mayores, la eficacia para prevenir influenza confirmada por laboratorio es de hasta 58 % y 41 % para prevenir enfermedad tipo influenza. La vacuna ha demostrado una efectividad del 60 % en la prevención de hospitalizaciones y 89 % en la prevención de influenza grave. Actualmente, se realiza de forma anual una evaluación del impacto de esta estrategia de prevención, el informe 2023 publicado por la REVELAC-i reporta que la vacuna contra la influenza estacional del hemisferio sur para el 2023 redujo el riesgo de hospitalizaciones asociadas a la influenza en un 52 %.

## **Seguridad y efectos adversos**

Las vacunas inactivadas son seguras, siendo la mayoría de las reacciones locales (dolor, induración y rubor) y durando entre dos a tres días. La vacunación contra la gripe es segura en cualquier trimestre del embarazo. Otros efectos adversos raros incluyen fiebre, mialgias e hipersensibilidad a algún componente de la vacuna. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se observa hasta siete veces más en el curso de la gripe que en vinculación con la vacunación. El riesgo atribuible a la vacuna es de uno a dos casos de SGB por millón de personas vacunadas.

## **Contraindicaciones y precauciones**

La vacuna está contraindicada en personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves y anafilaxia frente a la vacuna de influenza o sus componentes. Se debe tener precaución con quienes presentaron Síndrome de Guillain-Barré dentro de las seis semanas posvacunación.

La vacunación se puede administrar junto con otras vacunas.

# POLIOMIELITIS

| *Mónica Pujadas*

## Introducción

La poliomielitis es una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente mortal. Si bien los casos provocados por poliovirus salvajes han disminuido en más de un 99 % desde 1988, y pese a haberse declarado su eliminación en la región de las Américas en 1994, la estrategia global para la erradicación de la polio se ve amenazada tanto por la persistencia del virus salvaje en dos países como por los esporádicos brotes de enfermedad causada por poliovirus derivados de la vacuna oral. Se estima que mientras haya una sola persona infectada, las personas de todo el mundo corren riesgo de enfermar, pudiendo reaparecer la enfermedad a nivel global.

## Agente

El agente causal de la poliomielitis es el poliovirus, un enterovirus de ARN perteneciente a la familia Picornaviridae. Se reconocen tres serotipos: 1, 2 y 3. El virión contiene cuatro estructuras proteicas llamadas VP1, VP2, VP3 y VP4. El virus de la polio es estable a pH ácido durante una a tres horas y es inactivado por el calor a 55 °C en treinta minutos, y rápidamente por formalina, cloro y/o luz ultravioleta. Puede conservarse a bajas temperaturas, entre -20 °C y -70 °C.

Los tres serotipos, conocidos como tipo 1 (Brunhilde), tipo 2 (Lansing) y tipo 3 (León), pueden causar la forma paralítica de la enfermedad. Los poliovirus pueden ser huéspedes transitorios del tracto respiratorio humano y pueden detectarse en la faringe o en el tracto gastrointestinal.

## Presentación clínica

La respuesta individual a la infección por poliovirus es muy variable. Más del 72 % (hasta el 95 %) de todas las infecciones son asintomáticas. Sin embargo, las personas asintomáticas pueden transmitir el virus en la comunidad. Se reconocen varios tipos de enfermedades relacionadas con la poliomielitis. Además de la infección por el virus salvaje, puede haber:

- **VAPP:** poliomielitis paralítica asociada a la vacuna, también conocida como parálisis flácida asociada a la vacunación (PFAV). Se presenta en un caso por cada cuatro millones de dosis y dos a cuatro casos por millón de nacidos vivos.
- **VDPVs:** virus derivados de la vacuna de polio, que pueden ser:

- *cVDPVs: virus derivados de poliovirus vacunales «circulantes».*
- *iVDPVs: virus derivados de los poliovirus vacunales asociados a inmunodeficiencia, siendo el tipo 2 >97 %.*

Los principales factores que favorecen a la aparición y diseminación de estos virus son el mal saneamiento y las bajas coberturas vacunales.

Cuando una persona susceptible se infecta, puede presentar diversas formas de la enfermedad:

- **Infección inaparente:** asintomática en el 90-95 % de los casos.
- **Infección leve:** síntomas como fiebre, cefalea, diarrea y odinofagia, que son difíciles de distinguir de cualquier otra infección viral.
- **Poliomielitis no paralítica:** también conocida como meningitis aséptica, se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor abdominal y síntomas compatibles con meningitis. En el líquido cefalorraquídeo puede observarse pleocitosis y un ligero aumento de proteínas. La evolución a la forma paralítica ocurre en el 1 % de los casos.
- **Enfermedad paralítica:** es excepcional y ocurre entre el 0,1 y el 2 % de los casos, siendo más frecuente con el virus tipo 1. Se presenta una meningitis aséptica que puede afectar las células anteriores de la médula espinal, resultando en una parálisis de distribución asimétrica, con parálisis más frecuente en los miembros inferiores que en los superiores. Si afecta a las motoneuronas de las astas anteriores cervicales o torácicas superiores puede comprometer los músculos de la respiración. Si afecta a la región bulbar pueden comprometerse los núcleos de los pares craneales, centros respiratorios y vasomotores, siendo los pares craneales X y VII los más afectados. La mortalidad en estos casos es elevada. La atrofia muscular ocurre entre la cuarta y la octava semana de la enfermedad, y la máxima recuperación se da entre los seis y ocho meses desde el inicio de la enfermedad.

Aproximadamente 40 % de los adultos que sobrevivieron a la forma paralítica de la polio durante la infancia pueden desarrollar el síndrome pospoliomielitis 30 o 40 años después de la enfermedad inicial, caracterizado por dolor muscular en los miembros y exacerbación de la debilidad. Los casos de polio causados por los virus derivados de la vacuna oral atenuada presentan la misma clínica, severidad y letalidad que los causados por los virus salvajes.

## Epidemiología

A partir de mayo de 1988, cuando la OMS tomó la decisión de erradicar mundialmente la polio, se ha venido desarrollando una estrategia basada en la vacunación universal que ha permitido reducir significativamente los casos de parálisis, que en esa época afectaban a más de 350 000 niños en más de 125 países.

Actualmente, aunque la erradicación de la polio aún no se ha alcanzado a nivel mundial, la enfermedad ha sido eliminada en cinco de las seis regiones de la OMS: Américas (1994), Pacífico Occidental (2000), Europa (2002), Asia Sudoriental (2014) y, más recientemente, África (2020). Estas regiones incluyen 134 países y territorios donde viven millones de personas. En las Américas, el último caso de poliomieltis causado por el virus salvaje se registró el 23 de agosto de 1991 en Perú. En 1994, la región de las Américas recibió el certificado de eliminación, lo que significa que durante tres años no se habían producido casos de poliomieltis por virus salvajes, siguiendo los criterios establecidos de vigilancia epidemiológica de la parálisis flácida aguda.

Sin embargo, entre los años 2000 y 2001, ocurrió una epidemia de parálisis causada por poliovirus circulantes derivados de la vacuna OPV (cVDPV, por sus siglas en inglés, circulating vaccine-derived polioviruses) en la isla La Española, donde se encuentran Haití y República Dominicana. Posteriormente, se constataron brotes por cVDPV y la identificación de este tipo de virus en otras regiones del mundo (Madagascar, Filipinas, Egipto, Japón, entre otros). Más recientemente, Estados Unidos, Reino Unido e Israel reportaron casos de poliovirus derivado de la vacuna e identificación de poliovirus circulante en aguas residuales, respectivamente. Esto hace que sea especialmente necesario continuar avanzando en los pasos para la erradicación, incluyendo el aumento de las coberturas vacunales y la optimización de la vacunación con IPV.

### **Poliomieltis en Uruguay**

En Uruguay, las epidemias de poliomieltis causaban muertes y secuelas importantes en muchos de los sobrevivientes. La transmisión oral-fecal del virus era facilitada por condiciones sanitarias deficitarias. Paradójicamente, las malas condiciones higiénicas favorecían la inmunización temprana de los niños por repetidas exposiciones a los virus. Este fenómeno se repitió luego de la vacunación por desplazamiento de los susceptibles hacia nuevos grupos etarios.

A principios del siglo XX se describieron los primeros casos de poliomieltis en Uruguay, seguidos por una persistente endemia. En 1936 y 1937 surgió un brote de parálisis infantil, con 286 casos denunciados y una letalidad de 3,87 %. En 1955 ocurrió la mayor epidemia de la historia del país, con 497 casos y una incidencia de 18/100 000, lo que urgió la aplicación en 1957 de la vacuna Salk (inyectable, con virus inactivados). Al año siguiente (1958), luego de encendidas discusiones, se autorizó su reemplazo por la vacuna Cox con virus vivos atenuados en cápsulas para vía oral, seguida en 1962 por la vacuna Sabin, también con virus atenuados, administrada en tres dosis, cada cápsula con uno de los tres tipos del virus. Otro brote de poliomieltis ocurrió en Montevideo cuando ya se estaba vacunando. Al reconocer que la epidemia no era causada por el serotipo de la cápsula que se estaba administrando se decidió cambiarla por la cápsula con el serotipo epidémico, con lo que se logró controlar la enfermedad (Héctor C. Tosi, 1962). Durante las epidemias de poliomieltis eran frecuentes los casos en grupos familiares,

cuya transmisión era 40 % mayor que en la población general. El estudio de una familia con siete niños, de los cuales cuatro enfermaron confirmó en Montevideo ese fenómeno. Además, uno de los niños presentó una forma poco frecuente de la enfermedad, ya que cursó una meningoencefalitis por poliovirus.

En 1978 se registraron en Uruguay los tres últimos casos de poliomiélitis por virus salvaje. El último caso de PPAV confirmado sucedió en el año 1989. Uruguay no reportó de PDVD. En el año 2012 Uruguay cambió de vacuna antipolio oral (OPV) a la inactivada (IPV) en forma de esquema exclusivo con IPV.

### Notificación a Vigilancia Epidemiológica

La poliomiélitis es una enfermedad que integra la lista de notificación obligatoria. La vigilancia epidemiológica se realiza entre otras medidas, a través del análisis de los casos de parálisis flácida aguda (PFA) en menores de 15 años notificados. Cada caso identificado se estudia en el laboratorio para su confirmación viral. La notificación debe hacerse en forma individual e inmediata (en las primeras 24 horas) ante un caso sospechoso (Gráfico 1).

**Gráfica 1.** Definiciones de caso en el contexto de la vigilancia de poliomiélitis.

- **Caso sospechoso:** Toda persona menor de 15 años que presente parálisis flácida (fuerza muscular disminuida o ausente y tono muscular ausente o reducido) de inicio agudo, sin historia de traumatismo.
- **Caso confirmado:** Todo caso sospechoso con o sin parálisis residual y aislamiento de poliovirus de las heces del caso o de sus contactos.
- **Caso compatible:** Caso sospechoso que no es estudiado adecuadamente, se pierde durante su seguimiento o fallece, sin que se haya tomado una muestra de materia fecal dentro de los 15 días desde el inicio de la parálisis, o en el que no se pueda establecer un diagnóstico alternativo.
- **Caso asociado a la vacuna:** Caso de PFA que se pueda atribuir a virus vacunal, ya sea por haber recibido vacuna antipoliomielítica oral (VPO) entre 4 y 40 días antes del inicio de la parálisis o en aquellos no inmunizados que hayan estado en contacto con individuos recientemente vacunados. Se confirma con el aislamiento de poliovirus vacunal en heces.

### Vacunas contra la poliomiélitis

En la actualidad existen en el mundo cinco vacunas contra poliomiélitis disponibles. Dependiendo de la región y según lo determinado por el Programa de la OMS Global Polio Eradication es que se selecciona la vacuna a utilizar. Independientemente de la región y de la vacuna utilizada, los niveles de cobertura vacunal deben ser elevados, superiores o próximos a 95 %, especialmente si existe un alto riesgo de importación del virus de la polio salvaje. Estas vacunas son:

## Vacunas a virus vivos atenuadas

### OPV trivalente

Esta vacuna se ha denominado tradicionalmente vacuna Sabin. Es una vacuna de virus vivos atenuados que combina los tres tipos del virus de la polio causantes de la patología (1, 2 y 3). Estas cepas carecen de neurovirulencia pero siguen siendo inmunizantes. Ocasionalmente los serotipos 1, 2 y 3 de la vacuna atenuada pueden revertir al estado de neurovirulencia por mutaciones en la región de VP1 del virus.

- OPV monovalente con el serotipo 1
- OPV monovalente con el serotipo 3
- OPV bivalente con los serotipos 1 y 3

Las vacunas monovalentes OPV2 son utilizadas para el control de brotes por cVDPV. Las vacunas bivalentes 1 y 3 siguen siendo utilizadas por varios países en la complementación de los esquemas iniciados con la IPV. La vacuna mOPV2 tiene el riesgo de diseminar el virus atenuado OPV2 en la comunidad, mientras controla el brote. De este modo, está en fase final de estudio otra vacuna nueva (nOPV2), financiada por la Fundación Bill y Melinda Gates, que tiene un potencial mucho menor de mutación y que se espera ser usada para contener brotes causados por el VDPV2, aunque todavía el riesgo no es cero. Hay también otras vacunas atenuadas en estudio y en diversos esquemas, pero la vacuna que se dispone hasta la fecha es la mOPV2.

### Vacunas inactivadas

La recomendación de la OMS en el marco de la estrategia global para la erradicación de la poliomielitis es discontinuar el uso de la vacuna oral en los países que aún la usan y avanzar hacia esquemas completos de vacuna inactivada para impedir que los virus atenuados mutantes vuelvan a circular en la comunidad. En Uruguay, desde el año 2012 se utiliza la vacuna inactivada VPI en esquema completo, habiéndose interrumpido la administración de la vacuna oral en forma definitiva. La vacuna IPV (polio Salk) contiene los polio virus 1,2 y 3 inactivados. Puede contener trazas de neomicina, estreptomina y/o polimixina B. A partir de 2025 se incluirá en la vacuna Hexavalente (DwPT+HB+Hib+IPV) manteniendo el componente polio inactivado.

### Dosis y vía de administración de la vacuna IPV

En Uruguay se administra IPV a los 2, 4 y 6 meses. A partir de 2017 se postergó la cuarta dosis de IPV, que pasó a darse de los 15 meses a los 5 años. Se aplica por vía intramuscular, en deltoides o cuádriceps. Las dosis son de 0,5 ml. Puede coadministrarse con otras vacunas.

### Intervalo mínimo entre dosis

El intervalo entre la primera y la segunda dosis debería ser de dos meses. En lactantes y niños se puede utilizar de acuerdo con el esquema clásico de la DTP, es decir, a los 2, 4 y 6 meses, ya sea con dos o tres dosis según el esquema que se adopte, con una dosis de refuerzo en el segundo año y otra al ingreso escolar. Cabe recordar que tres dosis son fundamentales en la inmunización primaria y que la dosis al ingreso escolar entre los 5 y 6 años mantiene la inmunidad por más tiempo.

**Tabla 1.** Esquema de administración vacuna IPV Uruguay

Esquema de administración vacuna IPV Uruguay				
Edad	2 meses	4 meses	6 meses	5 años

### Vacunación en situaciones especiales

Viajeros a áreas donde hay transmisión activa de virus salvaje o derivado de la vacuna deben demostrar vacunación contra poliomielitis.

### Presentaciones disponibles

La vacuna IPV puede administrarse con otras vacunas. Actualmente, la IPV se encuentra disponible como vacuna trivalente contra la polio (poliovirus serotipo 1, 2 y 3), pero en diversos países está asociada con la DTP como vacuna tetravalente y asociada a la DTP con la vacuna contra el Hib como pentavalente. También existen fórmulas combinadas de IPV + DTPa + Hib + hepatitis B (hexavalentes), además de una vacuna IPV con Tdap para aplicación en adolescentes y adultos (TdapIPV).

### Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Los estudios realizados en los países desarrollados demostraron que un mes después de la tercera dosis de la IPV, las tasas de seroconversión para los virus de la polio tipo 1, 2 y 3 son altamente elevadas (99-100 %). Los estudios realizados en países en vías de desarrollo también mostraron una alta tasa de seroconversión, incluso en países con esquemas de vacunación con dos dosis de IPV. La duración de la inmunidad es de diez años como promedio y no habría necesidad de administrar nuevas dosis de refuerzo.



Para conocer su efectividad es necesario mencionar el ejemplo de países que nunca han utilizado la OPV, siendo la IPV la única vacuna administrada desde la introducción de la vacunación contra la polio en sus calendarios y que han logrado la eliminación de la polio. Es el caso de Suecia, que utilizó exclusivamente la vacuna IPV desde 1957 y la circulación del virus fue interrumpida en el año 1962; Holanda también ha utilizado exclusivamente IPV desde 1957 y no ha presentado ningún caso de polio en niños vacunados desde 1965. En Francia, donde la IPV fue reintroducida en 1983 y no comunica casos autóctonos de polio desde 1990 pese al alto número de inmigrantes desde países endémicos, como países de África.

## **Seguridad**

Con esta vacuna inyectable no hay riesgo de aparición de parálisis flácida asociada a la vacunación ni de enfermedad por virus derivado de vacuna de polio.

## **Contraindicaciones y precauciones**

- Hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.
- Embarazo: la vacunación no se recomienda a personas embarazadas. Sin embargo, a la fecha no se han reportado efectos teratogénicos ni efectos adversos en la embarazada o el feto por administración de IPV. Sin embargo, solamente se recomienda una dosis de refuerzo a aquellas mujeres que tengan riesgo de exposición a virus salvaje debido a viaje a zonas endémicas.

## **Efectos adversos**

Los efectos reportados atribuibles a la IPV en general son leves. Se describen como efectos adversos más frecuentemente comunicados dolor, induración, eritema y tumefacción de la zona de inyección, que habitualmente persiste uno o dos días. No se han reportado reacciones sistémicas significativas en personas vacunadas exclusivamente con IPV.

# RABIA

| Victoria Frantchez, Julio Medina, Steven Tapia Villacis

## Agente

La rabia es una encefalitis zoonótica viral causada por el virus de la rabia, perteneciente al orden Mononegavirales de la familia Rhabdoviridae y el género Lyssavirus. Luego de la exposición, el virus se replica en el tejido muscular en el sitio de inoculación para luego propagarse a través del sistema nervioso periférico hasta la médula espinal y el cerebro.

## Enfermedad

La transmisión de la rabia al humano se produce con mayor frecuencia por mordedura, rasguño o arañazo de un animal infectado, generalmente un perro en el caso de la rabia urbana, pero también cualquier mamífero de sangre caliente, incluidos los murciélagos. Además, la enfermedad puede transmitirse cuando la saliva de un animal infectado entra en contacto con membranas mucosas o con piel no indemne. En casos más raros se ha descrito la transmisión por aerosoles inhalados con una elevada carga viral, como puede ocurrir en cuevas con alta densidad de murciélagos infectados. También se ha reportado la transmisión vinculada al trasplante de órganos y tejidos y de manera perinatal.

El período de incubación de la rabia suele ser de 3 a 12 semanas, aunque en casos excepcionales puede extenderse hasta los 19 años. Esta variabilidad depende de varios factores, incluyendo la localización de la mordedura y la cantidad de virus inoculado.

La rabia se manifiesta como una encefalitis aguda que es casi invariablemente mortal una vez que se presentan signos clínicos. Después de la exposición, los primeros síntomas pueden ser inespecíficos, tales como fiebre, cefalea, mialgias y astenia. Estos síntomas iniciales son a menudo acompañados o seguidos por dolor neuropático o parestesias en el sitio de la mordedura. La enfermedad progresa rápidamente a una encefalitis, generalmente unos siete días después de la aparición de los síntomas iniciales. La muerte ocurre en un plazo de una a tres semanas desde el inicio de los síntomas clínicos.

## Epidemiología

La mayoría de los casos se localizan en Asia y África. La transmisión de rabia por perros es responsable de la mayoría de los casos de rabia humana en las zonas endémicas. En zonas no endémicas cobran importancia otros animales de vida silvestre como los murciélagos y especies de carnívoros silvestres.

En nuestro país, si bien no existen casos diagnosticados de rabia humana desde hace más de 50 años, el contacto con animales potencialmente transmisores de rabia sigue siendo un importante problema de salud pública. Desde 2007 existen casos de rabia paralítica en ganado en Rivera, Artigas y Tacuarembó, apareciendo primero el murciélago vampiro *Desmodus rotundus* como reservorio y transmisor para luego ser detectado el virus rábico en murciélagos insectívoros en otros departamentos, incluido Montevideo (también en zonas urbanas).

En julio de 2024 se dio la notificación de un caso de rabia animal en un gato doméstico en el departamento de Salto.

### **Notificación a Vigilancia Epidemiológica**

Una persona mordida o con riesgo de exposición al virus rábico es un evento de notificación obligatoria del Grupo A, es decir, dentro de las primeras 24 horas de la presentación del caso. La notificación debe hacerse al Departamento de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud Pública por cualquiera de las siguientes vías: telefónica 1934 int. 4010, online [vigilanciaepi@msp.gub.uy](mailto:vigilanciaepi@msp.gub.uy) o [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy)

### **Vacunas**

La primera vacuna antirrábica inyectable de virus vivos atenuados fue desarrollada por Louis Pasteur y Emile Roux en 1885. Esta vacuna inicial, hecha a partir de tejido nervioso de conejo infectado con el virus de la rabia (RABV), se utilizó por primera vez en un humano en 1885. Desde 1984, la OMS recomendó discontinuar estas vacunas de tejido nervioso debido a su menor inmunogenicidad y mayor riesgo de reacciones adversas, promoviendo en su lugar el uso de vacunas basadas en cultivos celulares y huevos embrionados (CCEEV).

Las CCEEV contienen virus de la rabia inactivados, cultivados en huevos embrionados (de pato o pollo) o en cultivos celulares (como células Vero o diploides humanas). Todas las CCEEV deben cumplir con las recomendaciones de la OMS, asegurando una potencia mínima de 2.5 unidades internacionales (UI) por dosis para inyección intramuscular. Estas vacunas se ofrecen en viales de dosis única sin conservantes y son adecuadas tanto para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) como para la profilaxis posexposición (PEP).

En Uruguay al momento se disponen de dos CCEEV que varían en su composición y dosis.

- Verorab®, elaborada a partir de la cepa WISTAR Rabia PM/W38 1503-3M y producida en células Vero. Luego de la reconstitución, se administra 0,5 ml por dosis.

- RABIVAX-S®, elaborada a partir de la cepa 3218 de Pitman-Moore cultivada en células Vero, inactivada con  $\beta$ -propiolactona. Luego de la reconstitución, se administra 1 ml por dosis.

Ambas vacunas son liofilizadas, debiendo reconstituirse con diluyente (agua estéril). Se administran por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en la región anterolateral del muslo en niños, nunca en el glúteo debido a su menor inmunogenicidad. También pueden administrarse por vía intradérmica o subcutánea.

## Seguridad

### Contraindicaciones y precauciones

Utilizando la vacuna en el contexto de profilaxis preexposición: la única contraindicación absoluta es haber presentado una reacción anafiláctica a una dosis previa (misma vacuna o similar) o a cualquier componente de esta. Debe administrarse con precaución en personas alérgicas a polimixina B, estreptomina o neomicina, dado que pueden contener trazas. Utilizando la vacuna en el contexto de posexposición: dado el desenlace invariablemente fatal no existe ninguna contraindicación.

### Embarazo y lactancia

Embarazo: estudios en animales con vacuna antirrábica inactivada no mostraron toxicidad reproductiva ni alteraciones en el desarrollo peri o posnatal. La vacunación debe realizarse durante el embarazo en caso de alto riesgo de contagio o posexposición.

### Reacciones adversas

Generalmente son leves y transitorios. A nivel local: prurito, dolor y eritema. A nivel sistémico: fiebre, malestar general, cefalea, mareos y urticaria.

### Esquema de vacunación

#### Profilaxis preexposición (PrEP)

#### Importancia de la PrEP

La profilaxis preexposición busca prevenir el desarrollo de rabia en situaciones en las que exista potencial exposición a virus rábico, que se analizan en la tabla 1. La PrEP no elimina la necesidad de profilaxis

posexposición (PEP) si esta ocurre, pero elimina la necesidad de administrar inmunoglobulina antirrábica (IGR) y disminuye la cantidad de dosis de vacuna necesarias para PEP.

El esquema primario se basa en dos dosis, administradas con un intervalo de siete días por vía intramuscular. La dosis es estándar para niños, adolescentes y adultos. No está financiada por el PNI por lo cual tiene costo para el usuario.

**Tabla 1.** Recomendaciones para la profilaxis preexposición a la rabia

Recomendaciones					
Categoría de riesgo	Tipo de exposición	Población	Sitio o región geográfica de exposición	Indicación de PREP	Control inmunidad a largo plazo
Riesgo elevado de exposiciones reconocidas y no reconocidas, incluidas exposiciones inusuales o de alto riesgo	Exposición en altas concentraciones, puede ser reconocida o no reconocida, puede ser inusual (p. ej., virus aerosolizados).	Personas que trabajan con virus vivo de la rabia (investigación, producción de vacunas, pruebas de rabia en laboratorios de diagnóstico).	Laboratorio	Vacuna antirrábica IM los días 0 y 7	Verifique los títulos cada 6 meses; refuerzo si el título <0,5 UI/ml. Si no se dispone de títulos y mantiene categoría de riesgo, administre una dosis de refuerzo al año de completar el esquema primario y refuerzo anual.
Riesgo elevado para exposiciones no reconocidas y reconocidas	La exposición suele reconocerse, pero podría no reconocerse; exposiciones inusuales improbables.	Personas que con frecuencia: 1) manipulan murciélagos, 2) tienen contacto con murciélagos, 3) ingresan a ambientes de alta densidad de murciélagos, 4) realizar necropsias de animales (p. ej., biólogos que ingresan con frecuencia a los refugios de murciélagos o que recolectan muestras sospechosas de rabia).	Todas las regiones geográficas donde está presente cualquier reservorio de rabia, tanto nacional como internacional.	Vacuna antirrábica IM los días 0 y 7	Controlar los títulos cada 2 años; refuerzo si el título <0,5 UI/ml. Si no se puede verificar y mantiene categoría de riesgo, administre una dosis de refuerzo a los 2 años del esquema primario.

Recomendaciones					
Categoría de riesgo	Tipo de exposición	Población	Sitio o región geográfica de exposición	Indicación de PrEP	Control inmunidad a largo plazo
Riesgo elevado para exposiciones reconocidas, riesgo sostenido	La exposición casi siempre se reconoce; riesgo para exposiciones reconocidas más alto que el de la población general y la duración excede los tres años después de la vacunación primaria.	Personas que interactúan con animales que podrían tener rabia. Las actividades ocupacionales o recreativas que típicamente involucran el contacto con animales incluyen: 1) veterinarios, técnicos, oficiales de control de animales (y estudiantes), 2) personas que manipulan especies de reservorio de vida silvestre (p. ej., biólogos de vida silvestre, rehabilitadores y tramperos), 3) espeleólogos, 4) Viajeros seleccionados. Solo si realizarán actividades ocupacionales o recreativas que aumentan el riesgo de exposición a animales potencialmente rabiosos (particularmente perros) y podrían tener dificultades para obtener acceso rápido a PEP segura.	Todas las regiones geográficas nacionales e internacionales donde está presente cualquier reservorio de rabia. Regiones geográficas internacionales con reservorios del virus de la rabia, particularmente donde el virus de la rabia es endémico en las poblaciones de perros.	Vacuna antirrábica IM los días 0 y 7	Control del título de anticuerpos entre 1 a 3 años después de la serie primaria de dos dosis. Administrar refuerzo si el título de anticuerpos es <0,5 UI/ml o si el riesgo se mantiene y no se cuenta con test serológico. La dosis de refuerzo debe administrarse no antes del día 21 de la segunda dosis y no más tarde del tercer año después de la serie primaria de dos dosis.
Riesgo elevado para exposiciones reconocidas, riesgo no sostenido	La exposición se reconoce, el riesgo de exposición es mayor que para la población general, pero se espera que sea limitado en el tiempo ( $\leq 3$ años a partir de la serie de vacunación primaria de dos dosis de PrEP).	Igual que para la categoría de riesgo anterior, pero la duración del riesgo es $\leq 3$ años (p. ej., voluntario a corto plazo que brinda atención práctica a los animales o viajero sin viajes de alto riesgo esperados >3 años después de la administración de la PrEP).	La misma que para la categoría de riesgo anterior.	Vacuna antirrábica IM los días 0 y 7	No se recomienda

Recomendaciones					
Categoría de riesgo	Tipo de exposición	Población	Sitio o región geográfica de exposición	Indicación de PREP	Control inmunidad a largo plazo
Bajo riesgo de exposición	Exposición poco común.	Población general.	No aplica.	No requerido	No requerido

IM: intramuscular. Traducido y adaptado de: United States, 2022 United States, 2022. Use of a Modified Preexposure Prophylaxis Vaccination Schedule to Prevent Human Rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.



## Indicación de la PrEP para viajeros en áreas endémicas

La PrEP está indicada solo si (Tabla 2):

- El acceso a atención médica y a la PEP es muy limitado.
- Hay actividades ocupacionales o recreativas que aumentan el riesgo de mordeduras, como correr o andar en bicicleta.
- Viajeros de larga estancia (más de un mes).
- Trabajadores de la salud en áreas endémicas que pueden tener contacto directo con pacientes con rabia.

**Tabla 2.** Recomendaciones médicas para viajeros en áreas endémicas

- Los casos de rabia son raros en viajeros, pero las mordeduras y rasguños causados por animales no lo son. Deben ser conscientes del riesgo y saber qué hacer si son mordidos o rasguñados.
- La PEP puede ser costosa y difícil de conseguir en algunas regiones.
- El riesgo es mayor donde circula la rabia en perros.
- Fuera de Asia y África, en las Américas, los murciélagos son los responsables de la mayoría de los casos de rabia humana, siendo un problema emergente en Australia y Europa occidental.
- En Norteamérica y Europa, la rabia se limita a animales salvajes como coyotes, zorrillos, mapaches y murciélagos.

## Recomendaciones generales

En la mayoría de los viajeros no es necesaria la PrEP, pero se deben cumplir las siguientes recomendaciones:

- no acercarse a los animales,
- no intentar recoger un animal inusualmente manso o que parezca estar enfermo,
- no atraer animales callejeros ofreciendo comida,
- evitar actividades que suelen atraer perros (por ejemplo, correr o andar en bicicleta).

## En caso de mordedura o rasguño

Si se produce una mordedura o rasguño por un animal, se debe buscar inmediatamente atención médica para PEP.

## Profilaxis posexposición (PEP)

La profilaxis posexposición (PEP) consiste en el tratamiento de la herida, la administración de vacunas contra la rabia y, si está indicado, la administración de inmunoglobulina antirrábica. Todas las heridas se deben lavar profusamente con agua, jabón y agente viricida. En el caso de las mordeduras es necesario, además de considerar la vacunación antirrábica, revisar que el esquema de vacunación antitetánica se encuentre vigente y la necesidad de eventual antibioticoterapia.

### Evaluación Inicial

#### a) Tipo de exposición:

- *Exposiciones por mordedura:* implica el contacto con el hocico del animal y, por tanto, con su saliva. Requiere la limpieza de la herida, la vacunación contra el tétanos, la necesidad de antibióticos y la PEP contra la rabia. Las mordeduras de murciélagos se sienten, pero rara vez se ven, ya que no suelen evidenciar solución de continuidad evidente de la piel.
- *Exposiciones no relacionadas con mordedura:* el contacto de saliva con membranas mucosas, heridas frescas en la piel sin costra y arañazos generalmente suponen un riesgo bajo de transmisión de la rabia por mamíferos terrestres. Sin embargo, se han reportado casos de transmisión, por lo que se debe considerar la PEP caso por caso. En el caso de contacto con tejido nervioso de mamíferos terrestres o murciélagos, el riesgo es mayor (Tabla 3).

**Tabla 3.** Categorías de riesgo de exposición a la rabia

Categoría	Mamíferos terrestres	Murciélagos
I	Sin contacto con saliva. Ej.: tocar, acariciar o alimentar animales.	Sin contacto con saliva o tejido del SNC. Ej.: tocar al animal con barrera protectora como calzado o guantes.
II	Contacto mínimo con saliva o tejido del SNC. Ej.: lamedura en piel no indemne, arañazo, mordedura que no rompe la piel. Herida en la que es imposible colocar IGR. Ej.: equimosis o pequeña abrasión superficial.	Contacto físico incierto. No se ha observado contacto, pero podría haber ocurrido. Ej.: manipular un murciélago vivo sin ropa protectora o guantes con la piel sana, sin estigmas de excoiraciones.

Categoría	Mamíferos terrestres	Murciélagos
III	Laceraciones profundas o graves que tienen contacto con saliva o tejido nervioso del animal. Ejemplo: Heridas por mordedura profunda con rotura de piel, pérdida de sustancia y exposición de tejido muscular.	Contacto directo con saliva o tejido del SNC o circunstancias de contacto no constatables. Ej.: todas las mordeduras o rasguños. Contaminación de mucosas con saliva o tejidos infectantes. Murciélago en la habitación de un niño u otra persona que no pueda brindar detalles del tipo de contacto.

*IGR: inmunoglobulina antirrábica. En casos donde no sea posible evaluar de forma precisa el riesgo (tipo de contacto, profundidad y ubicación de las lesiones, así como la especie involucrada), estas exposiciones se definirán como de categoría 3.*

### b) Localización y características de la exposición

Para el caso de mordeduras, aquellas producidas en extremidades brindan un margen de seguridad para esperar el período de observación y confinamiento del animal por diez días o los resultados de la prueba de rabia. En el caso de heridas que comprometan cabeza o cuello o heridas graves (aquellas que presentan gran pérdida de sustancia, compromiso muscular, vascular o nervioso) requieren valoración urgente y administrar PEP.

### c) Circunstancias del incidente

Se consideran especialmente relevantes para estratificar el riesgo de exposición. Incluyen la especie del animal, si la mordedura ocurrió en un entorno urbano o rural, si el animal anda suelto o es pasible de monitorización incluso cuando está al aire libre, en el caso de mascotas si esta tiene un historial previo de comportamiento agresivo y si la mordedura fue provocada o no provocada (ver tabla 3).

- **Perros y gatos domésticos:** cuando un perro o gato excreta virus de la rabia a través de la saliva está en la fase terminal de la enfermedad, por lo que es poco probable que se comporte normalmente. Por tanto, si hay posibilidades de observar al animal, permanece sano y se comporta normalmente en los diez días posteriores a la exposición, es muy improbable que haya tenido rabia en el momento de la exposición. En estas circunstancias, podría no iniciarse PEP de forma inmediata, aguardando a la evolución del animal implicado.
- **Murciélagos:** la exposición vinculada a estos animales es considerada de alto riesgo, siendo los principales portadores en los países donde la rabia canina no es endémica debido a que pueden portar rabia y otros Lyssavirus sin signos de enfermedad.
- **Otros animales silvestres:** las especies carnívoras como zorros, zorrillos o lobos conllevan mayor riesgo de transmitir el virus de la rabia que los animales herbívoros como ganado, caballos o

ciervos. Esto puede variar si los animales se encuentran en cautiverio, son monitorizados y/o han recibido vacunación.

- **Primates menores (monos):** se han descrito esporádicamente primates infectados con rabia en países donde la rabia es endémica, aunque el riesgo de transmisión es extremadamente bajo.

#### **d) Estatus vacunal del animal mordedor**

Un animal que está actualmente vacunado puede considerarse inmunizado si la vacunación primaria se administró al menos 28 días antes del incidente de mordedura, o si el animal ha recibido una vacuna primaria y una vacuna de refuerzo dentro del período de tiempo recomendado por el fabricante.

Normalmente, los perros y gatos son vacunados contra la rabia de cachorros, recibiendo refuerzo al año. Después de eso, los perros generalmente se vacunan contra la rabia cada tres años, y los gatos generalmente se vacunan anualmente o cada tres años, dependiendo de la vacuna utilizada.

#### **e) País o región donde ocurre la exposición**

Cuando el incidente es en el exterior del país, se deberá hacer una evaluación del país y el animal involucrado. Esta información puede corroborarse en enlaces oficiales. Todos los países se consideran de alto riesgo si la exposición fue por un murciélago. Donde la rabia es endémica, cualquier mordedura por perro, gato o animal silvestre se considerará de alto riesgo, excepto monos y roedores que serán de bajo riesgo. En los países con rabia animal silvestre se considerarán estas mordeduras como de alto riesgo.

**Tabla 4.** Consideraciones para el manejo de mordeduras de animales y encuentros con murciélagos en humanos

Animal	Situación	Ubicación de la mordedura (o   exposición no relacionada con mordedura)	Recomendaciones de profilaxis posexposición (PEP) para la rabia
Perros, gatos, hurones	Animal disponible para ser confinado y observado durante diez días o probado para rabia.	Extremidades	Postergar la administración de PEP hasta el resultado del período de observación de diez días o el resultado de la prueba de rabia.
		Cara o cabeza	Consultar con la guardia de epidemiología del MSP*.
	Animal en monitorización que fallece repentinamente o presenta sintomatología compatible.	En cualquier parte del cuerpo	Notificar inmediatamente y consultar con la guardia de epidemiología del MSP*.
	Animal no disponible.	En cualquier parte del cuerpo	Administrar el régimen de PEP según riesgo.
Caballos y otro ganado (ej. vaca, oveja, cabra, cerdo, llama). Animal salvaje en cautiverio.	Animal disponible para ser confinado y observado durante diez días o probado para rabia.	Extremidades	Postergar la administración de PEP hasta el resultado del período de observación de diez días o el resultado de la prueba de rabia.
		Cara o cabeza	Consultar con la guardia de epidemiología del MSP*.
	Animal en monitorización que fallece repentinamente o presenta sintomatología compatible.	En cualquier parte del cuerpo	Notificar inmediatamente y consultar con la guardia de epidemiología del MSP*.
	Animal no disponible.	En cualquier parte del cuerpo	Administrar el régimen de PEP según riesgo.
Murciélagos, zorrillos, mapaches, zorros y otros animales salvajes	Animal salvaje disponible para eutanasia y pruebas.	En cualquier parte del cuerpo	Consultar con la guardia de epidemiología del MSP*.
	Animal salvaje no disponible.	En cualquier parte del cuerpo	Administrar el régimen de PEP según riesgo.

\*La guardia de epidemiología del MSP atiende 24/7. Se debe contactar al teléfono 1934 - 4010

### a) Estado vacunal de la persona expuesta

Es necesario indagar en los antecedentes de inmunización para rabia preexposición, según el riesgo planteado en la tabla 1. El esquema se considera válido si recibió al menos esquema primario de 2 dosis de vacuna (administrado día 0 y día 7) y cuenta con valoración de títulos documentados de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia de  $> 0,5$  UI/ml o ha recibido dosis refuerzo según su riesgo de exposición. Se deben considerar además los antecedentes personales que modifiquen la pauta estándar de PEP (inmunosupresión, trastornos hemorrágicos severos)

### Esquema posexposición

El esquema posexposición debe adaptarse en función de la categoría de exposición y si cuenta o no con esquema completo (ver tabla 3). Todo el tratamiento posexposición está financiado por el MSP, debiéndose notificar el evento y siempre presentar orden médica.

- En inmunocompetentes se basa en un esquema de cuatro dosis de 1 ml administradas los días: 0, 3, 7 y la cuarta dosis entre los días 14 y 28 (el día cero corresponde al día en que se inicia el tratamiento). La posología es igual en niños y adultos.
- En pacientes severamente inmunosuprimidos se recomiendan cinco dosis de 1 ml (esquema 0, 3, 7, 14 y 30) y la administración de inmunoglobulina antirrábica para cualquier exposición categoría 2 o 3. También se recomienda la dosificación de anticuerpos a las cuatro semanas del inicio del esquema de PEP.
- En pacientes con trastornos hemorrágicos severos pueden administrarse por vía subcutánea.
- En casos de escasa disponibilidad, se puede optar por vacunación intradérmica.

**Tabla 5.** Indicación de profilaxis posexposición (PEP)

Escenario	Persona completamente inmunizada	Persona parcialmente inmunizada o no inmunizada
Exposición categoría I	No PEP	No PEP
Exposición categoría II y III por perro o gato doméstico observable por 15 días	Limpieza de la herida Vacuna: no IGR: no	Limpieza de la herida Vacuna: no IGR: no
Exposición categoría II animales silvestres y murciélagos o perro/gato no observable	Limpieza de la herida Vacuna: dos dosis 0, 3 días IGR: no	Limpieza de la herida Vacuna: cuatro dosis 0, 3, 7, 14-28 días. IGR: no

Escenario	Persona completamente inmunizada	Persona parcialmente inmunizada o no inmunizada
Exposición categoría III por perro o gato no observable o animales silvestres o murciélagos	Limpieza de la herida Vacuna: dos dosis 0, 3 días IGR: no	Limpieza de la herida Vacuna: cuatro dosis 0, 3, 7, 14-28 días. IGR: sí

*IGR: inmunoglobulina antirrábica humana*

### **Inmunoglobulina antirrábica humana (IGR)**

Se administra por vía intramuscular a una dosis 20 UI/kg. No se debe administrar más de la dosis recomendada ya que podría disminuir la respuesta vacunal y no más allá del séptimo día de aplicar la primera dosis por el riesgo de interferencia vacunal.

Si es posible, la dosis completa debe infiltrarse alrededor y en la profundidad de las heridas y el volumen restante debe administrarse vía intramuscular en un sitio anatómico distante de la administración de la vacuna. La IGR no debe administrarse en la misma jeringa que la vacuna. En caso de heridas múltiples, el volumen puede no ser suficiente para infiltrar todas las heridas, en esos casos la dosis recomendada puede diluirse a 1/2 o 1/3 en una solución de NaCl al 9 % para obtener un volumen suficiente para una infiltración satisfactoria de todas las heridas. Si se requiere un gran volumen de dosis (mayor a 2 ml en niños o mayor a 5 ml en adultos) se recomienda administrarlo en dosis divididas en sitios diferentes.

### **Consideraciones adicionales**

Si el animal mordedor pertenece a especies de animales domésticos como perros o gatos se debe realizar la observación del animal, cuando es posible, durante un plazo de 10 días a partir de la fecha de la lesión. Si al día 10 no ha habido cambios en el estado clínico del animal se procederá al alta de la persona mordida. En caso de no poder observar al animal o que se constaten cambios conductuales del animal y/o muerte de este se debe comunicar con Enfermedades Transmisibles del MSP y la Unidad de Inmunizaciones para revalorar la indicación de la PEP.

### **Vacunación posexposición antirrábica intradérmica**

La administración de la vacuna antirrábica intradérmica ha sido estudiada tanto para la preexposición como para la posexposición, demostrando ser segura y efectiva. Esta técnica permite aumentar la disponibilidad de vacunas al requerir una menor cantidad de dosis. Al reconstituirse, la vacuna genera una solución de 1 ml, y cada dosis intradérmica requiere solo 0,1 ml.

Se recomienda un esquema de PEP (profilaxis posexposición) intradérmica de una semana, con dos dosis de 0,1 ml de vacuna en diferentes sitios de inyección en los días 0, 3 y 7 (es decir, cada día se administran dos inyecciones intradérmicas en sitios distintos). Si la persona ya ha sido inmunizada contra la rabia, el esquema puede reducirse a una inyección intradérmica de 0,1 ml en un solo sitio en los días 0 y 3.

El frasco de vacuna, una vez abierto, puede mantenerse en refrigeración entre 2 y 8 °C por hasta 6 horas. Para que esta estrategia sea efectiva, es necesario vacunar al mayor número posible de personas expuestas durante ese período.



# SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAPERAS

| *Gustavo Giachetto*

## Sarampión

### Aspectos microbiológicos

El sarampión es producido por un virus ARN monocatenario con envoltura perteneciente a la familia Paramyxoviridae género Morbillivirus. Se han descrito 23 variantes genéticas agrupadas en 8 serotipos (A-H) con baja tasa de mutación.

### Enfermedad

El sarampión es una enfermedad aguda caracterizada por fiebre, rinitis, conjuntivitis, tos, enantema bucal patognomónico (manchas de Koplik), seguida de un exantema maculopapular que inicia a nivel retroauricular y cuello y progresa en forma céfalo caudal y centrífuga. Las complicaciones son otitis media, laringotraqueobronquitis, bronconeumonía (causa más frecuente de muerte), diarrea, encefalitis aguda (1/1000) y pan encefalitis esclerosante subaguda (4 11/100 000). En el embarazo puede provocar aborto, mortinato, parto prematuro, laringitis, neuropatía y encefalitis. El recién nacido de una mujer que cursa sarampión puede presentar en los primeros diez días de vida sarampión congénito que puede evolucionar a neuropatía severa o pan encefalitis esclerosante subaguda. Esta última complicación ocurre años después de la infección, especialmente en menores de 2 años y prácticamente ha desaparecido tras la vacunación universal. La mortalidad es mayor en menores de 5 años, embarazadas e inmunodeprimidos.

### Transmisión

Es una de las enfermedades más contagiosas. Se transmite desde 4 días antes hasta 6 días después de la aparición del exantema a través de las gotitas de secreciones respiratorias generadas al toser, estornudar o hablar, o con menor frecuencia por vía aerógena o contacto con manos, superficies u objetos contaminados. Las personas enfermas con formas típicas o atípicas de la enfermedad constituyen la única fuente de infección. No existen portadores sanos del virus. Todas las personas que no han tenido la enfermedad y no han sido vacunadas son susceptibles. La inmunidad después de la enfermedad es robusta y suele durar toda la vida.

## **Epidemiología**

Antes de la vacunación masiva contra el sarampión se producían epidemias cada dos o tres años que causaban unas 2,6 millones de muertes cada año, la mayoría en menores de 5 años. La incidencia se redujo marcadamente en países con tasas elevadas de vacunación, con una reducción de 84 % en la mortalidad entre 2000 y 2016. Sin embargo, continúa siendo endémico en muchas regiones de África, Mediterráneo oriental y Europa. Después de declarar la Región de las Américas libre de sarampión en 2016 se observó un aumento constante de casos importados desde otras regiones del mundo y entre países de la Región de las Américas. En 2019 se registraron 21,5 casos/millón de habitantes relacionados con brotes principalmente en Brasil y Venezuela. La pandemia de la COVID 19 se asoció con disminución en las actividades de vigilancia y en los servicios y tasas de inmunización. Entre 2020 y 2022 la circulación endémica del virus continuó en Brasil. Se notificaron nuevos brotes en Argentina, México, Canadá y Estados Unidos.

En Uruguay no se registraban casos de sarampión desde 1999. El Ministerio de Salud confirmó el diagnóstico del primer caso importado en 2019 y dos nuevos casos relacionados a un caso importado en 2020.

Por tanto, ningún país escapa al sarampión y las zonas en las que las tasas de inmunización son bajas facilitan la circulación del virus, lo que aumenta la probabilidad de brotes.

## **Rubéola**

### **Aspectos microbiológicos**

La rubéola es producida por un virus ARN de cadena positiva, encapsulado, de la familia Togaviridae, género Rubivirus.

### **Enfermedad**

Es una enfermedad aguda caracterizada por fiebre poco intensa, síntomas respiratorios leves no siempre presentes, adenopatías dolorosas retroauriculares, suboccipitales y cervicales, y exantema rosáceo micropapular de inicio cefálico y progresión caudal, más intenso en tronco, en ocasiones pruriginoso y de corta duración. La enfermedad en niños es usualmente leve. Los adultos pueden desarrollar artritis y complicaciones como neumonía, encefalitis (1/6000 casos) y trombocitopenia (1/3000 casos). Su importancia en salud pública radica en el riesgo de la infección adquirida durante el embarazo temprano, ya que se asocia con abortos y síndrome de rubéola congénita (SRC). El SRC se caracteriza por defectos múltiples, particularmente microcefalia, ceguera, sordera, cardiopatías congénitas y otras discapacidades incluyendo autismo, diabetes y disfunción tiroidea.

No se dispone de un tratamiento específico para la rubéola, pero la enfermedad es prevenible mediante la vacunación.

### **Transmisión**

Es una enfermedad muy contagiosa. Se transmite desde dos días antes del inicio de los síntomas hasta una semana después a través de las gotitas respiratorias generadas al toser, estornudar o por contacto con superficies contaminadas. El virus ha sido recuperado del cristalino de niños con cataratas congénitas en títulos altos durante varios años, y una pequeña proporción de lactantes con SRC lo eliminan en secreciones nasofaríngeas y orina durante un año o más. Las personas enfermas constituyen la única fuente de infección. No existen portadores sanos del virus. Todas las personas que no han tenido la enfermedad y no han sido vacunadas son susceptibles. La inmunidad después de la enfermedad generalmente es de por vida, aunque se ha demostrado en raras ocasiones reinfección.

### **Epidemiología**

Antes de la vacunación masiva contra la rubéola se producían epidemias principalmente en niños cada 6 o 9 años y nacían cada año más de 20 000 niños con SRC en América Latina y el Caribe. En la era posvacuna la incidencia disminuyó drásticamente, la mayoría de los brotes se observan en adultos jóvenes no vacunados. Se estima que cada año nacen en el mundo aproximadamente 110 000 niños con SRC, la mayoría en el Sudeste Asiático y África, vinculado con las bajas tasas de cobertura de vacunación.

El último caso endémico de rubéola en la región de las Américas se diagnosticó en 2009. En abril de 2015 el Comité Internacional de Expertos de la Organización Panamericana de la Salud para la Verificación de la Eliminación del sarampión y la rubéola confirmaron que la región de las Américas había alcanzado los objetivos de eliminación de la rubéola y síndrome de rubéola congénita.

Notificación a Vigilancia Epidemiológica: En Uruguay, de acuerdo con el Decreto 41/2012, la rubéola y el sarampión son eventos de notificación obligatoria inmediata (Grupo A). El reporte de la sospecha es de carácter obligatorio tanto para personal de salud como para directores de centros educativos, entre otros. Se debe realizar dentro de las 24 horas de sospechado el evento vía telefónica, e-mail o web.

### **Parotiditis**

#### **Agente etiológico**

La parotiditis, comúnmente llamada paperas, es producida por un virus ARN de la familia Paramyxoviridae, género Rubulavirus.

## **Enfermedad**

Es una enfermedad sistémica que afecta las glándulas salivales, gónadas, páncreas y el sistema nervioso. La afectación unilateral o bilateral de la glándula parótida es la manifestación característica, aunque hasta en un tercio de los pacientes puede ser subclínica. La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo está presente en más del 50 % de los casos, aunque los síntomas de meningitis viral en menos de 10 %. Afecta especialmente a los escolares y adolescentes y su evolución es benigna. Es excepcional en adultos mayores. Las complicaciones son más frecuentes en adultos jóvenes e incluyen orquitis, ooforitis, mastitis y meningitis. Se han descrito también glomerulonefritis, miocarditis, fibroelastosis endocárdica, tiroiditis, trombocitopenia, ataxia cerebelar, mielitis transversa, encefalitis, pancreatitis y sordera como complicaciones raras.

A diferencia del sarampión, la gravedad de la parotiditis no es mayor durante el embarazo, pero la infección durante el primer trimestre aumenta el riesgo de aborto. No se han descrito malformaciones congénitas en niños cuyas madres estuvieron expuestas a parotiditis en cualquier momento durante el embarazo.

## **Transmisión**

Se transmite por diseminación de gotitas respiratorias y por contacto directo con la saliva infectada. Las personas enfermas constituyen la única fuente de infección. No existen portadores sanos del virus. Todas las personas que no han tenido la enfermedad y no han sido vacunadas son susceptibles. La inmunidad después de la enfermedad generalmente es de por vida.

## **Epidemiología**

Es una infección endémica de distribución universal con brotes epidémicos cada dos a cinco años. En los países en los que se ha llevado a cabo una vacunación sistemática con elevada cobertura, la incidencia se ha reducido de manera significativa. Sin embargo, se han registrado brotes en varios países y no se logró la erradicación de la enfermedad. La razón principal es la disminución de la inmunidad a largo plazo. Notificación a Vigilancia Epidemiológica: En Uruguay, de acuerdo con el Decreto 41/2012, la parotiditis es un evento de notificación obligatoria semanal (Grupo B). El reporte de la sospecha es de carácter obligatorio tanto para personal de salud como para directores de centros educativos, entre otros. Se debe realizar dentro de los 7 días de sospechado el evento vía telefónica, e - mail o web.

## Vacunas

### Tipos y composición de las vacunas

Las vacunas contra sarampión, rubéola y paperas vienen en formulaciones combinadas en base a cepas vivas atenuadas. Se disponen de tres formulaciones liofilizadas:

- Anti-SR (sarampión, rubéola),
- Anti-SRP (sarampión, rubéola y paperas),
- Anti-SRPV (sarampión, rubéola, paperas y varicela).

En el desarrollo de estas vacunas los virus del sarampión y la parotiditis se cultivan en células de embrión de pollo, el virus de la rubeola en fibroblastos pulmonares diploides humanos y el virus de la varicela en células diploides humanas. En Uruguay se dispone únicamente de vacuna SRP o triple viral. No se disponen de otras vacunas con estos componentes en el mercado.

### Vía de administración y dosis

Todas las vacunas disponibles se pueden administrar por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral del muslo en niños pequeños y la región deltoidea en niños mayores, adolescentes y adultos. En pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación se recomienda la vía subcutánea. Se deben administrar 0,5 ml en cada dosis. Todas las vacunas con componente antisarampión se pueden administrar en forma simultánea con otras, en jeringas y sitios separados. En el caso de tener que recibir otra vacuna de virus vivo atenuado, estas pueden administrarse en conjunto y en caso de que no suceda, se deben esperar cuatro semanas para recibir una vacuna a virus atenuado.

### Eficacia y efectividad de las vacunas

Se ha demostrado que la administración de dos dosis de la vacuna triple viral es eficaz en el control y eliminación del sarampión y la rubéola. La evidencia serológica y epidemiológica indica que la protección contra estas enfermedades es duradera, en la mayoría de las personas probablemente de por vida. En el caso de las paperas, si bien la eficacia de dos dosis es elevada, esta disminuye con el tiempo, por lo que es posible que ocurran infecciones en adultos. Se estima que tras una dosis de la vacuna anti-SRP la efectividad para evitar sarampión es de 93 % (39 %-100 %), para rubéola del 97 % (94 %-100 %) y para parotiditis de 78 % (49 %-92 %). Tras dos dosis, la efectividad para evitar sarampión es de 97 % (67 %-100 %) y frente a parotiditis de 88 % (32 %-95 %). La segunda dosis confiere protección a quienes no responden tras la inmunización primaria, no es una dosis de refuerzo.

## Indicaciones

**Vacunación sistemática:** se ha comunicado que se desarrollan anticuerpos séricos contra el sarampión en aproximadamente 95 % de los vacunados a los 12 meses de edad y en 98 % de los vacunados a los 15 meses de edad. Por tanto, en no vacunados sin antecedentes de sarampión, de 12 a 15 meses es la edad de inicio de la vacunación sistemática con anti-SRP. Se recomienda la administración de una segunda dosis en forma sistemática antes del ingreso escolar a los 15 meses. El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de 28 días.

En la tabla 1 se resume el esquema de vacunación del Plan Nacional de Inmunizaciones (PNI).

**Tabla 1.** Esquema de vacunación sistemática. Plan Nacional de Inmunizaciones

Edad	Vacuna	Comentario
A partir de los 12 meses	SRP	La demora en la administración de la primera dosis ha contribuido al desarrollo de brotes en algunos países.
A partir de los 15 meses	SRP	En caso de omitir la segunda dosis, esta se podrá administrar en edad escolar primaria o secundaria, incluida la consulta del adolescente entre los 11 y 12 años.

*Nota: Cuando se interrumpe el esquema de vacunación debe completarse con la dosis faltante sin interesar el tiempo transcurrido desde la última dosis.*

La vacuna anti-SRP se administra en dos dosis, a los 12 y 15 meses. Se recomienda un intervalo mínimo entre las dosis de 90 días.

## Vacunación en adolescentes y adultos

En Uruguay, la vacuna SRP se introdujo al año de vida en 1982 con la creación del PNI, de carácter obligatorio, universal y gratuito. En 1992 se introdujo la administración de una segunda dosis al cumplir los 5 años. Desde entonces ha habido numerosas campañas masivas de vacunación con esta vacuna. En el año 2013 se inició una campaña de vacunación antisarampión dirigida a aquellas personas nacidas entre 1968 y 1987 que no tuvieran dos dosis documentadas de la vacuna. Por tanto, los nacidos después del año 1967 deben documentar en su Certificado Esquema de Vacunación (CEV) dos dosis de vacuna anti-SRP. En caso contrario deben recibir dos dosis; si solo tienen registrada una dosis, deben recibir la segunda. El intervalo mínimo entre las dosis es de 28 días.

- **Mujeres:** es importante que tengan vacunación completa previa al embarazo. La vacuna anti-SRP está contraindicada durante el embarazo.
- **Personal de salud:** deben documentar enfermedad previa o haber recibido dos dosis de anti-SRP. En caso contrario se debe administrara una o dos dosis según corresponda.
- **Infección por VIH:** pueden recibir vacuna anti-SRP excepto si presentan inmunodepresión grave. No hay datos de seguridad de la vacuna cuadrivalente anti-SRPV en pacientes infectados con VIH, por lo que no se recomienda su administración.
- **Brote o caso importado:** los contactos que no presentan contraindicaciones y no documentan la enfermedad o dos dosis de la vacuna triple viral deben recibir la vacuna lo antes posible, idealmente en las primeras 24–48 horas.

## Seguridad

Las reacciones adversas usualmente asociadas al componente antisarampión son fiebre sin otros síntomas (5-15 %) que aparece 6 a 12 días tras la vacunación y dura uno o dos días; exantema transitorio (5 %); convulsiones febriles (1/3000-4000) que ocurren 5 a 12 días tras la vacunación; y trombocitopenia (1/30 000-40 000), que puede presentarse hasta dos meses después de la vacunación.

Las reacciones adversas usualmente asociadas al componente de la rubéola incluyen artralgias y artritis, más frecuentes en adultos jóvenes.

Otras reacciones adversas descritas son las reacciones alérgicas, donde las de hipersensibilidad son raras y menores, generalmente erupción y urticaria en el lugar de la inyección. La anafilaxia es rara y estas reacciones se atribuyen a los excipientes. También se han descrito encefalitis y encefalopatía (1/2 millones de dosis), aunque la evidencia científica cuestiona la relación causal entre estos eventos y la vacuna antisarampión. Asimismo, la evidencia científica muestra que no hay asociación entre la vacuna SRP y el autismo o la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los individuos vacunados que presentan fiebre y/o exantema no contagian. Las reacciones adversas descritas son más frecuentes en aquellos que al momento de recibir la vacuna no están inmunizados y son mucho menos frecuentes tras la segunda dosis. La frecuencia de las reacciones adversas locales y sistémicas en niños que reciben la vacuna antisarampión es similar a la observada en los que reciben la vacuna SRP y antivariola al mismo tiempo.

## Precauciones y contraindicaciones

### Enfermedades febriles

La fiebre no es una contraindicación. Las personas pueden vacunarse durante enfermedades menores, y solo en caso de enfermedad grave se sugiere diferir la vacunación hasta su resolución.

### Reacciones alérgicas

Está contraindicado en pacientes con historia de reacción anafiláctica grave a dosis previa o a alguno de los componentes. Las personas con alergia al huevo tienen bajo riesgo de reacciones anafilácticas a las vacunas con componente sarampión; las pruebas cutáneas tienen bajo valor predictivo de alergia a la vacuna SRP. Existe evidencia de que estas personas pueden ser vacunadas normalmente. En caso de verdadera contraindicación a la vacuna triple vírica cultivada en células de embrión de pollo, se debe utilizar la vacuna bivalente Moruviraten® (Berna Biotech) que no contiene ni proteínas de huevo, ni neomicina ni gelatina hidrolizada, aunque no inmuniza contra la parotiditis.

### Alteración de la inmunidad

Los pacientes con inmunodeficiencias severas o en terapia inmunosupresora no deben recibir vacunas a virus vivos atenuados (SRP). El riesgo de exposición a estos virus en estos pacientes se reduce si se vacuna a los contactos cercanos susceptibles. En personas infectadas por VIH, la inmunidad del individuo y el tratamiento antirretroviral (TARV) que condicione carga viral indetectable de manera sostenida son importantes para una mejor respuesta. Con recuentos de CD4 > 200 cel./ml bajo TARV pueden recibir SRP. En individuos severamente inmunocomprometidos que comienzan la TARV se debe diferir la vacunación hasta que CD4 > 200 cel./ml. En niños con VIH, las recomendaciones son similares excepto que los puntos de corte de CD4 que definen inmunodepresión severa son diferentes.

Se recomienda vacunar con SRP en:

- < 1 año si CD4 > 750 cel./ml (>26 %)
- 1-6 años si CD4 > 500 cel./ml (>22 %)
- > 6 años si CD4 > 200 cel./ml (>14 %)

Las personas que reciben corticosteroides sistémicos a dosis > 2 mg/kg de peso corporal o > 20 mg/día de prednisona o su equivalente durante catorce días o más deberían evitar la vacunación hasta un mes tras el cese de la terapia corticoide. La terapia con corticosteroides inhalados generalmente no es contraindicación para la vacunación SRP, salvo que exista otro elemento de inmunosupresión concomitante.



### **Administración reciente de inmunoglobulinas (IG)**

Las IG interfieren con la reacción serológica a la vacuna antisarampión por períodos variables según la dosis administrada. Se recomienda diferir la vacunación tres meses en caso de recibir IG en altas dosis, sangre o derivados. No se debe administrar IG concomitantemente con la vacuna SRP. Si se requiere la aplicación de IG después de la vacunación con triple viral se debe esperar un mínimo de dos semanas.

### **Trombocitopenia o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)**

El riesgo de trombocitopenia asociado a la vacuna puede ser mayor en estos pacientes, especialmente en aquellos casos asociados con la vacuna. Es mayor luego de la primera dosis y generalmente la trombocitopenia no está asociada a complicaciones hemorrágicas o muerte. La decisión de vacunar a estos pacientes debe tomarse realizando una evaluación individual de la relación riesgo-beneficio. Puede ser prudente aplazar la administración de la vacuna si la trombocitopenia ocurrió en las seis semanas previas. Las personas con leucemia en remisión no inmunes al sarampión deben recibir la vacuna tres meses después de la quimioterapia.

### **Embarazo y lactancia**

La vacunación SRP está contraindicada durante el embarazo y se debe evitar el embarazo durante un mes posterior a la vacunación. Si una mujer embarazada es vacunada inadvertidamente no está indicada la interrupción del embarazo, ya que no se han demostrado malformaciones congénitas en mujeres que recibieron la vacuna de la rubéola en etapas tempranas del embarazo. En las mujeres vacunadas con triple viral en el período posparto, los virus atenuados de la rubéola se pueden secretar en la leche materna. A pesar de la evidencia serológica de infección en los lactantes amamantados, no se ha demostrado enfermedad sintomática. Se desconoce si los virus vacunales de sarampión y parotiditis son secretados en la leche humana.

### **Tuberculosis**

Se debe iniciar tratamiento antituberculoso antes de vacunar con SRP a personas con infección o enfermedad tuberculosa no tratada. En aquellos pacientes en los que es necesaria la prueba de tuberculina (PPD) se recomienda realizarla antes de la vacunación o simultáneamente con la vacuna, ya que se ha comunicado que la vacuna SRP disminuye la sensibilidad a la tuberculina (anergia) durante aproximadamente seis semanas.

# TUBERCULOSIS (VACUNA BCG)

| *Helena Sobrero, Patricia Barrios*

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de origen infeccioso en el mundo, según la OMS. El plan «End TB» de la OMS para el período 2016-2035 se centra en reducir las muertes, disminuir la incidencia de la enfermedad y reducir los costos asociados con la tuberculosis. Estas metas se establecieron como parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para el período 2016-2030. La vacuna contra la tuberculosis (BCG) es uno de los pilares de este objetivo.

## Agente causal

M. tuberculosis pertenece al género Mycobacterium, es un bacilo aeróbico, ácido alcohol resistente descubierto por Koch en 1882. En este género se incluyen más de cincuenta especies. El huésped humano sirve como reservorio natural de M. tuberculosis. Es una enfermedad de transmisión aérea: los enfermos con TB pulmonar o laríngea al toser o estornudar generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas (gotas de Flügge) que contienen uno o dos bacilos. También están descritas, de manera anecdótica, las vías urogenitales, cutáneo-mucosa, y transplacentaria (tuberculosis congénita).

## Enfermedad

La enfermedad tuberculosa puede afectar a cualquier órgano, siendo la forma pulmonar la más frecuente. La mayoría de los casos en pediatría son de localización torácica (parenquimatosa o ganglionar), representando las formas extrapulmonares (renal, osteoarticular, meníngea, abdominal, etc.) el 15 % del total. En los niños, la enfermedad tuberculosa pulmonar se presenta en la mayoría de las ocasiones de forma oligosintomática. En adultos, la tuberculosis pulmonar y torácica es también la forma más común de presentación.

- La inhalación de gotitas de aerosol que contienen M. tuberculosis y su posterior depósito en los pulmones produce uno de los cuatro resultados posibles:
- aclaramiento inmediato del organismo,
- enfermedad primaria: aparición inmediata de la enfermedad activa,
- infección latente,
- enfermedad de reactivación: aparición de la enfermedad activa muchos años después de un período de infección latente.

Entre las personas con infección latente y sin patologías subyacentes, la enfermedad de reactivación ocurre en aproximadamente del 5 al 10 por ciento de los casos. El riesgo de reactivación aumenta notablemente en pacientes con VIH y otras afecciones médicas. Estos resultados están determinados por la interacción de factores atribuibles tanto al organismo como al huésped. Los niños (especialmente los menores de 2 años) tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa luego de la infección primaria y que esta se presente de forma severa asociada a alta tasa de mortalidad (con tuberculosis miliar y meníngea).

## **Epidemiología**

La TB es la endemia más vieja que afecta a la humanidad. La situación actual de la tuberculosis en el mundo refleja las enormes diferencias económicas y sociales entre los distintos países. Según la OMS, en 2020 hubo aproximadamente 10 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1.5 millones de muertes relacionadas con la enfermedad. Sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente en regiones de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, también se registran casos en países de ingresos altos.

Se considera baja tasa de incidencia cuando es < 10 casos nuevos o recidivas/100 000 habitantes año y alta tasa cuando es > 50 casos/100 000 habitantes año. En el último informe de la CHLAEP, 2024 respecto al año 2023, la tasa de incidencia en Uruguay en el año 2023 fue 36 por 100 000 habitantes, correspondiente a 1350 casos (incluye casos nuevos y recaídas). El 71 % de los casos se dieron en población de 15 a 54 años. Montevideo, Paysandú, Artigas, Rivera y San José tienen tasas de incidencia altas (mayores que el promedio nacional).

El periodo de transmisibilidad es variable y se mantiene mientras persistan bacilos viables en el esputo del enfermo. El riesgo de infección tras la exposición aumenta si la convivencia supera las cuatro horas al día en espacio cerrado, siendo mayor en los niños más pequeños debido al estrecho contacto con los convivientes. Los niños tienen menor carga bacilar en secreciones respiratorias, que sumado a su incapacidad para expectorar determina que hasta en la mitad de los casos no se alcance confirmación microbiológica.

La enfermedad está asociada con diversos factores de riesgo, incluyendo la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la malnutrición, el hacinamiento, el tabaquismo y las condiciones socioeconómicas desfavorables. La resistencia a medicamentos antituberculosos, especialmente la tuberculosis multidrogorresistente (MDR-TB) y la tuberculosis extensamente resistente a medicamentos (XDR-TB), representa un desafío significativo para el control de la enfermedad.

## **Notificación a Vigilancia Epidemiológica**

En Uruguay, la tuberculosis es una enfermedad de notificación obligatoria. Esto significa que los profesionales de la salud están legalmente obligados a informar todos los casos de tuberculosis a las autoridades sanitarias para que se pueda llevar a cabo un seguimiento adecuado, el tratamiento de los pacientes y las medidas de control de la enfermedad.

En el contexto uruguayo, la notificación de enfermedades se rige por la Ley N.º 16.060, que establece el Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). La tuberculosis se encuentra entre las enfermedades de notificación obligatoria de acuerdo con las disposiciones establecidas por el Ministerio de Salud de Uruguay.

## **Vacunas disponibles**

La vacuna contra la tuberculosis (TB), conocida como Bacillus Calmette-Guérin (BCG), comenzó a utilizarse en 1921. Es una vacuna viva atenuada derivada del bacilo *Mycobacterium bovis*, el agente etiológico de la tuberculosis en bovinos. Su desarrollo requirió años de cultivos secuenciales en el laboratorio, realizándose 230 cultivos consecutivos durante trece años.

La BCG comercial no es un producto único, ya que existen diferentes formulaciones en términos de cepa y composición. La concentración de bacterias vivas en los viales de la vacuna puede variar entre cincuenta mil y tres millones por dosis. Desde el año 2008, Uruguay sigue las recomendaciones de la OPS; se dejó de producir la vacuna BCG en el país y se utiliza la vacuna adquirida a través del Fondo Rotatorio de la OPS.

La vacuna se almacena y conserva en una cadena de frío entre 2-8 °C. Se presenta en un vial multidosis, que una vez reconstituido debe ser utilizado en las siguientes seis horas. Actualmente, se están desarrollando y evaluando nuevas vacunas debido a la protección insuficiente que la BCG ofrece contra la tuberculosis, especialmente en adultos.

## **Esquema de vacunación**

La pauta de vacunación incluye una sola dosis. En Uruguay, la vacuna está indicada en las primeras 48 horas de vida y es aconsejable que el niño reciba la BCG lo más pronto posible, antes de quedar expuesto a la infección natural. Los niños que no recibieron la BCG al nacer pueden recibirla hasta los 5 años.

Dosis:

- Recién nacidos y niños menores de un año: 0,05 ml de BCG por vía intradérmica en la región subdeltoidea del brazo derecho.
- Niños mayores de un año: 0,1 ml vía intradérmica.

### **Coadministración con vacunas**

La asociación con otras vacunas no aumenta la reactividad ni afecta su inmunogenicidad. Puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas atenuadas. De no ser así, debería dejarse un intervalo de cuatro semanas como mínimo. Si las vacunas son orales o intranasales no es necesario realizar dicho intervalo. Si se trata de vacunas inactivadas, se pueden administrar en cualquier momento. Es recomendable que por un periodo de tres meses no se administren vacunas en el mismo brazo debido al riesgo de linfadenitis regional. No es necesario mantener ningún intervalo entre la administración de inmunoglobulinas o hemoderivados y la vacunación BCG.

### **Eficacia y efectividad**

La vacunación con BCG es costo-efectiva contra las formas graves de tuberculosis en pediatría y está especialmente indicada en los países con alta incidencia de tuberculosis. La vacunación del recién nacido previene principalmente las formas graves de tuberculosis infantil, como la tuberculosis miliar y meníngea. La mayoría de los estudios sobre la BCG han evaluado la eficacia para la protección contra la enfermedad de tuberculosis y no contra la infección.

La infección por tuberculosis no se utilizaba como criterio de valoración de eficacia, ya que la presencia de infección por tuberculosis solo podía evaluarse mediante la prueba cutánea de la tuberculina, la cual se ve afectada por la vacuna BCG. Sin embargo, la liberación de interferón gamma (IGRA) es una herramienta para evaluar la eficacia de la BCG en la prevención de la infección por tuberculosis. En un estudio de contactos en hogares de Indonesia, la inmunización con BCG se asoció con la protección tanto contra la infección de tuberculosis inicial (IGRA positivo) como contra la infección de tuberculosis incidente (conversión de IGRA inicial negativo a IGRA positivo a las 14 semanas).

En cuanto a la eficacia contra la enfermedad, en recién nacidos sin exposición previa a micobacterias es mayor que en niños mayores y adultos, con una eficacia de 70 al 80 % contra todas las formas de tuberculosis cuando se administra al nacer. Estas diferencias se deben al estado inmunológico del receptor y al grado de exposición previa a micobacterias (tanto *M. tuberculosis* como micobacterias no tuberculosas).

La duración de la eficacia ha sido documentada en al menos 15 años, aunque normalmente comienza a disminuir después de este intervalo, estando en estudio y discusión la aplicación de refuerzos de BCG. El bacilo Calmette-Guérin (BCG) también se ha asociado con una reducción general de la mortalidad infantil no atribuible a la tuberculosis. Este efecto puede estar relacionado con la reprogramación epigenética y metabólica de las células inmunes innatas.

### **Contraindicaciones**

- Recién nacidos con peso inferior a los 1500 gramos.
- Hijos de madres con infección por VIH. Se debe postergar la vacunación hasta que se descarte la infección en el niño.
- Errores innatos de la inmunidad severos como inmunodeficiencias combinadas, enfermedad granulomatosa crónica y defectos inmunológicos asociados a susceptibilidad a infecciones graves por micobacterias.
- Inmunodepresión por corticoides, antimetabolitos o radiación.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores: puede comprometer la efectividad y seguridad de las vacunas vivas atenuadas, por lo que están contraindicadas hasta que haya transcurrido el tiempo recomendado para cada uno, que puede ir desde al menos tres meses hasta doce meses (adalimumab, certolizumab pegol, infliximab o rituximab). Esta precaución incluye a los recién nacidos de madres tratadas con estos fármacos por el pasaje transplacentario y/o a través de la lactancia.
- Niños bajo tratamiento con fármacos antituberculosos.

### **Efectos adversos**

Las complicaciones de la vacuna BCG pueden dividirse en:

- Locales: ulceración persistente y formación de abscesos.
- Regionales: linfadenitis.
- Generales: diseminación, osteítis. Son excepcionales y los más graves.

Las reacciones en el lugar de la inyección después de la vacunación con BCG son frecuentes, hasta 95 % de los receptores de BCG tienen una reacción local en el sitio de inyección. Se caracteriza por una pústula de color rojo azulada, dolorosa, que se manifiesta dentro de las dos o tres semanas posteriores a la vacunación. La ulceración con drenaje ocurre en aproximadamente 70 % de los casos. Después de unas seis semanas la pústula se ulcera formando una lesión de aproximadamente 5 mm de diámetro. Las lesiones generalmente se curan a los tres meses con una cicatriz permanente identificable en apro-

ximadamente 80 % de las personas. Los factores que afectan a la tasa de reacciones adversas incluyen la dosis de BCG, la cepa de la vacuna y el método de administración de la vacuna.

Las ulceraciones persistentes y los abscesos generalmente son debido a la inyección más profunda. En la linfadenitis, los bacilos de la vacuna se implantan en los ganglios regionales del sitio de inoculación generando habitualmente una inflamación subclínica. Sin embargo, cuando los ganglios adquieren mayor tamaño, se pueden palpar y generar cambios en la coloración de la piel, pudiendo incluso evolucionar a la supuración. Esta manifestación clínica ocurre generalmente entre el segundo y cuarto mes. Si la inoculación es aplicada en el sitio correcto se afectan los ganglios axilares, pero si es más arriba pueden comprometerse los ganglios infra o supraclaviculares. Clínicamente se distinguen dos tipos de adenitis: la inflamatoria simple (ganglios pequeños de consistencia firme, móviles, indoloros) o supurada (siguen aumentando de tamaño, se adhieren entre sí y a la piel que se torna de color rojo-violáceo, se ablandan y se fistulizan drenando pus, siendo indolora, sin fiebre ni repercusión general).

La osteítis y la osteomielitis de BCG son raras; pueden ocurrir como resultado de la propagación directa desde el sitio de administración o con menor frecuencia como resultado de la diseminación. La osteítis que afecta a las epífisis de los huesos largos (particularmente la pierna) puede ocurrir de 4 a 24 meses después de la vacunación.

## PARTE IV:

# Vacunación en situaciones especiales



## ACTUALIZACIÓN DE ESQUEMAS INCOMPLETOS (ESQUEMA DE VACUNACIÓN «NO VIGENTE»)

| Gabriel Peluffo

Actualizar las vacunas incluidas en el Certificado Esquema de Vacunación CEV es una situación frecuente. Partiendo de la premisa de que el beneficio de las vacunas supera ampliamente el riesgo de no estar vacunado, este capítulo aborda los criterios para poner al día esquemas atrasados o incompletos. Los niños reciben las series primarias y refuerzos de la mayoría de las vacunas del CEV en sus primeros años de vida. Habitualmente, el número de dosis requeridas de una vacuna depende de la edad del niño: cuanto más pequeño es, más dosis puede requerir. Esta práctica se basa en la necesidad de estímulos repetidos para que el sistema inmune genere una respuesta de memoria, principalmente en el primer año de vida.

Una vez que el niño cumple un año, los cambios en el sistema inmune permiten obtener respuestas consistentes con menos dosis a nivel de población. Estas afirmaciones generales aplican principalmente a las vacunas inactivadas. Sin embargo, todas las vacunas requieren el cumplimiento de un esquema básico. En casos de certificados de vacunación con dosis faltantes («no vigentes») no es necesario reiniciar los esquemas, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis aplicada. Este criterio se aplica a todas las vacunas, con excepciones tratadas en «vacunación en situaciones especiales». Actualizar esquemas frecuentemente requiere de vacunación simultánea, es decir, la administración de dos o más antígenos en una misma instancia de vacunación. Completar todas las dosis requeridas en una misma visita al vacunatorio puede ser dificultoso, especialmente si son muchas las vacunas por actualizar. Por ello, al planificar las dosis sucesivas, es importante distinguir entre vacunas atenuadas e inactivadas. La única situación en la que se deben espaciar los plazos mínimos entre dosis es con las vacunas atenuadas. Por esta razón se recomienda priorizar la vacunación simultánea de las vacunas atenuadas si es necesario administrar muchas vacunas en un mismo día (Tabla 1).

**Tabla 1.** Intervalos de aplicación según tipo de vacuna

Vacunación simultánea teniendo en cuenta el tipo de vacuna	Intervalo entre dosis
Vacunas atenuadas (ejemplo: SRP y varicela)	Aplicación simultánea o, si una se difiere, administrar la otra en un lapso entre dosis de 28 días.
Vacunas inactivadas (ejemplo: pentavalente y antineumocócica)	Aplicación simultánea; plazos mínimos habituales.
Vacunas atenuadas e inactivadas (ejemplo: SRP y hepatitis A)	Aplicación simultánea; plazos mínimos habituales.

## Actualización de vacunas atenuadas

### Vacuna antituberculosa (BCG, Bacilo de Calmette-Guérin)

La BCG es una vacuna atenuada que se administra en dosis única al recién nacido para prevenir las formas graves de tuberculosis. Estas formas diseminadas desde el inicio afectan principalmente a lactantes, cuyo sistema inmune es menos eficiente. La vacuna se administra hasta los cuatro años, edad a partir de la cual el organismo genera una respuesta inmune más efectiva. En niños con peso al nacer menor a 1500 gramos se administra al alcanzar el peso requerido.

### Vacuna combinada contra sarampión, rubéola y paperas (SRP) y vacuna contra la varicela

Las vacunas SRP y contra la varicela requieren dos dosis para considerar al individuo inmunizado. La SRP se administra a partir del año, con un refuerzo a los quince meses. Si una persona mayor de un año ha recibido una dosis, se le administra la segunda en cualquier momento y el esquema queda completo. Si no tiene ninguna dosis o no puede certificar vacunación, se administran dos dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas. En caso de viajes a zonas con brotes de sarampión, se recomienda la SRP a menores de un año, considerándose esta dosis como «dosis 0», y deben recibir las dos dosis regulares después del año. La dosis 0 se administra a partir de los seis meses.

La vacuna contra la varicela se administra a partir del año, simultáneamente con la SRP, y está contraindicada antes del primer año de vida. El intervalo mínimo entre dosis es de tres meses, reduciéndose a cuatro semanas a partir de los 13 años (Tabla 2).

**Tabla 2.** Intervalos mínimos vacuna SRP y varicela

Vacuna	Edad de inicio	Intervalo mínimo Dosis 1	Intervalo mínimo Dosis 2
SRP	A partir de los 12 meses	4 semanas	-
Varicela	A partir de los 12 meses	3 meses (*)	4 semanas en mayores de 13 años*

*\*Si es necesario actualizar SRP y varicela se recomienda hacerlo simultáneamente para no aplazar el intervalo entre una y otra vacuna.*

## Actualización de vacunas inactivadas

### Vacuna contra virus polio – IPV Salk

El esquema completo de esta vacuna consta de cuatro dosis: la serie inicial de tres dosis y un refuerzo a partir de los 5 años. Los intervalos mínimos en esquemas de actualización son de cuatro semanas si el niño es menor de 4 años. Para niños mayores de cuatro años, los intervalos son de seis a ocho semanas. A partir de los 5 años, si no ha recibido vacuna IPV, se administran tres dosis con intervalos de seis a ocho semanas.

**Tabla 3.** Esquemas vacuna antipoliomielítica en personas atrasados

Categoría	Detalle
Menores de 15 años sin vacuna previa	Administrar un ciclo de inmunización primaria con tres dosis de IPV con intervalos de seis a ocho semanas, o esquema acelerado con cuatro semanas de intervalo.
Esquema básico incompleto	Reanudar sin repetir las dosis anteriores; administrar una dosis de refuerzo si han pasado diez años desde la última dosis en adolescentes con posibilidad de exposición.
Esquema iniciado con OPV	Cambiar a IPV para completar las dosis finales, administrando una dosis adicional de IPV incluso con un curso completo de OPV.

### Vacuna antineumocócica conjugada 13 Valente (PCV13)

El esquema incluye dos dosis a los 2 y 4 meses, con un refuerzo al año. El intervalo mínimo para completar el esquema inicial antes del año es de cuatro semanas. Si el niño cumple un año y tiene solo una dosis, se administra una única dosis final. Después de los dos años se administra una dosis única si no ha recibido ninguna (Tabla 4).

**Tabla 4.** Intervalos mínimos vacuna antineumocócica 13 valente

Vacuna	Edad de inicio	Intervalo mínimo dosis 1	Intervalo mínimo dosis 2	Intervalo mínimo dosis 3
PCV13	2 meses	Cuatro semanas	Ocho semanas si la dosis 1 se da entre el 12 a 23 meses	Cuatro semanas (***)

(\*\*\*) Se administra en caso de haber recibido la serie inicial antes del año.

### **Vacuna contra la Hepatitis B (HB)**

Se requieren tres dosis para estar inmunizado, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre dosis. Si se administra más allá de los 5 años, el esquema es 0, 1 mes y 6 meses. Los recién nacidos de madre HBsAg positivo reciben una dosis junto con inmunoglobulina anti-Hepatitis B al nacimiento y deben recibir las tres dosis adicionales.

### **Vacuna contra *Haemophilus influenzae* Tipo b (Hib)**

La serie inicial es de tres dosis antes del año con un refuerzo a los 15 meses. Los intervalos mínimos para cumplir la serie inicial antes del año son de cuatro semanas. Si hay dosis faltantes al cumplir el año, se administra una dosis adicional final. Entre los 12 y 14 meses se administran dos dosis con intervalo mínimo de cuatro semanas. Después de los 15 meses, se indica una dosis única hasta los 5 años.

### **Vacuna contra la difteria, pertussis y tétanos hasta los 6 Años (Pentavalente y DPT)**

Se requieren 5 dosis, con las primeras 3 con intervalos mínimos de 4 semanas y las restantes con intervalos de 6 meses. Después de los 4 años no se administra la dosis 5 (Tabla 5).

**Tabla 5.** Intervalo mínimo vacuna DPT

Vacuna	Edad de inicio	Intervalo mínimo dosis 1	Intervalo mínimo dosis 2	Intervalo mínimo dosis 3	Intervalo mínimo dosis 4	Intervalo mínimo dosis 5
DPT	2 meses	Cuatro semanas	Cuatro semanas	Seis meses	Seis meses	-

### **Vacuna contra la difteria, pertussis y tétanos a partir de los 6 años**

El número de dosis en esquemas incompletos a partir de los 6 años es de cuatro dosis si la primera dosis fue antes del año, o tres dosis si fue después del año. La actualización es con dT o dpaT (Tabla 6).

**Tabla 6.** Intervalos mínimos vacunas dpaT/dT

Vacuna	Edad de inicio	Intervalo mínimo dosis 1	Intervalo mínimo dosis 2	Intervalo mínimo dosis 3	Intervalo mínimo dosis 4
dT/dpaT	>6 años	Cuatro semanas	Cuatro semanas	Seis meses si la dosis 1 fue después del año (dosis final)	Seis meses si la dosis 1 fue antes del año

### Vacuna contra la Hepatitis A

Se administra a partir de los 15 meses en dos dosis con un intervalo de seis meses (Tabla 7).

**Tabla 7.** Intervalo mínimo vacuna HA

Vacuna	Edad de inicio	Intervalo mínimo dosis 1	Intervalo mínimo dosis 2
HA	15 meses	Seis meses	-

### Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)

Se administra a partir de los 11 años hasta los 26 años en un esquema de dos dosis con un intervalo de seis meses.

# VACUNACIÓN DE LAS MUJERES EN EL EMBARAZO

| Isabel Fernández Lolo

## Introducción

Las enfermedades infecciosas prevenibles con vacunas son responsables de importante morbimortalidad materno- fetal, neonatal y de lactantes pequeños. En consecuencia, las vacunas en el embarazo constituyen una herramienta fundamental para evitarlas. En este contexto los integrantes del equipo de salud son los responsables, con mayor impacto, de fomentar su práctica.

Tanto la mujer embarazada como los niños recién nacidos presentan una mayor vulnerabilidad a las infecciones. Consecuentemente, tienen mayor riesgo de infección y de desarrollar formas graves. Esta vulnerabilidad se explica, por un lado, por los cambios fisiológicos y de adaptación del sistema inmune que se producen durante el embarazo, que aumentan la susceptibilidad de la mujer y el feto a ciertas enfermedades infecciosas (entre ellas, la gripe y la COVID 19); y, por otro lado, en los recién nacidos debido a la inmadurez del sistema inmunológico que los hace especialmente susceptibles a las infecciones como la tos convulsa.

La vacunación de las mujeres antes, durante y después del embarazo busca, por un lado, proteger a la madre de aquellas infecciones a las que es particularmente susceptible durante esta etapa, protegiendo así también al feto de infecciones que pueden provocar anomalías congénitas, retraso del crecimiento fetal o enfermedad neonatal grave congénita. Por otro lado, procura proteger de infecciones al feto y al recién nacido a través del pasaje transplacentario de anticuerpos específicos de tipo G (IGG) y de anticuerpos de tipo IgA a través de la leche materna luego del parto. El pasaje de anticuerpos a través de la placenta depende de los niveles de concentración, tipo de anticuerpos (sobre todo IGG) y de la edad gestacional. La concentración de anticuerpos en el feto aumenta hasta superar la concentración de la madre a medida que transcurre el embarazo. El pico máximo de niveles maternos de IGG se produce cerca de cuatro semanas luego de la inmunización, lo que es importante para poder determinar el mejor momento para su vacunación. Cuando el objetivo de la inmunización es proteger de efectos nocivos a la madre y al feto, como por ejemplo con la vacuna de la gripe, la inmunización de la madre puede administrarse en cualquier momento del embarazo. Si el objetivo principal es brindar inmunidad pasiva al feto, como por ejemplo con la vacuna para la tos convulsa, el mejor momento es en el tercer trimestre.

Las características de los patógenos causantes de infecciones que pueden poner en riesgo tanto a la madre como al feto o al recién nacido, así como el tipo de vacuna a utilizar por el posible riesgo sobre el feto, determinarán si el momento adecuado para vacunar ha de ser antes o durante el embarazo. El

puerperio debe ser considerado un momento adecuado para vacunar si no se ha efectuado aún, así como también para aquellas vacunas que están contraindicadas durante el embarazo.

No existe evidencia de riesgo para el binomio materno-fetal con el uso de vacunas con virus inactivados, bacterias o toxoides durante el embarazo. Las vacunas vivas presentan un riesgo teórico para el feto, por lo que, por lo general, están contraindicadas durante el embarazo.

Las vacunas, como los medicamentos, pueden causar algunos efectos secundarios, pero en la mayoría de los casos son leves o inexistentes y limitados en el tiempo. Dentro de los más comunes se describe fiebre, astenia, mialgias, eritema, edema, dolor en el sitio de inyección, dependiendo de la vacuna administrada.

Si bien la respuesta a las vacunas en el embarazo puede ser variable, la efectividad no parece descendida. Todo contacto con la salud de una mujer alrededor del embarazo debe ser una oportunidad para evaluar su esquema de vacunación, así como riesgos de exposición. Los profesionales de la salud deben conocer además del riesgo y los beneficios de las vacunas previo, durante y en el posparto, el momento más oportuno para vacunarlas.

En la tabla 1 se muestran las vacunas recomendadas para las mujeres alrededor del embarazo.

### **Vacunación antes del embarazo**

El objetivo de evaluar el estado vacunal de la mujer que planifica un embarazo es prevenir enfermedades que puedan ser muy graves tanto para la madre como para el feto si ocurren durante la gestación.

Se debe comprobar y completar el esquema vacunal propio de la edad (MSP, Dirección General de la Salud, División Epidemiología, 2022). Así mismo deberá recibir las vacunas para situaciones especiales si así lo requiriera, ya sea por comorbilidades previas, factores individuales de riesgo o posibilidad de viajes internacionales.

Se priorizará evaluar el estado vacunal previo frente a sarampión, rubeola y paperas, varicela, hepatitis B, tétanos y COVID -19.

Para aquellos casos en que previo a la gestación deba recibir una vacuna a virus vivos atenuados (ejemplo: sarampión, rubeola y paperas, varicela, fiebre amarilla), se evitara quedar embarazada durante los 28 días siguientes a la vacunación.

### **Vacunación durante el embarazo**

El objetivo durante este periodo es vacunar para prevenir aquellas enfermedades con especial riesgo de morbimortalidad materno-fetal y del recién nacido.

Según las recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del Centre for Disease Control de EEUU «Los beneficios de vacunar a las mujeres embarazadas generalmente superan los riesgos potenciales cuando la probabilidad de exposición a la enfermedad es alta, cuando la infección representaría un riesgo para la madre o el feto y cuando es poco probable que la vacuna cause daño».

Existen vacunas especialmente recomendadas tanto por organismos nacionales como internacionales en todas las embarazadas y en cada embarazo, como son la vacuna contra la influenza, la tos convulsa y la COVID 19.

En 2023 se aprobó la vacuna contra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en la mujer embarazada para prevención de la enfermedad relacionada a dicho virus en los lactantes menores de 6 meses. En marzo de 2024, la Comisión Nacional Asesora de Vacunas del Uruguay recomendó el uso de la vacuna RSVpreF en las mujeres embarazadas en combinación con anticuerpos monoclonales como estrategia de prevención de la enfermedad por VRS en niños.

### **Vacuna frente a la gripe**

En varios estudios se ha demostrado que la gripe en mujeres embarazadas tiene mayores tasas de morbimortalidad que en las no embarazadas. También son importantes las repercusiones sobre el feto, ya que la infección durante el primer trimestre se ha asociado en algunos trabajos a aumento de malformaciones cardíacas, labio leporino, defectos del tubo neural y, en el segundo y tercer trimestre, a un aumento del número de partos prematuros y una disminución del peso al nacer. Así mismo, los niños menores de 6 meses tienen una mayor tasa de hospitalización, similar a los adultos mayores de 65 años.

Todas las mujeres embarazadas durante la temporada de influenza deben recibir vacuna antiinfluenza tan pronto sea posible y en cualquier momento del embarazo. Esto se justificaría ya que, si bien en trabajos publicados la medición de anticuerpos para la gripe en el cordón umbilical es mayor en aquellas madres que fueron vacunadas en el tercer trimestre, el riesgo de eventos adversos fetales en el primer trimestre justifica la vacunación lo antes posible.

Se recomienda la vacunación con vacunas inactivas, ya sea trivalente o cuadrivalente, en única dosis, intramuscular. Las vacunas para influenza a virus atenuados intranasal están contraindicadas (no disponible en Uruguay). La inmunidad de origen vacunal desaparece con el tiempo, por lo que se recomienda la vacunación anual.

Como ninguna de las vacunas comercializadas frente a la gripe pueden administrarse antes de los 6 meses de edad, para proteger a los lactantes se sugiere además de la vacunación de la madre, la vacunación de todos los convivientes durante la temporada de influenza.



## **Vacuna frente a la tos convulsa (Vacuna triple bacteriana acelular, dpaT)**

La tos convulsa sigue siendo un importante problema de salud pública, especialmente en los menores de tres meses, donde es especialmente grave, con altas tasas de hospitalización y riesgo de complicaciones respiratorias, neurológicas, nutricionales o la muerte.

Se recomienda en embarazadas recibir una sola dosis de dpaT luego de la semana 20, idealmente entre la semana 27 y 36 para que la transferencia al lactante sea óptima. La dpaT está indicada en cada embarazo, aún si el embarazo previo ocurrió hace menos de doce meses, o la mujer haya tenido historial de tos convulsa, dado que la cantidad de anticuerpos disminuye con el tiempo. La transmisión de la enfermedad a los recién nacidos se da fundamentalmente en el hogar, en la mayoría de los casos por la enfermedad de la madre. En consecuencia, la vacunación de la madre ha demostrado disminuir la morbimortalidad del recién nacido. Por un lado, lo protege directamente al disminuir el riesgo de exposición, además de que le concede inmunidad pasiva por el pasaje de anticuerpos a través de la placenta y de la leche materna mientras que no sea posible vacunar al niño.

Se sugiere además la vacunación de aquellos miembros de la familia o cuidadores en estrecho contacto con el recién nacido que no estén vacunados o no hayan recibido dT en los últimos 10 años. La vacunación debe realizarse al menos dos semanas antes de entrar en contacto con el recién nacido, sobre todo en aquellos casos de niños prematuros como forma de contribuir a disminuir el riesgo de exposición. El MSP provee la vacuna en forma gratuita a cuatro cuidadores por niño prematuro.

Si la embarazada no registra un esquema de vacunación completa para dT (doble adultos difteria tétanos), deberá recibir el esquema completo, sustituyendo una dosis luego de la semana 20 con dpaT. De requerir una dosis de refuerzo durante el embarazo se indicará una dosis de dpaT siempre de preferencia entre las semanas mencionadas.

## **Vacuna antiCOVID-19**

La infección por COVID 19 en las embarazadas no inmunizadas en estudios realizados antes de la aparición de la variante ómicron muestra un aumento de la morbimortalidad materna (mayor riesgo de preeclampsia /eclampsia, infecciones severas, ingreso a unidad de cuidados intensivos y mortalidad materna). Estas complicaciones aumentan si la embarazada es mayor de 35 años, tiene obesidad o comorbilidades previas como HTA y diabetes. También se asocia con mayores complicaciones neonatales (pretérmino, severa morbimortalidad fetal) cuando se comparó con mujeres embarazadas sin COVID-19.

Toda mujer embarazada independientemente de la edad gestacional y número de dosis previas debe recibir una dosis de vacuna ARNm para SARS-Cov2. Existe evidencia acumulada de que la vacunación

anti-COVID 19 durante el embarazo es segura y efectiva. Esta reduce el riesgo de la embarazada de enfermarse gravemente por COVID-19, además de ayudar a proteger al recién nacido, ya que se han detectado anticuerpos generados por la vacunación en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna.

Adicionalmente a la vacunación de la mujer embarazada para SARS-CoV-2, se recomienda seguir el resto de las medidas de prevención recomendadas para el resto de la población para disminuir el riesgo de contagio tanto de la embarazada como del recién nacido y lactante mientras estos últimos no puedan ser vacunados.

### **Vacuna contra el VRS**

Se trata de una vacuna bivalente de subunidades proteicas recombinantes contra el VRS (subtipos A y B). La vacuna se encuentra indicada en la prevención de la enfermedad por VRS en lactantes a través de la inmunización materna. Se debe administrar una dosis única por vía intramuscular dentro de las 32 hasta las 36.6 semanas de gestación durante la temporada de circulación de VRS (esperable durante los meses comprendidos entre abril y setiembre). La vacunación en el embarazo no tiene como fin proteger a la gestante, sino al recién nacido. Al momento actual no se recomienda administrar una nueva dosis en caso de tener un nuevo embarazo. Se recomienda coadministrar con vacuna TdaP y antigripal.

### **Otras vacunas en el embarazo**

Existen vacunas cuya indicación no es rutinaria en la mujer embarazada, pero pueden estar recomendadas en mujeres embarazadas que presenten mayor riesgo de adquirir determinadas infecciones, ya sea por comorbilidades previas, factores individuales de riesgo o posibilidad de viajes internacionales. Estas incluyen las vacunas para neumococo, meningococo, poliomielitis (solo formula inactivada), hepatitis B, hepatitis A, fiebre tifoidea (solo formula inactivada), rabia.

No se recomiendan durante el embarazo debido al riesgo potencial de efectos adversos en el feto y/o falta de datos de seguridad las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), la varicela, el herpes zóster y la tuberculosis (TB). La vacuna para la fiebre amarilla usualmente no se recomienda durante el embarazo. Solo podría administrarse en aquellos casos donde el riesgo de la vacunación sea menor que el riesgo de contraer fiebre amarilla.

### **Contactos de mujeres embarazadas con personas que han recibido recientemente vacunas vivas**

Los contactos estrechos de las mujeres embarazadas deben seguir las recomendaciones del esquema vacunal según su edad. La administración de vacunas a los convivientes de la embarazada incluso con vacunas vivas atenuadas es segura para la mujer embarazada.

## Vacunación después del parto (puerperio y lactancia materna)

La vacunación después del parto debe ser considerada una oportunidad para vacunar a las mujeres que no se vacunaron durante el embarazo, en especial si no lo han hecho para: dT, gripe durante la temporada de gripe y COVID-19, ya que estas brindan una protección al recién nacido y lactante en forma directa al disminuir la posibilidad de exposición a las enfermedades, e indirecta por el pasaje de anticuerpos de tipo IgA a través de la leche materna. Para lograr estos objetivos se debe vacunar a las madres lo antes posible. De igual manera, se recomendará la administración de las vacunas rutinarias del esquema vacunal cuya administración es segura en las mujeres en este periodo, según la edad y factores de riesgo. No hay evidencia de que la vacunación de las mujeres durante la lactancia influya negativamente en la respuesta inmunitaria materna o de su hijo.

**Tabla 1.** Recomendaciones para la vacunación de las mujeres alrededor del embarazo

I. Vacunación antes del embarazo
<ul style="list-style-type: none"><li>• Objetivo: asegurar la protección vacunal óptima de la mujer.</li><li>• Comprobar y completar las vacunas del esquema vacunal según la edad.</li><li>• En caso de necesitar vacunas vivas atenuadas (triple viral, varicela zoster, fiebre amarilla, fiebre tifoidea) evitar la concepción en las cuatro semanas siguientes.</li></ul>
II. Vacunación durante el embarazo
Objetivo: asegurar las vacunas recomendadas para la protección de la gestante, el feto y el recién nacido.
II.1 Vacunas recomendadas en forma rutinaria durante el embarazo
<b>* influenza (Gripe):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vacuna inactivada: una dosis.</li><li>• Administrada durante la temporada gripal, en cualquier momento del embarazo.</li><li>• En todos los embarazos</li></ul>
<b>* Vacuna triple bacteriana acelular, dpaT (tos convulsa):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vacuna inactivada: una dosis.</li><li>• Administrada preferentemente entre la semana 27 y 36. Puede administrarse luego de la semana 20 si existe riesgo de parto prematuro.</li><li>• En todos los embarazos.</li></ul>
<b>* Vacuna difteria, tétanos (dT):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Si no tiene esquema primario o está incompleto debe recibirlo sustituyendo una dosis de dT por dpaT, preferentemente entre la semana 27 y 36.</li></ul>
<b>*Vacuna RSVpreF (virus sincitial respiratorio)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vacuna recombinante, monodosis.</li><li>• Administrada entre la 32 hasta la 36.6 semanas de gestación.</li><li>• No requiere dosis refuerzo.</li></ul>

<p><b>* Vacuna contra SARS-Cov-2 (COVID-19):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuna mRNA, una dosis.</li> <li>• Administrada en cualquier momento del embarazo.</li> <li>• En todos los embarazos independientemente de las dosis previas.</li> </ul>
<p>II.2 Vacunas no recomendadas en forma rutinaria, solo indicadas en situaciones especiales durante el embarazo</p>
<p><b>*Neumococo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de no estar vacunada y presentar alto riesgo de enfermedad neumocócica invasora.</li> <li>• En segundo o tercer trimestre.</li> </ul>
<p><b>*Meningococo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de no estar vacunada y presentar asplenia, déficit de complemento, viajes a zonas de alta endemicidad, brote epidémico, exposición ocupacional y profilaxis posexposición.</li> <li>• Vacuna antimeningocócica inactivada polisacárida ACWY conjugada y meningococo B.</li> </ul>
<p><b>*Hepatitis A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de no estar vacunada y tener mayor riesgo de exposición (ej. uso de drogas ilícitas, exposición ocupacional, viajes a zonas de endemicidad intermedia o alta de hepatitis A) o enfermedad hepática crónica.</li> <li>• Vacuna inactiva.</li> </ul>
<p><b>*Hepatitis B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de no estar vacunada y tener mayor riesgo de exposición (ej. uso de drogas ilícitas, exposición ocupacional, múltiples parejas los 6 meses previos, pareja HBsAg positivo) o enfermedad hepática crónica, infección por VIH, enfermedad renal crónica.</li> <li>• Vacuna inactivada. Esquema 0, 1, 6 o puede utilizarse un esquema acelerado.</li> </ul>
<p><b>*Polio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo en caso de mayor riesgo de exposición (viajes a zonas endémicas que deben evitarse, o posible exposición clínica o laboral).</li> <li>• Solo se puede utilizar formulas inactivadas.</li> </ul>
<p>II.3 Vacunas contraindicadas en la mujer embarazada</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas las vacunas vivas atenuadas (triple viral, varicela -zoster). También esta contraindicada la vacuna tifoidea oral, HPV recombinante, BCG.</li> <li>• La vacuna de fiebre amarilla no se recomienda salvo que su beneficio supere los riesgos (mujer que deba viajar a zona endémica y no pueda evitar el viaje).</li> </ul>
<p>VACUNAS DESPUES DEL PARTO</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivos: proteger a la madre, al recién nacido y al lactante.</li> <li>• Especial hincapié en aquellas que no se vacunaron durante el embarazo y lo antes posible, gripe, dpaT y COVID-19.</li> <li>• Puede recibir todas las vacunas vivas atenuadas recomendadas en función del esquema vacunal, la edad o la situación clínica. Está contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla si está amamantando.</li> </ul>

# VACUNACIÓN DE ADULTOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

| Karina Tenaglia, Sofía Griot

## Introducción

Los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cirrosis, enfermedades respiratorias crónicas o cardiovasculares son más susceptibles a desarrollar infecciones y tienen peor evolución ante una infección debido a la mayor severidad y descompensación de la enfermedad de base. Esto determina una alta morbimortalidad en este grupo. La vacunación oportuna frente a las infecciones inmunoprevenibles es una herramienta segura y costo-efectiva disponible en nuestro país, permitiendo prevenir descompensaciones de enfermedades crónicas y la severidad de las infecciones. Sin embargo, algunos grupos pueden tener una menor respuesta inmune a las vacunas (ej.: enfermedad renal crónica), por lo que puede ser necesario realizar estudios serológicos para comprobar la inmunidad vacunal (Tabla 1).

## Vacuna Antiinfluenza

La gripe puede asociarse con enfermedad grave, hospitalizaciones y muerte, particularmente en adultos mayores de 65 años y en adultos con enfermedades crónicas. La vacunación contra la influenza previene la enfermedad y sus complicaciones, reduciendo hospitalizaciones y cuadros graves. Se recomienda la vacunación anual antiinfluenza trivalente a los adultos  $\geq 65$  años y en menores con enfermedades crónicas.

## Vacuna Antineumocócica

*Streptococcus pneumoniae* es responsable de la mayoría de los casos de neumonía aguda comunitaria, con una mortalidad asociada en hospitalizados entre 5-15 %, y mayor a 30 % si requiere ingreso a cuidados intensivos. Los pacientes con enfermedades crónicas, junto con los adultos mayores, los niños pequeños e inmunocomprometidos integran el grupo de mayor riesgo de enfermedad neumocócica. La vacuna contra neumococo polisacárida 23 valente (PPSV23) ha demostrado reducir la enfermedad neumocócica invasiva en adultos hasta en 50 a 80 %. No hay consenso respecto a la eficacia en prevenir neumonía neumocócica no bacteriémica. Se recomienda que los adultos con enfermedades crónicas reciban una dosis de PPSV23, con revacunación a los 65 años si la primera dosis fue administrada antes y han pasado cinco años desde esta última.

La vacuna de 13 serotipos conjugada (PCV13) es muy efectiva en prevenir enfermedad neumocócica invasiva y neumonía en niños, demostrando un fuerte efecto rebaño en la población adulta. En adultos,

la efectividad de PCV13 en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y de neumonía en el estudio CAPITA fue de 46 % contra neumonía de todo tipo, 45 % en neumonía no bacteriémica por serotipos vacunales y 75 % para enfermedad neumocócica invasiva. La vacunación secuencial con PCV13 y PPSV23 está recomendada en adultos con enfermedad renal crónica avanzada, en diálisis, hepatopatía en etapa de cirrosis o en lista de trasplante de órgano sólido, iniciando con PCV13 y administrando PPSV23 a partir de los dos meses. A nivel individual, se puede considerar la vacunación secuencial en otros pacientes de alto riesgo, con más de un factor de riesgo de enfermedad neumocócica.

### **Vacuna contra COVID-19**

La vacunación contra SARS-CoV-2 ha reducido la morbimortalidad por COVID-19 a nivel mundial. Los adultos con enfermedades crónicas son grupos de especial riesgo de COVID-19 severo y crítico. Se recomienda la vacunación primaria con esquema de dos dosis más una dosis adicional (0, 1 y 3 meses) en inmunodeprimidos. Para los demás pacientes con enfermedades crónicas, si al 2024 no han recibido el esquema primario, se les indica una dosis de vacuna contra COVID-19 adaptada a la variante ómicron (XBB.1.5). El refuerzo anual está indicado para las personas mayores de 70 años, personas de 50 a 69 años con comorbilidades y todos los inmunodeprimidos mayores de 5 años.

### **Vacuna contra el virus de hepatitis B (VHB)**

El estado de portación y el riesgo de infección por VHB es mayor en pacientes con enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica y diabéticos insulinoquirientes. La vacunación es menos eficaz en pacientes inmunodeprimidos y en hemodiálisis, por lo que se recomienda vacunar lo más precozmente posible. En caso de vacunarse antes de iniciar la hemodiálisis, se indican tres dosis de vacuna de hepatitis B 20 µg con un intervalo de 0, 1 y 6 meses. En caso de vacunarse luego de haber iniciado la hemodiálisis, se deben administrar cuatro dosis dobles (40 µg) a los 0, 1, 2 y 6 meses. Se debe medir la respuesta inmune después del esquema y, si no se logra protección, se debe repetir el ciclo de vacunación (ver capítulo de Infección por virus de hepatitis B en este manual).

### **Vacuna contra hepatitis A**

Es recomendada en pacientes susceptibles (no vacunados y sin hepatitis previa) con hepatopatías, ya que ha mostrado reducir la incidencia de hepatitis fulminante. Se indican dos dosis con un intervalo de 6 meses.

**Tabla 1.** Resumen de recomendaciones de vacunación

Enfermedad crónica	influenza	SARS-CoV-2	VHA	VHB**	PCV13 *	PPSV23
Diabetes mellitus	X	X		X		X
Enfermedad renal crónica y hemodiálisis	X	X		X	X	X
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma	X	X				X
Hepatopatía crónica	X	X	X	X	X	X

\*La vacuna de PCV13 está cubierta por el PNI en forma gratuita para las siguientes situaciones: ERC y hepatopatía en etapa cirrosis.

\*\*VHB: indicada en DM insulinoquirientes. Previo a la diálisis: tres dosis (20 µg/dosis) a los 0, 1 y 6 meses. Pacientes en diálisis: cuatro dosis (40 µg/dosis) a los 0, 1, 2 y 6 meses.

# VACUNACIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

| *Curbelo Ana Clara, Zunino Carlos*

## Generalidades

Los niños y adolescentes con enfermedades crónicas tienen un mayor riesgo de desarrollar formas graves de muchas enfermedades prevenibles por vacunación. Estos niños deben recibir tanto las vacunas sistemáticas como las específicamente recomendadas según su patología de base, respetando el momento óptimo para su administración y siempre que no presenten contraindicaciones, como situaciones de inmunosupresión.

Es crucial que los convivientes y cuidadores de personas con enfermedades crónicas mantengan su calendario de vacunación al día y reciban la vacuna antigripal anualmente a partir de los 6 meses de edad. En este capítulo se detallan las recomendaciones para niños y adolescentes con enfermedades respiratorias y cardiopatías, diabetes, enfermedad renal crónica, Síndrome de Down, así como aquellos con implantes cocleares y filtraciones de LCR debidas a malformaciones congénitas, fracturas de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos (Tabla 1).

## Enfermedades cardíacas y respiratorias

En este grupo se incluyen niños con cardiopatías congénitas cianosantes, cardiopatías con insuficiencia cardíaca o alteración hemodinámica, hipertensión pulmonar moderada a grave, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, bronquiectasias y asma con alto riesgo de exacerbaciones. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones respiratorias, especialmente gripe y neumonía, lo que puede descompensar su enfermedad de base y predisponerlos a un cuadro respiratorio grave. Se recomienda mantener el esquema de vacunación al día y, además, administrar las siguientes vacunas:

### Vacunación antineumocócica:

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23. Para los niños nacidos a partir del año 2010 se sigue el esquema habitual de PCV13 incluido en el CEV, actualizándolo si es necesario. Si previamente han recibido PPSV23, se debe esperar al menos un año antes de administrar PCV13. En cuanto a PPSV23, se recomienda una dosis para personas de 2 años o más, con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. No se requiere revacunación, excepto en casos de inmunodepresión.



## Vacunación contra la influenza estacional

A partir de los 6 meses de edad, de forma anual; los niños de 6 meses a 8 años cuando inician la inmunización contra la influenza estacional necesitan dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas, y dosis únicas anuales a partir de entonces.

## Vacunación contra el COVID-19

Se considerará administrar una dosis a partir de los 5 años. Si ya recibió el esquema de vacunación no es necesario refuerzo.

## Inmunización pasiva con palivizumab

El virus respiratorio sincitial es uno de los principales responsables de las infecciones de las vías respiratorias en los niños con cardiopatías y enfermedades respiratorias crónicas, causando infecciones graves que aumentan la tasa de ingreso en cuidados intensivos pediátricos debido a la descompensación de su enfermedad de base y a una elevada morbimortalidad. En nuestro país, hasta la fecha, está avalada la administración de palivizumab por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en los siguientes casos:

- Niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento con oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides en los seis meses anteriores al inicio de la estación del VRS, o que son dados de alta con esta condición durante la misma.
- Niños menores de 1 año con cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica significativa que presenten insuficiencia cardíaca en tratamiento, hipertensión pulmonar moderada a grave e hipoxemia crónica.

## Inmunización pasiva con nirsevimab

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal recombinante de larga duración perteneciente a la clase de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) que neutraliza el virus respiratorio sincitial (VRS) al unirse a la conformación de prefusión de la proteína de fusión (F). En caso de estar disponible se puede considerar el uso de nirsevimab.

En caso de administrarse, la dosis para los menores de 6 meses al inicio de la temporada de circulación del VRS es de 50 mg para aquellos con un peso menor a 5 kg, y 100 mg para los que pesan 5 kg o más. Para infantes y niños de 6 a 24 meses con riesgo elevado de enfermedad por VRS durante la segunda temporada de circulación del virus, considerar una dosis complementaria de 200 mg de nirsevimab, administrada como dos inyecciones de 100 mg cada una en diferentes sitios de inyección.

Dado que palivizumab y nirsevimab comparten indicaciones en grupos de riesgo es importante aclarar que no pueden usarse de forma concomitante, es decir, si un niño empezó esquema con palivizumab debe completar las dosis correspondientes. Sin embargo, si recibió el primer año palivizumab, puede recibir nirsevimab en su segundo año de exposición a VRS si correspondiere.

### **Diabetes mellitus**

La diabetes puede generar condiciones de inmunocompromiso. Estos pacientes tienen un alto riesgo de contraer enfermedad neumocócica invasiva con mayor tasa de morbimortalidad respecto de la población general.

Por otra parte, las infecciones pueden alterar el control metabólico de estos pacientes, aumentando las consultas en emergencia e ingresos hospitalarios.

Se recomienda mantener el CEV vigente y las siguientes vacunas:

### **Vacuna antineumocócica**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23:

- PCV13: Los niños nacidos a partir del año 2010, esquema habitual incluido en el CEV. Actualizar CEV en caso necesario. Si previamente hubiera recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: Personas  $\geq$  de 2 años, una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. La revacunación se debe realizar cinco años o más después de la primera dosis y por única vez.

### **Vacuna antigripal**

A partir de los 6 meses de edad de forma anual. Los niños de 6 meses a 8 años cuando inician la inmunización contra la influenza estacional necesitan dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas, y dosis únicas anuales a partir de entonces.

### **Vacunación contra COVID-19**

Se considerará administrar una dosis a partir de los 5 años, considerando la actualización vacunal vigente para la temporada de circulación de SARS-CoV-2. Eventualmente, en función de la situación epidemiológica, se puede recomendar la administración de dosis de refuerzo anual.

## **Enfermedad renal crónica (ERC)**

Los niños y adolescentes con enfermedad renal crónica tienen una mayor morbimortalidad debido a infecciones. Esto se debe al grado variable de inmunosupresión y a fenómenos de disfunción endotelial y celular presentes en esta condición. La respuesta a las vacunas se ve afectada por la disminución de la calidad de la función inmunológica, un efecto que se agrava a medida que la enfermedad renal progresa o debido al uso de fármacos inmunosupresores. El estado de inmunocompromiso puede resultar en niveles menores de seroconversión posvacunación, títulos más bajos o un descenso más rápido de los niveles de anticuerpos alcanzados. Se recomienda mantener el calendario de vacunación (CEV) vigente y administrar las siguientes vacunas:

### **Vacunación antineumocócica (VN).**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23:

- PCV13: Para los niños nacidos a partir del año 2010 se sigue el esquema habitual incluido en el CEV, actualizándolo si es necesario. Para los nacidos antes del 2010 se debe administrar una dosis de PCV13. Si previamente han recibido PPSV23 se debe esperar al menos un año antes de administrar PCV13.
- PPSV23: A partir de los 2 años se recomienda una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Estos pacientes requieren una revacunación única a los cinco años.

### **Vacuna antigripal**

Todos los niños mayores de 6 meses que no presenten contraindicaciones. Se repite anualmente previo al inicio de la temporada invernal.

Entre los 6 meses a 8 años, cuando se vacuna por primera vez, administrar dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas.

### **Vacunación contra el COVID-19**

Se recomiendan dos dosis, más una dosis adicional (0, 1 y 3 meses) y refuerzos según recomendaciones nacionales vigentes.

### **Vacuna anti hepatitis B**

En niños no vacunados o con esquema incompleto se debe completar la vacunación antes de iniciar diálisis. En caso de haber sido previamente vacunados, se debe realizar serología para hepatitis B antes

de iniciar diálisis. Si los valores de los anticuerpos de superficie (anti-HBs) están por debajo de 10 UI/ml se debe revacunar con un esquema de 0, 1 y 2 meses.

Para los menores de 10 años, la posología de administración es de 10 µg por dosis. Para los mayores de esta edad es de 20 µg por dosis. Entre uno y tres meses después de completar el esquema se deben dosificar nuevamente los niveles de anticuerpos. Si los niveles son menores a 10 UI/ml se debe repetir el esquema de vacunación y realizar una posterior dosificación de anticuerpos.

Si los niveles de anticuerpos persisten por debajo de 10 mUI/ml después de dos series completas de vacunación se debe administrar una única dosis de 20 µg y no volver a dosificar los anticuerpos.

### **Vacuna contra el virus del papiloma humano**

Debe administrarse a las personas según el calendario habitual. Cuando corresponda su administración, hacerlo previo a la diálisis o inicio de tratamiento inmunosupresor. Momento de la vacunación: Debe ser lo más precoz posible al diagnóstico de ERC, preferentemente previo a diálisis, trasplante e inicio de tratamiento inmunosupresor.

En caso de estar bajo tratamiento inmunosupresor o en hemodiálisis el esquema es de tres dosis (0, 2 y 6 meses).

### **Niños y adolescentes con Síndrome de Down**

Estos niños presentan un riesgo incrementado de infecciones respiratorias de vías altas y bajas, incluidas otitis media y neumonía, así como un mayor riesgo de gravedad. Presentan alteraciones inmunitarias, linfopenia de los linfocitos T y B de leve a moderada, alteración en la proliferación de células T y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos. Además, se ha constatado reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización. Estos pacientes deben recibir todas las vacunas indicadas en el CEV y también están recomendadas:

### **Vacunación antineumocócica**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23. Para los niños nacidos a partir del año 2010 se sigue el esquema habitual incluido en el CEV, actualizando el CEV en caso necesario. Para los nacidos antes del 2010 se debe administrar una dosis de PCV13 y, si ya han recibido PPSV23, esperar al menos un año antes de aplicar PCV13. La vacuna PPSV23 se administra a partir de los 2 años con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Estos pacientes requieren una revacunación a los cinco años por única vez.

## **Vacuna antigripal**

Se recomienda administrar una dosis antes del inicio de la temporada invernal a partir de los 6 meses, de forma anual. Entre los 6 meses a 8 años de edad cuando se vacuna por primera vez administrar dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas.

## **Vacunación contra el COVID-19**

Se recomiendan dos dosis, más una dosis adicional y refuerzos según recomendaciones nacionales vigentes.

## **Portadores de implante coclear y filtraciones de LCR por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos**

Tienen un riesgo incrementado de padecer meningitis bacteriana y otitis media. Por tal motivo tienen indicación de las siguientes vacunas:

### **Vacunación antineumocócica**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23:

- PCV13: Para los niños nacidos a partir del año 2010 se sigue el esquema habitual incluido en el CEV, actualizándolo si es necesario. Para las personas nacidas antes del 2010 se debe administrar una dosis de PCV13. Si previamente han recibido PPSV23 se debe esperar al menos un año antes de administrar PCV13.
- PPSV23: Para las personas a partir de los 2 años se recomienda una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. No se requiere revacunación.

### **Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)**

En los niños menores de 5 años con CEV no vigente: completar esquema.

## **Vacuna antigripal**

Se recomienda la vacunación anual contra la influenza a todas las personas a partir de los 6 meses de edad. Los niños de 6 meses a 8 años, cuando inician la inmunización contra la influenza estacional, necesitan dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas entre ellas. A partir de entonces, deben recibir una dosis única anual.

## Vacunación contra el COVID-19

A partir de los 5 años, si ya se ha recibido el esquema de vacunación completo, no es necesario un refuerzo. Si no se ha recibido, se debe considerar la administración de una dosis. En caso de enfermedades que determinen inmunocompromiso se recomiendan dos dosis, más una dosis adicional y refuerzos según las recomendaciones nacionales vigentes.

Lo ideal es administrar las vacunas al menos dos semanas antes del implante coclear o, si no es posible, lo antes posible después del mismo. En caso de filtraciones de LCR por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos, la vacunación debe realizarse lo antes posible.

**Tabla 1.** Vacunas en niños, niñas y adolescentes con enfermedades crónicas

Vacunas	Enfermedad CV y respiratoria	Diabetes mellitus	Enfermedad renal crónica	Síndrome de Down	Implante coclear
PCV13 (*)	Esquema habitual. Actualizar esquemas atrasados.	Esquema habitual. Actualizar esquemas atrasados.	Esquema habitual Actualizar esquemas atrasados. Nacimiento antes del 2010: 1 dosis	Esquema habitual. Actualizar esquemas atrasados. Nacimiento antes del 2010: 1 dosis.	Esquema habitual. Actualizar esquemas atrasados. Nacimiento antes del 2010: 1 dosis.
PPSV23 (**)	1 dosis	1 dosis	1 dosis. Refuerzo 5 años.	1 dosis. Refuerzo 5 años	1 dosis
Haemophilus influenzae tipo b	Para los niños que han completado la serie de vacunas primarias Hib no es necesaria la vacunación adicional.				
Antiinfluenza	A partir de los 6 meses de forma anual. Entre los 6 meses a 8 años de edad cuando se vacuna por primera vez: dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas.				
COVID-19	Considerar	Considerar	Indicada	Indicada	Considerar
Anti hepatitis B			Completar o iniciar esquema (***)		

(\*) Si previamente hubiera recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13. (\*\*) A partir de los 2 años, una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. (\*\*\*) Completar o iniciar esquema previo a diálisis. Niños previamente vacunados realizar serología AChBs. Revacunar según dosificación de Ac. Ver texto.

## VACUNACIÓN DE ADULTOS PORTADORES DE IMPLANTES COCLEARES Y FÍSTULA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

| *Jeremy Tairovich, Giuliano Medina, Graciela Pérez Sartori*

La disrupción de las meninges secundaria a traumatismos, malformaciones congénitas o procedimientos neuroquirúrgicos constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de meningococcal meningitis y ventriculitis. Además, la formación subsecuente de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) aumenta este riesgo. El implante coclear es un tratamiento complejo para pacientes con hipoacusia neurosensorial severa o profunda sin otra alternativa terapéutica. Requiere abordaje neuroquirúrgico.

En estos pacientes se ha observado un mayor riesgo de meningitis supurada, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, en comparación con la población general. No hay evidencia de que los implantados cocleares tengan más probabilidades de contraer meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) o *Neisseria meningitidis* que la población general.

El esquema nacional de vacunación incluye la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente (PCV13) y la anti-Hib (incluida en la pentavalente) en la población pediátrica. Para los portadores de implante coclear se recomienda la vacunación secuencial con PCV13 y, a las ocho semanas, con la vacuna antineumocócica polisacáridica 23 valente (PPSV23). Si ya han recibido PCV13 se debe administrar PPSV23 siguiendo esta misma recomendación.

La fístula de LCR se define como la salida anormal del líquido cefalorraquídeo debido a la comunicación del espacio subaracnoideo con el exterior, generalmente a través de la rinofaringe. Esta complicación es común en personas con fracturas de la base del cráneo o como consecuencia de ciertos procedimientos neuroquirúrgicos. El riesgo de neuroinfección es alto, alcanzando hasta 20 % en aquellos sin reparación de la fístula y hasta 57 % si la fístula persiste por meses. Aunque *S. pneumoniae* es el principal agente etiológico, también se ha observado un aumento en otros microorganismos causantes de meningitis, como *H. influenzae*.

No se recomienda la vacunación antimeningocócica sistemática en portadores de implante coclear ni en casos de fístulas de LCR, probablemente debido a la fisiopatología de la infección por *N. meningitidis*, que inicialmente coloniza la nasofaringe antes de invadir el sistema nervioso central por vía hematológica.

La vacunación contra la influenza estacional disminuye el riesgo de infección bacteriana invasiva. En la población no vacunada, esta complicación se presenta hasta en 35 % de los casos, especialmente en inmunocomprometidos, con mayor frecuencia de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. La vacunación anual

contra la influenza, junto con la vacunación antineumocócica, ha demostrado reducir los casos de enfermedad neumocócica invasiva, por lo que se recomienda en estas poblaciones (Tabla 1).

**Tabla 1.** Vacunas recomendadas para portadores de implantes cocleares, fístulas de líquido cefalorraquídeo por malformaciones congénitas, fractura de base de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos.

Vacuna	Recomendación	Contraindicación
Antineumocócica	Adultos deben recibir el esquema secuencial con una dosis de PCV13 y posteriormente una dosis de PPSV23, separadas al menos ocho semanas entre ellas.  Para aquellos pacientes que completaron el esquema secuencial, se recomienda recibir una dosis de refuerzo con PPSV23 a los 5 años y a los 65 años.	Alergia grave a algún componente de la vacuna. Prescripción según recomendación médica.
Antiinfluenza	Vacunación anual en temporada estacional de gripe.	Alergia grave a algún componente de la vacuna.

\* La vacuna antineumocócica conjugada disponible en Uruguay al momento de la redacción de este capítulo es la vacuna conjugada 13 valente (PCV13). \*\*La vacuna antineumocócica polisacáridica disponible en Uruguay al momento de la redacción de este capítulo es PPSV23.



# VACUNACIÓN EN ADULTOS CON ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

| *Santiago Gemelli*

## Introducción

Las alteraciones de la inmunidad celular y humoral que se presentan en las enfermedades oncológicas como consecuencia de la propia enfermedad o de sus tratamientos (quimioterapia y/o radioterapia) ponen a estos pacientes en mayor riesgo de enfermedades infecciosas y de que estas se presenten de formas más severas.

La respuesta inmune y la eficacia de las vacunas puede ser menor en estos pacientes. Dada esta respuesta subóptima, las vacunas deben idealmente administrarse en el momento de mayor respuesta inmunológica. Debe de tenerse en cuenta también la reactivación de infecciones como el virus de la hepatitis B (VHB) frente algunos tratamientos biológicos utilizados.

Sigue siendo la vacunación contra enfermedades inmunoprevenibles una herramienta eficaz de prevención de infecciones en pacientes con enfermedades oncológicas (Tabla 1).

## Oportunidad de vacunación

La administración de las vacunas debe ser idealmente hasta quince días antes de iniciar la quimioterapia (QT) o radioterapia (RT). Si no se pudieron administrar las vacunas antes de la QT, se deben administrar tres a seis meses luego de finalizada.

Las vacunas vivas atenuadas como sarampión, rubeola y paperas (SRP) o antivaricela están contraindicadas en pacientes inmunosuprimidos por lo que, en caso de requerirse su administración, debe ser al menos luego de seis meses de la quimioterapia y en pacientes en remisión.

## Vacuna antigripal

Administrar una dosis al inicio de la campaña anual de vacunación, independientemente de si el paciente está bajo QT, aunque en forma ideal debería administrarse antes del inicio del tratamiento. Se repite anualmente. Tanto en niños como en adultos, la administración de dos dosis de la vacuna contra la influenza con un intervalo mínimo de cuatro semanas podría mejorar la respuesta inmunitaria a la vacunación. La vacuna contra la influenza se puede administrar en cualquier momento durante un ciclo de quimioterapia contra el cáncer. Dado que se trata de una vacuna estacional, esperar puede significar perder la oportunidad de vacunación.

### **Vacuna contra COVID-19 (SARS CoV-2)**

Todas las personas con enfermedades oncológicas en actividad o que hayan recibido previamente QT deben recibir vacunación contra SARS CoV-2. Se recomienda esquema completo de tres dosis a quienes no hayan recibido esquema primario y refuerzo anual (al 2024, vacuna adaptada ARNm ómicron XBB.1.5). Se recomienda refuerzo anual a quienes hayan recibido esquema primario. Esta recomendación puede variar en el futuro según la situación epidemiológica. La oportunidad ideal es previa a la QT, pero según la situación epidemiológica podrá vacunarse durante la misma.

### **Vacunas antineumocócicas**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13) y la vacuna antineumocócica 23 valente (PPSV23):

- PCV13: En adultos, iniciar con una dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente.
- PPSV23: Administrar una dosis a las ocho semanas de la PCV13, y otra dosis a los cinco años. Si la PPSV23 fue administrada antes de los 65 años de edad se recomienda administrar una dosis adicional a los 65 años.
- En caso de haber recibido inicialmente la PPSV23 se debe esperar un año para administrar la PCV13.

### **Vacuna contra la hepatitis B (VHB)**

Se recomienda que todo paciente reciba la vacunación contra la hepatitis B en caso de susceptibilidad documentada o si no pueden acreditar su estatus vacunal.

- Esquema habitual: 0, 1, 6 meses.
- Esquema acelerado: indicado para personas susceptibles y con necesidad de tratamiento inmunosupresor (Ej.: Rituximab).
- *Esquema acelerado 1: Días 0, 7, 21 y 12 meses desde la primera dosis.*
- *Esquema acelerado 2: Días 0, 1 mes, 2 meses y 12 meses.*

### **Vacunas antimeningocócicas**

La indicación de vacunas antimeningocócicas en pacientes oncológicos corresponde si se presenta además una condición asociada a mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva, como esplenectomía o asplenia funcional. Para las pautas de administración consulte capítulo de enfermedades producidas por *Neisseria meningitidis*

## Vacunación anti-VPH

Administrar la vacuna a varones y mujeres en un esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses) a partir de los 9 años. Idealmente, administrar al finalizar la quimioterapia. Dado que es una vacuna inactivada puede administrarse durante el tratamiento, aunque su inmunogenicidad se vería disminuida.

## Vacunación y radioterapia

Las personas que solo reciben radioterapia localizada para tratar un tumor o lesión pueden vacunarse con vacunas de subunidades y vacunas vivas en cualquier momento antes, durante o después de la radioterapia.

Hay que recordar que entre los tres a seis meses de finalizada la quimioterapia se debe continuar con las vacunas inactivadas que correspondan según el CEV. La oportunidad de vacunación puede modificarse por el uso de otros inmunosupresores una vez finalizada la quimioterapia.

**Tabla 1.** Recomendaciones de vacunación en pacientes oncológicos

Vacuna	Recomendación
influenza	Dosis anual.
COVID-19	Todos los pacientes con cáncer o que hayan recibido tratamiento previamente. Esquema primario y refuerzos.
Antineumocócica	Administración inicial de PCV13 seguida a las ocho semanas de PPSV23.
VHB	Indicada en susceptibles.
Antimeningocócica	Esplenectomía/Asplenia funcional y uso de Eculizumab.
dT	Esquema habitual de adultos.
VPH	Tres dosis deben ofrecerse a pacientes de ambos sexos hasta los 26 años de edad y puede considerarse en pacientes hasta 45 años.

*La vacunación contra influenza, SARS CoV-2, antineumocócica, VHB y DPT se recomienda a todos los pacientes, mientras que la antimeningocócica y VPH se administra ante las situaciones mencionadas.*

## VACUNACIÓN DE ADULTOS CON ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS

| *Graciela Pérez Sartori, Jimena Prieto, Mariana Stevenazzi*

La inmunidad celular y humoral se ve alterada en las enfermedades hemato-oncológicas (H-O) y frente a tratamientos de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), lo que predispone a estos pacientes a un mayor riesgo de enfermedades infecciosas, que pueden presentarse de forma más severa. Por ejemplo, los pacientes con enfermedades H-O y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) tienen un riesgo 30 a 55 veces mayor de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva en comparación con la población general. La vacunación es una estrategia útil para prevenir algunas de estas enfermedades, aunque su eficacia puede ser menor, especialmente durante la QT.

La respuesta a las vacunas es mejor cuando se administran antes de iniciar la QT; por lo tanto, en lo posible, deben administrarse antes de su inicio. La vacunación debe reiniciarse después de pasado el período de máxima inmunosupresión, el cual ocurre entre tres y seis meses después de finalizar la QT. En caso de uso de análogos de las purinas (fludarabina, cladribina) y/o antiCD20 (Rituximab) es necesario aguardar seis meses.

La vacuna contra la influenza es una excepción, ya que debe administrarse independientemente de la QT por ser estacional y diferir la vacunación supondría una oportunidad perdida.

Con la emergencia del virus pandémico SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, se identificó a los pacientes con enfermedades H-O como un grupo de alto riesgo con mayor morbimortalidad. La inmunogenicidad de las vacunas es menor en estos pacientes, pudiendo presentar bajas tasas de seroconversión. Este riesgo es mayor en pacientes con enfermedades H-O linfoproliferativos de linfocitos B y en aquellos que reciben fármacos con actividad antilinfocitos B. Debido a esto se recomienda administrar dosis adicionales de vacunas contra COVID-19 y refuerzos posteriores cuando se observe el declive de los anticuerpos neutralizantes. La oportunidad óptima de la vacunación sigue siendo la misma que para otras vacunas, pero pueden administrarse en cualquier momento si la situación epidemiológica lo requiere, evitando los períodos de máxima inmunosupresión para mejorar la respuesta.

Debido a las respuestas subóptimas se recomienda que los pacientes H-O mantengan medidas adicionales para prevenir infecciones por patógenos respiratorios, como disminuir los contactos sociales y usar mascarillas en lugares cerrados.

Se debe facilitar la administración de las vacunas suministrándolas de forma simultánea en distintos sitios de inyección.

Las vacunas vivas atenuadas como sarampión-rubeola-paperas (SRP), varicela y algunas vacunas indicadas para viajeros (fiebre amarilla y tifoidea oral) están contraindicadas en pacientes con enfermedades H-O en actividad, durante QT o en los meses siguientes al tratamiento. Se aconseja la consulta con un hematólogo y un especialista en enfermedades infecciosas si se consideran estas vacunas. En caso de requerir TPH, será necesaria la revacunación posterior (ver capítulo TPH).

### Vacunas indicadas en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas

Se incluyen en esta categoría: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, leucemia aguda mieloblástica, síndromes mielodisplásicos, leucemia aguda linfoblástica, mieloma múltiple (Tabla 1)

**Tabla 1.** Indicaciones de vacunación en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas

Vacunas	Comentario
Vacuna anti influenza	Anual. Puede administrarse durante QT, evitar momento de máxima inmunosupresión.
COVID-19	Pacientes no vacunados previamente tienen indicado esquema primario, dosis adicional y dosis de refuerzo subsiguientes. Preferentemente previo a la QT, pero puede administrarse durante la misma procurando evitar período de máxima inmunosupresión Pacientes que ya recibieron tres dosis tienen indicado refuerzo.
Antineumocócica 13 Valente (PCV13)	Una dosis antes de QT o en el mes tres a seis pos-QT (en caso de uso de análogos de las purinas aguardar seis meses).
Antineumocócica 23 Valente (PPSV23)	A las ocho semanas de PCV13. Otra dosis a los 5 años y a los 65 años.
Anti hepatitis B*	Pacientes susceptibles (no vacunados, no infección) tienen indicadas tres dosis (0,1, 6 meses). Preferentemente iniciar antes de QT. Completar las tres dosis a partir del mes tres a seis pos-QT.
Antivirus del papiloma humano (VPH)	Tres dosis (0, 2 y 6 meses) a partir del mes tres a seis pos-QT. Desde los 11 hasta los 26 años si no recibió previamente.
Antimeningocócicas	En pacientes esplenectomizados, con asplenia funcional, hipocomplementemia o uso de eculizumab vacuna antimeningocócica ACWY, dos dosis; antimeningocócica B dos dosis.
anti Haemophilus influenzae tipo B (Hib)	En pacientes esplenectomizados o con asplenia funcional una dosis.

\*Testear la serología al mes de la tercera dosis. Se considera inmunizado si los anticuerpos de superficie (anti-HBs) >10MIU/ml. Con valores menores a 10 MU/ml se recomienda la revacunación para hepatitis B con dos dosis y retestear (ver capítulo de hepatitis B)

## VACUNACIÓN DE ADULTOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DEPRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

| Jimena Prieto, Graciela Pérez Sartori, Mariana Stevenazzi

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) conlleva un riesgo significativo de morbimortalidad por enfermedades infecciosas debido a la alteración de la inmunidad celular y humoral, y a la pérdida de memoria inmunológica adquirida por vacunación o infecciones previas. Varios factores determinan diferentes grados de inmunodepresión en los receptores de TPH, tales como la modalidad (TPH autólogo versus TPH alogénico), la fuente de células progenitoras hematopoyéticas (médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical) y el tipo de régimen de acondicionamiento (mieloablativo o de intensidad reducida). En el caso de TPH alogénico se suman otros factores como el grado de histocompatibilidad HLA entre donante y receptor, la depleción de linfocitos T in vivo (por ejemplo, ciclofosfamida pos-TPH), el uso de globulina antitímocítica y la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Además, existen factores que favorecen las infecciones, como la edad del paciente, la presencia de hipoesplenismo o asplenia funcional, el uso de corticoides, la patología de base, la hipogammaglobulinemia, la disrupción de barreras como la piel y mucosas y la insuficiencia renal, hepática y respiratoria, entre otros. El período inicial pos-TPH es el de mayor riesgo para desarrollar infecciones y, a su vez, es un período con escasa respuesta a las vacunas. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de infecciones por bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b, con un riesgo de enfermedad neumocócica invasiva hasta treinta veces mayor que en la población general. También están expuestos a infecciones virales, como el virus de la influenza, lo que conlleva una alta morbimortalidad; y a otros microorganismos oportunistas con diferentes incidencias según el período pos-TPH y la situación particular de cada paciente. Además, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello de útero y de ano vinculados al virus del papiloma humano (VPH).

Por lo tanto, se plantea la vacunación pos-TPH en el momento óptimo, después del período de mayor inmunodepresión, comenzando generalmente a los seis meses pos-TPH con la excepción de la vacuna antiinfluenza y la vacuna contra COVID-19, que se podrán administrar precozmente según la situación epidemiológica. Las vacunas a virus vivos atenuados están contraindicadas hasta los dos años pos-TPH; después de este período podrían administrarse previa consulta con el hematólogo, en ausencia de EICH, sin tratamiento de quimioterapia y con la enfermedad de base en remisión (Tabla 1).

Finalmente, con el objetivo de proteger a los pacientes receptores de TPH, se recomienda la vacunación según el esquema habitual (especialmente para COVID y antiinfluenza) a todos los contactos. Ver capítulo de inmunización de convivientes, familiares y personal de salud de los pacientes inmunocomprometidos.

**Tabla 1.** Esquema de vacunación recomendado para adultos receptores de TPH

Vacunas	Meses											
	3	4	5	6	8	9	10	12	14	18	24	Anual
dpaT 1				X	X		X			X		
Hib 2				X	X		X					
HB <sup>3</sup>				X	X			X				
HA <sup>4</sup> Individualizada				X				X				
PCV13 <sup>5</sup>				X	X		X					
PPSV23 <sup>5</sup>								X				
IPV <sup>6</sup>				X	X		X					
influenza <sup>7</sup>		X										X
COVID 19 <sup>8</sup>	X	X		X				X				X
Antimeningocócica <sup>9</sup>				X	X							
VPH <sup>10</sup>								X	X	X		
SRP <sup>11</sup>											X	
Varicela <sup>11</sup>											X	
	Indicado a todos los pacientes											
	Indicado en forma individualizada											
	Contraindicado											

Notas:

- 1 - Difteria, tétanos, pertussis acelular (dpaT): La respuesta a dosis reducida de difteria y pertussis puede ser pobre, por lo que se recomienda una dosis de refuerzo para mayor inmunogenicidad, planteando que en pacientes receptores de TPH tiene pocos efectos adversos. Luego dT según Esquema Nacional de Vacunación de los adultos.
- 2 - *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)
- 3- Hepatitis B (HB): Testear serología al mes de la tercera dosis, se considera inmunizado si Ac de superficie (anti -HBS) >10MUI/ml. Con valores menores a 10 MU/ml se recomienda la revacunación para hepatitis B (ver capítulo Vacuna hepatitis B).

- 4 - Hepatitis A (HA): Indicada si hay situación de riesgo (brote, vivienda sin saneamiento, y quienes mantienen sexo oro-anal).
- 5-Vacuna antineumocócicas conjugadas 13 valente (PCV13) y vacuna antineumocócica 23 valente (PPSV23): Se recomienda realizar esquema de tres dosis de PCV13, dado que hay mejor respuesta a las vacunas conjugadas. Se complementa con PPSV23 no antes de los doce meses postrasplante. Revacunar a los 5 años con PPSV23 y si esta dosis fue antes de los 65 años se debe dar una tercera dosis de PPSV23. El plan de vacunas antineumocócicas no es intercambiable, si recibió PPSV23 no debería recibir PCV13 hasta luego del año. En casos de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) se podría realizar una cuarta dosis de PCV13, dado la mala respuesta en estos casos a vacunas polisacáridas.
- 6 - Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV)
- 7 - Vacuna antiinfluenza (inactivada): Puede administrarse a los 3-4 meses según noción epidemiológica. Si se administra a los 3-4 meses puede considerarse dar una segunda dosis luego de los 6 meses. Luego, continuar con dosis anuales administradas según esquema nacional.
- 8 - COVID-19: Los pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos deben recibir vacunación independientemente de las dosis recibidas en el pretrasplante o de haber presentado COVID-19. Tienen indicadas tres dosis con un intervalo de un mes entre la dosis 1 y 2 y tres meses entre la 1 y la 3. Está indicado administrar un refuerzo a los 6 a 12 meses. El esquema y vacuna utilizada pueden variar dependiendo de la situación epidemiológica y variante de SARS-CoV2 circulante. En el 2024 se está administrando vacuna de la plataforma ARNm monovalente adaptada a la variante ómicron XBB.1.5. Las medidas de protección como uso de tapabocas y limitar los contactos sociales deben continuar.
- 9 - Antimeningocócicas: recomendadas en caso de asplenia funcional o esplenectomía, pacientes con Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), uso de Eculizumab. Indicada vacuna antimeningocócica A,C,W,Y en dos dosis con un intervalo de dos meses y antimeningocócica B con un intervalo de dos meses. La vacuna ACWY está incluida en el PNI para las indicaciones anteriores. Vacuna MenACWY-CRM conjugada con oligosacárido diftérico CRM197 (incluida en el PNIV para esta indicación) puede administrarse en forma concomitante con PCV13, por lo cual puede comenzar su administración a partir del sexto mes. En caso de usarse MenACWY-D conjugada con toxoide diftérico debe separarse su administración de PCV13 y por ende se recomienda su administración a partir del mes doce. La vacuna antimeningocócica B es de gestión particular y puede administrarse en forma concomitante con las otras vacunas.
- 10- Vacuna anti virus papiloma humano (VPH): el riesgo de cáncer vinculado a VPD es mayor en pacientes inmunocomprometidos por lo que se plantea vacunar a hombres y a mujeres de 11 a 45 años. No hay datos claros sobre inmunogenicidad en trasplante ni cuándo empezar a vacunar. En esta situación de pacientes inmunodeprimidos el esquema incluye tres dosis de 1,2 y 6 meses. Se indica a partir del mes doce pos-TPH.



- 11 - Sarampión-rubéola-paperas (SRP) y varicela: por ser vacunas vivas atenuadas NO se pueden administrar antes de los 24 meses pos-TPH y en pacientes con EICH activa o en tratamiento inmunosupresor. Luego de los 24 meses se podrían administrar, en caso de remisión de la enfermedad, sin EICH ni tratamiento inmunosupresor. Considere realizar serología previamente a la vacunación antisarampión o varicela. Consulta con hematólogo o infectólogo previo a la decisión de su administración. Dos dosis separadas por un mes.
- 12 - La vacuna de subunidad recombinante para herpes zoster aún no se encuentra disponible en el país. En caso de estar disponible están indicadas dos dosis a partir del mes seis.

# VACUNACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS Y RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

| *Magdalena Schelotto, Fabiana Morosini*

## Introducción

La prevención de infecciones es un objetivo fundamental en el tratamiento de niños y adolescentes con patología hemato-oncológica y/o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Si bien las vacunas inactivadas son seguras y no implican riesgo de infección, no se recomienda su administración durante la quimioterapia (QT) o durante los primeros meses pos-QT o pos-TPH debido a la escasa eficacia que se obtiene con ellas. Por el contrario, las vacunas vivas atenuadas pueden implicar un riesgo infeccioso en pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos intensos y trasplante de progenitores hematopoyéticos, por lo que están contraindicadas hasta la recuperación inmunológica.

Aquellos pacientes que reciben hemoderivados (transfusiones de glóbulos rojos) o inmunoglobulina intravenosa (IGIV) deben aplazar la vacunación con virus vivos (SRP y VVZ) al menos 6-9 meses para asegurar la efectividad y evitar en lo posible la administración de hemoderivados por tres meses después. No hay interferencia entre los hemoderivados y las vacunas inactivadas.

Por otro lado, en pacientes que han recibido rituximab o terapias más recientes como blinatumomab, se recomienda aplazar la administración de vacunas inactivadas y vivas atenuadas al menos seis meses para lograr una respuesta humoral más efectiva.

Por lo tanto, los niños con enfermedades oncológicas no deben recibir vacunas durante la QT ni en los quince días antes de su inicio, con la excepción de la vacuna antiinfluenza que, al ser una vacuna estacional, se podría perder la oportunidad de vacunar. A los tres meses de finalizada la QT se debe empezar o continuar con las vacunas inactivadas que correspondan según el CEV, y a los seis meses de finalizada la QT se debe comenzar o continuar con las vacunas a microorganismos vivos. La oportunidad de vacunación puede modificarse por el uso de otros inmunosupresores o hemoderivados una vez finalizada la QT.

## Indicaciones de vacunación en niños y adolescentes con enfermedades hemato-oncológicas

- a)** A los niños que tengan su CEV completo según edad antes de iniciar QT se les recomienda administrar una dosis de refuerzo de acuerdo con la tabla 1 luego de tres meses de finalizado el tratamiento cuando las vacunas son inactivadas y seis meses para las que son a microorganismos vivos atenuados.

**Tabla 1.** Esquema de vacunación recomendado en niños con enfermedades hemato-oncológicas

Vacunas	15 meses a 5 años	6 años a 11 años	Mayores de 11 años
Vacunas inactivadas (3 meses pos-QT)			
Pentavalente	X		
dpaT		X	X
HB		X	X
VPI		X	X
PCV13	X	X	X
HA		X	X
VPH			X
Vacunas a microorganismos vivos atenuados (6 meses pos-QT)			
BCG	X		
Varicela	X	X	X
SRP	X	X	X

- b)** Los niños que han terminado la QT, se encuentran en remisión y que no hayan completado el CEV antes del inicio del tratamiento deben completar la vacunación a los tres meses de finalizada la QT, de acuerdo al capítulo de Esquemas atrasados.

## Vacunas especialmente indicadas en niños y adolescentes con patologías hemato-oncológicas

Los niños y adolescentes con patologías hemato-oncológicas tienen especialmente indicadas las vacunas antineumocócicas, antimeningocócicas, antigripal, —anti-COVID-19 y —anti-VPH (Tabla 1). Deben iniciarse o completar esquemas según corresponda a partir de los tres meses de finalizada la quimioterapia (QT), como ya fue mencionado anteriormente.

**Vacunas antineumocólicas:** se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23:

- PCV13: Para los niños nacidos después de 2010 se sigue el esquema habitual. Actualizar el calendario de vacunación (CEV) en caso necesario. Para los nacidos antes del 2010 se debe administrar una dosis. Si previamente han recibido PPSV23 se recomienda esperar al menos un año antes de aplicar PCV13.
- PPSV23: Para los niños mayores de 2 años se recomienda una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Se requiere revacunación a los cinco años.

**Vacunas antimeningocócicas:** la selección de las vacunas antimeningocócicas dependerá de la epidemiología local y regional, y del tipo de vacunas disponibles. La pauta de administración puede variar según las vacunas seleccionadas. Están especialmente indicadas para personas de muy alto riesgo con asplenia funcional, esplenectomía, déficit del complemento o uso de eculizumab. En Uruguay, las vacunas antimeningocócicas ACWY están incluidas en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) para pacientes con las condiciones arriba mencionadas. La vacuna antimeningocócica B es de gestión particular.

**Vacuna antigripal:** se recomienda administrar antes del inicio de la temporada invernal a los mayores de 6 meses, independientemente de si el paciente está bajo QT, aunque idealmente debería administrarse antes del inicio del tratamiento o durante el periodo de mantenimiento. Preferentemente, no aplicar durante la QT intensa en enfermedades hemato-oncológicas o tumores sólidos. Se repite anualmente. El esquema de administración para niños es el siguiente:

- Niños de 6 meses a 8 años: si se vacuna por primera vez, debe recibir dos dosis separadas por un intervalo de un mes. Si fue vacunado el año anterior, recibirá una sola dosis.
- De 6 a 35 meses de edad: 0,25 ml/dosis.
- De 36 meses de edad en adelante: 0,5 ml/dosis.

**Vacunación anti-VPH:** Se recomienda administrar la vacuna cuadrivalente a varones y mujeres en un esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses) a partir de los 9 años. En personas inmunodeprimidas se mantiene el esquema de tres dosis. Idealmente, se debe administrar al finalizar la QT; sin embargo, no está contraindicada su administración durante el tratamiento, y puede considerarse según la probabilidad de inicio de relaciones sexuales.

**Vacunación contra COVID-19:** a marzo de 2024 se recomienda en Uruguay la vacunación con un esquema de tres dosis y refuerzo anual para pacientes con patología hemato-oncológica o inmunodeficientes a partir de los 5 años de edad que no hayan sido vacunados previamente. La vacuna indicada y las dosis

pueden variar según la situación epidemiológica y las variantes de SARS-CoV-2 que circulen. Actualmente, se administra la vacuna contra COVID-19 de ARNm monovalente adaptada a la variante XBB.1.5.

### **Vacunación en niños y adolescentes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos**

El paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) deberá reiniciar el esquema de vacunación completo según su edad, como si nunca hubiese sido vacunado. Podrá comenzar la administración de vacunas inactivadas entre los tres y doce meses pos-TPH y a partir de los 24 meses para vacunas a microorganismos vivos atenuados. En aquellos pacientes que luego de un TPH alogénico hayan desarrollado una enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) moderada o severa que requiera tratamiento inmunosupresor sistémico (TIS), se evaluará el estado inmune y los riesgos/beneficios de las vacunas vivas atenuadas (SRP, VVZ), pudiendo posponerse la administración de estas en pacientes con TIS intenso (ej. corticoides  $\geq 1$  mg/kg/día por más de cuatro semanas) y/o niveles de linfocitos CD4+  $< 300/\text{mm}^3$ .

#### **Vacunas especialmente recomendadas (Tabla 2):**

**Pentavalente (difteria, pertussis, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B):** en menores de 5 años se administran cuatro dosis separadas cada dos meses a partir de los seis meses pos-TPH.

#### **Vacunas contra difteria, pertussis, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B por separado:**

- Niños de 5 a 11 años: cuatro dosis de dTpa separadas cada dos meses a partir de los seis meses pos-TPH.
- Vacuna anti-Hib: como vacuna monovalente en esquema de cuatro dosis separadas por uno o dos meses entre sí a partir de los tres o seis meses pos-TPH.
- Vacuna anti hepatitis B: iniciar a los seis meses pos-TPH con un esquema de 0, 1 y 6 meses.

#### **Vacunas antineumocócicas:**

- PCV13: se recomienda un esquema combinado con la administración de tres dosis separadas al menos un mes, comenzando entre los seis y doce meses pos-TPH. Los pacientes con EICHc se benefician con una cuarta dosis a los seis meses de la tercera dosis.
- PPSV23: en niños mayores de 2 años se administra una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber completado el esquema de PCV13. Puede ser necesaria la revacunación en caso de mala respuesta funcional.

**Vacunas antimeningocócicas:** los niños receptores de TPH se consideran funcionalmente asplénicos y deben vacunarse según la situación epidemiológica. Se recomienda la vacuna tetravalente ACWY y la vacuna antimeningocócica B, comenzando entre los seis y doce meses pos-TPH según la pauta de administración y las vacunas seleccionadas.

**Vacuna antigripal:** se debe administrar durante el período estacional (otoño, invierno) a los mayores de 6 meses, a partir de los tres o seis meses pos-TPH.

**Vacunación anti-VPH:** se administra la vacuna cuadrivalente en varones y mujeres en un esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses) a partir de los 9 años, comenzando seis meses pos-TPH. En pacientes inmunodeprimidos se mantiene el esquema de tres dosis. Requiere receta médica indicando inmunodepresión para administrar este esquema.

**Vacuna polio inactivada (Salk):** se administran cuatro dosis separadas por dos meses a partir de los seis meses pos-TPH.

**Vacuna hepatitis A:** se administran dos dosis separadas por seis meses a partir de los seis meses pos-TPH.

**Vacunación contra COVID-19:** los pacientes receptores de TPH deben recibir vacunación independientemente de las dosis recibidas antes del trasplante o de haber presentado COVID-19. A partir de los 5 años se recomiendan tres dosis con un intervalo de un mes entre la primera y segunda dosis, y de dos meses entre la segunda y tercera dosis. Se indica un refuerzo a los 6-12 meses. El esquema y la vacuna utilizada pueden variar según la situación epidemiológica y las variantes de SARS-CoV-2 circulantes.

### **Otras vacunas para considerar**

Vacuna virus varicela zoster y vacuna triple viral sarampión rubéola paperas: dos dosis separadas por dos meses a partir de los dos años del TPH si el paciente se encuentra sin EICHc moderado severo, sin inmunosupresión sistémica y con buena reconstitución inmune (linfocitos CD4+  $\geq$  300/mm<sup>3</sup>). Antes de los 24 meses están contraindicadas.

**Tabla 2.** Vacunación de niños y adolescentes sometidos a TPH

Vacuna	6m	7 m	8m	9 m	10 m	12 m	18 m	24 m
Pentavalente <sup>1</sup> o	X		X		X	X		
dpaT	X		X		X	X		
Hib	X		X		X	X		
Hepatitis B	X		X		X	X		
Antimeningocócica <sup>2</sup>	X		X					
PCV13 <sup>3</sup>	X		X		X	X		
PPSV23						X		
VPI	X		X		X	X		
VPH	X		X			X		
Antiinfluenza	X						X	
Hepatitis A	X					X		
COVID 19	X	X		X				
SRP								X
Varicela								X

- 1 - Menores de 5 años Pentavalente, entre 5 y 11 años reciben DTP + HiB + VHB y mayores 11 años dpaT + Hib + HPV. Hib y PCV13 pueden iniciarse incluso a los tres meses pos-TPH.
- 2 - Vacunas antimeningocócicas: depende de la edad y vacuna el número de dosis a administrar. Ver capítulo de vacuna antimeningocócica.
- 3 - PCV13: en caso de presentar EICH puede administrarse una cuarta dosis de PCV13. La PPSV23 se aplica a los niños mayores de 2 años.
- 4 - COVID 19; esquema primario de dos dosis con un intervalo de un mes y tercera dosis a partir de los tres meses.

## VACUNACIÓN DE ADULTOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

| Graciela Pérez Sartori, Steven Tapia Villacis

Las enfermedades infecciosas son una complicación frecuente en los receptores de trasplante de órgano sólido. Se asocian con un aumento de la mortalidad, el rechazo y la disfunción del injerto. El aumento del riesgo de infecciones se debe a la inmunodepresión causada por el tratamiento que reciben para prevenir el rechazo, que disminuye la inmunidad de las células B y T, al contacto frecuente con el sistema de salud y a que suelen presentar varias comorbilidades.

La vacunación es una estrategia útil para la prevención de infecciones antes y después del trasplante. Por lo tanto, debe evaluarse el estado vacunal de los pacientes y asegurar la provisión de las vacunas necesarias durante la enfermedad crónica y en la evaluación pretrasplante. En el postrasplante se debe continuar con la vacunación anual de aquellas que lo requieran y con las vacunas inactivadas que no haya sido posible administrar previamente.

### Oportunidad de vacunación

La respuesta a las vacunas es menor en la enfermedad crónica avanzada, como la enfermedad renal crónica en etapa predialítica y dialítica, y en pacientes con hepatopatía crónica avanzada, siendo aún más baja en pacientes trasplantados. Durante los primeros tres a seis meses postrasplante, la inmunosupresión es más intensa y, por lo tanto, la respuesta a las vacunas es menor. Además, la respuesta es más pobre durante los episodios de rechazo debido al aumento en la medicación inmunosupresora.

El mejor momento para vacunar es antes del trasplante, lo más precozmente posible, idealmente hasta quince días antes del mismo en el caso de las vacunas inactivadas, y de uno a dos meses antes del trasplante para las vacunas vivas atenuadas. Esta estrategia proporciona la mejor protección, ya que permite alcanzar mayores tasas de seroconversión y ofrece protección en el período temprano postrasplante, cuando la inmunosupresión es más intensa.

Si se requieren vacunas después del trasplante se recomienda reiniciar la vacunación después de tres a seis meses y alejado de los episodios de rechazo del injerto. En caso de necesitar vacunas vivas atenuadas (como SRP, varicela y fiebre amarilla), estas deben administrarse hasta cuatro a ocho semanas antes del trasplante, siempre y cuando el paciente no esté bajo tratamiento inmunosupresor por patología de base. Las vacunas que emplean virus vivos atenuados están contraindicadas en el postrasplante.



Es fundamental considerar tanto las vacunas del esquema habitual para adultos como las vacunas especialmente indicadas para los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (Tabla 1).

### **Vacuna antiinfluenza**

La influenza puede ser más grave en los receptores de trasplante y se asocia a disfunción y/o rechazo del injerto. La vacunación reduce la incidencia de internación por neumonía en estos pacientes durante la temporada de influenza. Los pacientes candidatos a trasplante deben recibir la vacuna antiinfluenza lo antes posible, al comienzo de la campaña de vacunación anual. En los pacientes trasplantados se recomienda que reciban la vacuna a partir de un mes después del trasplante dado que, al tratarse de una vacuna estacional, puede perderse la oportunidad de vacunar si se espera el período habitual. La vacunación debe continuarse anualmente.

### **Vacuna antineumocócica**

La enfermedad neumocócica invasiva es más frecuente en los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, quienes tienen 12.8 veces más riesgo que los adultos inmunocompetentes. La vacunación ha demostrado ser útil, aunque es menos eficaz en estos pacientes. Se recomienda vacunar al paciente lo antes posible previo al trasplante con la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13), seguida de una dosis de vacuna antineumocócica 23 valente (PPSV23) a las ocho semanas para proporcionar mayor cobertura de serotipos de *S. pneumoniae*. En caso de haber recibido primero la PPSV23, se debe esperar un año para administrar la PCV13. Se recomienda administrar un refuerzo de la PPSV23 a los 5 años de la primera dosis y a los 65 años. Si no se administraron antes del trasplante, se debe seguir este esquema a partir de los tres a seis meses después del trasplante.

### **Vacuna contra COVID-19**

Los pacientes con enfermedades crónicas y los receptores de trasplante de órgano sólido presentan mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Además, tienen tasas de seroconversión significativamente más bajas que la población inmunocompetente, influenciadas por la intensidad del régimen inmunosupresor. Deben recibir la vacunación lo más tempranamente posible y continuar con refuerzos anuales. Los pacientes inmunodeprimidos deben recibir un esquema de dos dosis, una dosis adicional y continuar con refuerzos. En Uruguay, los pacientes en pretrasplante y trasplantados, así como los pacientes en hemodiálisis han sido priorizados para la vacunación contra COVID-19 desde el inicio del Plan Nacional de Inmunizaciones.

## **Vacuna anti hepatitis B**

El virus de la hepatitis B se transmite por vía percutánea, por sangre y hemoderivados y por vía sexual. También puede transmitirse desde el donante al receptor del trasplante. Los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis crónica tienen mayor riesgo de adquirirla. Además, la hepatitis B tiene un curso más rápido y potencialmente más grave en los receptores de trasplante de órgano sólido. La eficacia de la vacuna es menor en los pacientes en hemodiálisis y trasplantados. La vacunación contra la hepatitis B está indicada para todos los pacientes susceptibles (que no hayan presentado la infección y no estén vacunados) lo más tempranamente posible. En la evaluación pretrasplante, se deben medir los marcadores virales (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) para determinar la susceptibilidad a la infección y la necesidad de recibir la vacuna. De no haberla recibido previo al trasplante, se puede administrar después. Se recomienda un esquema de tres dosis (0, 1 y 6 meses). En pacientes en hemodiálisis o trasplantados, se recomienda un esquema de cuatro dosis dobles (0, 1, 2 y 6 meses). Se recomienda medir anticuerpos anti-HBs entre el primer y tercer mes posvacunación. Si el título de anticuerpos anti-HBs es  $<10$  UI/l, se deben administrar dos dosis más y medir nuevamente los títulos de anti-HBs. Si no responde, se repiten tres dosis.

## **Vacuna anti hepatitis A**

Está recomendada para los pacientes susceptibles (no vacunados y que no hayan presentado infección previa), portadores de hepatopatía crónica y candidatos a trasplante de hígado. También está indicada para aquellos con otros factores de riesgo como laborales, viajeros a zonas de alta endemicidad, personas con prácticas sexuales oro-anales, etc. Se administran dos dosis con un intervalo de seis meses.

## **Vacuna antivariela**

La varicela es rara en los pacientes trasplantados, pero en caso de presentarse puede ser muy severa. La reactivación en forma de herpes zóster es más frecuente en los receptores de trasplante, con una incidencia de herpes zóster 10-100 veces mayor que en la población general, especialmente en aquellos mayores de 50 años. En la evaluación pretrasplante se debe evaluar el antecedente de varicela y vacunación previa y realizar una prueba serológica en los pacientes no vacunados. Si la prueba es negativa se deberá administrar la vacuna antivariela en dos dosis con un intervalo de un mes. Dado que es una vacuna a virus vivo atenuado está contraindicada en el postrasplante. Debe administrarse al menos cuatro a ocho semanas antes del trasplante y la consiguiente inmunosupresión. En el caso de receptores de trasplante susceptibles a la varicela que tienen contacto con un caso, deben recibir inmunoglobulina específica lo más precozmente posible. La vacuna contra herpes zóster de subunidad viral recombinante, aún no disponible en Uruguay, estaría recomendada para los pacientes que presentaron varicela previamente.

### **Vacuna antipapiloma virus (VPH)**

La evidencia disponible indica un riesgo veinte veces mayor de cáncer de cuello de útero, vagina, ano, pene y orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) y verrugas anogenitales en los receptores de trasplante de órgano sólido. Se recomienda fuertemente administrar la vacuna anti-VPH lo más precozmente posible tanto a mujeres como a varones a partir de los 9 hasta los 45 años. De no haberla recibido antes del trasplante, se debe administrar después del mismo a partir de los seis meses postrasplante en un esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses). El acortamiento de esquemas a dos dosis no es aplicable en los pacientes inmunodeprimidos debido a su menor respuesta a las vacunas.

### **Otras vacunas**

Las otras vacunas inactivadas, como la difteria-tétanos, deben administrarse según el esquema de vacunación en los adultos. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en personas con inmunodepresión severa y en el postrasplante. Los adultos nacidos después del año 1967 que no hayan recibido dos dosis de la vacuna triple viral (SRP) deben completar la vacunación hasta cuatro a ocho semanas antes del trasplante. Son necesarias dos dosis separadas al menos un mes entre ellas. Otras vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra la fiebre amarilla para el viajero, pueden administrarse solo previo al trasplante, siempre y cuando no estén recibiendo tratamiento inmunosupresor.

**Tabla 1.** Resumen de recomendaciones para la vacunación de adultos en el contexto del trasplante de órgano sólido

Vacuna	Pretrasplante (idealmente)	Postrasplante
Antiinfluenza inactivada	Indicada anual	Indicada anual
Antineumocócica	Una dosis de PCV13 + una dosis de PPSV23 a las ocho semanas. Refuerzo de PPSV23 a los 5 años y 65 años.	Una dosis de PCV13 + una dosis de PPSV23 a las ocho semanas de no haberla recibido en el pretrasplante. Refuerzo de PPSV23 a los 5 años y 65 años.
Anti hepatitis B1	Indicada tres o cuatro dosis.	Indicada cuatro dosis de no haber recibido previo al trasplante.
Anti hepatitis A	Indicada según riesgo dos dosis.	Indicada según riesgo dos dosis de no haber sido vacunado en el pretrasplante.
Difteria-tétanos (dT)	Indicado esquema habitual.	Indicado esquema habitual.
COVID 19 2	Indicado esquema primario, dosis adicional (si no recibió previamente). Indicado refuerzo anual.	Indicado esquema primario, dosis adicional (si no recibió previamente). Indicado refuerzo anual.
Virus del papiloma Humano3	Indicada a partir de los 9 hasta los 26 años.	Indicada a partir de los 9 hasta los 26 años, esquema de tres dosis si no recibió previamente.
Sarampión - rubeola - paperas	Indicada si susceptible dos dosis.	Contraindicada.
Varicela	Indicada en susceptibles dos dosis.	Contraindicada.

- 1 - Vacuna VHB: en pacientes en hemodiálisis está indicado un esquema de cuatro dosis dobles a los 0, 1, 2 y 6 meses.
- 2 - Vacuna contra COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos está indicado un esquema de tres dosis 0, 1 y 3 meses y refuerzos anuales. El 29 de enero 2024 se inició vacuna monovalente adaptada a XBB.1 tanto para esquema primario como para refuerzo. La composición de la vacuna e indicaciones pueden cambiar según cambios epidemiológicos o nueva evidencia.
- 3 - Vacuna antiviral del papiloma Humano: en pacientes inmunodeprimidos se sigue indicando un esquema de tres dosis 0, 2 y 6 meses. No se pueden utilizar esquemas acortados.

## VACUNACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

| Ilse Deutsch, Anabella Rebori.

Los niños y adolescentes receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) tienen un mayor riesgo de infecciones y neoplasias en comparación con los sanos. Las infecciones prevenibles por vacunas son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en este grupo. La población pediátrica es especialmente vulnerable porque puede no haber completado el esquema primario de inmunización antes del trasplante y no haber adquirido inmunidad natural contra patógenos comunes.

La inmunización completa y oportuna es fundamental para prevenir enfermedades infecciosas y neoplasias asociadas al VPH. En la etapa pretrasplante, durante la evolución a una disfunción orgánica terminal, la respuesta inmune frente a infecciones y vacunas puede estar disminuida. Es esencial vacunar lo más temprano posible en el curso de la enfermedad, especialmente en candidatos a TOS.

Las recomendaciones de inmunización deben individualizarse basándose en la historia vacunal y la serología, pudiendo usar esquemas de catch-up o acelerados para completar la vacunación antes del trasplante. En la etapa postrasplante, debe considerarse el tiempo desde el trasplante, la intensidad de la inmunosupresión y los factores de riesgo individuales. Las vacunas inactivadas son seguras, pero debido a la menor respuesta inmunológica puede requerirse profilaxis posexposición en algunas situaciones. Las vacunas de gérmenes vivos están contraindicadas postrasplante debido al tratamiento inmunosupresor, por lo que deben administrarse en la etapa pretrasplante.

El mejor momento para vacunar es antes del trasplante, lo más precozmente posible en el curso de la enfermedad, hasta quince días antes del trasplante en el caso de las vacunas inactivadas y uno a dos meses antes del trasplante en el caso de vacunas vivas atenuadas. Si se requieren vacunas después del trasplante, se recomienda administrarlas después de tres a seis meses, y alejadas de los episodios de rechazo. Las excepciones son la vacuna antigripal, indicada anualmente a partir del mes del trasplante, y la vacuna contra COVID-19, cuya oportunidad dependerá de la inmunidad adquirida y la circulación viral. Las vacunas vivas atenuadas solo pueden administrarse hasta cuatro a ocho semanas antes del trasplante, luego están contraindicadas.

La vacunación en niños receptores de TOS no debe contraindicarse por miedo a gatillar un rechazo inmunomediado o disfunción del injerto, ya que no se ha comprobado tal asociación. Es prioritario revisar y actualizar el esquema vacunal de los convivientes y contactos cercanos para mejorar la protección de los pacientes de forma indirecta. Mantener altas tasas de cobertura vacunal en la población general beneficia a los grupos más susceptibles mediante inmunidad colectiva.

## Vacunas antineumocólicas

- PCV13: en niños nacidos después de 2010 seguir el esquema habitual. Actualizar el CEV en caso necesario. Para personas nacidas antes de 2010, administrar una dosis. Si previamente han recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: en niños mayores de 2 años administrar una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Estos pacientes requieren revacunación a los 5 años por única vez.

## Vacuna antigripal

Indicada tanto en pre como en postrasplante, a partir del mes del procedimiento. Se administra durante cada campaña previa al inicio de la temporada de invierno, constituyendo los receptores y candidatos a TOS un grupo prioritario. La vacuna antigripal se administra en niños según el siguiente esquema:

- Niños de 6 meses a 8 años: si se vacuna por primera vez, debe recibir dos dosis separadas por un intervalo de un mes. Si fue vacunado el año anterior, recibirá una sola dosis.
- De 6 a 35 meses de edad: 0,25 ml/dosis.
- De 36 meses de edad en adelante: 0,5 ml/dosis.

## Vacuna anti hepatitis B

Administrar o completar la vacunación antes del trasplante. En niños previamente vacunados se debe realizar serología para HB antes del trasplante. Si los valores de AchBs están por debajo de 10 mUI/ml se debe revacunar con un esquema de 0, 1 y 2 meses. En niños menores de 10 años la pauta de administración es de 10 µg/dosis, y si son mayores de 10 años de 20 µg/dosis. Entre uno y tres meses después de terminar el esquema se dosifican los niveles de anticuerpos. De ser menores de 10 mUI/ml, se administran dos dosis adicionales de vacuna anti-HB y debe realizarse un nuevo test de anticuerpos de superficie; si el anti-HBs es  $\geq 10$  mUI/ml no se requieren dosis adicionales. En caso de no respuesta, se administra un tercer ciclo (ver capítulo de vacuna anti hepatitis B).

## Vacuna anti hepatitis A

Administrar a niños y adolescentes que serán sometidos a trasplante hepático si presentan serología negativa para HA. En los otros trasplantes, solo si presentan factores de riesgo por viaje a zona de alta endemicidad, enfermedad hepática crónica, vivienda sin saneamiento o brote de HA. Se administran dos dosis de vacuna anti-HA a los 0 y 6 meses.

### **Vacuna anti varicela zoster**

Todos los niños mayores de un año deben contar con dos dosis previo al trasplante, con un intervalo mínimo de tres meses hasta los 13 años, o un mes en mayores de 13 años. Está contraindicada la vacunación en un lapso menor a uno a dos meses antes del trasplante, en pacientes en tratamiento inmunosupresor y después del trasplante.

### **Vacuna anti-SRP**

La vacuna anti-SRP puede adelantarse a los 6 meses en lactantes candidatos a TOS. Si el trasplante es próximo, administrar la segunda dosis al mes de la primera. Si a los 12 meses de edad aún no se ha trasplantado, administrar dos dosis separadas por un intervalo mínimo de seis semanas, según el esquema habitual. Está contraindicada la vacunación en tres situaciones: un mes antes del trasplante, en pacientes en tratamiento inmunosupresor y después del trasplante.

### **Vacuna anti-VPH**

Se administra la vacuna cuadrivalente en un esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses) tanto en mujeres como en hombres, hasta los 26 años de edad. De ser posible, administrarla antes del trasplante, de lo contrario a partir de tres a seis meses después del procedimiento. El riesgo de cáncer cervical o anal vinculado a VPH se multiplica por catorce a cien veces en pacientes sometidos a TOS.

### **Vacuna antipoliomielítica inactivada**

Aunque la vacunación frente a polio esté al día, se recomienda una dosis de refuerzo de VPI a partir de los seis meses postrasplante.

### **Vacuna anti-Hib**

Aunque la vacunación esté al día, administrar un refuerzo seis meses postrasplante.

### **Vacuna DPT o dpaT**

Aunque la vacunación esté al día, administrar un refuerzo (DPT o dpaT) según la edad, seis meses postrasplante, y luego un refuerzo cada 10 años (con dT).

### **Vacunas antimeningocócicas**

Sugerimos su administración en los niños y adolescentes candidatos o receptores de TOS. La selección de las vacunas antimeningocócicas dependerá de la epidemiología local y regional, y del tipo de vacunas disponibles. La pauta de administración puede variar según la o las vacunas seleccionadas. Se indica en la etapa pretrasplante lo más precozmente posible o a partir de los seis meses postrasplante.

### **Vacuna anti-COVID-19 (SARS-CoV-2)**

Se recomienda fuertemente la vacunación en este grupo de pacientes. Debe tenerse en cuenta que luego del trasplante existen menores tasas de seroconversión y menores títulos de anticuerpos comparado con personas sanas. Sin embargo, comparado con la población adulta receptora de TOS, los niños y adolescentes tienen tasas de seroconversión más altas.

La respuesta serológica a una tercera dosis de vacuna aumenta la respuesta equiparándola a la de los niños sanos. Se indica a partir de los 5 años, idealmente debe completarse antes del trasplante, pero puede administrarse 1-3 meses después del trasplante dependiendo de la circulación viral. Considerando la baja tasa de seroconversión con dos dosis se recomienda una dosis adicional dos meses después de completado el esquema, y pueden agregarse refuerzos adicionales dependiendo de la circulación viral. Deben actualizarse frecuentemente las recomendaciones considerando la naturaleza evolutiva de esta infección.



## VACUNACIÓN DE ADULTOS CON ESPLENECTOMÍA O ASPLENIA FUNCIONAL

| Graciela Pérez Sartori

La ausencia del bazo, ya sea quirúrgica o funcional, condiciona un déficit en la generación de inmunoglobulinas y un incremento de la mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas, especialmente por bacterias encapsuladas. Estos pacientes están en riesgo de sepsis fulminante, particularmente por *Streptococcus pneumoniae* y otros microorganismos encapsulados como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. El riesgo es mayor en los primeros dos años posesplenectomía, pero permanece algún grado de riesgo a lo largo de la vida.

Las vacunas recomendadas son (Tabla 1):

### Vacuna antineumocócica

Se recomienda administrar un esquema combinado de vacuna conjugada 13 valente (PCV13) inicialmente, seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23) a las ocho semanas.

### Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Administrar una única dosis independientemente de si recibió esta vacuna en la infancia.

### Vacuna antimeningocócica

Se debe tener en cuenta la epidemiología local al momento de decidir la vacunación. Dado el alto riesgo que presentan estos pacientes, se recomienda la vacunación con la vacuna antimeningocócica conjugada ACWY y la vacuna antimeningocócica B.

### Vacuna antiinfluenza

La gripe o influenza altera la mucosa de la vía aérea y facilita la infección por bacterias y, por ende, la neumonía bacteriana. La vacunación contra la influenza es una forma más de prevenir las infecciones neumocócicas. Se debe administrar anualmente.

## Vacuna contra COVID-19

La vacunación contra COVID-19 en pacientes con esplenectomía por traumatismo es la misma que la de su grupo etario; si la recibieron antes de la esplenectomía no requieren refuerzo per se. En cuanto a la asplenia funcional causada por enfermedades determinantes de inmunocompromiso está indicado el esquema primario de dos dosis de vacuna contra COVID-19 con un intervalo interdosis de cuatro semanas, más una dosis adicional al tercer mes. Se continúa con refuerzos según indicaciones actualizadas.

Estas vacunas están disponibles para administración gratuita a través del Plan Nacional de Inmunizaciones, con receta médica, con excepción de la vacuna antimeningocócica B, que debe ser gestionada de forma particular. Estas vacunas se pueden administrar de forma simultánea.

Existe un stock estratégico de vacuna antimeningocócica ACWY-CRM en centros regionales de la CHLA-EP. Los pacientes pueden ser derivados a estos puestos de vacunación o el prestador puede gestionar la vacuna por demanda de cada paciente, con receta, en el laboratorio Calmette.

Además de estas vacunas especialmente indicadas deben recibir el resto de las vacunas recomendadas por grupo etario. La asplenia o esplenectomía no son, por sí mismas, una contraindicación para administrar vacunas vivas atenuadas como la vacuna antivaricela, la vacuna contra sarampión, rubéola y paperas (SRP) o la vacuna contra la fiebre amarilla. Si al paciente se le realizó una esplenectomía por traumatismo puede recibir vacunas atenuadas. Si la causa fue otra o es una asplenia funcional deberá evaluarse si la enfermedad de base las contraindica por inmunosupresión.

La oportunidad de vacunación es lo antes posible en la asplenia funcional y hasta quince días antes de la esplenectomía programada, o a partir de los quince días después de la esplenectomía de urgencia.

**Tabla 1.** Vacunación recomendada en adultos esplenectomizados o con asplenia funcional

Vacuna	Dosis 1	Dosis 2	Refuerzo
Antineumocócica 13 Valente (PCV13)	Quince días antes de esplenectomía o quince días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	No	No
Antineumocócica 23 Valente (PPSV23)	Ocho semanas después de PCV13.	5 años	65 años
Antimeningocócica ACWY*	Quince días antes de esplenectomía o quince días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	8 semanas	Si persiste el riesgo cada 5 años
Antimeningocócica B **	Quince días antes de esplenectomía o quince días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	8 semanas	Si persiste el riesgo cada 5 años
Haemophilus influenzae tipo b	Quince días antes de esplenectomía o quince días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	No	No
Antiinfluenza	Tan pronto esté disponible. En caso de esplenectomía evitar el período de quince días antes de esplenectomía o quince días después.		Anual
COVID-19	En esplenectomía por traumatismo: mismas indicaciones que su grupo etario. Si ya recibió previo a la esplenectomía, no es necesario administrar nuevamente. En enfermedades hematooncológicas u otra causa de inmunosupresión: Se administran el esquema primario, dosis adicional y refuerzos según esquema nacional. Si ya recibió previo a la esplenectomía, no es necesario administrar nuevamente.		

\*Vacuna antimeningocócica ACWY: En Uruguay están disponibles MenACWY-D (Menactra®, conjugada con toxoide diftérico) y MenACWY-CRM (Menveo®). MenACWY\_CRM es la que está actualmente disponible por el PNI para uso en estos pacientes. Puede ser administrada en forma concomitante con PCV13. En caso de usarse MenACWY-D deben administrarse con un intervalo de un mes con PCV13. \*\*Vacuna antimeningocócica B no está financiada por el PNI.

### Vacunación de los convivientes

Se recomienda que los convivientes reciban la vacuna contra la influenza de forma anual, así como la vacuna contra COVID-19 según su grupo etario. Es importante estar al día con todas las vacunas del esquema de vacunación correspondiente a su grupo etario. Para recomendaciones específicas de vacunación para convivientes de pacientes inmunosuprimidos, ver el capítulo correspondiente.

## VACUNACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ESPLENECTOMÍA Y ASPLENIA FUNCIONAL

| Anaclara Curbelo, Carlos Zunino

En este grupo se considerarán los niños, las niñas y los adolescentes sometidos a esplenectomía electiva o traumática, y aquellos con asplenia congénita o funcional (como la que ocurre en la anemia falciforme, por radioterapia u otras condiciones). El bazo tiene un rol fundamental en la eliminación de patógenos del torrente sanguíneo y en el control de infecciones. Su ausencia o alteración en su función condiciona un déficit en la generación de inmunoglobulinas y un incremento de la mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas, principalmente las provocadas por bacterias encapsuladas. Los riesgos de infección y mortalidad relacionada con la sepsis pueden ser hasta dos o tres veces mayores en pacientes asplénicos en comparación con la población general.

Las vacunas recomendadas son (Tabla 1):

### Vacunación antineumocócica (VN)

- PCV13: para los niños nacidos a partir del año 2010 se sigue el esquema habitual incluido en el CEV. Actualizar el CEV en caso necesario. Para los nacidos antes de 2010 se debe administrar una dosis de PCV13. Si previamente han recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: a partir de los 2 años, una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Estos pacientes requieren revacunación a los 5 años, por única vez.

### Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Para los niños que han completado la serie de vacunas primarias Hib recomendadas de forma rutinaria no se necesita vacunación adicional. En los niños menores de 5 años con CEV no vigente, completar el esquema. Para los niños de 5 años o más que no han sido vacunados contra Hib, que no han completado el esquema de vacunación o cuyo estado de vacunación se desconoce, administrar una dosis de Hib. No es necesario revacunar.

### Vacunación antimeningocócica

Se recomiendan dos vacunas: las conjugadas cuadrivalentes (incluye serotipos A, C, W, Y) y las vacunas monovalentes contra el serotipo B. En Uruguay, para estas situaciones, se encuentra disponible a través del Plan Nacional de Inmunizaciones, al 2024, la vacuna MenACWY-CRM (Menveo®). Se realiza el

esquema primario según la edad de administración. Considerar la revacunación cuando el inicio del esquema es antes de los 7 años, con un refuerzo a los 3 años y luego cada 5 años. Cuando el esquema primario se administra a partir de los 7 años, el refuerzo será cada 5 años.

En caso de administrar MenACWY-D (Menactra®), esta debe administrarse por lo menos cuatro semanas después de la vacuna neumocócica conjugada porque puede interferir con la protección conferida por dichas vacunas.

La vacunación antimeningocócica B se realiza con la vacuna MenB según el esquema primario por edad y se recomienda la revacunación cada 5 años.

### **Vacunación contra la influenza estacional**

Anualmente a partir de los 6 meses de edad. Los niños de 6 meses a 8 años cuando inician la inmunización contra la influenza estacional necesitan dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas, y dosis únicas anuales a partir de entonces.

### **Vacunación contra COVID-19**

A partir de los 5 años en pacientes con esplenectomía quirúrgica que ya recibieron el esquema de vacunación no es necesario un refuerzo. Si no lo recibieron, considerar una dosis.

En caso de asplenia funcional causada por enfermedades determinantes de inmunocompromiso, está indicado el esquema primario (dos dosis más una dosis adicional) y refuerzos según recomendaciones nacionales.

### **Disponibilidad de vacunas**

Estas vacunas están disponibles para su administración gratuita a través del Plan Nacional de Inmunizaciones, con receta médica, con excepción de la vacuna antimeningocócica B, que debe ser gestionada en forma particular. Se encuentra disponible un stock estratégico de vacuna antimeningocócica ACWY en el CHPR para todos los niños y adolescentes con esplenectomía o asplenia funcional que la requieran. En caso de usuarios de otros prestadores de salud de Montevideo o del Interior, pueden concurrir a este vacunatorio u otros de referencia en cada departamento. También es posible que el prestador la solicite para el paciente al laboratorio Calmette.

### **Momento de la vacunación**

El momento óptimo de la vacunación varía según la causa de la función esplénica deteriorada, la urgencia de la esplenectomía (cuándo se realiza) y la necesidad de un tratamiento inmunosupresor concurrente. Para los pacientes sometidos a esplenectomía de urgencia, la serie de vacunas debe iniciarse catorce

días después de la esplenectomía. En la esplenectomía electiva, idealmente vacunar antes de la misma, completando la vacunación al menos catorce días antes de la esplenectomía. En caso de no lograrlo, reanudar la vacunación catorce días después. Considerar que, si se recibió quimioterapia u otro tratamiento inmunosupresor después de la esplenectomía, las vacunas se reanudan por lo menos tres meses después de ese tratamiento. En caso de asplenia funcional, la serie de vacunas debe iniciarse tan pronto como se reconozca la función esplénica alterada.

### **Consideraciones adicionales**

Se recomienda que los convivientes reciban la vacuna antiinfluenza de forma anual, así como la vacuna contra COVID-19 según su grupo etario. Además, deben estar al día con las vacunas del esquema de vacunación por grupo etario. Para más detalles, ver el capítulo correspondiente a convivientes de pacientes inmunosuprimidos.

Se enfatiza la importancia de recibir y mantener al día todo el esquema de vacunación siempre que no presenten contraindicaciones. La asplenia o esplenectomía no son, por sí mismas, una contraindicación para administrar vacunas vivas atenuadas como la antivaricela, la anti-SRP (sarampión, rubéola y paperas) o la anti fiebre amarilla. Si al paciente se le realizó una esplenectomía por traumatismo, puede recibir vacunas atenuadas. Si la causa fue otra o es una asplenia funcional, deberá evaluarse si la enfermedad de base las contraindica por inmunosupresión.

**Tabla 1.** Vacunación recomendada en niños, niñas y adolescentes esplenectomizados, con asplenia funcional o con asplenia congénita.

Vacuna	Momento de administración	Indicación	Refuerzo
Antineumocócica 13 Valente	Catorce días antes de la esplenectomía o catorce días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	<b>Nacimiento antes del 2010:</b> una dosis. Nacimiento después del 2010: Actualizar CEV si corresponde.	No
Antineumocócica 23 Valente	> 2 años. Ocho semanas después de PCV13.	Sí	5 años (única vez)
Haemophilus influenzae tipo b	Catorce días antes de la esplenectomía o catorce días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	<b>&lt;5 años:</b> Actualizar CEV si corresponde. <b>≥5 años:</b> Si en caso de CEV no vigente o desconocer estado vacunal.	No
Antimeningocócica ACWY	Catorce días antes de la esplenectomía o catorce días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	<b>Lactantes de 2 a 23 meses:</b> MenACWY-CRM <b>2 a 6 meses:</b> cuatro dosis, IM (intervalo 0, 2, 4, 12 meses). <b>&gt;7 meses:</b> dos dosis IM (intervalo 12 semanas). MenACWY-D <b>A partir de los 9 meses:</b> dos dosis (intervalo 12 semanas). <b>Niños ≥ 2 años:</b> MenACWY-CRM o MenACWY-D: dos dosis (intervalo 8 semanas).	<7 años: a los 3 años y luego c/5 años. ≥7 años: c/ 5 años
Antimeningocócica B	Catorce días antes de la esplenectomía o catorce días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique.	<b>Lactantes de 2 a 11 meses:</b> dos dosis, IM (intervalo 8 semanas) + refuerzo a los 12 meses. <b>Niños de 12 a 23 meses:</b> dos dosis IM (intervalo 8 semanas) + refuerzo a partir de los 12 meses. <b>≥ 2 años:</b> dos dosis, IM. (intervalo 8 semanas)w	Cada 5 años

Vacuna	Momento de administración	Indicación	Refuerzo
Antiinfluenza	En mayores de 6 meses, anualmente. Entre los 6 meses a 8 años de edad cuando se vacuna por primera vez: dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos cuatro semanas.	Sí	Anual
COVID-19	A partir de los 5 años, en pacientes con esplenectomía quirúrgica. Si ya recibió el esquema de vacunación, no es necesario refuerzo. Si no lo recibió, considerar una dosis. En caso de asplenia funcional causada por enfermedades determinantes de inmunocompromiso está indicado el esquema primario y refuerzos según recomendaciones nacionales.	Sí	Según recomendaciones nacionales

*MenACWY-CRM : Menveo®, conjugada con oligosacárido diftérico CRM197. Disponible en el PNI para esta indicación.*

*Ver capítulo correspondiente en este manual. MenACWY-D (Menactra®, conjugada con toxoide diftérico). En caso de utilizarse, debe administrarse con un mes de intervalo respecto a PCV13. Ver capítulo correspondiente en este manual.*



## VACUNACIÓN DE NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS QUE VIVEN CON VIH

| Steven Tapia Villacis, Virginia González, Graciela Pérez Sartori

La inmunodepresión causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) predispone a los individuos a presentar enfermedades infecciosas con mayor severidad. La vacunación es una estrategia útil y segura, aunque la eficacia de las vacunas puede ser subóptima.

Los adultos con un recuento de CD4 menor a 200/mm<sup>3</sup> y los niños con estadio inmunológico 3 según su edad (Tabla 1) presentan inmunodepresión severa. Esta población tiene respuestas serológicas más pobres a las vacunas y menor persistencia de anticuerpos protectores luego de la inmunización en comparación con personas inmunocompetentes. El tratamiento antirretroviral (TARV) mejora la inmunogenicidad de las vacunas y prolonga la duración de la seroprotección. Además, la supresión de la carga viral al momento de la vacunación en pacientes con TARV mejora las tasas y la persistencia de la respuesta inmune a las vacunas.

Las vacunas inactivadas tienen el mismo perfil de seguridad en las personas con VIH que en los inmunocompetentes, pero las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en casos de inmunosupresión severa.

**Tabla 1.** Estadio inmunológico basado en edad y valor CD4

Edad del infante			
Estadio	< 1 año (cel/μl (%))	1-5 años (cel/μl (%))	≥ 6 años (cel/μl (%))
1	≥1500 (≥ 34 %)	≥ 1000 (≥ 30 %)	≥ 500 (≥ 26 %)
2	750-1499 (26-33 %)	500-999 (22-29 %)	200-499 (14-25 %)
3	< 750 (< 26 %)	< 500 (< 22 %)	200-499 (14-25 %)

Extraído de: Center for Disease Control and Prevention: Revised Surveillance (2014). Case Definition for HIV Infection-United States. MMWR 2014; 63 (NºRR-3):1-10

## **Oportunidad de vacunación**

El momento óptimo para vacunar es en etapas precoces de la infección, con buena inmunidad o luego de iniciada la terapia antirretroviral en aquellos pacientes con enfermedad avanzada. En caso de inmunodepresión severa se prefiere diferir la vacunación hasta luego de iniciar la terapia antirretroviral y alcanzar la supresión virológica, sin esperar a la recuperación de los CD4. En este balance riesgo beneficio se debe considerar el riesgo de exposición versus la posibilidad de alcanzar una aceptable respuesta inmunológica.

La vacuna antiinfluenza debe administrarse independientemente del nivel de CD4 o carga viral, dado que al ser una vacuna estacional se podría perder la oportunidad de vacunar. Además de las vacunas especialmente indicadas en personas con VIH, deben recibir las vacunas de calendario según su grupo etario.

## **Vacunación de adultos con VIH**

### **Vacuna antineumocócica**

La incidencia de neumonía bacteriana es mayor en individuos infectados por el VIH que en la población general. Antes de la era de la terapia antirretroviral de gran actividad, la incidencia era de 22,7 episodios por 100 personas por año; posteriormente descendió a 9,1 episodios por 100 personas por año, pero se mantuvo por encima de la incidencia en la población general. Las personas que viven con VIH tienen indicada la vacunación antineumocócica con un esquema combinado de vacuna conjugada 13 valente (PCV13) y vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23).

### **Vacuna antigripal**

Debe administrarse anualmente, independientemente de la población linfocitaria o la carga viral, ya que, al ser una vacuna estacional, esperar puede significar perder la oportunidad de vacunar. Las mujeres embarazadas que viven con VIH tienen especialmente indicada la vacunación, y pueden recibirla en cualquier trimestre del embarazo.

### **Vacuna anti hepatitis B**

Ambos virus (VIH y virus de hepatitis B) comparten la vía de transmisión. La infección por el virus de hepatitis B en estos pacientes tiene un mayor riesgo de progresar a infección crónica y cirrosis. Se recomienda estudiar a todos los pacientes con marcadores serológicos: anticuerpo anti-HBs, antígeno HBs, y anticuerpo anti-HBc.

A las personas consideradas susceptibles (antígeno HBs negativo, anticuerpo anti-HBc negativo y anticuerpo anti-HBs negativo) se les deben administrar cuatro dosis de vacuna recombinante en los meses 0, 1, 2 y 6. Uno a dos meses después de completar la vacunación se sugiere medir los niveles de anticuerpos anti-HBs. Si la concentración es menor a 10 mIU/ml, se debe administrar una segunda serie de dos dosis y volver a testear (ver capítulo correspondiente).

### **Vacuna anti hepatitis A**

Recomendada en los adultos susceptibles (no vacunados, no hepatitis A previa) con riesgo de exposición: personas que mantienen sexo oroanal, enfermedad hepática crónica, coinfección con virus de hepatitis B o C o vivienda sin saneamiento. Se deben administrar dos dosis con un intervalo de seis meses entre ambas.

### **Vacuna antiviral del papiloma humano**

El VIH predispone a presentar infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), así como al desarrollo de displasia y cáncer relacionado con el VPH, incluyendo lesiones de cuello uterino, lesiones multicéntricas y lesiones anales. Existen vacunas bivalente, cuadrivalente (VPH4) y nonavalente (VPH9). La vacuna Financiada por el PNI es la VPH-4. La vacuna VPH-4 ha demostrado ser segura e inmunogénica en esta población, con tasas de seroconversión superiores al 85-90 % en personas con VIH. Los datos disponibles sobre VPH9 son similares, con la ventaja de que amplía la protección frente a los genotipos oncogénicos no 16 y 18. Se recomienda un esquema de tres dosis de la vacuna VPH (4 o 9) para varones y mujeres de 11 a 45 años. No se recomienda el esquema de dos dosis para personas que conviven con VIH debido a la falta de evidencia sobre su inmunogenicidad.

### **Vacuna contra COVID-19**

Las personas con VIH tienen un aumento de riesgo de presentar COVID-19 grave y muerte; sobre todo aquellas con severa inmunodepresión u otras comorbilidades. Se recomienda la vacunación con serie primaria (dos dosis) más una dosis adicional. Las personas con inmunodepresión (CD4 <200/mm<sup>3</sup>) continúan, al momento actual, con refuerzos anuales. Otras indicaciones para refuerzo anual es la edad ≥ 70 años, personas con comorbilidades a partir de los 50 años, otras causas de inmunodepresión. Estas indicaciones pueden ir variando en los próximos años.

El embarazo es, en sí mismo, un factor de riesgo para COVID-19 grave, muerte de la madre, parto prematuro y efectos deletéreos en los neonatos. La vacunación está indicada durante cualquier trimestre del embarazo (serie primaria en las mujeres no vacunadas y refuerzo en cada embarazo en las vacunadas).

## Vacuna antivariéela

Los pacientes con VIH pueden presentar cuadros más severos de varicela con un mayor número de lesiones en piel y mucosas y complicaciones como neumonitis por varicela, sobreinfección bacteriana, etc.

Por ser una vacuna a virus vivo atenuado está contraindicada en personas con menos de 200 CD4/ml. Se recomienda vacunar a los adultos susceptibles (con serología negativa para virus varicela zoster) que presenten más de 200 CD4/ml y no presenten otra condición de inmunosupresión. Se deben indicar dos dosis con un intervalo de uno a tres meses.

## Vacuna antimeningocócica

Estudios realizados en EUA, Reino Unido y Sudáfrica han mostrado 10 a 24 veces más riesgo de enfermedad meningocócica invasiva en niños, adolescentes y adultos con VIH, sobre todo en individuos con bajo nivel de CD4 y alta carga viral. La selección de las vacunas depende de la epidemiología local. Actualmente se sugiere considerar las vacunas antimeningocócicas ACWY (2 dosis) y antimeningocócica B (dos dosis) según la situación epidemiológica. Estas vacunas no están Financiadas en el PNI para estas indicaciones.

En la tabla 2 se resumen las principales indicaciones.

**Tabla 2.** Vacunación de adultos viviendo con VIH

Vacuna	Indicación	Comentario
Antiinfluenza	Una dosis anual.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Independientemente del estado inmunitario.</li><li>• Administrar en el embarazo en cualquier trimestre.</li></ul>
COVID-19	En personas no vacunadas: esquema primario + dosis adicional (0, 1, 3 meses).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Administrar un refuerzo en cada embarazo.</li><li>• Refuerzo anual según recomendación nacional CD4 &lt;200, u otras.</li></ul>
Antineumocócica 13 Valente (PCV13)	Una dosis.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si previamente hubiera recibido PPSV23 esperar un año para administrarla.</li></ul>
Antineumocócica 23 Valente (PPSV23)	Una dosis ocho semanas después de la PCV13 Valente.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Refuerzo a los 5 años de la dosis previa y a los 65 años de edad.</li></ul>
Anti hepatitis B	Indicado en susceptibles, cuatro dosis (0, 1, 2, 6 meses).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Puede administrarse en el embarazo.</li><li>• Testear anti-HBs luego de vacunación.</li></ul>

Vacuna	Indicación	Comentario
Anti hepatitis A	Indicado en susceptibles con factores de riesgo, dos dosis (0-6 meses).	Puede administrarse en el embarazo
Virus del papiloma humano (VPH)	Indicada 11 a 26 años (0, 2 y 6 meses).	No administrar en el embarazo
Antimeningocócica *	Considerar antimeningocócica ACWY y antimeningocócica B.	Preferentemente administrar luego del embarazo, considerar riesgo beneficio
Antivaricela	Recomendada dos dosis a susceptible (no presentaron varicela, no vacunados) con CD4 >200 bajo TARV.	Contraindicada si CD4 <200. Contraindicada en el embarazo.
SRP	Recomendada dos dosis a susceptibles (nacidos luego de 1967, no presentaron sarampión, no vacunados) con CD4 >200 bajo TARV.	Contraindicada si CD4 <200 Contraindicada en el embarazo
Difteria tétanos(dT) Difteria-tétanos-per- tussis acelular (dTpa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dT a los 45 y 65 años.</li> <li>dTpa en cada embarazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quienes certifiquen cinco dosis de componente tétanos-difteria continuar una dosis dT a los 45 años y otra a los 65 años.</li> </ul>

\*Vacunas antimeningocócicas: no financiadas por el PNI para esta indicación.

## Vacunación de niños y adolescentes con VIH

### Lactantes expuestos al VIH

Los lactantes expuestos al VIH (hijos de madre con VIH) pueden recibir todas las vacunas inactivadas según el esquema nacional. La vacuna BCG puede administrarse a los lactantes asintomáticos con infección por VIH presuntamente excluida (una o dos pruebas virológicas negativas antes del primer mes de vida y otra prueba negativa después del primer mes de vida). Los hijos de madres con serología para hepatitis B positiva o desconocida deben recibir, antes de las 12 horas de nacidos, la vacuna anti-HB junto con gammaglobulina específica, con una eficacia de entre 70 % a 90 % para prevenir la infección por VHB. Luego continúan con el esquema de vacunación según las recomendaciones nacionales.

## Niños y adolescentes con VIH

Los lactantes en seguimiento por exposición perinatal al VIH tendrán un diagnóstico de infección precoz sin inmunodepresión y podrán iniciar TARV de forma temprana. Estos niños probablemente mantendrán una inmunidad funcional que les permitirá responder mejor a las vacunas durante los primeros 2 años de vida, aunque los niveles de anticuerpos inducidos por casi todas las vacunas sean menores y disminuyan más rápidamente que en la población general.

### Vacuna BCG

La vacuna BCG, una vacuna bacteriana viva atenuada, proporciona alrededor de 90 % de protección contra las formas graves de tuberculosis en niños inmunocompetentes que la reciben en el período neonatal, pero no protege a los niños con VIH. No se recomienda la BCG en niños con VIH debido al riesgo de enfermedad diseminada por BCG (1 %) y el síndrome de respuesta inmune inflamatoria (SIRI), ambos con alta letalidad. Podría indicarse en zonas de alta prevalencia de tuberculosis (incidencia > 100 casos por 100 000 hab.) en niños con VIH sin inmunodepresión.

### Vacunas anti hepatitis B

La infección por el virus de hepatitis B comparte formas de transmisión con el VIH y puede haber coinfección en adultos y transmisión vertical al niño. Los niños con VIH infectados con VHB tienen un riesgo más alto de convertirse en portadores crónicos y desarrollar una enfermedad progresiva rápidamente. En lactantes, el riesgo de cronicidad alcanza hasta 90 %. Se recomienda la vacunación con la vacuna combinada (pentavalente) a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad. Los niños que recibieron vacuna y gammaglobulina al nacer continúan con el esquema de vacunación con pentavalente. Si no recibieron pentavalente en los primeros 5 años, se administrarán tres dosis de vacuna monovalente para HB (0, 1 y 6 meses). A todo niño hijo de madre HB positiva se le debe realizar serología de hepatitis B para determinar el título de anticuerpos de superficie (anti-HBs) después de completar el esquema. Si los anti-HBs son inferiores a 10 mUI/ml, se debe repetir una segunda serie de vacunación.

### Vacunas antineumocócicas

Se recomienda un esquema combinado de PCV13 y PPSV23 para prevenir enfermedades neumocócicas en niños con VIH que presentan una incidencia significativamente mayor de estas enfermedades en comparación con niños sin VIH, a pesar del uso de TARV. Las vacunas conjugadas han demostrado ser eficaces en prevenir la enfermedad neumocócica invasiva, neumonía severa y neumonía causadas por los serotipos vacunales. La inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas conjugadas es aceptable en niños con tasas de 76-96 % de seroconversión en niños vacunados (alcanzando concentraciones

≥ 0,5 µg/ml), dependiendo de los serotipos. Factores que predicen una buena respuesta incluyen un recuento alto de linfocitos CD4, una carga viral baja y un tiempo prolongado en TARV. Se administra un esquema de PCV13 de 3+1 (dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses), seguido de una dosis de PPSV23 a los 2 años y una revacunación con PPSV23 a los 5 años. El intervalo mínimo entre PCV13 y PPSV23 debe ser de ocho semanas; si se recibió primero PPSV23 se debe esperar un año para aplicar PCV13.

### **Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b**

Los niños y adolescentes entre 5 y 18 años no vacunados con pentavalente o parcialmente vacunados deben recibir una dosis de vacuna anti-Hib.

### **Vacuna anti-VPH**

Las personas con VIH tienen un mayor riesgo de persistencia del VPH en caso de infección, y de desarrollar lesiones preneoplásicas y cancerosas debido a una respuesta inmune más baja y a la interacción de ambos virus. Las tasas de seroconversión después de la vacunación son altas y mayores en quienes reciben TARV con carga viral indetectable y sin inmunodepresión. Se recomienda administrar la vacuna cuadrivalente a varones y mujeres a los 11 años en un esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses). Pueden recibirla a partir de los 9 años en circunstancias especiales como el abuso sexual.

### **Vacuna anti sarampión, rubéola y paperas**

La enfermedad por sarampión en niños con infección por el VIH suele ser más grave y provocar mayor mortalidad. Se administra la vacuna triple viral SRP. Se recomiendan dos dosis según el calendario vacunal en niños con VIH y estadio inmunológico 1 y 2. En niños con estadio 3, luego de comenzar TARV y lograr estadio 2 por seis meses, podrán recibir las dos dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre dosis.

### **Vacuna antivariçela**

Los niños con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar varicela grave, incluso letal. Son frecuentes las recurrencias en forma de varicela y, sobre todo, de zóster. La aparición de herpes zóster está en relación inversa con el número de linfocitos CD4 en el momento de la primoinfección por el virus varicela-zóster. Se recomiendan dos dosis según el calendario vacunal en niños con VIH y estadio inmunológico 1 y 2. En niños con estadio 3, luego de comenzar TARV y lograr estadio 2 o 3 por seis meses, podrán recibir las dos dosis con un intervalo mínimo de tres meses entre dosis.

### Vacuna antiinfluenza

Se administra durante el período estacional (otoño-invierno). Los niños menores de 9 años que son vacunados por primera vez deben recibir dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de un mes. Se recomienda su administración anual en los niños  $\geq 6$  meses.

### Vacunas antimeningocócicas

El riesgo de enfermedad meningocócica invasora en pacientes con VIH es mayor que en la población general, incluso bajo TARV. La selección de las vacunas depende de la epidemiología local, regional y del tipo de vacunas disponibles. En Uruguay se cuenta con tres tipos de vacunas recombinante contra serogrupo B y la vacuna tetravalente conjugada ACWY (MenACWY-CRM y MenACWY-D). Para la pauta de dosificación referirse al capítulo correspondiente.

### Vacuna contra COVID-19

Se recomienda para niños  $\geq 5$  años y adolescentes con VIH. El esquema es de tres dosis: 0, 1 y 3 meses. En niños en estadio inmunológico 2 y 3 recibirán una dosis de refuerzo anual al menos seis meses después de la última dosis o de haber cursado la infección. Estas indicaciones pueden ir variando en los próximos años.

### Vacuna antirotavirus

No está disponible en el esquema nacional. Puede indicarse en niños con VIH sin inmunosupresión severa en las mismas dosis y vacunas atenuadas disponibles para niños sin VIH.

En la tabla 3 se resumen las principales indicaciones

**Tabla 3.** Vacunación en niños y adolescentes con VIH

Vacuna	Indicación	Comentario
Anti hepatitis B	Una dosis en RN hijos de madre HBsAg positivo o desconocido. Vacuna pentavalente: 2, 4, 6 y 15 meses de edad.	Testear anti-HBs luego de vacunación.
Antineumocócica 13 valente (PCV13)	Menores de 1 año: esquema 3+1 (2m, 4m, 6m, 12m). A partir del año: dos dosis. A partir de los 2 años: una dosis.	El esquema se complementa con PPSV23 a partir de los 2 años.



Vacuna	Indicación	Comentario
Antineumocócica 23 valente (PPSV23 valente)	Una dosis y refuerzo a los 5 años.	Mayores de 2 años. Intervalo mínimo de ocho semanas entre el esquema de PCV13 y PPSV23. Si recibió primero PPSV23, esperar un año para aplicar el esquema PCV13.
Virus del papi- loma humano (VPH)	Tres dosis: 0, 2 y 6 meses	Puede indicarse en mayores de 9 años en caso de abuso sexual.
Anti meningocócicas*	<b>Recombinante serogrupo B:</b> 2 a 12 meses: esquema de 2 + 1: 2, 4 y 12 meses. Mayores 1 año: dos dosis separadas por dos meses. Refuerzo al menos doce meses de la primera dosis <b>Conjugada ACWY:</b> MenACWY-D: 9 a 24 meses: dos dosis separadas por tres meses. Mayores de 2 años: dos dosis, separadas por dos meses.	Serogrupo B mayores de 2 meses. ACWY mayores de 9 meses. Refuerzo a los 5 años.
Anti-inf luenza	Una dosis anual.	Mayores de 6 meses independientemente del estado inmunitario.
COVID-19	Esquema primario tres dosis: 0,1, 3 meses.	Refuerzo anual cuando tienen estadio inmunológico 2 o 3.
SRP	Dos dosis.	Contraindicación estadio inmunológico 3.
Varicela	Dos dosis.	Contraindicación estadio inmunológico 3.

\* Vacunas antimeningocócicas: no están financiadas por el PNI con esta indicación en Uruguay. Son de gestión particular.

## VACUNACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

| Yelenna Ramírez, Virginia Patiño, Patricia Barrios, María Noel Báez Berna

### Generalidades

Los errores innatos de la inmunidad (EII) son un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos que afectan algún componente del sistema inmune. Se caracterizan por una mayor susceptibilidad a las infecciones y presentan, en grado variable, manifestaciones autoinmunes, alérgicas, inflamatorias y malignas. Existen consideraciones especiales respecto al esquema de vacunación de estos pacientes:

- Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, son seguras y no plantean otros problemas de tolerancia más que los descritos en individuos inmunocompetentes. Sin embargo, la respuesta puede ser inefectiva o de corta duración en los pacientes con EII.
- Las vacunas a microorganismos vivos atenuados (BCG, anti-SRP, antivariola) están contraindicadas en algunos grupos de pacientes y no deben ser administradas hasta definir previamente el compromiso inmunológico, principalmente en el caso de las deficiencias combinadas o asociadas a síndromes bien definidos.
- En los pacientes con EII son especialmente recomendadas las vacunas PPSV23, antimeningocócicas, antigripal y SARS-CoV-2.

### Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Las deficiencias predominantemente de anticuerpos son causadas por diversas alteraciones en el desarrollo y la función del linfocito B, lo que determina una disminución o ausencia de anticuerpos frente a antígenos proteicos y/o polisacáridos. La principal manifestación clínica son las infecciones recurrentes por bacterias extracelulares y parásitos intestinales, así como una mayor susceptibilidad a las infecciones por enterovirus del sistema nervioso central. Este grupo incluye los siguientes trastornos con indicación de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina:

- Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV),
- agammaglobulinemia,
- síndromes de Hiper-IgM (excluyendo la deficiencia de CD40L y CD40),
- Deficiencia de anticuerpos específicos.

Las recomendaciones para la vacunación en este grupo de pacientes con EII difieren si se encuentran o no bajo tratamiento sustitutivo con gammaglobulina. En el caso de las vacunas inactivadas su administración es segura, aunque la respuesta puede ser escasa o nula dependiendo de la severidad del defecto inmunológico. Se recomienda administrarlas según el calendario de vacunación vigente para la edad pediátrica. Las vacunas virales y bacterianas atenuadas contenidas en el calendario de inmunización vigente también son seguras en este grupo de pacientes. La deficiencia de IgA y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia no requieren consideraciones especiales respecto a las inmunizaciones en niños inmunocompetentes.

## **Vacunas especialmente recomendadas**

### **Vacuna antigripal**

Se administra a partir de los 6 meses de edad, antes del inicio de cada invierno. La vacuna antigripal se administra en niños según el siguiente esquema:

- Niños de 6 meses a 8 años: si se vacuna por primera vez, debe recibir dos dosis separadas por un intervalo de un mes. Si fue vacunado el año anterior, recibirá una sola dosis.
- De 6 a 35 meses: 0,25 ml/dosis.
- De 36 meses en adelante: 0,5 ml/dosis.

### **Vacunas antineumocócicas**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23.

- PCV13: Niños nacidos después de 2010, esquema habitual. Actualizar CEV en caso necesario. Personas nacidas antes de 2010: una dosis (a pesar de tener esquema completo con PCV7). Si previamente hubiera recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: Niños mayores de 2 años deben recibir una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13, y una dosis de refuerzo a los 5 años por única vez.

### **Vacuna contra COVID-19 (SARS-CoV-2)**

El esquema primario para niños inmunodeprimidos es de dos dosis más una dosis adicional (0, 1 y 3 meses). A quienes hayan recibido el esquema primario se les recomienda un refuerzo a partir de los seis meses a un año. La recomendación se adaptará a la epidemiología local.

## Vacunas antimeningocócicas

Se recomienda en este grupo de pacientes la cobertura para meningococo B y ACWY (Tabla 1 y 2). La vacuna tetravalente meningocócica la otorga el MSP de forma gratuita para personas con factores de riesgo, incluyendo niños con EI.

**Tabla 1.** Pauta de administración de vacuna antimeningocócica B cuadrivalente para inmunodeficiencias

Edad en la primera dosis	Dosis de inmunización primaria	Intervalo entre dosis primarias en meses	Refuerzo
2-5 meses	2	≥ 2 meses	Entre los 12-23 meses de edad, intervalo seis meses entre las series primarias y dosis de refuerzo.
6-11 meses	2	≥ 2 meses	Entre los 12-23 meses de edad, intervalo dos meses entre las series primarias y dosis de refuerzo.
12-23 meses	2	≥ 2 meses	Entre los 12-23 meses de edad, luego de esquema primario.
Mayor o igual a 2 años	2	≥ 1 mes	En grupos de riesgo según recomendaciones oficiales.

**Tabla 2.** Pauta de administración de vacuna meningocócica tetravalente MenACWY-CRM

Edad	Número de Dosis	Intervalo
2-6 meses	4 dosis	0, 2, 4 y 6 meses
7-23 meses	2 dosis	3 meses
>23 meses	2 dosis	2 meses

## Pacientes en tratamiento sustitutivo con gammaglobulina

Los pacientes bajo tratamiento sustitutivo con gammaglobulina reciben inmunidad pasiva contra diferentes agentes infecciosos. Es por esta razón que algunos grupos de expertos sugieren discontinuar las vacunas comprendidas en el esquema. Sin embargo, la recomendación internacional vigente propone completar el esquema frente a vacunas inactivadas dado que se trata de vacunas seguras y algunos

pacientes conservan una respuesta de anticuerpos frente a antígenos proteicos (T-dependiente), además de la inmunidad celular específica. En el caso de las vacunas a virus vivos atenuados, no se recomienda su administración ya que el tratamiento sustitutivo con gammaglobulina interfiere con la respuesta.

### **Vacunación a convivientes**

Todos los convivientes que no tengan contraindicaciones deben recibir la vacuna antigripal anualmente y la vacuna SARS-CoV-2 según la pauta de administración que corresponda. Los niños convivientes de personas con EII deben recibir todas las vacunas correspondientes a su grupo etario según el CEV vigente. En caso de que el conviviente desarrolle rash luego de la inmunización con las vacunas anti-SRP o antivariçela, la persona portadora de un EII debe evitar contacto con ellos ya que existe riesgo teórico de transmisión del virus vacunal. La persona portadora de un EII debe evitar cambiar los pañales de los niños que hayan recibido vacuna de rotavirus durante los quince días posteriores a la vacunación como mínimo o, en su defecto, realizar estricta higiene de manos por lo menos hasta un mes después de la última dosis de la vacuna.

### **Inmunodeficiencias combinadas**

Estos EII comprenden un grupo de desórdenes genéticos caracterizados por una disminución del número y/o función de los linfocitos T (LT). Dentro de estas inmunodeficiencias se encuentra la Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS) con una afectación profunda de los LT y una falla en la producción de anticuerpos. En esta categoría se encuentran, además, las inmunodeficiencias combinadas (IDC) con alteración de la inmunidad celular (LT) no severa, dentro de las que se pueden incluir los EII asociados a síndromes bien definidos (por ejemplo, síndrome Di George, ataxia telangiectasia, Wiskott Aldrich, etc.).

En el caso de la IDCS existe consenso en relación con la contraindicación absoluta para recibir vacunas atenuadas virales y bacterianas. Esta última hace referencia particularmente a la vacuna *Mycobacterium bovis* o bacillo de Calmette-Guérin (BCG) por el riesgo de infección diseminada (75 %) que presentan estos pacientes. Esto se podría evitar con un diagnóstico temprano de la enfermedad, mediante técnicas de pesquisa neonatal para IDCS no disponibles aún en nuestro país.

En todos aquellos niños o niñas con sospecha de IDCS se sugiere no administrar la inmunización para BCG.

Las vacunas inactivadas son seguras en la IDCS. La mayoría de las guías recomiendan las vacunas inactivadas del calendario, mientras que otras no lo indican si el paciente se encuentra bajo tratamiento con gammaglobulina supletoria dado que reciben inmunidad pasiva y la respuesta de este tipo de huésped puede ser nula o muy limitada frente a la inmunización. Por lo que, si el paciente está en una condición clínica que corresponda, se podría completar y ampliar la inmunización con vacunas conjugadas polisacáridas (PCV13, pentavalente, meningococo B y ACWY).

En pacientes con IDC las recomendaciones internacionales sugieren la inmunización con vacunas vivas atenuadas en aquellos pacientes que presenten un recuento de CD3  $\geq$  500 cel/mm<sup>3</sup>, CD8  $\geq$  200 cel/mm<sup>3</sup> y proliferaciones linfocitarias normales frente a mitógenos (estudio de funcionalidad de los LT).

En nuestro país, en base a los estudios disponibles y estas recomendaciones, sugerimos no administrar la vacuna BCG en pacientes con IDC ya que no contamos con estudios de funcionalidad linfocitaria y es muy difícil establecer un perfil de seguridad solo con el recuento de linfocitos T.

Las vacunas virales vivas atenuadas han sido estudiadas en cuanto a su seguridad y eficacia en mayor profundidad para algunas enfermedades como el Síndrome de Di George (SDG) dada su alta prevalencia (1/3000-4000 nacidos vivos).

Estos estudios muestran, al igual que otros trabajos previos, la muy baja prevalencia de efectos adversos severos luego de la inmunización con las vacunas anti-SRP y antivariola, incluso en pacientes con bajo recuento de LT. Por lo que, en el caso del SDG, se recomienda la valoración inmunológica previa a la administración con estas vacunas virales atenuadas y, en caso de presentar un recuento de CD3  $\geq$  500 cel/mm<sup>3</sup> y CD8  $\geq$  200 cel/mm<sup>3</sup>, no existiría contraindicación.

En el caso de otras IDC aisladas o asociadas a otros síndromes sería necesario contar con la opinión del especialista para la valoración de los antecedentes clínicos y la solicitud de otros estudios específicos disponibles que puedan aumentar el perfil de seguridad frente a la inmunización con vacunas virales atenuadas.

Las vacunas inactivadas son seguras para estos pacientes, pero su eficacia puede ser escasa o incluso nula. De todos modos, se recomienda mantener el calendario de vacunas inactivadas y ampliar la cobertura frente a bacterias capsuladas (PCV13, pentavalente, meningococo B y ACWY).

## **Vacunas especialmente recomendadas**

### **Vacunas antineumocócicas**

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23.

- PCV 13: niños nacidos después de 2010, esquema habitual. Actualizar CEV en caso necesario. Personas nacidas antes de 2010, una dosis (a pesar de tener esquema completo con PCV7). Si previamente hubiera recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: niños mayores de 2 años, una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13, y una dosis de refuerzo a los 5 años, por única vez. (En aquellos pacientes en los que se documentó una respuesta subóptima para PPSV23 no es necesario el refuerzo a los 5 años).

### **Vacunas antimeningocócicas**

Se recomienda en este grupo de pacientes la cobertura para meningococo B/ACWY (Tabla 1 y 2).

### **Vacuna antigripal**

Se administra a partir de los 6 meses de edad, antes del inicio de cada invierno. La vacuna antigripal se administra en niños según el siguiente esquema:

- Niños de 6 meses a 8 años: si se vacuna por primera vez debe recibir dos dosis separadas por un intervalo de un mes. Si fue vacunado el año anterior, recibirá una sola dosis.
- De 6 a 35 meses: 0,25 ml/dosis.
- De 36 meses en adelante: 0,5 ml/dosis.

### **Vacuna contra COVID-19 (SARS CoV-2)**

El esquema primario para niños inmunodeprimidos es de dos dosis más dosis adicional (0,1 y 3 meses). A quienes hayan recibido el esquema primario se le recomienda un refuerzo a partir de los seis meses a un año. La recomendación se adaptará a la epidemiología local.

### **Pacientes en tratamiento sustitutivo con gammaglobulina**

En caso de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina ver consideraciones en sección correspondiente.

### **Vacunación en convivientes**

Todos los convivientes que no tengan contraindicaciones deben recibir la vacuna antigripal anualmente y la vacuna SARS-CoV-2 según la pauta de administración que corresponda. Los niños convivientes deben recibir todas las vacunas correspondientes a su grupo etario según el CEV vigente. En caso de que el conviviente desarrolle rash luego de la inmunización con las vacunas anti-SRP o antivariola, la persona portadora de un EII debe evitar contacto con ellos ya que existe riesgo teórico de transmisión del virus vacunal. La persona portadora de un EII debe evitar cambiar los pañales de los niños que hayan recibido vacuna de rotavirus durante los quince días posteriores a la vacunación como mínimo o, en su defecto, realizar estricta higiene de manos por lo menos hasta un mes después de la última dosis de la vacuna.

## Personas con defecto del número y/o función fagocítica

### Generalidades

Los defectos cuantitativos de los fagocitos comprenden:

- Las neutropenias congénitas (severas), asociadas o no a síndromes bien definidos.

Los defectos en la función de los fagocitos comprenden:

- la enfermedad granulomatosa crónica (EGC),
- déficit de moléculas de adhesión leucocitaria (por sus siglas en inglés LAD),
- el síndrome de Chediak-Higashi.

Las vacunas bacterianas vivas atenuadas (BCG) están contraindicadas en todos los casos. En el caso de niños o niñas con antecedentes familiares de EII con defectos del número y/o función fagocítica se sugiere retrasar la inmunización frente a BCG hasta descartar la enfermedad. Las vacunas virales atenuadas solo están contraindicadas en personas con LAD o Síndrome de Chediak-Higashi, dado el riesgo de presentar enfermedad grave luego de la inmunización.

Independientemente de las recomendaciones específicas, estos pacientes deben tener el CEV vigente siempre que no presenten contraindicaciones para recibir las vacunas, respetando el momento óptimo para su administración.

### Vacunas especialmente recomendadas

#### Vacunas antineumocócicas

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23:

- PCV13: niños nacidos después de 2010, esquema habitual. Actualizar CEV en caso necesario. Personas nacidas antes de 2010, una dosis (a pesar de tener esquema completo con PCV7). Si previamente hubiera recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: niños mayores de 2 años, una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Requiere revacunación a los 5 años por única vez. En aquellos pacientes en los cuales se documentó una respuesta subóptima para PPSV23 no es necesario el refuerzo a los 5 años.



## Vacuna antigripal

A partir de los 6 meses de edad, antes del inicio de cada invierno. La vacuna antigripal se administra en niños según el siguiente esquema:

- Niños de 6 meses a 8 años: si se vacuna por primera vez debe recibir dos dosis separadas por un intervalo de un mes. Si fue vacunado el año anterior, recibirá una sola dosis.
- De 6 a 35 meses de edad: 0,25 ml/dosis.
- De 36 meses de edad en adelante: 0,5 ml/dosis.

## Vacuna contra COVID-19 (SARS-CoV-2)

El esquema primario para niños inmunodeprimidos es de dos dosis más dosis adicional (0,1 y 3 meses). A quienes hayan recibido el esquema primario se les recomienda un refuerzo a partir de los seis meses a un año. La recomendación se adaptará a la epidemiología local.

## Vacunas antimeningocócicas

Se recomienda la cobertura para meningococo B y ACWY (ver tablas 1 y 2).

## Vacunación para convivientes

Todos los convivientes que no tengan contraindicaciones deben recibir la vacuna antigripal anualmente y la vacuna de SARS-CoV-2 según la pauta de administración que corresponda. Al igual que para otros EII, los niños convivientes deben recibir las vacunas correspondientes a su grupo etario según el CEV.

## Personas con defectos del complemento

### Generalidades

Este grupo de EII se caracteriza por un defecto en la activación y/o lisis bacteriana mediada por el complemento. Los defectos del complemento pueden ser de las fracciones iniciales C1-C4, fracciones tardías C5-C9, properdina o factor D. Este tipo de déficit implica un riesgo aumentado de infecciones por bacterias capsuladas, lo que determina que existan algunas vacunas especialmente indicadas en este grupo: antimeningocócicas, antineumocócicas y anti-Hib; además de la inmunización con la vacuna antigripal en forma anual y para SARS-CoV-2 según la pauta de administración que corresponda.

No existe contraindicación para ninguna de las vacunas contenidas en el esquema de vacunación vigente. Es importante recordar que independientemente de las recomendaciones especiales, estos pacientes deben tener el CEV al día respetando el momento óptimo para su administración.

## Vacunas especialmente recomendadas

### Vacunas antineumocócicas

Se recomienda un esquema combinado con la administración de PCV13 y PPSV23:

- PCV13: niños nacidos después de 2010, esquema habitual. Actualizar CEV en caso necesario. Personas nacidas antes de 2010, una dosis (a pesar de tener esquema completo con PCV7). Si previamente hubiera recibido PPSV23, esperar un año o más para aplicar PCV13.
- PPSV23: niños mayores de 2 años, una dosis con un intervalo mínimo de ocho semanas después de haber recibido PCV13. Requiere revacunación a los 5 años, por única vez en mayores de 10 años. Si recibieron la primera dosis antes de los 10 años, administrar una dosis de refuerzo a los 3 años por única vez. En aquellos pacientes en los que se documentó una respuesta subóptima para PPSV23 no es necesario el refuerzo a los 5 años.

### Vacunas antimeningocócicas

En este grupo de pacientes se recomienda especialmente la cobertura para meningococo B/ACWY dado el mayor riesgo de presentar enfermedad grave por *Neisseria meningitidis* (ver tabla 1 y 2).

### Vacuna antigripal

A partir de los 6 meses de edad, antes del inicio de cada invierno. La vacuna antigripal se administra en niños según el siguiente esquema:

- Niños de 6 meses a 8 años: si se vacuna por primera vez debe recibir dos dosis separadas por un intervalo de un mes. Si fue vacunado el año anterior recibirá una sola dosis.
- *De 6 a 35 meses de edad: 0,25 ml/dosis.*
- *De 36 meses de edad en adelante: 0,5 ml/dosis.*

### **Vacuna contra COVID-19 (SARS-CoV-2)**

El esquema primario para niños inmunodeprimidos es de dos dosis más dosis adicional (0,1 y 3 meses). A quienes hayan recibido el esquema primario se les recomienda un refuerzo a partir de los seis meses a 1 año. La recomendación se adaptará a la epidemiología local.

### **Vacunación a convivientes**

Todos los convivientes que no tengan contraindicaciones deben recibir la vacuna antigripal anualmente y para SARS-CoV-2 según la pauta de administración que corresponda. Los niños convivientes deben recibir todas las vacunas correspondientes a su grupo etario según el CEV vigente.

En la tabla 3 se resumen las principales indicaciones

**Tabla 3.** Resumen de recomendaciones para vacunación en niños con inmunodeficiencias

Vacuna	Tipo de inmunodeficiencia			
	Predominancia de anticuerpos	Inmunodeficiencias combinadas	Defectos del número y/o función fagocítica	Deficiencias del complemento
BCG	Indicada	Contraindicada	Contraindicada	Indicada
Varicela y SRP	Indicada, contraindicada si recibe tratamiento sustitutivo con gammaglobulina	Contraindicada en IDCS, IDC*	Indicada en neutropenias congénitas y EGC, contraindicada en LAD y Síndrome de Chediak-Higashi	Indicada
Pentavalente	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
VPI	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Hepatitis A	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
DPT/dpaT/dT	Indicadas	Indicadas	Indicadas	Indicadas
PCV13	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
PPSV23	Indicada en mayores de 2 años	Indicada en mayores de 2 años	Indicada en mayores de 2 años	Indicada en mayores de 2 años
Antimeningocócicas	Indicada, cobertura B y ACWY	Indicada, cobertura B y ACWY	Indicada, cobertura B y ACWY	Indicada, cobertura B y ACWY
Antigripal	Indicada a partir de los 6 meses	Indicada a partir de los 6 meses	Indicada a partir de los 6 meses	Indicada a partir de los 6 meses
SARS-CoV-2	Indicada en mayores de 5 años	Indicada en mayores de 5 años	Indicada en mayores de 5 años	Indicada en mayores de 5 años
Rotavirus	N/A	Contraindicada	N/A	N/A

IDCS: Inmunodeficiencia combinada severa. IDC: Inmunodeficiencia combinada. EGC: enfermedad granulomatosa crónica. LAD: defecto en la adhesión leucocitaria.

# VACUNACIÓN DE ADOLESCENTES Y ADULTOS USUARIOS DE TERAPIAS INMUNOMODULADORAS Y BIOLÓGICAS DIRIGIDAS

| Steven Tapia Villacís, Victoria Frantchez, Alejandro Fernández

## Introducción

Los inmunomoduladores, tanto esteroideos como no esteroideos, son esenciales para tratar enfermedades inflamatorias autoinmunes. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de infecciones debido a la desregulación inmunológica secundaria a la enfermedad y el uso de medicamentos que modulan la respuesta inmunitaria. La vacunación se convierte en una medida preventiva clave, disminuyendo la morbilidad, mortalidad y siendo costo-efectiva al reducir complicaciones infecciosas.

## Datos epidemiológicos

El número de pacientes que utilizan inmunomoduladores ha aumentado significativamente en las últimas décadas, debido a la creciente prevalencia de enfermedades inflamatorias crónicas y el beneficio de estos medicamentos para controlar la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Si bien la vacunación se recomienda en función del riesgo para todos los usuarios de estas terapias, diversas series han reportado bajos niveles de adherencia vacunal. En Uruguay no se cuenta con datos específicos para esta población.

## Consideraciones generales para la vacunación en usuarios de medicamentos inmunomoduladores

Todos los pacientes con enfermedades autoinmunes deben ser evaluados para determinar la necesidad de vacunación antes de comenzar la terapia inmunomoduladora. Es crucial documentar el estado de vacunación, actualizar el esquema vacunal de acuerdo con el grupo etario e indicar las vacunas necesarias según el balance de inmunosupresión. Las vacunas recomendadas deben administrarse tan pronto como sea posible, preferentemente antes de iniciar cualquier terapia inmunosupresora, dado que se aumenta el riesgo de infecciones y se disminuye la respuesta vacunal.

Un punto importante es encontrar el momento óptimo para la vacunación y así lograr la mejor inmunogenicidad, considerando que el nivel y la naturaleza de la inmunosupresión en cada persona dependen de los agentes específicos utilizados, el mecanismo de acción de estos agentes, la dosificación administrada y si el tratamiento se combina con otras terapias (en general, a mayor número de fármacos requeridos, mayor inmunosupresión).

De todas formas, si no es posible vacunar en el momento óptimo, las vacunas inactivadas siempre son seguras. Las vacunas de virus vivo atenuado deben administrarse como regla general al menos cuatro semanas antes de comenzar cualquier tratamiento inmunosupresor, especialmente si se espera una inmunosupresión de grado moderado o alto. La inmunosupresión de grado bajo no contraindica la vacunación con estas vacunas; sin embargo, la inmunogenicidad puede ser menor y en estos casos se recomienda reducir la dosis al mínimo siempre que sea posible o suspenderla durante al menos catorce días para mejorar la respuesta a la vacunación.

Las principales indicaciones se resumen en la tabla 1.

### **Seguridad de la vacunación en usuarios de inmunomoduladores y terapias biológicas dirigidas**

La seguridad de la vacunación en estos grupos ha sido ampliamente descrita y se considera segura. Diversos estudios han evaluado la asociación de la vacunación y el incremento del riesgo de exacerbación de la enfermedad de base, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre estos eventos.

### **Consideraciones respecto a las vacunas recomendadas según tipo de terapia**

#### **Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**

El TNF- $\alpha$  es una citoquina encargada de la respuesta inmune en la fase aguda, se utiliza en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis. Pertenecen a este grupo: infliximab, adalimumab, golimumab y etanercept. Incrementan el riesgo de infecciones bacterianas por microorganismos inespecíficos y de reactivación de infecciones virales como la hepatitis B y el herpes zóster. Así mismo, se recomienda administrar las vacunas del esquema rutinario antiinfluenza, anti-SARS-CoV-2, antineumocócica, anti-VPH y anti hepatitis B si el paciente es susceptible. También, de estar disponible, se recomienda la vacuna recombinante frente al virus varicela zóster.

#### **Inhibidores de IL-6**

La interleucina-6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria clave en la respuesta inmune adaptativa. Juega un rol fundamental en el impulso de la respuesta inflamatoria de fase aguda y también en la fisiopatología de la artritis reumatoide y otras condiciones inflamatorias crónicas. Pertenecen a este grupo: tocilizumab y sarilumab. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda verificar las vacunaciones especialmente contra influenza, neumococo, *Haemophilus influenzae* y SARS-CoV-2. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas una vez que se ha iniciado el tratamiento.

### **Inhibidores de IL-17**

La IL-17 es una citoquina clave en la inflamación, desempeñando un papel tanto en la defensa inmunitaria del hospedero contra patógenos extracelulares como en la patogénesis de enfermedades autoinmunes. Secukinumab es uno de los inhibidores más conocidos de la IL-17. Se ha descrito que hasta 5 % de los pacientes que reciben alguna droga de esta clase presenta infecciones del tracto respiratorio superior. Se recomienda, previo al inicio de antiIL-17, optimizar las medidas de prevención frente a patógenos respiratorios y administrar la vacuna anual contra la influenza y contra SARS-CoV-2, así como el esquema de vacunación para prevenir la enfermedad neumocócica.

### **Inhibidores de la vía de señalización IL-12/23**

IL-12 e IL-23 son citoquinas esenciales en la inmunidad adaptativa, promueven la diferenciación de células T y la activación inmune celular. Ustekinumab bloquea la ruta IL-12/23, mientras que risankizumab, tildrakizumab, y guselkumab se enfocan en la IL-23. Se utilizan frecuentemente dentro del tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. Los estudios indican una menor incidencia de infecciones graves con ustekinumab frente a adalimumab e infliximab, aunque se ha reportado reactivación de hepatitis B en personas con infección crónica con antigenemia persistente y de herpes zóster, cuya significancia es incierta debido a la coadministración de inmunosupresores y la falta de grupo de control. Se recomienda vacunar a aquellos susceptibles para VHB previo al inicio, así como mantener al día el esquema regular. También, de estar disponible, se recomienda la vacuna recombinante frente a herpes zóster.

### **Inhibidores de células T**

Los linfocitos T constituyen la piedra angular de la inmunidad celular, jugando un rol crucial en la respuesta inmunológica contra patógenos intracelulares tales como virus, micobacterias y hongos. Pertenecen a este grupo: basiliximab y abatacept. En general, son utilizados con otros medicamentos inmunosupresores. Varios informes de casos han planteado su asociación al riesgo de reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B, incluidos aquellos con VHB oculta (anti-HBc positivo con HBsAg negativo), así como de herpes zóster. Se recomienda además mantener al día vacunación contra neumococo, influenza, anti-SARS-CoV-2 y, en caso de encontrarse disponible, la vacuna recombinante contra herpes zóster.

### **Inhibidores de linfocitos B**

Las células B, elementos cruciales de la respuesta inmunitaria adaptativa humoral, desempeñan funciones esenciales tanto en la producción de anticuerpos como en la presentación de antígenos. Esta

actividad es vital para combatir bacterias encapsuladas, tales como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, siendo necesario iniciar el esquema previo al inicio del tratamiento. Además, las células B son fundamentales en la activación de los linfocitos T específicos, que son claves frente a infecciones, especialmente virales, como la infección por virus hepatitis B, herpes zóster etc. Los fármacos dentro de esta familia actúan inhibiendo el receptor CD20 incluyen a rituximab, ocrelizumab, ofatumumab entre otros.

En el caso de los anti-CD20, existe un riesgo incremental de reactivación de la infección latente por VHB, siendo crucial realizar una evaluación serológica exhaustiva antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda administrar vacuna antigripal anual independientemente del tiempo desde el inicio de la terapia. En el caso de la vacuna contra COVID-19, los usuarios de este tipo de terapias presentan una respuesta limitada debido a la depleción de linfocitos B, sin embargo, se recomienda la misma por el riesgo de enfermedad grave incluso aunque la respuesta es subóptima.

### **Agentes depletors de linfocitos B y T**

Blinatumomab y alemtuzumab son terapias empleadas tanto en neoplasias hematológicas y en el caso de alemtuzumab en la esclerosis múltiple, ambos provocan una profunda depleción de linfocitos T y B y, en el caso de alemtuzumab, incluye además linfocitos NK y macrófagos. Este efecto conlleva un alto riesgo tanto de infecciones bacterianas comunes, así como de infecciones oportunistas, especialmente tuberculosis y reactivación de herpesvirus; en el caso de alemtuzumab se ha asociado un incremento en el riesgo de reactivación de VHB. En usuarios de estos agentes se contraindican todas las vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento y durante seis a doce meses después de su finalización. Se recomienda en el caso de Blinatumomab mantener al día la vacunación antineumocócica, además de las vacunas contra patógenos respiratorios y hepatitis B en caso de ser susceptible.

### **Inhibidores de la quinasa de Janus**

Los inhibidores de la quinasa de Janus (JAK) son fundamentales en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Actúan a través de la supresión de las enzimas JAK, clave en la señalización de citoquinas inflamatorias, lo que contribuye a moderar la respuesta inmunitaria exacerbada.

Es importante considerar tanto las vacunas inactivadas como las vivas atenuadas durante el tratamiento con inhibidores de JAK. Las personas bajo tratamiento con estos medicamentos pueden recibir todas las vacunas inactivadas sin necesidad de interrumpir la medicación. En cuanto a las vacunas vivas atenuadas, no se deben administrar durante el tratamiento pero pueden ser administradas 2-4 semanas antes de iniciar la terapia. El uso de inhibidores de JAK se asocia a un aumento en el riesgo de reactivación del herpes zóster, particularmente en personas mayores, con antecedentes de la enfermedad o de origen



étnico asiático. Además, se ha observado reactivación de hepatitis B crónica con ruxolitinib, mientras que el riesgo con tofacitinib y baricitinib aún no está claro, dada la exclusión de pacientes con hepatitis crónica de los estudios.

Por lo tanto, se enfatiza la vacunación preventiva en grupos de riesgo como medida clave en el manejo integral de pacientes tratados con inhibidores de JAK. Se recomienda la vacunación sistemática contra influenza, neumococo, SARS-CoV-2 y hepatitis B para estos pacientes.

### **Inhibidores del complemento**

Eculizumab y ravulizumab son medicamentos que se utilizan en el tratamiento de ciertas enfermedades del sistema inmunológico, como la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Debido a su mecanismo de acción, que implica la supresión del sistema del complemento, los pacientes que reciben eculizumab pueden presentar un mayor riesgo de infecciones, especialmente las causadas por bacterias encapsuladas. El riesgo de presentar enfermedad meningocócica invasiva es 1000 a 2000 veces más alto en usuarios de inhibidores del complemento. En usuarios de eculizumab y ravulizumab se recomienda la vacunación contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*.

En el caso de la vacunación antimeningocócica se recomienda administrar la vacuna conjugada cuadrivalente ACWY, además de la vacuna contra serogrupo B siguiendo la pauta especificada en el capítulo correspondiente. En aquellos pacientes que reciban la vacuna después de iniciar el tratamiento se recomienda mantener la profilaxis antibiótica al menos catorce días después de la vacunación. El uso de inhibidores de complemento, a su vez, se asocia a un mayor riesgo de COVID-19 grave por lo que se recomienda recibir la vacunación contra SARS-CoV-2 según la recomendación vigente dentro del contexto epidemiológico nacional.

### **Inhibidores de la calcineurina**

Actúan mediante la inhibición de la fosfatasa calcineurina, interrumpiendo la transcripción de IL 2 y otras citocinas proinflamatorias, lo que modifica la activación, proliferación y diferenciación de las células T. Se utilizan en el tratamiento de varios trastornos autoinmunes, como la nefritis lúpica, la miopatía inflamatoria idiopática, la enfermedad pulmonar intersticial y la dermatitis atópica. Además, desempeñan un papel crucial en la inmunosupresión necesaria para el éxito de los trasplantes de órganos sólidos. Debido a que inhiben varias vías de señalización dentro de la respuesta inmunitaria se recomienda recibir todas las vacunas recomendadas al grupo etario que corresponda previo al inicio. En el caso de requerir vacunación durante el tratamiento se recomienda considerar los intervalos necesarios según tipo de vacuna (Tabla 2).

## **Inmunomoduladores no específicos de la respuesta inmune**

Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de vías metabólicas que afectan tanto a la respuesta inmune innata como a la adaptativa. En esta categoría se incluyen los glucocorticoides y los fármacos modificadores de la enfermedad no sintéticos, como el metotrexato, el micofenolato de mofetilo, la azatioprina, el 6-mercaptopurina, la ciclofosfamida y otros inhibidores inespecíficos como la hidroxiquina, la sulfasalazina, la mesalazina y la leflunomida. Muchos de estos fármacos inducen un bajo grado de inmunosupresión; sin embargo, cuando se combinan con otros agentes como los glucocorticoides el compromiso inmunitario se acentúa. Es esencial considerar el mecanismo de acción, el tiempo de exposición y la dosis recibida. Por ejemplo, se ha establecido que dosis de azatioprina superiores a 3.0 mg/kg/día, así como el uso de micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida, reducen significativamente la inmunogenicidad de las vacunas.

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides ejercen su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio principalmente mediante la inhibición de la expresión de los genes de IL-2 y otros mediadores inflamatorios. Presentan un efecto negativo dependiente de la dosis sobre las respuestas derivadas de anticuerpos, notándose especialmente en dosis superiores a 7,5–10 mg diarios. Se recomienda reducir la dosis de glucocorticoides a menos de 20 mg/día para optimizar la respuesta a la mayoría de las vacunaciones, excepto para la vacuna antigripal donde la reducción de dosis no ha mostrado beneficio. En aquellas personas que han recibido dosis altas de corticoides se recomienda esperar al menos cuatro semanas para recibir vacunas atenuadas.

### **Agentes alquilantes y antimetabolitos**

Dentro de este grupo de medicamentos se incluyen azatioprina (inhibe la síntesis de purinas), metotrexato (libera adenosina, induce la apoptosis de linfocitos T activos e inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas), micofenolato mofetilo (inhibe la inosina-monofosfato deshidrogenasa, agotando los nucleótidos derivados de guanosina e induciendo la apoptosis de linfocitos T activados), ciclofosfamida (alquila las bases de ADN y suprime preferentemente la respuesta inmune mediada por linfocitos B) y leflunomida (suprime la dihidro-orotato deshidrogenasa y, consecuentemente, la síntesis de nucleótidos pirimidínicos que activan los linfocitos T).

Las personas que se encuentran bajo tratamiento con estos medicamentos pueden recibir todas las vacunas inactivadas. Para las vacunas vivas atenuadas es necesario hacer una evaluación individual del caso, balanceando el riesgo beneficio de la vacunación. En caso de requerir una vacuna atenuada, es prudente suspender el uso de azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida oral al menos cuatro semanas antes y hasta cuatro semanas después de la vacunación. En el caso de la ciclofosfami-

da intravenosa se aconseja interrumpir su uso un intervalo de dosificación antes y retomarlo cuatro semanas después de la vacunación.

El metotrexato ha sido vinculado con una disminución de la respuesta inmune humoral, especialmente en dosis mayores a 0.4 mg/kg/semana. Se sugiere suspender el metotrexato por al menos dos semanas después de la vacunación contra la influenza si la actividad de la enfermedad lo permite para mejorar la inmunogenicidad. Para otras vacunas no vivas atenuadas se recomienda mantener el tratamiento con metotrexato. Para las vacunas vivas atenuadas se recomienda suspender el metotrexato cuatro semanas antes y hasta cuatro semanas después de la vacunación.

El uso de micofenolato mofetilo se ha asociado con una menor respuesta a la vacunación contra COVID-19. Se recomienda suspenderlo en caso de que la enfermedad lo permita, o reducir la dosis al mínimo dentro de los siete días después de la vacunación.

### **Lactantes nacidos de madres que recibieron terapias biológicas dirigidas durante el embarazo**

No se recomienda que los lactantes menores de 6 meses nacidos de madres que recibieron terapias biológicas dirigidas (p. ej. anti TNF) durante el tercer trimestre de gestación reciban vacunas vivas atenuadas, particularmente la vacuna BCG. No hay datos sobre otras vacunas vivas en estos lactantes, pero teóricamente existe un riesgo con la vacuna contra rotavirus (no incluida en el PNI). Los lactantes hijos de madre que recibió terapia biológica deben recibir vacunas inactivadas según el calendario recomendado.

**Tabla 1.** Vacunas recomendadas para candidatos o receptores de inmunomoduladores y terapias biológicas dirigidas

Tipo de vacuna	Agente /Enfermedad	Indicaciones
Inactivada de subunidad proteica o antígenos recombinantes	COVID-19	Todos los pacientes que están recibiendo o planean recibir terapia inmunosupresora. Recibir esquema inicial de tres dosis, con una dosis refuerzo anual o según esquema vigente.
	Vacuna antineumocócica (PCV13 + PPSV23)	Todos los pacientes que están recibiendo o planean recibir terapia inmunosupresora. Administrar PCV13 seguida de PPSV23 a las ocho semanas. En el caso de personas que hubieran recibido vacuna PPSV23 inicial, se debe esperar de ocho a doce meses para vacunarse con PCV13 Revacunar con PPSV23 a los 5 años si el riesgo persiste y a los 65 años.
	Antiinfluenza	Todos los pacientes deben recibir anualmente la vacuna contra la influenza estacional. Dosis única.
	Antivirus hepatitis A	Pacientes con factores de riesgo individuales (ver capítulo correspondiente) que no han sido previamente vacunados.
	Antivirus hepatitis B	Todos los pacientes. En caso de estar recibiendo terapia inmunosupresora se debe emplear una carga antigénica mayor (40ug o doble dosis) en cada inyección. En caso de requerir inicio urgente se pueden aplicar esquemas acelerados (ver capítulo correspondiente).
	Vacuna antimeningocócica	Pacientes que reciben inhibidores del complemento que no han sido previamente vacunados. Administrar según protocolo de vacuna antimeningocócica (ver capítulo correspondiente).
	Haemophilus influenzae tipo b	Pacientes con factores de riesgo que no han sido previamente vacunados.
	Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)	Indicada entre los 9 a 45 años de vida. En el caso de haber sido vacunado previo al inicio de la terapia no se revacuna. En caso de vacunarse después del inicio de terapia, administrar esquema de tres dosis según pauta.
	Vacuna contra tétanos, difteria, tos ferina (dpaT) o tétanos, difteria (Td)	Según las pautas y esquema de vacunación nacional.
	Vacuna recombinante contra el herpes zóster (RZV)*	Valorar según riesgo por terapia. Especialmente indicada en usuarios de inhibidores de la JAK, y anti-TNF, fingolimod y otros asociados a riesgo de reactivación. Se emplea un esquema de dos dosis administradas con un intervalo de seis meses, por vía subcutánea en el brazo.

Tipo de vacuna	Agente /Enfermedad	Indicaciones
Virus vivos atenuados	Sarampión, rubéola y paperas (SRP)	Pacientes que no han sido vacunados previamente contra el sarampión y/o no muestran prueba de inmunidad al sarampión o aquellos que puedan tener la posibilidad de estar expuestos al sarampión deben recibir la vacuna antes de someterse a inmunosupresión. En caso de encontrarse bajo inmunosupresores se encuentra contraindicada.
	Varicela	Administrar a los susceptibles previo al inicio de la terapia. En caso de encontrarse bajo inmunosupresión se encuentra contraindicada.
	Fiebre amarilla (17DD-YF)	<p>En caso de encontrarse bajo inmunosupresores se encuentra contraindicada.</p> <p>Verificar estado vacunal previo.</p> <p>En caso de requerir vacunación, se recomienda consultar con especialista en enfermedades infecciosas para valorar vacunación planificada con las siguientes consideraciones:</p> <p>Suspender esquema inmunosupresor y administrar vacuna con el siguiente intervalo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; Tres meses para terapias inmunosupresoras orales</li> <li>• &gt; 5.5 vidas medias para cualquier inhibidor de citoquinas</li> <li>• ≥ Seis meses en caso de uso de anti-CD20 como rituximab.</li> </ul>

\*Actualmente no está disponible en Uruguay.

**Tabla 2.** Resumen de recomendaciones para intervalos de administración de vacunas

Tratamiento / Medicamento* / Dosis		Tiempo de espera para administración			
		Vacunas vivas atenuadas		Vacunas inactivadas	
		Previo al inicio	Posterior a suspensión	Previo al inicio	Posterior a suspensión
Glucocorticoides	Dosis $\geq 20$ mg/día de prednisona o equivalente $\geq 2$ semanas	4 semanas	4 semanas	No hay intervalo mínimo, pero puede disminuir su eficacia.	No es necesaria interrupción del tratamiento, pero puede disminuir su eficacia.
	Bolos de metilprednisolona				
	Dosis $<20$ mg/día o corticoides tópicos o dosis de reemplazo por insuficiencia adrenal	No requiere	No requiere		
FAMEsc	Metotrexato $<20$ mg/semana Azatioprina $\leq 3$ mg/kg/día 6-mercaptopurina $\leq 1.5$ mg/kg/día	No requiere	No requiere		
	Metotrexate $>20$ mg/ semana Azatioprina $>3$ mg/kg 6-mercaptopurina $>1.5$ mg/kg/día	4 semanas	12 semanas		
	Hidroxicloroquina Sulfasalazina y mesalazina (vía oral)	No se requiere	4 semanas		
	Otros (tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida y ciclosporina A)	4 semanas	3 meses		
	Leflunomida	4 semanas	2 años		
Antagonistas TNF- $\alpha$	Etanercept	4 semanas	4 semanas		
	Adalimumab Golimumab Certolizumab Infliximab	4 semanas	12 semanas		
	Inhibidores de la kinasa de Janus	Upadacitinib	2 semanas	4 semanas	
		Ruxolitinib			
Tofacitinib					

Tratamiento / Medicamento* / Dosis		Tiempo de espera para administración			
		Vacunas vivas atenuadas		Vacunas inactivadas	
		Previo al inicio	Posterior a suspensión	Previo al inicio	Posterior a suspensión
Antagonistas del receptor de IL-6	Tocilizumab	4 semanas	12 semanas		
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimus, Ciclosporina	4 semanas	12 semanas		
Anti IL-12/23	Ustekinumab	4 semanas	15 semanas		
Anti IL-23	Risankizumab	4 semanas	21 semanas		
	Guslekumab	2 semanas	12 semanas		
	Tildrakizumab	4 semanas	17 semanas		
Anti IL-17	Secukinumab	No requiere	12 semanas		
Anti I-L1	Anakinra Canakinumab	4 semanas	12 semanas		
Inhibidor del receptor de la esfingosina 1 fosfato	Fingolimod	4 semanas	8 semanas		
Inhibidores duales de linfocitos	Bilnatumumab	4 semanas	6 a 12 meses	4 semanas	6 meses
antiCD20	Rituximab Ocrelizumab	4 semanas	12 meses	4 semanas	9 meses*
antiCD52	Alemtuzumab	6 semanas	6 a 12 meses	4 semanas	6 meses

\*Los medicamentos incluidos en esta tabla incluyen un listado parcial de los eventualmente disponibles, para aquellos no incluidos se debe considerar los intervalos de vacunación por tipo de vacuna según diana antigénica inhibida o mecanismo de acción del fármaco.

## VACUNACIÓN DE LOS CONVIVIENTES, FAMILIARES Y PERSONAL DE SALUD DE LAS PERSONAS INMUNOSUPRIMIDAS

| *Giuliano Medina, Graciela Pérez Sartori*

Es importante tener en cuenta que, para los pacientes inmunocomprometidos, en algunas ocasiones no es posible lograr la inmunidad frente a ciertas enfermedades infecciosas prevenibles por vacunas. Esta es la razón por la que es fundamental la protección de esta población a través de la inmunización de las personas convivientes, los familiares y el personal de salud que los asiste. Esto aplica para las personas que viven con VIH en estado avanzado, receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes hemato-oncológicos, oncológicos, receptores de progenitores hematopoyéticos, inmunodeficiencias primarias y otros pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente.

Las vacunas con componente de virus vivo atenuado representan para los pacientes inmunosuprimidos un riesgo no despreciable de desarrollar enfermedad a través del virus vacunal. Por eso están contraindicadas frente a inmunosupresión severa. Las vacunas disponibles en nuestro país a la fecha actual con dicha tecnología son, entre otras, la vacuna triple viral anti sarampión, rubeola y paperas (SRP) y la vacuna antivariola. Otro aspecto para destacar es que la capacidad de generar una respuesta inmunitaria frente a las vacunas puede verse reducida en los pacientes inmunocomprometidos como, por ejemplo, aquellos que reciben fármacos inmunomoduladores como los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (por ej.: Rituximab); siendo este otro argumento para la inmunización de quienes los rodean.

### Vacunas indicadas a convivientes y personal de salud

#### Antiinfluenza

La gripe, producida por el virus influenza, puede presentarse de manera severa con mayor frecuencia en los pacientes inmunocomprometidos. Además de la inmunización de los pacientes con la vacuna de virus inactivado disponible en nuestro medio, se recomienda la vacunación de los convivientes, familiares y personal de salud en forma anual.

Dado que la vacunación evita sobre todo los casos graves, pero aún pueden presentarse infecciones por el virus influenza, se recomienda que frente a la presentación de sintomatología respiratoria o sistémica que remede a enfermedad por influenza se mantengan las medidas de prevención para no exponer al paciente inmunocomprometido. Se ha observado que no es infrecuente que el personal de salud realice la asistencia de pacientes con sintomatología respiratoria leve, incrementando el riesgo de transmisión a los mismos. Aún más, se ha observado que aproximadamente 23 % del personal de salud puede presentar serología evidente de infección por influenza, la mayoría de las veces habiendo cursado de manera asintomática. Esto fundamenta la inmunización antigripal de manera anual con el fin de prevenir los casos graves en los pacientes vulnerables.



## Vacuna contra varicela y sarampión

Para estas enfermedades exantemáticas se recomienda que aquellos convivientes, familiares y personal sanitario susceptibles reciban ambas vacunas (antivaricela y triple viral SRP). Por susceptibles se comprende a la población que no haya cursado varicela o sarampión, ni haya recibido previamente la vacunación completa para estas enfermedades.

- Para sarampión: se recomienda administrar o completar dos dosis con un intervalo mínimo de un mes entre ellas para todos los nacidos después del año 1967 y que no tienen evidencia serológica de haber cursado sarampión. En el caso del personal de salud, la vacunación es independiente del año de nacimiento.
- Para varicela: la recomendación es para aquellos que no han padecido la enfermedad o no puedan demostrar inmunidad desde el punto de vista serológico. Se administran dos dosis con un intervalo mínimo de un mes entre ellas.
- En caso de que los vacunados desarrollen rash (o exantema, en inglés) deben evitar el contacto con el paciente inmunocomprometido dada la existencia de riesgo de transmisión del virus vacunal. Si bien es extremadamente raro, se han reportado escasos casos de varicela a nivel mundial secundarios a la transmisión del virus vacunal desde inmunizados previamente sanos.

## Anti-COVID-19

Se recomienda la inmunización frente a SARS-CoV-2 a los convivientes y al personal de salud con las vacunas disponibles en el medio según el esquema por edad y comorbilidad.

## Otras vacunas del CEV

Los convivientes y el personal de salud deben recibir todas las vacunas correspondientes del esquema de vacunación por edad, condición médica y ocupacional.

## Rotavirus

Para los pacientes inmunocomprometidos se debe tener en cuenta que deben evitar la manipulación de pañales y heces de niños recientemente vacunados frente a rotavirus. Esto es porque existe el riesgo de transmisión del virus vacunal. Se recomienda mantener dichas medidas de cuidado durante al menos las primeras cuatro semanas luego de haber recibido la vacuna. Si esto no es posible, es imperativa la estricta higiene de manos durante el primer mes posterior a la última dosis de la vacuna.

## VACUNACIÓN EN EL ÁMBITO LABORAL

| Graciela Pérez Sartori, Carmen Ciganda

En determinadas actividades laborales, los trabajadores pueden estar expuestos a agentes biológicos determinantes de enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación. Además, los trabajadores, sobre todo los de la salud, la educación, los cuidadores y los trabajadores del orden público pueden transmitir esas enfermedades a contactos susceptibles.

El decreto 406/1988 sobre seguridad e higiene ocupacional establece que, a fin de evitar las enfermedades causadas por agentes vivos presentes en los materiales manipulados por los trabajadores o en los ambientes de trabajo, deberán tomarse medidas preventivas. En todos los casos en los que exista vacuna efectiva esta será obligatoria, tanto su aplicación en los animales como en los trabajadores, según corresponda.

La vacunación en el ámbito laboral protege la salud del trabajador y la de los usuarios que interactúan, con los siguientes objetivos:

- prevenir enfermedades inmunoprevenibles vinculadas a su ambiente laboral,
- prevenir enfermedades inmunoprevenibles frecuentemente encontradas en la comunidad que pueden afectar al trabajador,
- prevenir la transmisión involuntaria de enfermedades infecciosas a los pacientes, usuarios, familiares y personas de su entorno,
- prevenir enfermedades infecciosas en trabajadores especialmente susceptibles al ser portadores de comorbilidades o situaciones especiales como el embarazo o la lactancia,
- disminuir el ausentismo laboral por enfermedades infecciosas.
- En las consideraciones de las vacunas a administrar se deberán tener presentes los riesgos de todos los trabajadores que desempeñan igual tarea y los riesgos individuales por presentar enfermedades crónicas, embarazo y edad.

### Consideraciones para la vacunación

Se consideran las siguientes vacunas:

- vacunas del calendario de vacunación para población general y situaciones especiales,
- vacunas específicas por el riesgo ocupacional.

## Principales grupos de riesgo laboral pasibles de vacunación

- personal de salud, de laboratorios clínicos y de investigación microbiológica,
- bomberos, policía, protección civil,
- docentes, especialmente de primera infancia,
- instituciones penitenciarias, establecimientos de larga estadía, atención al público, asistencia social,
- expuestos a sangre, fluidos contaminantes o cortopunzantes como manicuristas, pedicuristas, tatuadores, colocación de piercings,
- contacto con medios acuáticos como colectores, saneamiento, aguas estancadas o contaminadas, funerarias,
- personal de limpieza en contacto con residuos y trabajadores de lavanderías,
- centros de producción o manipulación de alimentos,
- trabajadores en contacto con animales,
- trabajadores que por motivos laborales viajen a zonas endémicas,
- trabajadores inmigrantes insuficiente o incorrectamente vacunados.

## Vacunación de los trabajadores de la salud

Se define trabajador de la salud como aquella persona que tiene contacto potencial, directo o indirecto, con pacientes y/o materiales infecciosos (fluidos corporales, equipamiento y suplementos médicos contaminados, superficies contaminadas, aire contaminado) en centros de primer, segundo y tercer nivel de atención. También incluye a aquellas personas vinculadas a las funciones de vigilancia o política sanitaria, las que realizan tareas o campañas de evaluación en territorio, inspecciones, estudios de casos, brotes, incidentes o siniestros, estudiantes de todas las áreas de la salud y cuidadores de usuarios en centros de salud y establecimientos de larga estancia.

Es importante que los prestadores de salud, a través de los Servicios de Prevención y Salud del Trabajo, monitoricen la vacunación de los trabajadores de la salud al ingreso y posteriormente, según las indicaciones generales e individuales. La vacunación protege al trabajador de la salud y a los usuarios, y aumenta la resiliencia del sistema de salud. Además, un trabajador de la salud que adhiere a la vacunación posiblemente recomiende la misma a los pacientes.

En la tabla 1 se listan las vacunas especialmente indicadas. Además, los trabajadores deberán tener al día las concernientes al esquema de vacunación y, si corresponde, las indicadas por enfermedades crónicas o embarazo (ver en el sector del manual correspondiente).

**Tabla 1.** Vacunación del trabajador de la salud

Vacuna	Indicación	Comentario
Antiinfluenza	Todos los trabajadores de la salud.	En forma anual.
Anti hepatitis B	Todos los trabajadores de la salud y de laboratorios de investigación.	OBLIGATORIA. Tres dosis a todos los susceptibles (no vacunados, no hepatitis previa).
Triple viral sarampión-rubeola-parotiditis (SRP)	Todos los trabajadores de la salud.	Dos dosis a los susceptibles (no vacunados, no sarampión previo). CONTRAINDICADA en inmunodeprimidos y durante el embarazo.
COVID-19	Todos los trabajadores de la salud.	Primo vacunación a todos los trabajadores de la salud. Dosis de refuerzo anual, sobre todo a aquellos trabajadores de la salud con factores de riesgo de enfermedad grave.
Doble bacteriana difteria-tétanos (dT)	Todos los trabajadores de la salud.	Se deben completar al menos cinco dosis con componente difteria y tétanos, con un refuerzo a los 45 y otro a los 65 años.
Triple bacteriana acelular (dpaT)	Personal asistencial que trabaja con niños menores de un año.	Administrar cada diez años.
Antivaricela	Todos los trabajadores de la salud.	Preexposición: dos dosis a susceptibles (no varicela previa, no vacunados). Posexposición: en susceptibles. CONTRAINDICADA en inmunodeprimidos y durante el embarazo.
antimeningocócica	Técnicos de laboratorio, microbiólogos.	Vacuna ACWY una dosis. - antimeningocócicas B dos dosis. Si el riesgo continúa, revacunar.
Hepatitis A	Técnicos de laboratorio. Trabajadores con factores de riesgo individuales.	Vacunar a los susceptibles, dos dosis.
Anti fiebre amarilla	Personal de laboratorio que manipula muestras biológicas con posible infección por virus FA.	Las muestras deben ser manejadas por el personal del DLSP con nivel de bioseguridad 2 (BSL2) o mayor.

## Detalles Adicionales de Vacunación

- **Vacuna Anti hepatitis B:** quienes no puedan demostrar haber recibido tres dosis (Pentavalente en la infancia o vacuna contra hepatitis B) deben completar la vacunación. No es necesario reiniciar la serie ni revacunar a quienes ya recibieron la vacunación completa. De no haber recibido ninguna dosis, deben recibir tres dosis 0, 1 y 6 meses. Realizar serología (anti-HBs) uno a tres meses luego de terminar la serie. De ser anti-HBs <10 UI, revacunar.
- **Vacuna Triple Viral SRP:** en el caso de los trabajadores de la salud, dado el mayor riesgo de exposición, deben demostrar dos dosis o haber presentado sarampión, no importa el año de nacimiento. De no haber sido vacunados, completar la dosis faltante o administrar dos dosis separadas al menos un mes.
- **Vacunación contra COVID-19:** inicialmente estaba recomendado el esquema de dos dosis más dosis de refuerzo. Actualmente, a quien no haya recibido el esquema primario se le administra una dosis de vacuna adaptada a las variantes en circulación, dada la presunta exposición previa a SARS-CoV2. Las personas inmunodeprimidas, no vacunadas anteriormente, siguen teniendo indicado un esquema primario de tres dosis. El refuerzo está indicado a partir de los seis meses a una año de la última vacunación o infección para los trabajadores de la salud que realizan atención directa de los pacientes, sobre todo aquellos con factores de riesgo para mala evolución.
- **Vacuna antimeningocócica:** de gestión particular, no está incluida en el PNI para esta indicación.

## Vacunación e inmunización pasiva posexposición

### Exposición a varicela en trabajadores de la salud susceptibles

- Administrar la primera dosis de vacuna antivariola antes de los cinco días posteriores a la exposición. Completar la segunda dosis a las cuatro a ocho semanas.
- En caso de embarazo o inmunosupresión, en los cuales está contraindicada la vacuna, administrar inmunoglobulina antivariola 125 U cada 10 kg de peso (dosis máxima 625 U), intramuscular. Administrarla lo antes posible, en los primeros diez días posexposición. La inmunoglobulina es provista por el MSP; el prestador de salud es responsable de la logística de traslado bajo cadena de frío, la prescripción y la administración.

### Accidente laboral cortopunzante

Cuando un trabajador de la salud reporta una exposición a sangre o fluidos se realiza anti-HBs y se le realiza serología del virus de hepatitis B a la fuente. Si la fuente es antígeno HBs positivo y el trabajador presenta anti-HBs menor a 10 UI, se le indica al trabajador la vacuna anti hepatitis B e inmunoglobulina —anti hepatitis B. El trabajador completa las tres dosis de vacuna anti hepatitis B.

Si la fuente es antígeno HBs positivo y el trabajador de la salud anti-HBs positivo mayor a 10 UI, entonces la profilaxis posexposición no está indicada.

## Vacunación de otros colectivos de trabajadores (Tabla 2)

**Tabla 2.** Recomendaciones para la vacunación según actividad laboral

Vacuna	Indicación	Comentario
Antiinfluenza	Maestros, profesores, policías, bomberos, militares, socorristas, trabajadores en instituciones cerradas (refugios, ELEPEM, centros penitenciarios), trabajadores de avícolas.	En forma anual.
Anti hepatitis B	Policías, bomberos, militares, socorristas, trabajadores en instituciones cerradas (refugios, ELEPEM, centros penitenciarios), trabajadores sexuales, manipuladores de residuos, trabajadores de necrópolis, manipuladores de muestras biológicas, salvavidas, tatuadores, manicuras, pedicuras, lavandería, limpieza de parques, cosmetología, quinesiólogos.	Tres dosis a todos los susceptibles (no vacunados, no hepatitis previa). OBLIGATORIA para policías (decreto N° 240/020).
Doble bacteriana difteria-tétanos (dT)	Todos los trabajadores.	Se deben completar al menos cinco dosis con componente difteria y tétanos, con un refuerzo a los 45 y otro a los 65 años.
Triple viral sarampión- rubeola-parotiditis (SRP)	Todos los trabajadores (sobre todo quienes realizan viajes al exterior, trabajan en frontera).	Dos dosis a los susceptibles (no vacunados, no sarampión previo, nacidos después de 1967). CONTRAINDICADA en inmunodeprimidos y durante el embarazo.
Anti hepatitis A	Manipuladores de residuos, aguas servidas, trabajadores de centros de producción de alimentos, efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo.	Susceptibles no vacunados, administrar dos dosis.
Anti fiebre amarilla	Efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo.	Administrar una dosis hasta quince días antes de la partida. CONTRAINDICADA en inmunosuprimidos y embarazadas.

Vacuna	Indicación	Comentario
Antipoliomielítica	Efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo.	Comprobar vacunación completa. Dosis de refuerzo IPV si viaja a zonas de riesgo.
Vacuna antirrábica	Personas que trabajan con virus vivo de la rabia (investigación, producción de vacunas, pruebas de rabia en laboratorios de diagnóstico), personas que con frecuencia manipulan murciélagos, ingresan a ambientes de alta densidad de murciélagos, personas que interactúan con animales que podrían tener rabia como veterinarios, técnicos, oficiales de control de animales (y estudiantes), personas que manipulan especies de reservorio de vida silvestre (p. ej., biólogos de vida silvestre, rehabilitadores y tramperos), efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo.	Dos dosis días 0 y 7. Controlar con títulos de anticuerpos cada seis meses o al año 2-3 según riesgo.
VPH	Indicación universal hasta los 26 años. Especialmente indicada en trabajadores sexuales.	Dos dosis con un intervalo de seis meses.
antimeningocócica	Efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo.	Vacuna A, C,W,Y 1 dosis.
Vacuna cólera	Efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo, militares, ayuda humanitaria, otros trabajadores que viajen a áreas de epidemia según evaluación de riesgo del país de destino.	Dos dosis
Vacuna fiebre tifoidea	Efectivos militares que concurren a Misiones Operativas de Paz según evaluación de riesgo.	

### Detalles adicionales de vacunación

- Vacuna antiinfluenza: indicada por mayor riesgo de exposición y por considerarse personal esencial. En los trabajadores de avícolas está indicada para reducir el riesgo potencial de mezcla de virus de influenza humana con aviar.
- Vacuna antirrábica: es provista por el MSP posexposición. No es provista para preexposición.
- Vacuna Antimeningocócica: de gestión particular, no está incluida en el PNI para esta indicación.

# VACUNACIÓN DE PERSONAS PRIVADAS DE LIBERTAD

| Zaida Arteta, Mariana Guirado

## Introducción

La probabilidad de adquirir enfermedades transmisibles aumenta en las personas privadas de libertad (PPL). Existen factores como la sobrepoblación, el hacinamiento, las dificultades en la higiene adecuada, la rotación de sectores, entre otros que hacen necesario poner el foco en las enfermedades transmisibles prevenibles y facilitar el acceso a las vacunas.

Estudios de investigación en Uruguay muestran que las personas privadas de libertad son personas mayormente jóvenes, que pertenecen a grupos de alta vulnerabilidad y con riesgo de sufrir enfermedades graves y muerte prematura. El ingreso al sistema penitenciario puede constituir una oportunidad para el diagnóstico de patologías infecciosas y el acceso a los cuidados de salud y terapéutica apropiada y a la prevención, con el consiguiente beneficio personal y poblacional de estas estrategias. Las personas privadas de libertad conservan el derecho pleno a la salud y, desde el momento en que un individuo es privado de libertad, es el Estado quien asume el papel garantista de sus derechos, incluido el derecho a la salud.

## Evaluaciones para considerar en personas privadas de libertad

En este cuidado es necesario plantear el tamizaje para enfermedades infecciosas incluyendo tuberculosis, sífilis, VIH, hepatitis B y C al ingreso al sistema penitenciario.

Al ingreso al sistema penitenciario se recomienda:

- anamnesis y examen físico para conocer comorbilidades, factores de riesgo, enfermedades infecciosas previas,
- evaluación de la historia previa de vacunaciones,
- tamizaje de enfermedades como tuberculosis, VIH, hepatitis B y C, sífilis, varicela, embarazo, PAP/ detección VPH en cuello del útero.

Además de asegurar el acceso a las vacunas indicadas según el esquema vigente de acuerdo con la edad y las comorbilidades, se deben tener en cuenta algunas vacunas recomendadas para las personas privadas de libertad. Esto se realiza sean de nacionalidad uruguaya o extranjeros.



## Vacunas recomendadas

A continuación se presentan (Tabla 1) las recomendaciones respecto a las vacunas a ofrecer para este grupo poblacional.

**Tabla 1.** Vacunas: indicaciones y esquema recomendado

Vacuna	Indicación	Observaciones	Esquema Recomendado
Varicela (Virus Varicela Zoster)	Sí	Realizar tamizaje con anamnesis y registro vacunal, en caso de no haber recibido la vacuna y no recordar antecedentes de varicela, administrar la vacuna. Contraindicada en mujeres embarazadas.	Dos dosis, con un intervalo mínimo de un mes entre dosis.
Hepatitis B (Virus de la hepatitis B)	Sí	Realizar tamizaje con anamnesis, registro vacunal o serología según corresponda. En caso de negativos indicar vacuna. Si no es posible el tamizaje con serología se recomienda administrar la vacuna.	Tres dosis: 0, 1 y 6 meses *
VPH (virus del papiloma humano)	11 a 26 años	Está indicada además en las situaciones especiales VIH, inmunodeprimidos por otras causas.	Dos dosis: 0 y 6 meses. En inmunodeprimidos tres dosis 0, 2 y 6 meses.
Triple viral (Sarampión, rubéola, paperas)	Administrar o completar dos dosis para todos los nacidos después del año 1967 y que no presentaron sarampión.	Contraindicada en mujeres embarazadas.	Una o dos dosis según corresponda. Intervalo mínimo de un mes entre ellas.
Antiinfluenza	Sí	Está indicada en toda la población privada de libertad.	Una dosis antes de la temporada de invierno.
COVID 19	Sí	Prioridades según recomendaciones específicas.	Dosis de refuerzo a las personas inmunodeprimidas o entre 50 y 69 años con comorbilidad, mayores de 70 años.
Neumococo	Sí, en grupos de riesgo.	Ver capítulo de vacunación para enfermedades neumocócicas.	Una dosis PPSV23 o esquema secuencial PCV13 más PPSV23 según corresponda.

Vacuna	Indicación	Observaciones	Esquema Recomendado
Difteria tétanos (dT)	Sí	Ver capítulo Difteria, tétanos, pertussis en este manual.	Completar en quienes no tengan esquema completo independientemente de la edad, luego de cinco dosis continuar con dT a los 45 y 65 años.
Difteria-tétanos-pertussis acelular (dTpa)	Embarazadas, a partir de los 11 años en adolescentes (en INISA).	Ver capítulo Difteria, tétanos, pertussis en este manual.	Embarazadas una dosis a partir de la semana 27. Si no tiene esquema completo administrar una dosis de dTpa y dos dosis de dT. Adolescentes que no hayan recibido dTpa a los 11 años.

*\* No es necesario medir el nivel de anticuerpos tras la vacunación contra el VHB. \*\* Las vacunas de hepatitis A y Meningococo estarán indicadas según presencia de casos circulantes en el país y en el centro de reclusión (ej. brote), por lo que no se plantea vacunar de forma universal, pero es necesario tener una evaluación permanente de estas enfermedades para tomar decisiones según epidemiología.*

Un aspecto para considerar, fundamentalmente en aquellas enfermedades de transmisión aérea o a través del ambiente, es que la mayor exposición afecta también a los trabajadores de los centros del sistema penitenciario y a las familias de las personas privadas de libertad, debemos considerar la vacunación también en esta población.

# VACUNACIÓN DE VÍCTIMAS DE VIOLENCIA SEXUAL

Noelia Ferreira, Jeremy Tairovich

## Introducción

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) define la violencia sexual como cualquier acto de naturaleza sexual cometido contra la voluntad de otra persona, ya sea que esta no haya otorgado su consentimiento o que no pueda otorgarlo por ser menor de edad, sufrir una discapacidad mental o encontrarse gravemente intoxicada o inconsciente por efecto del alcohol u otro tipo de drogas.

Se trata de un problema de salud pública ampliamente distribuido globalmente con prevalencias dispares entre países, pero existe consenso en que las más altas se encuentran entre mujeres y niños. A nivel mundial, se estima que más de 25 % de las mujeres han sido objeto de violencia física y/o sexual por parte de un cónyuge o una pareja de sexo masculino actual o anterior al menos una vez en su vida (a partir de los 15 años). En población pediátrica, alrededor de 9 % de las niñas y 3 % de los niños son víctimas de abusos sexuales, mientras que 13 % de las niñas y 6 % de los niños sufren alguna forma de abuso sexual por contacto.

En la región de América Latina y el Caribe se estima que 1.1 millones de adolescentes entre 15 y 19 años han experimentado violencia sexual o cualquier otro tipo de acto sexual forzado y al menos 1 de cada 3 mujeres ha sufrido violencia física y/o sexual en algún momento de sus vidas.

## Situación en Uruguay

En Uruguay, según la segunda encuesta nacional de prevalencia sobre violencia basada en género y generaciones (2019), la violencia sexual es el tipo más frecuente de violencia basada en género. Al comparar esta información con la reportada en 2013 se advierte un aumento de 8.3 % (36.5 % en 2013 y 44.8 % en 2019). El agresor es del género masculino en el 97.8 % de los casos y habitualmente se trata de familiares o personas del entorno. El Sistema Integral de Protección a la Infancia y Adolescencia contra la Violencia (SIPIAV) reportó para el año 2022 un total de 6247 casos de violencia contra niños, niñas y adolescentes, de los cuales casi 45 % correspondieron a violencia sexual.

## Impacto en la salud

Este tipo de violencia tiene un enorme impacto en la salud mental y física de los sobrevivientes. Entre las consecuencias se incluyen:

- infecciones de transmisión sexual (ITS),
- embarazos no planeados ni deseados,
- complicaciones en embarazos en curso,
- patologías de la esfera procto-urológica y ginecológica.

Luego de una agresión sexual se observa un aumento del riesgo de ITS entre 50 % y 80 %. Revisiones llevadas a cabo desde el año 2000 reportan prevalencias de ITS luego de una agresión sexual de hasta 56 %.

### Vacunación y profilaxis Posexposición

Algunas de estas infecciones pueden ser inmunoprevenibles mediante la vacunación, por lo tanto, son una herramienta importante que debe ser rápidamente accesible en el contexto de la atención médica inmediata de los sobrevivientes. El esquema de vacunación contra ITS a prescribir podrá variar en función del historial de inmunizaciones del paciente.

El enfoque para el manejo de estos pacientes debe apuntar a un modelo de atención integral. Además de la vacunación, las personas que han sobrevivido a violencia sexual deben recibir las correspondientes profilaxis posexposición sexual (PEP) y demás medidas no farmacológicas contempladas en el Protocolo para el abordaje de situaciones de violencia sexual hacia niñas, niños y adolescentes en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud.

### Aspectos éticos y humanos

Es fundamental no dejar relegados los aspectos éticos y humanos en el trato del paciente. Las personas que han sufrido violencia sexual pueden tener preocupaciones emocionales adicionales relacionadas con la atención médica, incluida la vacunación. Los proveedores de atención médica deben ser empáticos, brindando el apoyo necesario que asegure la seguridad del paciente en el proceso.

### Vacunas recomendadas para situaciones de violencia sexual (Tabla 1)

- **Vacuna anti VHB:** administrar o completar tres dosis según el esquema 0, 1 y 6 meses. Iniciar lo antes posible, preferentemente en las primeras 24 horas. El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de un mes; entre la segunda y la tercera son dos meses, y cuatro meses entre la primera y la tercera. Es una vacuna segura, ampliamente utilizada a nivel mundial, presente en el esquema de vacunación de nuestro país desde 1999.
- **Vacuna anti-VPV:** administrar o completar vacunación a partir de los 9 años hasta los 45 años inclusive. La pauta de administración según recomendaciones recientes internacionales es de dos

dosis separadas seis meses. Incluso se plantea que una sola dosis podría ser suficiente, pero la evidencia actual no es lo suficientemente robusta. En caso de inmunosupresión de cualquier tipo, se recomienda administrar tres dosis en esquema 0, 2 y 6 meses.

**Tabla 1.** Esquema de vacunación para víctimas de violencia sexual

Vacuna	VHB*	VPH
Indicación	Toda persona susceptible.	Hombres y mujeres de 9 a 45 años inclusive, no vacunados previamente o con esquema incompleto.
Tipo de vacuna	Virus inactivado, recombinante, elaborada por ingeniería genética.	Partículas similares al virus: proteínas de cubierta purificadas sin material genético viral.
Dosis	3	2
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Intervalo	0, 1 y 6 meses	0 y 6 meses
Coadministración	Sí	Sí
Contraindicaciones	Alergia grave a algún componente de la vacuna.	Alergia grave a algún componente de la vacuna. Dada la falta de evidencia a la fecha, no se recomienda administrar en mujeres embarazadas.
Efectos adversos más frecuentes	Locales: enrojecimiento, calor, edema.	Locales: enrojecimiento, calor, edema.

\*Inmunoglobulina anti hepatitis B: en personas no vacunadas, susceptibles o no respondedores se indica además inmunoglobulina anti hepatitis B  $\geq 500$  UI (10 ml) IV o IM dentro de las primeras 24-72 horas.

# VACUNACIÓN EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES Y PERSONAS TRANSGÉNERO

| *Jeremy Tairovich*

## Introducción

A nivel mundial se estima que más de un millón personas adquieren alguna infección de transmisión sexual (ITS) diaria. Particularmente se ha observado altas prevalencias de ITS en HSH y en población transgénero, en comparación con hombres cis heterosexuales. En nuestro país, para el período 2018-2022, los hombres representaron 69 % de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El estigma, la discriminación, la violencia y en algunos casos la criminalización de las relaciones sexuales consensuadas en HSH y mujeres trans han creado un ambiente que compromete los derechos humanos de las personas, representando barreras estructurales para el acceso a servicios de salud para prevención, diagnóstico y tratamiento de estas infecciones. Algunas de estas ITS pueden ser inmunoprevenibles mediante vacunas.

El uso de vacunas contra el virus de la hepatitis B (VHB) es una medida de salud pública con vasta experiencia en el mundo para la prevención de esta ITS generadora de importante carga de enfermedad. En el año 1992, la Asamblea General de la OMS exhortó su inclusión en los Programas Nacionales de Vacunación de los Estados miembros. Uruguay la incluyó en el Certificado de Esquema de Vacunación (CEV) en 1999 y ha realizado campañas «catch up» en adolescentes, siendo pioneros en la región en lograr altas coberturas vacunales en población pediátrica. Aun así, existe un importante número de personas susceptibles a la infección en nuestro país, sobre todo en aquellos adultos nacidos previo a la década de los 90.

## Vacunas recomendadas (Tabla 1)

### Vacunación contra hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) y su transmisión son un problema sanitario principalmente en países en vías de desarrollo, en estrecha relación a saneamiento y acceso al agua potable deficientes. Uruguay ha mantenido una baja endemidad, con brotes epidémicos esporádicos de esta enfermedad gracias a una serie de medidas, entre ellas la vacunación universal y gratuita introducida en el CEV en el 2008.

Se han descrito brotes de este evento desde hace algunos años que afectan principalmente a HSH, con importante número de casos en Europa y la región de las Américas.

### Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)

En estas poblaciones ha demostrado ser otra medida ampliamente costo efectiva para reducir la prevalencia y morbimortalidad asociada a este virus. De acuerdo con lo expresado por la OMS, a la fecha existe evidencia contundente y robusta que avala su seguridad e implementación como medida de salud pública. Uruguay incorporó al CEV la vacunación en mujeres inicialmente y en el año 2019 en varones de forma universal y gratuita.

**Tabla 1.** Vacunas recomendadas para HSH y población transgénero.

Vacuna	Indicación	Cantidad de dosis	Intervalo entre dosis	Contraindicación
Anti hepatitis B	Si susceptible (no infección, no vacunado).	3	0, 1 y 6 meses	Alergia grave a algún componente de la vacuna.
Anti-VPH	Desde los 9 años hasta los 45 años inclusive.	2	6 meses entre dosis	Alergia grave a algún componente de la vacuna.
Anti hepatitis A	Considerar si susceptible (no infección pasada, no vacunado).	2	6 meses entre dosis	Alergia grave a algún componente de la vacuna

# VACUNACIÓN DE VIAJEROS

| Steven Tapia Villacis, Lilian Porta

## Consideraciones generales

La vacunación es una estrategia clave y segura para prevenir enfermedades infecciosas en viajeros, beneficiando tanto al individuo como a la población en general, incluyendo tanto el lugar de origen como el destino. Dado que los viajeros pueden propagar enfermedades a áreas donde están siendo erradicadas y generar casos importados, la vacunación tiene un importante impacto colectivo.

Los desafíos al decidir vacunarse incluyen el costo y el tiempo, especialmente para vacunas que requieren varias dosis y que muchas de ellas no se encuentran financiadas por el PNI por motivos de viaje. Por lo tanto, más allá de la gravedad de la enfermedad, la decisión debe basarse en la epidemiología del lugar de destino, considerando además otros aspectos como itinerario, duración, estilo de viaje, etc. (Tabla 1). El conocimiento de la prevalencia de enfermedades prevenibles por vacunación en el destino es crucial para esta decisión, aunque obtener datos precisos puede ser difícil y extrapolar estos datos a viajeros internacionales puede no ser preciso debido a la variabilidad del riesgo.

La recomendación de vacunación debe ser personalizada, tomando en cuenta el historial de vacunación del viajero, posibles contraindicaciones, y requisitos específicos del país de destino (Tabla 2) y es necesario tomar en cuenta que completar los esquemas puede llevar semanas e incluso varios meses. Esto es particularmente relevante para vacunas reguladas internacionalmente, como la de la fiebre amarilla, o la exigencia de vacunación contra la meningitis meningocócica para viajeros que participan en el hajj o la umrah en Arabia Saudita. La consulta previa al viaje es una oportunidad clave para actualizar esquemas de vacunación.

**Tabla 1.** Factores relacionados al viaje a considerar en las recomendaciones de vacunación en los viajeros

Aspecto	Detalles
Itinerario	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lugar/es visitados</li><li>• Estándares de alojamiento</li><li>• Estándares de higiene alimentaria</li></ul>
Duración	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiempo de viaje</li><li>• Tiempo de estadía en cada destino</li></ul>



Aspecto	Detalles
Estilo de viaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viaje independiente/spontáneo</li> <li>• Viaje planificado</li> <li>• Viaje de negocios</li> <li>• Viaje de aventura</li> <li>• Visita a familiares y amigos</li> <li>• Peregrinación</li> <li>• Voluntariado/misión humanitaria en zonas de alto riesgo (áreas rurales o con estándares higiénicos pobres)</li> <li>• Refugiados/expatriados</li> <li>• Viajeros a largo plazo (migrantes)</li> <li>• Turismo sanitario</li> </ul>
Época de viaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temporada/estación durante travesía-estadía</li> </ul>
Actividades especiales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Senderismo</li> <li>• Ciclismo</li> <li>• Actividad laboral</li> <li>• Eventos masivos (conciertos, cultos, etc.)</li> </ul>
Estado de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Enfermedades crónicas concomitantes</li> <li>• Estado inmunitario</li> <li>• Alergias a componentes de las vacunas</li> <li>• Medicamentos regulares</li> </ul>
Estado de vacunación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunaciones según esquema</li> <li>• Vacunación requerida previamente recibida</li> </ul>
Situaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo y lactancia</li> <li>• Inmunocompromiso</li> </ul>

Existen 3 categorías de vacunas para viajeros:

- **Vacunas rutinarias:** son aquellas que tienen indicación en función del grupo etario de cada persona y no son específicas para viajes al extranjero.
- **Vacunas recomendadas:** aquellas seleccionadas en base al itinerario de viaje, actividades y el riesgo probable de exposición a enfermedades inmunoprevenibles.
- **Vacunas requeridas:** corresponden aquellas definidas por el Reglamento Sanitario Internacional 2005 (RSI) o para la entrada a países específicos.

## **Coadministración de vacunas ante la necesidad de viajar**

La planificación de vacunaciones para viajes internacionales a menudo implica recibir múltiples dosis de vacunas específicas para el viaje y refuerzos generales, lo que puede afectar la adherencia debido al incremento en el tiempo de preparación y el costo por dosis. Por principio general las vacunas inactivadas pueden coadministrarse entre sí o con vacunas vivas atenuadas, siempre recordando que se deben recibir en diferentes sitios anatómicos. Existen excepciones para la administración simultánea (vacuna conjugada neumocócica PCV13 y la vacuna MenACWY-D o tifoidea conjugada, por ejemplo). En el caso de las vacunas vivas atenuadas que no se administren juntas, deben separarse por al menos cuatro semanas para evitar interferencias inmunológicas que afecten su eficacia y seguridad. Las vacunas orales se pueden administrar conjuntamente con otras vacunas que requieran administración por vía intramuscular o subcutánea.

## **Vacunación en viajeros en situaciones especiales**

Al vacunar a mujeres embarazadas se deben aplicar precauciones especiales y es necesario realizar una evaluación exhaustiva de riesgos y beneficios si el viaje no puede posponerse hasta después del parto. Las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas durante el embarazo. Las mujeres embarazadas o lactantes no inmunes y que viajan a áreas con alto riesgo de transmisión de fiebre amarilla pueden recibir la vacuna con asesoría médica.

En el caso de los viajeros con inmunodeficiencias, incluyendo inmunodeficiencias primarias, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con  $CD4 < 200$  cel/uL, neoplasias malignas o receptores de terapia inmunosupresora, tienen un riesgo aumentado de infección y/o enfermedad grave y por lo tanto se beneficiarán de las vacunaciones. Sin embargo, el compromiso del sistema inmune puede limitar la respuesta inmune a las vacunas, requerir un esquema diferente e incluso contraindicarla (como en el caso de las vacunas atenuadas). Los viajeros con inmunodeficiencias pueden ser vacunados con vacunas inactivadas, incluso si se anticipa que los niveles de anticuerpos y/o la duración de la protección sean menores/más cortos.

Para estos pacientes, el asesoramiento por un especialista en enfermedades infecciosas o medicina del viajero es imperativo. Para viajeros de alto riesgo se recomienda realizar la consulta entre cuatro a seis semanas previas a la partida. En el caso de vacunas requeridas para las que una persona con inmunocompromiso presenta contraindicación (p.ej. fiebre amarilla) se requiere generar un certificado de exención de vacunación.

**Tabla 2.** Consideraciones según destino para las diferentes vacunas en el viajero

Vacuna	Consideraciones según destino o actividades realizadas para recomendar la vacunación
Cólera	Destino con pobre higiene y saneamiento donde el cólera es endémico; trabajo de ayuda humanitaria; algunos viajeros que visitan amigos y familiares que viajan a zonas endémicas de cólera o que registran brotes/epidemias.
Hepatitis A	Viaje hacia destinos con higiene deficiente y prácticas de saneamiento inadecuados o no garantizada; hábitos alimenticios aventureros (comida exótica); hombres que tienen sexo con hombres.
Hepatitis B	Turismo de aventura; turismo médico; condiciones de salud que pueden requerir intervención médica; inyecciones o infusiones intravenosas; posibilidad de contacto sexual en el destino.
influenza	Reuniones masivas; barcos de crucero; viajes hacia zonas con circulación estacional de influenza.
Sarampión, paperas, rubéola	Reuniones masivas; viaje a una de las muchas áreas con brotes actuales; viaje a áreas con comunidades antivacunas.
Meningococo	Reuniones masivas; viaje hacia el África subsahariana, peregrinación hacia zonas religiosas de Oriente Medio.
Poliovirus	Destinos endémicos con baja cobertura de vacunación o interrupción en la infraestructura sanitaria; trabajo de ayuda humanitaria; viaje a zonas que presentan circulación de poliovirus derivado de la vacuna (PVDV).
Rabia	Destinos remotos en áreas con alta incidencia de rabia canina; comportamientos con contacto cercano con caninos, vida silvestre y murciélagos. Ingreso a cuevas.
Tétanos, difteria, tosferina (dpaT) o tétanos, difteria (dT)	Tétanos: participación en actividades propensas a lesiones como ciclismo, motociclismo, construcción. Difteria: ayuda humanitaria, destinos con baja cobertura vacunal.
Fiebre tifoidea	Destinos con pobre higiene y prácticas de saneamiento deficientes.
Fiebre amarilla	Destinos considerados con alto riesgo de circulación. Requisito de ingreso en varios países.
Encefalitis japonesa*	Viajes prolongados (>30 días) en destinos rurales situados en el sureste asiático, Pacífico occidental y norte de Australia. Especialmente si el alojamiento es al aire libre; acampada en cielo abierto en dichas zonas.
Encefalitis transmitida por garrapatas*	Viaje a zonas rurales y boscosas de los países de Europa Central, realizando senderismo; camping; consumo de productos lácteos no pasteurizados en dichas zonas.

\* No disponible en Uruguay

## Vacunas rutinarias

En la preparación para un viaje es imprescindible no solo considerar las recomendaciones específicas de destino, sino también aprovechar la ocasión para revisar y actualizar el esquema de vacunación del viajero, adaptándolo según el esquema de vacunación vigente en función del grupo etario, comorbilidades, ocupación y estilo de vida. Esta aproximación integral asegura una protección óptima tanto en el contexto de viaje como en el general.

En situaciones excepcionales es preferible administrar las vacunas previstas en el esquema de vacunación a la edad mínima aceptable, en lugar de adherirse estrictamente a la edad recomendada de forma rutinaria. Esta medida puede requerir dosis adicionales posteriormente para asegurar una protección completa debido a la vacunación prematura. Es crucial observar los intervalos mínimos entre las dosis para mantener la efectividad del esquema de vacunación.

La exposición a enfermedades como el sarampión puede incrementarse durante viajes al extranjero, incluidos aquellos a países desarrollados. En ciertos itinerarios de viaje podría ser conveniente adelantar algunas dosis de refuerzo que de otro modo se administrarían según el calendario rutinario; por ejemplo, el refuerzo contra la difteria y el tétanos. Esta adaptación anticipada del calendario de vacunación contribuye a una protección óptima en contextos específicos de viaje.

En el caso de la vacuna contra la hepatitis A se recomienda para todos los viajeros mayores de 1 año que viajen a países endémicos con circulación moderada o alta, sin embargo, esta vacuna se administra de forma rutinaria desde 2008 en el esquema nacional de inmunizaciones, por lo que es necesario revisar el esquema de vacunación previo al viaje.

## Vacunas recomendadas

Dentro de las recomendaciones vacunales para quienes se disponen a viajar es clave un enfoque riguroso basado en la evaluación de riesgos. Este método requiere ponderar cuidadosamente el riesgo de exposición a enfermedades contra los beneficios de protección ofrecidos por las vacunas, considerando también los posibles efectos secundarios. Muchas vacunas recomendadas a nivel internacional para viajeros no se encuentran disponibles de forma sistemática en Uruguay, ya sea por la baja producción internacional o porque no se encuentran registradas (Tabla 3).

Es importante no basar la recomendación de vacunación meramente en el destino del viaje, dada la ausencia de una directriz universalmente aplicable. Por ende, la selección de vacunas debe personalizarse tomando en cuenta tanto los riesgos específicos del individuo como los inherentes al viaje —incluyendo el destino, el tiempo de estancia, la duración del viaje y las actividades previstas (ver Tabla 2)— para

asegurar una protección óptima y ajustada a cada situación. En este marco, se debe dar prioridad a las vacunas contra enfermedades que son:

- frecuentes y con un impacto significativo en la salud, tal como la influenza y la hepatitis A,
- menos frecuentes pero capaces de desencadenar consecuencias adversas graves, como es el caso la rabia.

Es pertinente considerar la administración de dosis de refuerzo cuando sea adecuado, para lo que se pueden consultar las recomendaciones específicas contenidas en los capítulos correspondientes a cada vacuna. En situaciones donde el tiempo previo al viaje sea limitado, y de requerirse en función del riesgo, puede evaluarse la posibilidad de recurrir a un esquema de vacunación acelerado aplicable, por ejemplo, a las vacunas contra la hepatitis B. Aunque un calendario acelerado puede propiciar una inmunidad más rápida, es esencial recordar que las personas que opten por esta alternativa requerirán una dosis adicional al cabo de un año para completar el esquema de vacunación y garantizar una protección duradera.

### **Vacuna antirrábica**

La rabia es una zoonosis viral transmitida a través de la mordedura de mamíferos susceptibles en varios países del mundo. La OMS define como país libre de rabia a aquel que no ha tenido casos de rabia, ni en animales ni en humanos, durante dos años consecutivos. Los países con mayor prevalencia de rabia incluyen India y el sudeste asiático, especialmente Tailandia. Aunque la rabia no es una infección comúnmente adquirida durante viajes, puede tener un largo periodo de latencia (hasta varios meses) y un desenlace uniformemente fatal. Por ello, el consejo de evitar el contacto con animales es esencial en la orientación previa al viaje. Los beneficios de la vacunación preventiva contra la rabia antes de viajar radican en simplificar el manejo de una exposición de riesgo ya que se requerirá menos dosis de vacuna y además se reduce la urgencia de la profilaxis posexposición. Un beneficio adicional se basa en que la inmunoglobulina antirrábica es costosa y es de difícil acceso en países en vías de desarrollo. Se recomienda la profilaxis previa a la exposición (PreP) para cualquier persona que estará en riesgo continuo, frecuente o aumentado de exposición al virus de la rabia, especialmente si el viaje es a países de alta prevalencia y los viajeros pertenecen a uno de los siguientes grupos:

- Viajeros a largo plazo que se dirigen a un país de riesgo.
- Viajeros de corta duración con alto riesgo de exposición durante el viaje, actividades que involucren contacto con animales en áreas enzoóticas de rabia canina y donde el acceso casi inmediato a profilaxis posexposición con la vacuna e inmunoglobulina humana antirrábica podría ser limitado.

- *Los grupos de riesgo incluyen viajeros de aventura, ciclistas, excursionistas, exploradores de cuevas o viajeros de negocios que viajan por períodos cortos pero frecuentes y planean realizar actividades al aire libre como correr en ambientes durante el viaje.*
- Personas con exposición ocupacional potencial (veterinarios, zoólogos, personal de laboratorio que manipule muestras sospechosas).
- Personas con exposición acumulativa debido a viajes frecuentes a áreas endémicas (misiones de paz, misiones médicas, etc.).

## **Vacuna contra el cólera**

El cólera es una enfermedad producida por las toxinas del *Vibrio cholerae* serogrupos O1 y O139, de transmisión fecal-oral, que es endémica en países con saneamiento deficiente e higiene inadecuada de alimentos y agua, y se transmite con mayor frecuencia durante epidemias. La necesidad de vacunarse contra el cólera es infrecuente para la mayoría de los viajeros. Esto se debe a que el riesgo de contraer la infección se reduce significativamente al evitar el consumo de alimentos y agua contaminados, estimándose en 1 por cada 500 000 viajeros.

Actualmente, no existe ningún país que solicite a los viajeros una certificación que acredite la vacunación contra el cólera como requisito para su ingreso, ni imponga la vacunación contra esta enfermedad como condición oficial para entrar al territorio.

Se recomienda la vacunación en:

- Personal salud, personal militar o trabajadores que realicen actividades en zonas consideradas como endémicas o epidémicas durante situaciones de brotes.
- Viajeros cuyo itinerario incluya estadía en zonas consideradas como endémicas o que atraviesen una epidemia.

Es importante destacar que la vacunación contra el cólera no sustituye la importancia de adoptar medidas preventivas contra las infecciones transmitidas por alimentos y agua. La eficacia de la vacuna contra el cólera, que oscila entre el 50 % y el 60 %, está dirigida a prevenir las infecciones sintomáticas, pero debe complementarse con prácticas de higiene adecuadas. En Uruguay existen dos vacunas registradas: Dukoral™ (de células enteras inactivadas recombinantes con subunidad B) y Shanchol™ (células enteras inactivadas contra serotipos O1 y O139).

El esquema de vacunación debe completarse al menos siete días antes de la exposición. Debe evitarse la ingesta de alimentos y bebidas una hora antes y una hora después de la administración de la vacuna, así como de antibióticos con alta concentración en tubo digestivo debido al riesgo de interferencia con

la inmunogenicidad de la vacuna. En caso de escasa disponibilidad de la vacuna, la OMS plantea el uso de dosis única en caso de viajes con alto riesgo de exposición.

### **Vacuna contra la fiebre tifoidea**

La fiebre tifoidea, causada por *Salmonella typhi*, tiene distribución global y se asocia con condiciones de saneamiento deficiente y el consumo de alimentos o agua contaminados. Los humanos actúan como reservorio de la infección. Se recomienda la vacunación en viajeros a partir de los 6 meses y adultos hasta los 45 años que se dirigen a regiones endémicas como el subcontinente indio, Sudeste Asiático y varias naciones del Pacífico Sur, incluyendo Papúa Nueva Guinea. Esta recomendación es aplicable también para aquellos que viajan a regiones endémicas con el fin de visitar amigos o familiares. Se debe administrar vía IM en la parte anterolateral del muslo en niños menores a 2 años y en el músculo deltoides en niños mayores a 2 años, no se debe administrar nunca por vía intraglútea debido a que disminuye su eficacia. Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril aguda. Es importante destacar que esta vacuna no protege contra la *Salmonella paratyphi* u otras especies no *typhi* y no reemplaza las otras medidas de protección frente a la diarrea en el viajero.

### **Vacuna antipoliomielítica**

El poliovirus es un agente patógeno de naturaleza entérica que se transmite mediante la contaminación oral-fecal de alimentos y agua, particularmente en regiones con deficiencias en el saneamiento. A pesar de haber sido eliminado en gran parte del globo, su presencia persiste en ciertos países en vías de desarrollo, destacándose Pakistán y Afganistán, además de algunas áreas de África. También se ha reportado la circulación del poliovirus derivado de la vacuna oral (PVDV) en zonas no endémicas.

Desde 1982, la vacunación contra la polio forma parte del esquema nacional de inmunización. Hasta el año 2012 se empleó la vacuna antipoliomielítica oral (OPV); no obstante, a partir de ese momento se ha optado exclusivamente por la administración de la vacuna inactivada (IPV). Se recomienda que los viajeros que han sido inmunizados previamente con tres o más dosis de OPV o IPV reciban una dosis adicional de la vacuna IPV antes de dirigirse a naciones donde el virus de la polio todavía se encuentra en circulación de poliovirus salvaje o derivado de la vacuna, con el fin de asegurar su inmunidad contra esta enfermedad.

## Vacunas requeridas

### Fiebre amarilla

La fiebre amarilla es una infección viral aguda transmitida por la picadura de mosquitos del género *Aedes* o *Haemagogus* spp. que prevalece en las regiones tropicales de África y América Latina, donde puede dar lugar a brotes esporádicos. Aunque no hay un tratamiento específico para la enfermedad, la prevención es posible mediante una vacunación efectiva. Para los viajeros no inmunizados que visitan zonas endémicas de fiebre amarilla en África Occidental durante dos semanas, el riesgo de contraer la enfermedad es de 50 por 100 000, con un riesgo de mortalidad de 10 por 100 000. En contraste, en América del Sur, los riesgos correspondientes son de 5 por 100 000 para la enfermedad y de 1 por 100 000 para la muerte.

De acuerdo con las disposiciones del RSI (Reglamento Sanitario Internacional), los Estados parte pueden requerir prueba de vacunación contra la fiebre amarilla como condición para la entrada o salida de un área donde la OMS ha determinado que existe un riesgo de transmisión de fiebre amarilla. La vacuna contra la fiebre amarilla siempre requiere prescripción médica. La vacuna es a virus vivo atenuado y está recomendada para individuos inmunocompetentes a partir de los 9 meses y hasta los 60 años. Las personas mayores de 60 años presentan un riesgo aumentado de eventos adversos graves tras la vacunación contra la fiebre amarilla y resulta importante evaluar los efectos adversos de vacunar a personas en este grupo de edad en contraste con el potencial de exposición al virus.

En Uruguay la vacuna es gratuita, debiendo abonar únicamente el valor del certificado internacional del viajero. Se administra una dosis única cuya inmunidad persiste durante toda la vida. Ciertos países requieren prueba de vacunación contra la fiebre amarilla para viajeros de 9 meses de edad o más que llegan de países con riesgo de transmisión de fiebre amarilla, y para viajeros que han transitado por más de doce horas a través de un aeropuerto en países con riesgo de transmisión.

En los últimos años se han producido escenarios de limitación de disponibilidad de vacuna a nivel mundial debido a brotes de fiebre amarilla. Ante tal situación, la OMS sugirió el uso de dosis fraccionada de vacuna (empleando 1/5 de la dosis habitual, es decir, 0.1 ml) por vía subcutánea. Esta alternativa no reemplaza la recomendación estándar de vacuna, sino más bien corresponde a una medida provisoria para ampliar la disponibilidad de la vacuna y su duración establecida es de un año, si bien existe evidencia preliminar que sugiere que podría proveer una protección por períodos mayores. La dosis fraccionada no equivale a la establecida en el certificado internacional del viajero por lo cual no se registra, debiendo recibir la dosis estándar cuando se encuentre disponible, en caso de requerirla.

Para definir o no la necesidad de vacuna en el contexto de viaje, además de las otras previsiones necesarias según factores de riesgo individual, se recomienda revisar la lista de países que la OMS ha



determinado con riesgo de transmisión de fiebre amarilla, ya sea en todo su territorio o en parte de él, así como los requisitos por país. Para esquema y dosificación referirse al capítulo correspondiente.

### **Vacuna antimeningocócica**

*Neisseria meningitidis* se propaga por el aire a través de gotas de secreciones respiratorias contaminadas o mediante el contacto persona a persona (besos, compartir cigarrillos, vasos para beber, etc.). El ser humano es el único reservorio natural y la bacteria puede portarse en la nasofaringe (infección asintomática) en hasta un 10 % de la población. La prevalencia de portadores es más alta entre poblaciones diversas que se mezclan o que viven en condiciones de hacinamiento (peregrinos en el hajj y la umra en Arabia Saudita, cuerpo militar, estudiantes que viven en residencias, campistas en campamentos juveniles, participantes en conciertos rave, etc.).

La epidemiología de la enfermedad meningocócica invasiva depende de la distribución de serotipos a nivel global (epidemiología serotipos). La vacunación contra meningococo se encuentra recomendada en función del riesgo de adquisición y el riesgo de desarrollar enfermedad meningocócica invasiva que presente el individuo y el tipo de vacuna corresponderá a aquella que contemple los serotipos que circulen en el área visitada.

En Uruguay, la vacunación por viaje no se encuentra financiada, siendo necesario gestionarla de forma particular. Se disponen de forma comercial de vacunas cuadrivalentes (ACWY) y recombinante para serotipo B.

Las recomendaciones de vacunación contra meningococo son las siguientes:

- Personas que viajan hacia zonas consideradas como hiperendémicas o con alto riesgo de transmisión (África subsahariana y Oriente-Medio). En el caso del África subsahariana, el período de mayor transmisión comprende el período entre diciembre y junio.
- Para viajeros a Oriente Medio, en el caso de Arabia Saudita se requiere presentar constancia de vacunación para peregrinos hacia Medina o la Meca.

En cuanto a las dosis y esquema a emplear se recomienda revisar el capítulo correspondiente.

**Tabla 3.** Esquemas de vacunación en viajeros niños y adultos

Vacuna	Tipo de vacuna (Específico)	Dosis adulto	Dosis pediátrica	Ruta	Esquema estándar	Esquema acelerado	Duración estimada de protección
Cólera	Inactivada células enteras subunidad B Dukoral™	3 ml	Edad > 2 años 3ml	Oral	2 dosis: 0, 7 días	NA	2 años. Niños de 2-5 años necesitan una tercera dosis, a los 6 meses.
	Inactivadas células enteras (incluye cepas O1 y O139) Shanchol™/Euvichol™	1.5 ml	Edad >12 meses 1.5 ml	Oral	2 dosis: 0, 14 días	NA	Esquema completo: de 2 a 3 años Dosis única: al menos 6 meses
Hepatitis A	Virus inactivado	1 ml	Edad ≥12 meses: 0.5 ml	IM	2 dosis: día 0, 6-12 m	Niños viajeros ≥6 m deben recibir 1 dosis previaje y 2 dosis a la edad ≥12 m	>25 años basado en seropositividad; >40 años basado en modelado de anticuerpos
Hepatitis B	Subunidad proteica (antígeno de superficie de hepatitis B recombinante)	1 ml	Desde nacimiento: 0.5 ml (En Uruguay se administra mitad de dosis de adulto)	IM	3 dosis: día 0, 1 m, 6 m	Opciones varias incluyendo: (1) días 0, 7, 21 y 12 m; (2) días 0, 1, 2 y 12 m	>30 años, en función de nivel de anticuerpos si —Anti-Hbs >10 UI/mL
influenza	Virus inactivado (trivalente o cuadrivalente)	0.5 ml	Edad 6-35 m: 0.25 ml Edad ≥36 m: 0.5 ml	IM	1 dosis (niños <9 a requieren 2 dosis con intervalo ≥4 semanas si vacunación por primera vez)	NA	1 año

Vacuna	Tipo de vacuna (Específico)	Dosis adulto	Dosis pediátrica	Ruta	Esquema estándar	Esquema acelerado	Duración estimada de protección
Fiebre Tifoidea	Inactivada (polisacárido de pared celular bacteriana)	0.5 ml	A partir de los 6 meses: 0.5 ml	IM	1 dosis	NA	2 años
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado	0.5 ml	Edad >9 meses: 0.5 ml	SC IM	1 dosis	NA	Dosis completa: De por vida Dosis fraccionada: 1 a 5 años
Sarampión, paperas, rubéola	Virus vivo atenuado	0.5 ml	Edad ≥12 meses: 0.5 ml	SC IM	2 dosis: día 0, 4 semanas	Niños viajeros ≥6 m que no estén vacunados deben recibir 1 dosis previaje y 2 dosis a la edad ≥12 m	De por vida después de 2 dosis (tercera dosis puede ser recomendada para contactos durante brotes de paperas)
Meningococo cuadrivalente ACYW-135	Inactivada (polisacárido bacteriano, conjugado)	0.5 ml	Edad ≥2 meses para MenACYW-CRM ≥9 meses para MenACYW-D: 0.5 ml	IM	2 dosis en adolescentes: edad 11-12 años, luego edad 16-18 años	NA	5 años
Meningococo serotipo B	Inactivada (recombinante para serogrupo B)	0.5 ml	Edad ≥2 meses	IM	Ver según esquema, idealmente 2 dosis con un refuerzo a los 12 meses de la primera dosis	NA	5 años
Poliovirus	Virus inactivado	0.5 ml	Edad ≥2 meses: 0.5 ml	IM	1 dosis en aquellos con serie primaria de infancia	NA	De por vida después de la serie primaria más un refuerzo adulto (edad ≥18 años)

Vacuna	Tipo de vacuna (Específico)	Dosis adulto	Dosis pediátrica	Ruta	Esquema estándar	Esquema acelerado	Duración estimada de protección
Rabia	Virus inactivado, cultivada en células Vero	1 ml	Desde el nacimiento: 1 ml	IM	3 dosis preexposición: días 0, 7 y 21 o 28	Curso abreviado días 0, 7	Dosis de refuerzo en función del riesgo; se requieren 2 dosis adicionales en días 0 y 3 después de la exposición a la rabia
Tétanos, difteria, pertussis (Tdap) o tétanos, difteria (Td)	Inactivada (toxóide, antígeno proteico)	0.5 ml	Edad >2 meses: 0.5 ml	IM	1 dosis en aquellos con serie de infancia; booster con Tdap si no hay dosis previa de Tdap	NA	10 años

Vacunas recomendadas según riesgo específico no disponibles en Uruguay							
Vacuna	Tipo de vacuna (Específico)	Dosis adulto	Dosis pediátrica	Ruta	Esquema estándar	Esquema acelerado	Duración estimada de protección
Encefalitis transmitida por garrapatas	Inactivada	0.5 ml	Edad 3-16 años: 0.25 ml seguido por 0.5 ml	IM	3 dosis: día 0, 1-3 meses y 5-12 meses	3 dosis: días 0, 7, 21	3 años
Encefalitis Japonesa	Inactivada (Virus inactivado cultivado en Células Vero)	0.5 ml	Edad >2 meses hasta 2 años: 0.25 ml	IM	2 dosis: día 0, y entre 7-28	NA	1-2 años (refuerzo con tercera dosis lleva a seropositividad por >6 años)

# VACUNACIÓN DE POBLACIÓN MIGRANTE

| *Jeremy Tairovich, Víctor Piriz Correa, Graciela Pérez Sartori*

## Introducción

Desde el año 2000, la Organización Internacional de Migración, (OIM) produce cada dos años informes sobre migración mundial. El último, del año 2022, el undécimo de la serie informó que había 281 millones de migrantes, lo que representa el 3,60 % de la población mundial.

Según datos preliminares del último censo llevado a cabo en nuestro país, los residentes extranjeros representan el 1,8 % de la población y explican en gran parte el aumento de 1 % de la población uruguaya durante el período intercensal. Los migrantes provienen principalmente de la región de las Américas, siendo Venezuela, Argentina, Cuba, Brasil y Colombia los principales países de origen.

Se define como migrante a cualquier persona que se desplaza a través de una frontera internacional o dentro de un estado, lejos de su lugar de residencia habitual, independientemente de su condición jurídica y si el movimiento es voluntario o involuntario.

Las causas de la migración son variadas: algunas personas emprenden viajes por motivos laborales, estudio o personales, otros en búsqueda de mejoras socioeconómicas, otros buscan huir de conflictos armados, persecuciones y violaciones a los derechos humanos. Otros tantos se ven obligados a desplazarse debido a las consecuencias negativas del cambio climático, catástrofes naturales u otros aspectos del entorno.

El estado de salud de la población migrante es consecuencia de varios factores como el entorno, los aspectos económicos, genéticos y socioculturales que están vinculados al contexto en el que las personas migraron, así como a las circunstancias y motivaciones que impulsaron su migración. Se ha observado que la carga de enfermedades inmunoprevenibles en esta población es alta. Las personas en movimiento pueden recorrer grandes distancias y países hasta llegar al país de destino, corriendo el riesgo de adquirir enfermedades infectocontagiosas y transmitirlas durante su tránsito.

Se evidencia hasta 50 % de falta de cobertura vacunal en la población migrante en comparación con la población nativa. Asimismo, se observa inequidades en cuanto al acceso a los servicios de salud. Las barreras para el acceso a los servicios de salud dependen de dos componentes: la falta de respuesta adecuada de los sistemas sanitarios por una parte, y por otro lado barreras de la propia población en

movimiento como idiomáticas, socioeconómicas, culturales, desinformación, desconfianza y percepciones de la población migrante sobre cómo funciona el sistema sanitario del país de acogida.

El riesgo de brotes de enfermedades prevenibles por vacunación alcanzó su nivel más alto en los últimos 30 años según la Organización Panamericana de la Salud. La vacunación en población migrante debe ser incluida en los esfuerzos de las autoridades sanitarias del mundo para mitigar la carga de enfermedades inmunoprevenibles. La OMS aboga por el acceso equitativo a servicios de salud de calidad para todas las personas, incluyendo refugiados y migrantes sin barreras financieras, en línea con la cobertura sanitaria universal.

Garantizar un acceso equitativo a los servicios de salud, incluida la vacunación, es crucial no solo desde una perspectiva humanitaria sino también para la salud pública general de los países de acogida. Los objetivos de la vacunación de los migrantes son atender su derecho a la salud y protegerlos de enfermedades inmunoprevenibles, así como mantener en el país el estatus de libre de sarampión, rubeola y poliomielitis y mantener el control de otras enfermedades inmunoprevenibles.

### **Contexto nacional**

En Uruguay, desde el año 2018 se preveía y disponibilizaba la vacunación dirigida a esta población en el Decreto Nro. 136/018 de Presidencia de la República, actualizado en el 2020. Este decreto establece que «toda persona que solicite ante el Ministerio de Relaciones Exteriores, las oficinas consulares de la República o el Ministerio del Interior (Dirección Nacional de Migración) residencia en territorio nacional, por un período superior a los 6 meses, deberá acreditar tener vigentes las vacunas que integran el Certificado Esquema de Vacunación de la República Oriental del Uruguay de acuerdo a su edad. En caso de haberse vacunado en el exterior la persona interesada deberá concurrir a cualquier vacunatorio y presentar la documentación que acredite tal extremo, a efectos que le sea emitida una constancia que se encuentra con las vacunas vigentes. La no presentación del esquema de vacunación en el momento de solicitar la residencia no obstaculizará la continuidad del trámite [...]».

### **Consideraciones para la vacunación**

Como se mencionó, las vacunas a administrar estarán de acuerdo con la edad y al esquema nacional vigente. Las personas deben acreditar, mediante certificado de vacunas oficial, la inmunización recibida en su país de origen. En caso de no contar con el mismo o no estar completo, se administran las vacunas necesarias.

## **Población pediátrica**

En el caso de los niños se evalúa la vacunación antituberculosis (BCG), difteria, tétanos, pertussis, *Haemophilus influenzae* b, hepatitis B, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, neumococo, hepatitis A, varicela y virus del papiloma humano según el esquema de vacunación nacional. Ver el capítulo de Esquema de vacunación y el capítulo de Actualización de esquemas incompletos (Certificado Esquema de Vacunación «no vigente»).

## **Adultos**

En el caso de los adultos se requiere haber recibido dos dosis de vacuna triple viral (SRP) y tres dosis de vacuna con componente difteria y tétanos. De no haberlas recibido o no poder comprobarlo, se le administran las dosis necesarias.

Para las personas de 11 a 26 años se recomienda la vacunación antiviral del papiloma humano (VPH). Asimismo se evalúa en los adultos provenientes de países con circulación de poliovirus salvaje o vacunal haber recibido la vacunación antipoliomielítica. Considerar administrar esquema primario de tres dosis en no vacunados o completar el mismo si no lo pudo hacer en el país de origen.

Pueden ser necesarias otras vacunas por presentar condiciones médicas u otras situaciones especiales según el esquema de vacunación del Uruguay. Los inmigrantes pueden acceder a las vacunas provistas por el PNI en forma gratuita al igual que los ciudadanos uruguayos (Tabla 1).

Las vacunas recibidas en su país de origen y correctamente documentadas son transcriptas por los vacunadores al SVI, de tal modo que la persona cuente con su historial de vacunación completo.



**Tabla 1.** Recomendaciones para vacunación en viajero

Población migrante	Vacuna/Indicación	Cantidad de dosis (esquema primario)	Intervalo entre dosis	Contraindicación
Niños	La población pediátrica iniciará o completará su esquema de vacunación en función de su edad y de acuerdo con el esquema de vacunación nacional. En caso de contraindicación a alguna vacuna, deberán presentar certificado médico correspondiente según lo establece la normativa (ver capítulo de Actualización de esquemas incompletos).			
Adultos	SRP: iniciar o completar esquema	2 dosis	Intervalo mínimo de un mes entre dosis.	Embarazo en curso, inmunosupresión. Alergia grave a algún componente de la vacuna.
	dT: iniciar o completar esquema primario o refuerzos	3 dosis	Esquema primario: segunda dosis a las cuatro semanas de la primera y tercera a los doce meses de la primera dosis. Dosis de refuerzo a los diez años de la dosis previa si no recibió cinco dosis. Dosis de refuerzo a los 45 años y 65 años de edad si recibió cinco dosis previas.	Alergia grave a algún componente de la vacuna
	VPH: 11 a 26 años iniciar o completar esquema	2 dosis	Intervalo seis meses.	Alergia grave a algún componente de la vacuna.
	Vacuna antipoliomielítica (provenientes de países con circulación de poliovirus salvaje o vacunal).	De 1 a 3 dosis	Intervalo mínimo cuatro semanas.	Alergia grave a algún componente de la vacuna.
	Vacunas indicadas según grupo de riesgo si corresponde (HB, PCV13, PPSV23).	Según vacuna	Según vacuna.	

SRP: Triple viral sarampión rubéola y parotiditis, dT: difteria-tétanos, VPH: virus del papiloma humano, VPI: vacuna antipoliomielítica inactivada, Hep B: hepatitis B, PCV13 antineumocócica conjugada 13 valente, PPSV23: antineumocócica 23 valente.

# VACUNACIÓN DE PERSONAS CON TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN

| Noelia Ferreira

## Vacunas en pacientes que reciben anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales están indicados para tratar o prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo como: la fibrilación auricular, el trombo embolismo venoso y portadores de prótesis valvulares mecánicas. En general, las personas que toman anticoagulantes pueden recibir la mayoría de las vacunas de manera segura.

No hay vacunas específicas que estén completamente contraindicadas en pacientes anticoagulados. En un metaanálisis donde se incluyeron 16 estudios reclutando pacientes anticoagulados receptores de vacunas no se reportaron eventos hemorrágicos mayores relacionados con la vacunación intramuscular. A la vez que la incidencia de hematomas fue muy baja, incluso en comparación con la administración de vacunas por vía subcutánea.

Considerando la seguridad y los beneficios de las vacunas, que superan ampliamente los posibles riesgos de sangrado o hematomas, la vacunación está ampliamente recomendada para estas poblaciones de mayor riesgo de complicaciones infecciosas.

La eficacia de las vacunas en esta población está demostrada, no existen interacciones con los anticoagulantes y su efecto inmunógeno está conservado.

Recomendaciones para minimizar el riesgo de hemorragia durante la vacunación de pacientes anticoagulados: seleccionar agujas finas de menor calibre y más cortas, evitar frotar la zona después de la administración, aplicar una compresión firme por un tiempo adecuado para reducir el riesgo de hemorragia. Puede utilizarse la vía subcutánea para aquellas vacunas que se pueden administrar por vía intramuscular o subcutánea.

## Vacunas contra enfermedades prevenibles por viaje

Si una persona está planificando un viaje a áreas donde ciertas enfermedades son endémicas, pueden requerir vacunas específicas como la de la fiebre amarilla, la fiebre tifoidea o la antirrábica. Estas vacunas suelen ser seguras en personas anticoaguladas, pero siempre es recomendable la valoración médica individual.

## **Vacunas contra infecciones de transmisión sexual (ITS)**

Las vacunas como la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) y la vacuna contra la hepatitis B son importantes para prevenir enfermedades que pueden transmitirse sexualmente. Estas vacunas generalmente son seguras en personas con anticoagulación. Es importante la evaluación médica individual y la caracterización del riesgo, así como también tener en cuenta la situación médica del paciente a la hora de la indicación de vacunas.

## **Vacunas en pacientes portadores de hemofilia y plaquetopenia**

El riesgo de hematomas es bajo si se aplica con agujas calibre 23 o menor. Es importante evitar frotar el sitio de inyección y, en su lugar, realizar compresión de este durante uno a dos minutos después de la inyección. Se han administrado vacunas de hepatitis B y contra COVID-19 por vía intramuscular sin hematomas en pacientes que han recibido recientemente terapia de reemplazo. En pacientes con hemofilia y plaquetopenia se prefiere administrar por vía subcutánea las vacunas que pueden ser administradas por esta vía o por vía intramuscular; aunque no está totalmente contraindicada la vía intramuscular.

Se recomienda la aplicación rutinaria de hielo en el lugar de la inyección antes y después de la administración de la vacuna en pacientes con hemofilia.

No hay suficiente evidencia científica que apoye la asociación entre la vacunación de pacientes con hemofilia y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor deficiente. Por tal motivo, no se recomienda retrasar la administración de las vacunas.

## **Recomendaciones generales**

La vacunación en personas con trastornos de la coagulación, como aquellos que reciben anticoagulantes orales o que son portadores de hemofilia y plaquetopenia, es fundamental para prevenir complicaciones infecciosas graves. La evidencia respalda la seguridad y eficacia de las vacunas en estas poblaciones, incluso en aquellos que reciben terapia anticoagulante.

Para minimizar el riesgo de hemorragia durante la vacunación se deben seguir recomendaciones específicas, como seleccionar agujas finas de menor calibre y más cortas, administrar por vía subcutánea las vacunas que puedan ser administradas por esta vía, evitar frotar la zona después de la administración y aplicar compresión firme por un tiempo adecuado.

# VACUNACIÓN EN SITUACIONES DE ALERGIA

| Teresa Picón, Noelia Speranza, Adriana Varela, Cecilia D'Albora, Graciela Pérez Sartori

| Tomado con modificaciones de MSP (2020). *Guía de vacunaciones en situación de alergia, (segunda edición).*

## Introducción

Las vacunas, como cualquier otro medicamento, pueden provocar reacciones alérgicas. Las vacunas compuestas por virus vivos atenuados y las preparadas sobre cultivo de tejidos de embrión de pollo son las que aparecen involucradas en mayor proporción. No obstante, la contraindicación absoluta para recibir vacunas por reacciones alérgicas es excepcional y se limita casi exclusivamente al antecedente de una reacción anafiláctica previa, situación que es muy poco frecuente. La aparición de anafilaxia se estima en 1 a 10 casos por millón de dosis según el tipo de vacuna administrada.

En aquellas personas que hayan experimentado una reacción alérgica por vacunas se debe hacer una adecuada evaluación para determinar el tipo de alérgeno involucrado, el riesgo en caso de volver a vacunarse y si existen alternativas a la forma habitual de vacunación. Aun cuando se esté frente a una verdadera reacción alérgica por vacunas y no se disponga de vacunas alternativas, en la mayoría de los casos el riesgo de no vacunarse supera al riesgo de la administración cuidadosa de la vacuna bajo observación médica en un lugar adecuado para tratar una posible anafilaxia. Las reacciones alérgicas tardías por vacunas generalmente no configuran contraindicaciones para recibir futuras dosis.

La vacunación no predispone al desarrollo de sensibilización alérgica a los inhalantes comunes o alérgenos alimentarios ni al desarrollo de alergia como enfermedad. El antecedente personal o familiar de alergia no es una contraindicación para recibir vacunas. Retrasar las vacunas incluidas en el esquema regular de vacunación no tiene ningún beneficio en evitar el desarrollo de reacciones alérgicas por vacunas.

## Definición de reacción alérgica

Se define como reacción alérgica a la hipersensibilidad adquirida específica a un antígeno que normalmente no produce dicha reacción en la mayoría de la población. Según la Organización Mundial de la Alergia se reconocen reacciones alérgicas inmediatas y tardías.

## Reacciones alérgicas inmediatas

Las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por IgE y pueden determinar reacciones graves de riesgo vital. Son las que requieren una evaluación más cuidadosa. La forma más grave de reacción me-

diada por IgE es la anafilaxia, que se define como una reacción de hipersensibilidad aguda grave con compromiso multisistémico que puede progresar rápidamente a una reacción que amenace la vida. La colaboración Brighton estableció criterios con diferentes niveles de certeza para definir anafilaxia (Tabla 1 y Tabla 2). Casi todas las reacciones anafilácticas ocurren entre los primeros minutos a 1-2 horas tras la vacunación.

### Síntomas acompañantes

- **Piel:** eritema, prurito, urticaria, angioedema, exantema morbiliforme.
- **Aparato respiratorio:** congestión nasal, sensación de obstrucción faríngea, estridor, tos, sibilancias, disnea, opresión torácica.
- **Aparato cardiovascular:** debilidad, síncope, palpitaciones, taquicardia, hipotensión.
- **Otros:** alteración del nivel de conciencia.

**Tabla 1.** Definición de caso de anafilaxia según la colaboración Brighton

Nivel de certeza diagnóstica	Criterios
Para todos los niveles de certeza diagnóstica	<p>La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aparición repentina,</li> <li>• progresión rápida de signos y síntomas,</li> <li>• compromiso de múltiples sistemas órganos (<math>\geq 2</math>) a medida que avanza.</li> </ul>
<b>Nivel 1</b> de certeza diagnóstica	$\geq 1$ criterio dermatológico mayor y $\geq 1$ criterio cardiovascular mayor y/o $\geq 1$ criterio respiratorio mayor.
<b>Nivel 2</b> de certeza diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular mayor y <math>\geq 1</math> criterio respiratorio mayor.</li> <li>o</li> <li>- <math>\geq 1</math> criterio cardiovascular o criterio respiratorio mayor, y <math>\geq 1</math> criterio menor que compromete <math>\geq 1</math> sistema diferente (que no sea sistema cardiovascular o respiratorio).</li> <li>o</li> <li>- <math>\geq 1</math> criterio dermatológico mayor y <math>\geq 1</math> criterio menor cardiovascular y/o respiratorio.</li> </ul>
<b>Nivel 3</b> de certeza diagnóstica	$\geq 1$ criterio cardiovascular o respiratorio menor y $\geq 1$ criterio menor de $\geq 2$ sistemas/ categorías diferentes.

**Tabla 2.** Criterios menores y mayores para la definición de casos de anafilaxis relacionada a vacunas

Criterios diagnósticos	
Criterios mayores	Criterios menores
<p><b>Dermatológico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria o eritema generalizados.</li> <li>• Angioedema localizado o generalizado (no hereditario).</li> <li>• Prurito generalizado con lesiones de rascado.</li> </ul>	<p><b>Dermatológico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito generalizado sin lesiones de rascado.</li> <li>• Parestesias.</li> <li>• Ojos rojos y pequeños.</li> <li>• Urticaria localizada en el sitio de inyección.</li> </ul>
<p><b>Cardiovascular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión.</li> <li>• Signos clínicos de shock descompensado.</li> <li>• indicado por la combinación de al menos tres de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>taquicardia,</i></li> <li>• <i>relleno capilar mayor 3 segundos,</i></li> <li>• <i>pulsos finos,</i></li> <li>• <i>depresión de conciencia,</i></li> <li>• <i>alteración de la misma.</i></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Cardiovascular:</b></p> <p>Alteración de la circulación periférica indicado por la combinación de al menos dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -taquicardia,</li> <li>• -relleno capilar mayor 3 segundos sin hipotensión,</li> <li>• -depresión de conciencia.</li> </ul>

### Reacciones alérgicas tardías

Las reacciones alérgicas tardías comienzan horas o días después de la vacunación y es muy poco probable que sean mediadas por IgE. Son cuadros autolimitados no graves que generalmente no contraindican futuras dosis de la misma vacuna.

### Excepciones

#### Reacción citotóxica o tipo II

Uno de los ejemplos es la trombocitopenia asociada generalmente a la vacuna SRP. Su frecuencia es baja, un caso cada 25 000 a 40 000 personas vacunadas, pero menos frecuente que la incidencia por los virus salvajes. Suele aparecer en los dos primeros meses tras la vacuna (15-35 días). El riesgo es mayor si la persona padeció previamente un púrpura trombocitopénica idiopático o una trombopenia en la dosis inicial de la vacuna SRP.

### Reacción por inmunocomplejos o tipo III

Algunos ejemplos son la enfermedad del suero por vacuna antigripal o vacuna antirrábica; fenómeno de Arthus (edema doloroso extenso alrededor del sitio de inyección generalmente asociado a concentraciones séricas muy altas de antitoxinas antidiftérica o antitetánica o en lactantes altos niveles de anticuerpos maternos en la sangre del niño o por dosis repetidas de la vacuna antineumocócica 23 valente) o púrpura de Schönlein-Henoch tras la vacunación antigripal. Todas estas situaciones pueden contraindicar temporalmente futuras dosis de la misma vacuna. Es necesario realizar una valoración individual de cada situación con el médico tratante para no realizar falsas contraindicaciones de vacunación.

### Reacción celular o de hipersensibilidad tardía tipo IV

Algunos ejemplos son dermatitis de contacto y nódulos subcutáneos. Ocasionalmente pueden aparecer con vacunas en las que se utilizan sales de aluminio como adyuvante (algunas vacunas contra VPH o dT) provocando la aparición de nódulos pruriginosos y persistentes en el lugar de la inyección en ocasiones meses después de la vacunación y que pueden durar mucho tiempo. Esta reacción a las sales de aluminio no contraindica la administración de vacunas. Para disminuir el riesgo de aparición de este tipo de reacciones locales, especialmente en niños menores de 3 años, importa que la técnica de administración sea una inyección profunda.

### Actuación frente a situaciones clínicas

#### Escenario 1: Persona sin antecedentes de alergia con reacción alérgica inmediata

**Anafilaxia:** se debe seguir el protocolo de tratamiento correspondiente (Anexo1). Estas personas tienen contraindicación absoluta para recibir futuras dosis de la o las vacunas que determinaron esta reacción.

**Reacción alérgica inmediata:** idealmente se recomienda practicar un estudio alergológico en pacientes con reacción alérgica inmediata, sobre todo si son necesarias nuevas dosis de la vacuna y para evitar el riesgo de reactividad cruzada con componentes de otras vacunas o alimentos.

Conducta en caso de haberse realizado estudios alergológicos:

- **Estudio negativo:** se valorará administrar la vacuna completa en dos tiempos: inicialmente 10 % de la dosis seguida a los treinta minutos del resto. Posteriormente se mantendrá a la persona en observación médica al menos dos horas en un lugar apropiado para ello. No se han publicado casos de pacientes con reacción anafiláctica grave tras la revacunación cuando los estudios alergológicos cutáneos a las vacunas son negativos.

- Estudio positivo y reacción no anafiláctica: se valorará la administración fraccionada si no se dispone de una vacuna sin el componente al que el paciente es alérgico. Se recomienda la pauta de la Academia Americana de Pediatría (AAP):
- *0.05 ml de la dilución 1:10 en suero fisiológico*
- *0.05 ml sin diluir*
- *0.10 ml sin diluir*
- *0.15 ml sin diluir*
- *0.20 ml sin diluir*
- *Para vacunas que requieren un volumen de 1 ml se puede añadir una última dosis de 0.5 ml.*

Cada fracción se aplicará cada treinta minutos y se mantendrá en observación médica durante al menos dos horas tras completar la vacunación. Teniendo en cuenta el riesgo de reacción anafiláctica, la observación se debe realizar en un medio hospitalario teniendo disponibles las medidas adecuadas para tratarla.

- **Estudio no concluyente:** si la reacción se produjo con la administración simultánea de varias vacunas, la revacunación se debe realizar con las vacunas separadas por lo menos treinta días, empezando por la que sospeche de menor riesgo.

### **Diagnósticos diferenciales**

Existen algunos diagnósticos diferenciales que deben considerarse a la hora de la evaluación final del cuadro clínico: síncope vasovagal posvacunal, exantemas, síndrome de hipotonía-hiporespuesta, espasmo del sollozo por el dolor de la punción durante la aplicación de la vacuna, reacción local no alérgica.

### **Determinación de anticuerpos IgG**

Si la técnica está disponible, la determinación de anticuerpos IgG frente al agente vacunal puede ser de utilidad en caso de que el paciente haya recibido menos dosis de las recomendadas para valorar el nivel de inmunización. Si existen títulos protectores frente a la enfermedad se podrían evitar nuevas dosis, aunque la duración de la inmunidad podría ser menor que si se hubieran administrado todas. Estos niveles se han establecido para algunas vacunas.

### **Escenario 2: Persona sin antecedente de alergia con reacción alérgica tardía posiblemente atribuible a la vacunación**

Las reacciones tardías son más difíciles de identificar y de atribuir como alergia a una vacuna. No suelen ser útiles la determinación de anticuerpos IgE específicos o las pruebas cutáneas, salvo las pruebas epicutáneas de parche en algunos casos, como en la hipersensibilidad a las sales de alu-



minio. No determinan una amenaza para la vida del paciente. La revacunación debe valorarse en función de la necesidad de la vacunación y de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa previa. Si se administraron simultáneamente varias vacunas, la revacunación debe realizarse por separado por lo menos treinta días, empezando por la que se sospeche de menor riesgo. No hay evidencia que sustente el uso de premedicación (por ejemplo, antihistamínicos) en personas con el antecedente de alergia para prevenir la aparición de una reacción alérgica tras la vacunación.

### **Escenario 3: Persona con antecedentes de alergia que debe recibir vacunas**

Las reacciones alérgicas tras la vacunación pueden ser debidas al propio antígeno vacunal o a alguno de los componentes o proteínas residuales del proceso de fabricación o de envasado de la vacuna. Las reacciones producidas por el antígeno vacunal son muy raras (por ejemplo, vacuna DPT). En situaciones donde se determina un riesgo vital, la administración de nuevas dosis está contraindicada.

### **Antecedente de alergia a un componente contenido en la vacuna**

#### **Proteínas de huevo**

La alergia al huevo es una de las principales causas de alergia alimentaria en niños, con una prevalencia estimada entre 0.5 % y 2.5 % en los primeros dos años de vida, ocurriendo la mayoría de las sensibilizaciones antes de los 5 años. Varias vacunas contienen componentes antigénicos producidos en cultivos derivados de huevo de gallina, como las vacunas SRP (sarampión, rubéola y paperas), antigripal y de la fiebre amarilla. Menos de 1 % de los niños con antecedentes de alergia al huevo, incluso aquellos con hipersensibilidad grave, presentan una reacción alérgica a la vacuna SRP.

El antecedente de alergia al huevo por sí solo no es una contraindicación para recibir las vacunas antigripal y SRP. Sin embargo, para la vacuna contra la fiebre amarilla, la alergia al huevo o a las proteínas de pollo se consideran una contraindicación, tomando en cuenta la relación beneficio/riesgo. Si se decide administrar la vacuna, las personas con esta condición deben ser evaluadas adecuadamente por un médico antes de la vacunación. En personas con antecedentes de anafilaxia tras la ingesta de huevo se recomienda realizar un estudio alergológico antes de la administración de la vacuna. En pacientes con antecedentes de alergia al huevo (sin anafilaxia) se debe proceder a la vacunación y mantener a los pacientes en observación médica durante al menos dos horas en un lugar adecuado para ello.

#### **Antibióticos (neomicina, polimixina B y otros)**

Los antibióticos se añaden a las vacunas para evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de fabricación. El más utilizado es la neomicina, perteneciente a la familia de los aminoglucósidos. Las reacciones alérgicas sistémicas a la neomicina son excepcionales, pero un antecedente de reacción

anafiláctica contraindica el uso de vacunas que contienen este antibiótico. Las reacciones locales, como la dermatitis de contacto, son más frecuentes pero requieren cantidades de neomicina muy superiores a las que contienen habitualmente las vacunas para desencadenar manifestaciones clínicas. Por lo tanto, la vacunación no está contraindicada en estos casos.

Con respecto al resto de los antibióticos, no se han notificado reacciones alérgicas desencadenadas por la vacunación, por lo que la administración de vacunas no está contraindicada.

### **Gelatina**

La gelatina es una proteína animal derivada del tejido conectivo del ganado bovino y porcino. Se utiliza en cantidades que varían de microgramos a miligramos como estabilizante en vacunas compuestas por virus atenuados para protegerlas de condiciones desfavorables. La gelatina bovina y porcina presentan una gran reactividad cruzada y se encuentra en diversos alimentos, productos cosméticos y farmacéuticos.

La alergia a la gelatina de origen animal es muy infrecuente, pero se han descrito casos de alergia alimentaria a la gelatina desarrollada posteriormente a una reacción vacunal y viceversa. Puede desencadenar reacciones generalizadas inmediatas tras la administración de vacunas que contengan gelatina, así como reacciones sistémicas no inmediatas de tipo cutáneo.

En caso de alergia inmediata a la gelatina con determinación de IgE específica positiva (si está disponible comercialmente) o con test cutáneo, debe realizarse una prueba cutánea con la vacuna antes de la vacunación. Si el resultado es positivo se deberá administrar la vacuna de forma fraccionada (como se detalla anteriormente), y si es negativo puede administrarse de forma habitual. Siempre que sea posible, deben utilizarse en estos casos vacunas que no contengan gelatina.

### **Levaduras**

La vacuna de la hepatitis B (HB), incluida también en las vacunas combinadas, y una de las vacunas del virus del papiloma humano (Gardasil y Gardasil 9®) se producen obteniendo los antígenos de cultivos celulares de cepas recombinantes de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de los panaderos). La cantidad de levadura que contiene una vacuna puede ser de hasta 5 mg por ml en la vacuna del virus de la hepatitis B, y en mucha menor cantidad en la del virus del papiloma humano.

Existen muy pocos casos de alergia a las levaduras, pudiendo producirse la sensibilización por vía aérea como aeroalérgeno, o por vía digestiva como alérgeno alimentario. Si el paciente sospecha tener alergia a las levaduras, deberá realizarse previamente un estudio alergológico con test cutáneo y determinación de IgE específica (si están disponibles). Si los resultados son negativos, podrá realizarse la vacunación

normalmente. Si son positivos y la vacunación es absolutamente necesaria, deberá realizarse de forma fraccionada (como se detalla anteriormente).

### **Látex**

Las personas con alergia confirmada al látex deben ser vacunadas con precaución en un ambiente libre de látex, evitando guantes, jeringas y otros materiales sanitarios que lo contengan. Si es posible, se deben utilizar vacunas sin tapones de látex. Si no están disponibles se debe tener la precaución de no atravesar con la aguja dicho tapón para obtener la vacuna. Si la reacción ha sido anafiláctica, la administración de la vacuna debe garantizarse en un medio hospitalario exento de látex.

### **Sales de aluminio**

El aluminio se utiliza como adyuvante para potenciar la respuesta inmunológica. La reacción más común es la aparición de nódulos dolorosos y pruriginosos en las zonas de la inyección, que pueden aparecer incluso años después de la vacunación. Esta situación no contraindica su uso. No existe evidencia científica para no recomendar la vacunación en personas sensibilizadas al aluminio diagnosticadas por test epicutáneo de parche. Es recomendable en estos pacientes administrar la vacuna por vía intramuscular profunda para prevenir la formación de granulomas. Los abscesos relacionados con aluminio frecuentemente recidivan si se administran dosis posteriores de las vacunas que contienen este metal.

### **Timerosal**

El timerosal se utiliza en las presentaciones de vacunas multidosas como conservante para inhibir el crecimiento bacteriano (por ejemplo, en vacunas pentavalente, HB). La hipersensibilidad al timerosal es más frecuente en países donde se emplean antisépticos que contienen soluciones de mercurio. Las manifestaciones clínicas son habitualmente leves y localizadas. El diagnóstico de la sensibilización al timerosal se realiza con la prueba epicutánea de parche (si está disponible). La mayoría de los pacientes con hipersensibilidad al timerosal toleran las vacunas sin complicaciones, lo que no contraindica su uso.

### **Liposoma pegilado**

Dentro de las nanopartículas pegiladas, el polietilenglicol (PEG) es un compuesto de poliéster derivado del óxido de etileno, conjugado en forma de micela (monocapa lipídica) o liposoma (bicapa lipídica), utilizado como plataforma de administración de diversos productos. Este compuesto se encuentra comúnmente como excipiente en artículos como laxantes, corticoesteroides, antibióticos, cosméticos, emolientes y jabones. En el ámbito de las inmunizaciones, el PEG está presente en las vacunas de ARNm. Los alérgenos potenciales de la vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNtech son el 2-[polieti-

lenglicol-2000]-N y la N-ditetradecilacetamida, mientras que el alérgeno de la vacuna de Moderna es el PEG2000 dimirostoil glicerol.

La alergenicidad del PEG se correlaciona con su peso molecular. Aunque se han descrito reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE y CARPA, la evidencia sobre el componente responsable de los efectos adversos reportados para las vacunas contra COVID-19 sigue siendo limitada. Las agencias reguladoras de medicamentos de Europa y Estados Unidos recomiendan no administrar la segunda dosis a pacientes con una reacción de hipersensibilidad documentada a cualquier vacuna contra la COVID-19 o a alguno de sus componentes.

Para el diagnóstico no existen extractos de PEG aprobados para uso en humanos. El único PEG puro de uso clínico y disponible comercialmente para pruebas cutáneas es la solución de Macrogol al 10 % (PEG 3350). Otros protocolos recomiendan usar el PEG contenido en las presentaciones de esteroides inyectables, ya que no interferiría con la interpretación inmediata de estos estudios; sin embargo, la concentración de PEG en estos productos es baja.

### **Polisorbatos**

Los polisorbatos son estructuralmente similares al PEG, ya que cuentan con múltiples cadenas repetidas derivadas del óxido de etileno. Debido a sus cualidades similares también se utilizan como excipientes en numerosos fármacos y, en el caso de las inmunizaciones, son potenciales alérgenos de las vacunas contra COVID-19 de AstraZeneca ChAdOx1 y Novavax NVX-CoV2373, así como en la vacuna RSVpreF para el VRS.

Pacientes alérgicos a los polisorbatos pueden haberse sensibilizado a través del polietilenglicol, mediante un mecanismo mediado por IgE. Se ha reportado reactividad cruzada entre el PEG 3350 y el polisorbato 80 en pacientes que han presentado reacciones a ambos, basándose en la similitud de las estructuras químicas de estos componentes. Estudios llevados a cabo en pacientes con alergia al PEG se evidenció presentación cruzada en pruebas cutáneas positivas para polisorbato 80 al 20 % de concentración. No obstante, no está claro si estos resultados se traducen en una reacción de hipersensibilidad cruzada clínicamente relevante. Es necesario considerar que en caso de hipersensibilidad al polisorbato 80 se recomienda diferir la vacunación.

### **Antecedente de alergia a vacunas sin conocer a qué componente**

Algunas veces se produce una reacción alérgica tras la vacunación, pero se desconoce cuál de los componentes de la vacuna la causó. Las reacciones alérgicas tardías, como ya se mencionó, no constituyen

una contraindicación para la administración de futuras dosis de la misma vacuna. Sin embargo, las reacciones alérgicas inmediatas en situaciones donde existe un riesgo vital (anafilaxia) determinan la contraindicación del uso de futuras dosis de la misma vacuna.

Las reacciones alérgicas inmediatas no anafilácticas deben ser estudiadas desde el punto de vista alergológico. Siempre que sea posible se debe realizar la determinación del nivel de anticuerpos vacunales protectores. En nuestro país, esta situación es posible, por ejemplo, para la vacuna HB. Si esto no es posible o el resultado no es concluyente se pueden realizar estudios alergológicos siempre que estén disponibles. Si el estudio alergológico es negativo, se pueden administrar dosis completas de la misma vacuna bajo observación médica durante al menos dos horas en un lugar adecuado. Si el estudio alergológico es positivo debe evitarse (o disminuirse al mínimo) el alérgeno en cuestión siempre que se pueda determinar cuál es y exista una vacuna que no lo contenga. En caso contrario, se deben administrar dosis fraccionadas (como se detalla anteriormente) bajo observación médica durante al menos dos horas en un lugar adecuado. No hay evidencia que sustente el uso de premedicación (por ejemplo, antihistamínicos) en personas con antecedentes de alergia para prevenir la aparición de una reacción alérgica tras la vacunación.

### **Antecedente de alergia por otras etiologías**

#### **Persona con antecedente de alergia a antibióticos**

Excepto en casos donde la alergia sea una reacción documentada y grave (anafilaxia) por alguno de los antibióticos contenidos en las vacunas, este antecedente no es una contraindicación para recibir vacunas.

#### **Persona con antecedente de dermatitis alérgica, rinitis alérgica, asma**

Ninguna de estas situaciones constituye una contraindicación para recibir vacunas.

#### **Persona con antecedente de alergia a la proteína de la leche de vaca**

La vacunación de una persona alérgica a la leche de vaca generalmente es segura y no determina una contraindicación para recibir vacunas. La presencia de derivados lácteos en el contenido de vacunas es un hecho excepcional. La evidencia disponible sobre el riesgo de una reacción alérgica grave en estos casos es poca y no figura como contraindicación en las pautas internacionales. En casos de alergia grave a la leche de vaca, se recomienda consultar a un médico previo a la administración de vacunas que puedan contener proteínas de leche de vaca.

## Antecedentes familiares de alergia

No es motivo de precaución ni contraindicación para recibir vacunas. No hay evidencia que sustente el uso de premedicación (por ejemplo, antihistamínicos) en personas con el antecedente de alergia para prevenir la aparición de una reacción alérgica tras la vacunación.

## Esquema de actuación frente a cuadro de anafilaxia

- **1 - Pedir ayuda:**
- Solicitar ambulancia o médico.
- Nunca dejar solo al paciente.
- **2 - Evaluar anafilaxia:**
- Vía aérea y respiración: respiración ruidosa o paro respiratorio.
- Circulación/choque: taquicardia, hipotensión, arritmias, paro circulatorio.
- Piel: erupción roja, elevada, con picazón; hinchazón de ojos y cara; erupción generalizada.
- **3 - Posición del paciente:**
- Acostar al paciente.
- Elevar cabeza y pecho si hay dificultades respiratorias.
- Si hay hipotensión: Elevar las piernas.
- **4 - Administrar adrenalina:**
- Inyección intramuscular en el muslo externo.
- Dosificación por edad:
- <2 años: 0.1 ml
- 2-4 años: 0.2 ml
- 5-11 años: 0.3 ml
- ≥12 años y adultos: 0.5 ml
- Repetir cada 5-15 minutos si es necesario.
- **5 - Administrar oxígeno:**
- Alta tasa de flujo si hay dificultad respiratoria, estridor o sibilancias.
- **6 - Registrar signos vitales:**
- Cada 5-10 minutos.
- **7 - En caso de paro cardíaco:**
- Comenzar RCP y medidas de soporte vital.
- **8 - Admitir al hospital:**
- Todos los casos deben ser observados en el hospital.
- Riesgo de anafilaxia recurrente en 12-24 horas.

**Bibliografía:**

Por capítulo

## BIBLIOGRAFÍA POR CAPÍTULO

### Programa Nacional de Inmunizaciones

- Rizzi, M. (2007). Bicentenario de la expedición de la vacuna antivariólica y su introducción en el Río de la Plata. *Revista Médica del Uruguay*, 23(1), 7-18. ISSN 1688-0390.
- Ministerio de Salud Pública (mayo 11, 1982). Ley N° 15.272. Se declara obligatoria la administración a la población de determinadas vacunas. Publicada en diario oficial. Recuperado de <https://www.gub.uy/tramites/sites/catalogo-tramites/files/2020-10/3874301915.272%20del%204%20de%20mayo%20de%201982.pdf>
- Curto, S., Froch, R., González, M., Laurini, H., Lindner, C., Paparamborda, M., Rodríguez, J., Savio, M., & Vignolo. (2004). Introducción. *Manual de Vacunación Uruguay 2004* (pp. 11-14).
- Curto, S., Froch, R., González, M., Laurini, H., Lindner, C., Paparamborda, M., Rodríguez, J., Savio, M., & Vignolo. (2004). Organización del Programa Ampliado de Inmunizaciones PAI. *Manual de Vacunación Uruguay 2004* (pp. 15-23).

### Principios generales de la vacunación

- Mohsen, M. O., & Bachmann, M. F. (2022). Virus-like particle vaccinology, from bench to bedside. *Cellular & Molecular Immunology*, 19, 993-1011. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00897-8>
- Murphy, K., & Weaver, C. (2017). *Janeway's Immunobiology* (9° ed.). Nueva York, EE. UU.: Garland Science (Taylor & Francis Group). ISBN: 978-0-8153-4505-3
- Orenstein, W. A., Offit, P. A., Edwards, K. M., & Plotkin, S. A. (2023). *Plotkin's vaccines*. Philadelphia, EE. UU.: Elsevier. ISBN: 978-0-32379058-1
- Parhiz, H., Atochina-Vasserman, E. N., & Weissman, D. (2024). mRNA-based therapeutics: looking beyond COVID-19 vaccines. *Lancet*, 7, S0140-6736(23)02444-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02444-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02444-3)
- Poria, R., Kala, D., Nagraik, R., Dhir, Y., Dhir, S., Singh, B., ... & Gupta, S. (2024). Vaccine development: Current trends and technologies. *Life Sciences*, 336, 122331. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122331>
- Travies, T., Li, J., Mahesh, S., Mello, J. D. F. R. E., & Blasi, M. (2022). The use of viral vectors in vaccine development. *NPJ Vaccines*, 7(1), 75. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00503-y>
- Verma, S. K., Mahajan, P., Singh, N. S., Gupta, A., Aggarwal, R., Rappuoli, R., & Johri, A. K. (2023). New-age vaccine adjuvants, their development, and future perspective. *Frontiers in Immunology*, 14, 1043109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1043109>

### Vacunación segura

- De los Ángeles, T., Juan, C., Monteiro, M., Acosta, E., Pírez, C., & Montano, A. (2020). *Manual de buenas prácticas de vacunación: Guía para una vacunación segura del Departamento Operativo de Inmunizaciones de Laboratorio Albert Calmette – C.H.L.A.-E.P. CHLAE-EP*. <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2021/02/Vacunacion-Segura-Agosto2020.pdf>
- Ministerio de Salud Pública. (s.f.). Vigilancia de efecto adverso supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI). Recuperado de <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vigilancia-efecto-adverso-supuestamente-atribuibles-vacunacion>



- Mojica, J. A. (2021). Seguridad de las vacunas. Manual de Vacunas de Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, 4, 107-134. MediScience Group SAS. ISBN: 978-958-53569-1-7
- Ministerio de Salud Pública (s.f.). Notificación de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización (ESAVI). Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/tramites-y-servicios/servicios/notificacion-efecto-adverso-supuestamente-atribuible-vacunacion>
- Organización Panamericana de la Salud. (s.f., consultado en marzo 2024). Seguridad de Vacunas. <https://www.paho.org/es/temas/seguridad-vacunas>
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Medicamentos, División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública (2019). Informe del Sistema Notificación de Efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/informe\\_anual\\_ESAVI\\_2019\\_para\\_publicar%20%289%29.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/informe_anual_ESAVI_2019_para_publicar%20%289%29.pdf)

### Cadena de frío

- Berlinger & Co. (s.f.). Technical Specification Fridge-tag® 2 E. <https://supply.unicef.org/s0002135.html>
- Monteiro, M., & Pérez, P. (2018). Cadena de frío Guía para el vacunador. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/CADENA-DE-FRIO-GUIA-PARA-EL-VACUNADOR-Noviembre-2018-4-edicion.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (s.f., consultado en marzo 2024). Vacunas e inmunizaciones. Organización Mundial de la Salud. [https://www.who.int/es/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1)
- Organización Panamericana de la Salud (2006). Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunización Módulo III Cadena de frío. Organización Panamericana de la Salud. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51816/9275325456\\_mod3\\_spa.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51816/9275325456_mod3_spa.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
- Organización Panamericana de la Salud (2007). Boletín de Inmunización, 29(4). Organización Panamericana de la Salud. <https://www3.paho.org/spanish/ad/fch/im/sns2904.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (s.f., consultado en marzo 2024). <https://www.paho.org/es>
- SENSITECH. (2022). TempTale Ultra®. Sensitech. <https://www.sensitech.com/en/products/monitors/conventional/>
- World Health Organization (2009). Programmes and projects; Performance, Quality and Safety Catalogue. World Health Organization. [https://apps.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/pqs\\_catalogue/](https://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/)
- World Health Organization. (2015). Vaccine Management Handbook – How to monitor temperatures in the vaccine supply chain. World Health Organization. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183583/WHO\\_IVB\\_15.04\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183583/WHO_IVB_15.04_eng.pdf?sequence=1)

### Farmacovigilancia en el contexto del Programa Nacional de Inmunizaciones en Uruguay

- Grupo de trabajo en Farmacovigilancia de la Organización Panamericana de la Salud (2011). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Organización Mundial de la Salud. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51553/9789275331606\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51553/9789275331606_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Ministerio de Salud Pública (s.f., consultado en marzo 2024). Unidad de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/unidad-farmaco-vigilancia>

- Organización Panamericana de la Salud (2021). Comunicación de crisis relacionada con la seguridad de las vacunas y de la vacunación: orientaciones técnicas. ISBN: 978-92-75-32312-0. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53220/9789275323120\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53220/9789275323120_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Organización Panamericana de la Salud (2022). Manual de vigilancia de la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325186>
- Organización Panamericana de la Salud (2022). Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. <https://doi.org/10.37774/9789275323861>
- Organización Panamericana de la Salud (consultado en marzo 2024). Farmacovigilancia de vacunas contra COVID-19. <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/>
- Rodríguez, A., Zunino, C., Speranza, N., Fernández, S., Varela, A., Picón, T., & Giachetto, G. (2017). Seguimiento de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) graves notificados al Ministerio de Salud Pública entre 2010 y 2014. *Revista Médica del Uruguay*, 33(1), 100-127. ISSN 1688-0390

### **Coadministración de las vacunas y otros productos biológicos**

- Álvarez García, F. J., et al., en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) (2024). Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2024. *An Pediatr (Barc)*, 100, 34-45.
- American Academy of Pediatrics (2021). Active and passive immunization. En Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.), *Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases (32ª ed., pp. 54-67)*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- American Academy of Pediatrics (2021). Active Immunization. En Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.), *Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases (32ª ed., pp. 13-54)*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- American Academy of Pediatrics (2021). Immunization in Special Clinical Circumstances. En Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.), *Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases (32ª ed., pp. 67-105)*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- American Academy of Pediatrics (2021). Meningococcal Infections. En Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.), *Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases (32ª ed., pp. 519-532)*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- Australian Immunization Handbook (2022, 7 de diciembre). Vaccination for people who have recently received normal human immunoglobulin and other blood products.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021, 31 de agosto). COVID mRNA vaccines, TST, and IGRA – Follow-up.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021). Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. En Hall, E., Wodi, A. P., Hamborsky, J., Morelli, V., & Schillie, S. (Eds.), *Pink Book (14ª ed.)*. Washington, DC: Public Health Foundation. Apéndice A. Recommended intervals between administration of antibody-containing products and measles- or varicella-containing vaccine.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (s.f.). Timing and spacing of immunobiologics. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>
- Chapman, T. J., Pham, M., Bajorski, P., & Pichichero, M. E. (2022). Antibiotic use and vaccine antibody levels. *Pediatrics*, 149(5), e2021052061. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052061>
- Health New Zealand (2022, 30 de agosto). Immunisation handbook 2024. Appendix 6: Passive immunisation. <https://www.tewhātuora.govt.nz/for-health-professionals/clinical-guidance/immunisation-handbook/>

- New Zealand Blood Service (s.f.). Detailed eligibility criteria. <https://www.nzblood.co.nz/become-a-donor/am-i-eligible/detailed-eligibility-criteria/?filter=V>
- Ooi, E. E., Dhar, A., Petruschke, R. A., Lochter, C., Buchy, P., & Low, J. (2022). Uso de analgésicos/antipiréticos en el manejo de síntomas asociados con la vacunación contra la COVID-19. *NPJ Vaccines*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00453-5>
- Public Health Agency of Canada (2022, 16 de septiembre). Canadian Immunization Guide: Blood products, human immune globulin and timing of immunization. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-11-blood-products-human-immune-globulin-timing-immunization.html>

## COVID-19

- Chakraborty, C., Bhattacharya, M., & Dhama, K. (2023). SARS-CoV-2 vaccines, vaccine development technologies, and significant efforts in vaccine development during the pandemic: The lessons learned might help to fight against the next pandemic. *Vaccines*, 11(3), 682. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030682>
- Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Fawzy, N. A., Abou Shaar, B., Taha, R. M., Arabi, T. Z., Sabbah, B. N., Alkodaymi, M. S., Omrani, O. A., Makhzoum, T., Almahfoudh, N. E., Al-Hammad, Q. A., Hejazi, W., Obeidat, Y., Osman, N., Al-Kattan, K. M., Barbari, E. F., & Tleyjeh, I. M. (2023). A systematic review of trials currently investigating therapeutic modalities for post-acute COVID-19 syndrome and registered on WHO International Clinical Trials Platform. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 29(5), 570-577. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.01.007>
- Hayden, M. K., Hanson, K. E., Englund, J. A., Lee, M. J., Loeb, M., Lee, F., Morgan, D. J., Patel, R., El Mikati, I. K., Iqneibi, S., Alabed, F., Amarin, J. Z., Mansour, R., Patel, P., Falck-Ytter, Y., Morgan, R. L., Murad, M. H., Sultan, S., Bhimraj, A., & Mustafa, R. A. (2023). The Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Molecular diagnostic testing. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciad646. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad646>
- Jamison, D. A., Jr, Narayanan, S. A., Trovão, N. S., Guarnieri, J. W., Topper, M. J., Moraes-Vieira, P. M., Zaksas, V., Singh, K. K., Wurtele, E. S., & Beheshti, A. (2022). A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 1: Intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 30(8), 889-898. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01108-8>
- Ministerio de Salud Pública (2021). Priorización y escalonamiento de la vacunación estrategia de vacunación para personas con comorbilidades. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/estrategia-vacunacion-para-personas-comorbilidades>
- Narayanan, S. A., Jamison, D. A., Jr, Guarnieri, J. W., Zaksas, V., Topper, M., Koutnik, A. P., Park, J., Clark, K. B., Enguita, F. J., Leitão, A. L., Das, S., Moraes-Vieira, P. M., Galeano, D., Mason, C. E., Trovão, N. S., Schwartz, R. E., Schisler, J. C., Coelho-Dos-Reis, J. G. A., Wurtele, E. S., & Beheshti, A. (2024). A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 2: host extracellular to systemic effects of SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 32(1), 10-20. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01462-1>

- Pfizer-BioNTech (2023). Comirnaty Ómicronómicon XBB.1.5 10 microgramos/dosis dispersión inyectable vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados). Mainz, Alemania. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/prospectos-vacunas-incluidas-certificado-esquema-vacunacion>
- Pfizer-BioNTech. (2023). Comirnaty Ómicronómicon XBB.1.5 30 microgramos/dosis dispersión inyectable vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados). Mainz, Alemania. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/prospectos-vacunas-incluidas-certificado-esquema-vacunacion>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr, Hammitt, L. L., Türeci, Ö., ... C4591001 Clinical Trial Group (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- World Health Organization (octubre, 2020). WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of covid-19 vaccines in the context of limited supply. An approach to inform planning and subsequent recommendations based upon epidemiologic setting and vaccine supply scenarios. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373987/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2023.2-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization (2023). COVID-19 vaccine tracker and landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- World Health Organization (2023). Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Recuperado de [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document\\_files/Status\\_COVID\\_VAX\\_08August2023.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Status_COVID_VAX_08August2023.pdf)
- World Health Organization (marzo, 2023). WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of covid-19 vaccines in the context of limited supply. An approach to optimize the global impact of COVID-19 vaccines at a time when Omicron and its sub-lineages are the dominant circulating variants of concern, based on public health goals, evolving epidemiology, and increasing population-level immunity. <https://www.nitag-resource.org/sites/default/files>

## Difteria, tétanos y tos convulsa

- Cherry, J., Demmler-Harrison, G. J., Kaplan, S. L., Steinbach, W. J., & Hotez, P. (2018). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (8th ed.). Elsevier – OHCE. <https://bookshelf.health.elsevier.com/books/9780323392822>
- Orenstein, W., Offit, P. A., Edwards, K. M., & Plotkin, S. A. (Eds.). (2017). *Plotkin's Vaccines Inking Enhanced* (7th ed.). Elsevier OHCE. <https://bookshelf.health.elsevier.com/books/9780323393027>
- Enfermedades producidas por *Haemophilus influenzae* tipo b
- Barenkamp, S. J. (2018). *Haemophilus influenzae*. En Cherry, J., Demmler-Harrison, G. J., Kaplan, S. L., Steinbach, W. J., & Hotez, P. (Eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (8° ed., pp. 1199-1211). Philadelphia, EE. UU.: Elsevier OHCE. <https://bookshelf.health.elsevier.com/books/9780323392822>
- Nanduri, S. A., Sutherland, A. R., Gordon, L. K., & Santosham, M. (2017). *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines. En Orenstein, W., Offit, P. A., Edwards, K. M., & Plotkin, S. A. (Eds.). *Plotkin's Vaccines Inking Enhanced* (7° ed., pp. 301-318). Philadelphia, EE. UU.: Elsevier OHCE. <https://bookshelf.health.elsevier.com/books/9780323393027>
- Organización Panamericana de la Salud (s.f.). Temas: *Haemophilus influenzae*. <https://www.paho.org/es/temas/haemophilus-influenzae#:~:EI%20Haemophilus%20influenzae%20es%20un,%E2%80%9D%20hasta%20la%20E2%80%9Cf%E2%80%9D>

- Pírez, C., Peluffo, G., Barrios, P., & Pujadas, M. (2021). Cuando el niño vacunado enferma. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 92(1), e804. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492021000201804&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492021000201804&lng=es). Epub 01-Jun-2021. <https://doi.org/10.31134/ap.92.s1.5>
- World Health Organization (2013). Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer8839-413-426>

### Enfermedades producidas por Neisseria meningitidis

- Abitbol, V., Sohn, W., Horn, M., & Safadi, M. A. P. (2023). Safety and immunogenicity of co-administered meningococcal serogroup b (4cmenb) vaccine: A literature review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(2). <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2245705>
- Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. (1976). *Journal of Infectious Diseases*, 134(2), 201-204. <https://doi.org/10.1093/infdis/134.2.201>
- Bruce, M. G., Rosenstein, N. E., Capparella, J. M., Shutt, K. A., Perkins, B. A., & Collins, M. (2001). Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA*, 286(6), 688. <https://doi.org/10.1001/jama.286.6.688>
- Davis, K., Pinto, M., Andrews, N., Borrow, R., Findlow, H., Southern, J., & Snape, M. D. (2021). Immunogenicity of the UK group b meningococcal vaccine (4cmenb) schedule against groups b and c meningococcal strains (sched3): Outcomes of a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(5), 688-696. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30600-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30600-9)
- Gasparini, R., Conversano, M., Bona, G., Gabutti, G., Anemona, A., Dull, P., & Ceddia, F. (2010). Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of menacwy-crm, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(4), 537-544. <https://doi.org/10.1128/cvi.00436-09>
- Gossger, N., Snape, M. D., Yu, L., Finn, A., Bona, G., Esposito, S., & Pollard, A. J. (2012). Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup b meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules. *JAMA*, 307(6). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.85>
- Harrison, L. H., Granoff, D. M., & Pollard, A. J. (2018). Meningococcal Capsular Group A, C, W and Y conjugate vaccines. En Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A., & Edwards, K. M. (Eds.). *Plotkin's Vaccines (7° ed., pp. 621-643)*. Philadelphia, EE. UU.: Elsevier.
- Hedari, C. P., Khinkarly, R. W., & Dbaibo, G. (2014). Meningococcal serogroups a, c, w-135, and y tetanus toxoid conjugate vaccine: A new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infection and Drug Resistance*, 85. <https://doi.org/10.2147/idr.s36243>
- Kao, C. M., & Michaels, M. G. (2023). Approach to vaccinating the pediatric solid organ transplant candidate and recipient. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1271065. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1271065>
- Mbaeyi, S., Bozio, C. H., Duffy, J., Rubin, L. G., Hariri, S., Stephens, D. S., & MacNeil, J. R. (2020). Meningococcal vaccination: Recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports*, 69(9), 1-41. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
- McNamara, L. A., Topaz, N., Wang, X., Hariri, S., Fox, L. M., & MacNeil, J. R. (2017). High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(27), 734-737. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>
- Muttalif, A. R., Presa, J. V., Haridy, H., Gamil, A., Serra, L. C., & Cané, A. (2019). Incidence and Prevention of Invasive Meningococcal Disease in Global Mass Gathering Events. *Infectious Diseases and Therapy*, 8(4), 569-579. <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00262-9>

- Neal, K. (2000). Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: Cross sectional study. *BMJ*, 320(7238), 846-849. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7238.846>
- Nelson, S., Charlett, A., Orr, H. J., Barker, R., Neal, K., Taylor, C. J., & Stuart, J. M. (2001). Risk factors for meningococcal disease in university halls of residence. *Epidemiology and Infection*, 126(2), 211-217. <https://doi.org/10.1017/s0950268801005301>
- Pina, L. M., Bassily, E., Machmer, A., Hou, V. C., & Reinhardt, A. (2012). Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(11), 1173-1183. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e318268dfe4>
- Pérez, M. C., Picón, T., Galazka, J., Rubio, I., Montano, A., & Ferrari, A. (2004). Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* serogrupo B. *Revista Médica del Uruguay*, 20(2), 92-101. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902004000200002&lng=es&tling=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000200002&lng=es&tling=es)
- Rubilar, P. S., Barra, G., Gabastou, J., Alarcón, P., Araya, P., Hormázabal, J. C., & Fernández, J. O. (2018). In Emerging capsular groups, pathotypes, and global control. *Microorganisms*, 9(3), 519. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030519>
- Wang, B., Santoreneos, R., Giles, L. C., Afzali, H. H. A., & Marshall, H. (2019). Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 37(21), 2768-2782. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.020>
- World Health Organization. (2011). WHO position paper on Meningococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 86(47), 521-540.
- Zafack, J., Bureau, A., Skowronski, D. M., & Serres, G. D. (2019). Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup b vaccine (4cmenb): Interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in european randomised controlled trials. *\*BMJ Open*, 9(5), e026953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026953

### Enfermedades producidas por *Streptococcus pneumoniae*

- Asociación Española de Pediatría. (2024). Neumococo. En Manual de inmunizaciones en línea de la Asociación Española de Pediatría. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31#5>
- Bonten, M. J., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., van Werkhoven, C. H., van Deursen, A. M., Sanders, E. A., Verheij, T. J., Patton, M., McDonough, A., Moradoghli-Haftvani, A., Smith, H., Mellelieu, T., Pride, M. W., Crowther, G., Schmoele-Thoma, B., Scott, D. A., Jansen, K. U., ... & Grobbee, D. E. (2015). Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England Journal of Medicine*, 372(12), 1114-1125. doi: 10.1056/NEJMoa1408544
- Brooks, L. R. K., & Mias, G. I. (2018). *Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: Aging, diagnostics, and prevention. *Frontiers in Immunology*, 9, 1366. doi: 10.3389/fimmu.2018.01366
- Calvet, X., Carpio, D., Rodríguez-Lago, L., García-Vicuña, R., Barreiro de Costa, M., Juanola, X., Aguas, M., Castillo, C., & Gratacós, J. (2021). Riesgo de infección asociado a los inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Estrategias de prevención. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(8), 587-598.
- Davis, S. M., Deloria-Knoll, M., Kassa, H. T., & O'Brien, K. L. (2013). Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: Review of evidence on indirect effects. *Vaccine*, 32(1), 133-145. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.005
- Delfino, M., Ferrer, M. P., & Pérez, M. C. (2023). 1722. Impact of universal conjugate pneumococcal vaccination in infants on the incidence and mortality of pneumococcal meningitis in the general population in Uruguay, South America (2005–2022). *Open Forum Infectious Diseases*, 10(Suppl 2), ofad500.1554. doi: 10.1093/ofid/ofad500.1554

- Ganaie, F., Saad, J. S., McGee, L., van Tonder, A. J., Bentley, S. D., Lo, S. W., Gladstone, R. A., Turner, P., Keenan, J. D., Breiman, R. F., & Nahm, M. H. (2020). A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *mBio*, 11(3), e00937-20. doi: 10.1128/mBio.00937-20
- García Gabarrot, G., López Vega, M., Pérez Giffoni, G., Hernández, S., Cardinal, P., Félix, V., Gabastou, J. M., Camou, T., & Uruguayan SIREVA II Group. (2014). Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. *PLoS One*, 9(11), e112337. doi: 10.1371/journal.pone.0112337
- Hanquet, G., Krizova, P., Valentiner-Branth, P., Ladhani, S. N., Nuorti, J. P., Lepoutre, A., Mereckiene, J., Knol, M., Winje, B. A., Ciruela, P., Ordobas, M., Guevara, M., McDonald, E., Morfeldt, E., Kozakova, J., Slotved, H. C., Fry, N. K., Rinta-Kokko, H., Varon, E., Corcoran, M., ... & SplDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. (2019). Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: Implications for adult vaccination. *Thorax*, 74(5), 473-482. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211767
- Hortal, M., Estevan, M., Meny, M., Iraola, I., & Laurani, H. (2014). Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One*, 9(6), e98567. doi: 10.1371/journal.pone.0098567
- Hyams, C., Challen, R., Hettle, D., Amin-Chowdhury, Z., Grimes, C., Ruffino, G., Conway, R., Heath, R., North, P., Malin, A., Maskell, N. A., Williams, P., Williams, O. M., Ladhani, S. N., Danon, L., & Finn, A. (2023). Serotype distribution and disease severity in adults hospitalized with *Streptococcus pneumoniae* infection, Bristol and Bath, UK, 2006-2022. *Emerging Infectious Diseases*, 29(10), 1953-1964. doi: 10.3201/eid2910.230519
- Kobayashi, M., Pilishvili, T., Farrar, J. L., Leidner, A. J., Gierke, R., Prasad, N., Moro, P., Campos-Outcalt, D., Morgan, R. L., Long, S. S., Poehling, K. A., & Cohen, A. L. (2023). Pneumococcal vaccine for adults aged  $\geq 19$  years: Recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2023. *MMWR. Recommendations and Reports*, 72(3), 1-39. doi: 10.15585/mmwr.rr7203a1
- Organización Panamericana de la Salud. (s.f.). Neumococo. [www.paho.org/es/temas/neumococo](http://www.paho.org/es/temas/neumococo)
- Pírez, M. C., Algorta, G., Chamorro, F., Romero, C., Varela, A., Cedres, A., Giachetto, G., & Montano, A. (2014). Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(7), 753-759. doi: 10.1097/INF.0000000000000294
- Pírez, M. C., Machado, K., Pujadas, M., Assandri, E., Badia, F., Romero, C., Amaya, G., Juambeltz, C., Giannini, G., Pacheco, C., Kenny, J., Algorta, G., Motta, I., Varela, A., & Gutierrez, G. (2020). Experiencia de una unidad médico-quirúrgica en la prevención y tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad y sus complicaciones en niños, en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud. *Anales de la Facultad de Medicina – Universidad de la República*, 7, 1-63. ISSN 2301-1254. <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/issue/view/22/41>
- Mota, M. I., Giachetto, G., Sánchez Varela, M., Galazka, J., Gutierrez, S., Varela, A., Picón, T., & Algorta, G. (2017). Pneumococcal meningitis before and after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13, impact on pediatric hospitalization in public and non-public institutions, in Uruguay. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(10), 1000-1001. doi: 10.1097/INF.0000000000001671
- Sánchez-Varela, M., Chirella, M., Varela, A., Algorta, G., Facal, J., & Pírez, M. C. (2023). 1735. Impact of children universal pneumococcal vaccination (PCV7v/PCV13v) on pneumococcal invasive disease hospitalizations in a private general hospital, Uruguay. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(Suppl 2), ofad500.1566. doi: 10.1093/ofid/ofad500.1566
- Weiser, J. N., Ferreira, D. M., & Paton, J. C. (2018). *Streptococcus pneumoniae*: Transmission, colonization and invasion. *Nature Reviews Microbiology*, 16(6), 355-367. doi: 10.1038/s41579-018-0001-8

## Fiebre amarilla

- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Travelers' Health, Yellow Fever. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/yellow-fever>
- Comité Asesor de Vacunas – Asociación Española de Pediatría (AEP). (2023). Fiebre amarilla. En Manual de vacunas de la AEP en línea. <https://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-24>
- Departamento de Vigilancia en Salud, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2015). Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria. [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/GUIA\\_VIGILANCIA\\_2015\\_enviada\\_ago2016%20%281%29.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/GUIA_VIGILANCIA_2015_enviada_ago2016%20%281%29.pdf)
- Frantchez V. Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. (2017). Fiebre Amarilla, actualización epidemiológica en las Américas. [https://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/Fiebre\\_Amarilla\\_Enero2017.pdf](https://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/Fiebre_Amarilla_Enero2017.pdf)
- Gershman, M., & Staples, J. E. (2024). Yellow fever. En Nemhauser, J. B. (Ed.). CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever>
- Médicos Sin Fronteras. (s.f.). Guías de práctica clínica. Vacuna fiebre amarilla <https://medicalguidelines.msf.org/es/viewport/EssDr/spanish/vacuna-fiebre-amarilla-22285417.html>
- Ministerio de Salud Pública. (2022). Contraindicaciones para la vacunación de fiebre amarilla. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/contraindicaciones-para-vacunacion-fiebre-amarilla>
- Organización Mundial de la Salud. (2013). No es necesario un refuerzo vacunal contra la fiebre amarilla. <https://www.who.int/es/news/item/17-05-2013-yellow-fever-vaccination-booster-not-needed>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). Fiebre Amarilla. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>
- Organización Panamericana de la Salud. (s.f.). Fiebre Amarilla. <https://www.paho.org/es/temas/fiebre-amarilla>
- Perandones, C. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación de la República Argentina. (2018). II Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018-08-07\\_produccion-vacuna-fiebre-amarilla-argentina.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018-08-07_produccion-vacuna-fiebre-amarilla-argentina.pdf)
- Staples, J. E., Bocchini, J. A., Jr., Rubin, L., Fischer, M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(23), 647-650.
- Staples, J. E., Gershman, M., Fischer, M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 59(RR-7), 1-27.
- Torresi, J., & Kollaritsch, H. (2020). Vacunas para los viajes recomendadas o necesarias. En Keystone, J. S. (Ed.), *Medicina del Viajero* (pp. 101-124). Barcelona, España: Elsevier. eISBN: 978-84-9113-702-3
- Vásquez H., & Torres, J. (2015). Fiebre amarilla. En Savio, E., Celi, A. P., Pérez Sartori, G., & Vázquez, H. (Eds.), *Vacunaciones de los Adultos. Manual Práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 63-68). [https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/manual\\_inmunizaciones\\_API2015\\_print\\_17mar2015.pdf](https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/manual_inmunizaciones_API2015_print_17mar2015.pdf)



## Infeción por virus hepatitis A

- Ministerio de Salud Pública (febrero 18, 2004). Actualízase el «Código Nacional sobre Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria». Decreto 64/004. Diario oficial. <https://www.impo.com.uy/diariooficial/2004/02/27/17>
- Díaz Alcázar, M. M., Ruiz Escolano, E., & Martín-Lagos Maldonado. (2020). Evolución inusual de marcadores serológicos que dificulta el diagnóstico de infección aguda por virus de la hepatitis A. *RAPD Online*, 43(3), 133-134. ISSN: 1988-317X
- Expansión. (s.f., consultado febrero 2024). Datos macro. <https://datosmacro.expansion.com/>
- Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., & Zaratti, L. (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*, 4(3), 68-73. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68
- GlaxoSmithKline Biologicals. (2023). Highlights of prescribing information. [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en\\_US/Prescribing\\_Information/Havrix/pdf/HAVRIX.PDF](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Havrix/pdf/HAVRIX.PDF)
- Ministerio de Salud Pública. (s.f., consultado 25/2/2024). Informes de vigilancia de ESAVI 2010 a 2019. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vigilancia-efecto-adverso-supuestamente-atribuibles-vacunacion>
- Ministerio de Salud Pública. (s.f.). Eventos de Notificación Obligatoria. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Eventos%20de%20Notificaci%C3%B3n%20Obligatoria.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2012). Vacunas contra la hepatitis A. Documento de posición de la OMS. <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Position-Paper-hepA-Spanish.pdf>
- Rojas-Peláez, Y., Smith-López, E., Reyes-Escobar, A., Trujillo-Pérez, Y., Carmenates-Álvarez, B., & Pérez-González, M. (2022). Actualización sobre hepatitis A. *Archivos de Medicina de Camagüey*, 26, e8858. ISSN 1025-0255
- Romero, C., Perdomo, V., Chamorro, F., Assandri, E., Pérez, M. C., & Montano, A. (2012). Prevención de hepatitis A mediante vacunación en Uruguay (2005-2010). *Revista Médica del Uruguay*, 28(2), 115-122. ISSN 1688-0390
- World Health Organization. (abril 4-7, 2022). SAGE meeting. SLIDE DECKS. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Hepatitis A (Sesión 3), virtual meeting, WHO. Geneva, Switzerland.

## Infeción por virus hepatitis B

- Alter, H. J. (2012). To have B or not to have B: vaccine and the potential eradication of hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 57(4), 715-717. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.032
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. (2000). Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* (London, England), 355(9203), 561-565.
- Bohlke, K., Davis, R. L., Marcy, S. M., Braun, M. M., DeStefano, F., Black, S. B., Mullooly, J. P., Thompson, R. S., & Vaccine Safety Datalink Team. (2003). Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 112(4), 815-820. doi: 10.1542/peds.112.4.815
- Bond, W. W., Favero, M. S., Petersen, N. J., Gravelle, C. R., Ebert, J. W., & Maynard, J. E. (1981). Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* (London, England), 1(8219), 550-551. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92877-4
- Cardell, K., Akerlind, B., Sällberg, M., & Frydén, A. (2008). Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(3), 299-304. doi: 10.1086/589722
- Chen, D. S. (2009). Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 50(4), 805-816. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.002

- Chiang, C. J., Yang, Y. W., You, S. L., Lai, M. S., & Chen, C. J. (2013). Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA*, 310(9), 974–976. doi: 10.1001/jama.2013.276701
- el-Reshaid, K., al-Mufti, S., Johnny, K. V., & Sugathan, T. N. (1994). Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine*, 12(3), 223–234. doi: 10.1016/0264-410x(94)90198-8
- European Association for the Study of the Liver. (2017). *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. *Journal of Hepatology*, 67(2), 370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
- Expanded Programme on Immunization (EPI). (1997). Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Releve Epidemiologique Hebdomadaire*, 72(21), 149–152.
- Fernández, I., Pascasio, J. M., Colmenero, J., en nombre del grupo de trabajo para el VII consenso de la SETH, & Autores participantes en el grupo de trabajo en representación de sus respectivos programas de trasplante hepático. (2020). Prophylaxis and treatment in liver transplantation. VII Consensus Document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Profilaxis y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B en el trasplante hepático. VII Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(3), 169–177. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.11.005
- Fisher, M. A., Eklund, S. A., James, S. A., & Lin, X. (2001). Adverse events associated with hepatitis B vaccine in U.S. children less than six years of age, 1993 and 1994. *Annals of Epidemiology*, 11(1), 13–21. doi: 10.1016/s1047-2797(00)00078-8
- Harris, A. M. (2020). Hepatitis B. En Nemhauser, J. B. (Ed.). *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel*. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/hepatitis-b>
- Kimberlin, D., Brady, M., Jackson, M., et al (eds.). (2018). *Hepatitis B. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics*. ISBN 978-607-8546-19-0
- Lee, C., Gong, Y., Brok, J., Boxall, E. H., & Gluud, C. (2006). Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7537), 328–336. doi: 10.1136/bmj.38719.435833.7C
- Lee, C. L., & Ko, Y. C. (1997). Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics*, 99(3), 351–353. doi: 10.1542/peds.99.3.351
- McMahon, B. J., Helminiak, C., Wainwright, R. B., Bulkow, L., Trimble, B. A., & Wainwright, K. (1992). Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *The American Journal of Medicine*, 92(3), 254–256. doi: 10.1016/0002-9343(92)90073-k
- McMahon, B. J., Bulkow, L. R., Singleton, R. J., Williams, J., Snowball, M., Homan, C., & Parkinson, A. J. (2011). Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 54(3), 801–807. doi: 10.1002/hep.24442
- Ministerio de Salud Pública. (2022). *Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención*. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-para-abordaje-hepatitis-b-c-distintos-niveles-atencion>
- Moscatelli, R., Mazzulla, A. E., Facchini, C., Martínez, A., Gutiérrez, S., & Montano, A. (2006). Índice de cobertura de la vacuna antihepatitis B en una población de riesgo. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 77(1), 18–23. ISSN 1688-1249
- Mouchet, J., & Bégaud, B. (2019). Hepatitis B vaccination and central demyelination History, description and observed/expected analyses of 624 cases reported to the French pharmacovigilance over a 20-year period. *Vaccine*, 37(15), 2142–2148. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.046
- Moyes, C. D., Milne, A., & Waldon, J. (1990). Very low dose hepatitis B vaccination in the newborn: anamnestic response to booster at four years. *Journal of Medical Virology*, 30(3), 216–218. doi: 10.1002/jmv.1890300314
- Ni, Y. H., Chang, M. H., Wu, J. F., Hsu, H. Y., Chen, H. L., & Chen, D. S. (2012). Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *Journal of Hepatology*, 57(4), 730–735. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.021

- Osimani, M. L., Vázquez Pedrouzo, R., Chiparelli, H., Guchin, M., Latorre, L., Garibotto, G., et al. (2005). Seroprevalencia para los virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C en usuarios de drogas inyectables: Uruguay, 2003. *Revista Médica del Uruguay*, 21, 207–214. ISSN 1688-1249
- Ott, J. J., Stevens, G. A., Groeger, J., & Wiersma, S. T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12), 2212–2219. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116
- Papastergiou, V., Lombardi, R., MacDonald, D., et al. (2015). Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. *Current Hepatology Reports*, 14(3), 171–178. doi: 10.1007/s11901-015-0269-3
- Pattyn, J., Hendrickx, G., Vorsters, A., & Van Damme, P. (2021). Hepatitis B vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(12 Suppl 2), S343–S351. doi: 10.1093/infdis/jiaa668
- Perz, J. F., Elm, J. L., Jr, Fiore, A. E., Huggler, J. I., Kuhnert, W. L., & Effler, P. V. (2006). Near elimination of hepatitis B virus infections among Hawaii elementary school children after universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatrics*, 118(4), 1403–1408. doi: 10.1542/peds.2006-0724
- Raven, S. F. H., Hoebe, C. J. P. A., Vossen, A. C. T. M., Visser, L. G., Hautvast, J. L. A., Roukens, A. H. E., & van Steenberghe, J. E. (2020). Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(1), 92–101. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30417-7
- Rodríguez, M., Buti, M., Esteban, R., Lens, S., Prieto, M., Suárez, E., & García-Samaniego, J. (2020). Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterología y Hepatología*, 43(9), 559–587. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.03.011
- Romano, L., Paladini, S., Van Damme, P., & Zanetti, A. R. (2011). The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43 Suppl 1, S2–S7. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60685-8
- Roukens, A. H., & Visser, L. G. (2011). Hepatitis B vaccination strategy in vaccine low and non-responders: a matter of quantity or quality?. *Human Vaccines*, 7(6), 654–657. doi: 10.4161/hv.7.6.14986
- Sadovnick, A. D., & Scheifele, D. W. (2000). School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 355(9203), 549–550. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02991-8
- Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. Y. R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., & Geretti, A. M. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 73(3), 523–532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008
- Stratton, K., Ford, A., Rusch, E., Clayton, E. W., Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, & Institute of Medicine (Eds.). (2011). *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. National Academies Press (US). <https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality>
- Su, W. J., Liu, C. C., Liu, D. P., Chen, S. F., Huang, J. J., Chan, T. C., & Chang, M. H. (2012). Effect of age on the incidence of acute hepatitis B after 25 years of a universal newborn hepatitis B immunization program in Taiwan. *The Journal of Infectious Diseases*, 205(5), 757–762. doi: 10.1093/infdis/jir852
- Van Damme, P., Dionne, M., Leroux-Roels, G., Van Der Meeren, O., Di Paolo, E., Salaun, B., Surya Kiran, P., & Folschweiller, N. (2019). Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. *Journal of Viral Hepatitis*, 26(9), 1066–1075. doi: 10.1111/jvh.13125
- Van Der Meeren, O., Bleckmann, G., & Crasta, P. D. (2014). Immune memory to hepatitis B persists in children aged 7–8 years, who were vaccinated in infancy with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix™ hexa) vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(6), 1682–1687. doi: 10.4161/hv.28480

- West, D. J., & Calandra, G. B. (1996). Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 14(11), 1019–1027. doi: 10.1016/0264-410X(96)00062-X
- Whitford, K., Liu, B., Micallef, J., Yin, J. K., Macartney, K., Van Damme, P., & Kaldor, J. M. (2018). Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(7), 484–497. doi: 10.2471/BLT.17.205153
- World Health Organization. (2016). WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
- World Health Organization. (2017). Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/WER9227>
- World Health Organization. (2019). China steers towards zero new hepatitis B infections (press release). <https://www.who.int/hepatitis/news-events/china-hbv-childhood-vaccination/en/>

### Infeción por virus del papiloma Humano

- American Society of Clinical Oncology. (2022). Cáncer de cuello uterino: Estadísticas – Cancer.net. Recuperado de: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-cuello-uterino/estadisticas>
- Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. (2016). Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. ISBN 978-84-617-6553-9. [https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCC\\_revista07\\_VACUNACION-SELECTIVA.pdf](https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf)
- Baldur-Felskov, B., Dehlendorff, C., Munk, C., & Kjaer, S. K. (2014). Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(3). doi: 10.1093/jnci/djt460
- Baseman, J. G., & Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 32 Suppl 1, S16–S24. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.008
- Bonanni, P., Bechini, A., Donato, R., Capei, R., Sacco, C., Levi, M., & Boccalini, S. (2015). Human papillomavirus vaccination: Impact and recommendations across the world. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(1), 3–12. doi: 10.1177/2051013614557476
- Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, (31), 3–13. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479
- Bruni, L., Serrano, B., Bosch, X., & Castellsagué, X. (2015). Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(5), 342–354. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.018
- Comisión Honoraria de la Lucha Contra el Cáncer. (2022). Atlas de mortalidad por cáncer de cérvix 2014-2018 – VI Atlas de Mortalidad por Cáncer en el Uruguay. <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/VI-Atlas-de-Mortalidad-por-Cancer-en-el-Uruguay-2014-2018-uc317>
- Drolet, M., Bénard, É., Boily, M. C., Ali, H., Baandrup, L., Bauer, H., Beddows, S., Brisson, J., Brotherton, J. M., Cummings, T., Donovan, B., Fairley, C. K., Flagg, E. W., Johnson, A. M., Kahn, J. A., Kavanagh, K., Kjaer, S. K., Kliewer, E. V., Lemieux-Mellouki, P., Markowitz, L., ... Brisson, M. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(5), 565–580. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication. doi: 10.1002/ijc.33588
- Jentschke, M., Kampers, J., Becker, J., Sibbertsen, P., & Hillemanns, P. (2020). Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 38(41), 6402–6409. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.055

- Lehtinen, M., Lagheden, C., Luostarinen, T., Eriksson, T., Apter, D., Bly, A., Gray, P., Harjula, K., Heikkilä, K., Hokkanen, M., Karttunen, H., Kuortti, M., Nieminen, P., Nummela, M., Paavonen, J., Palmroth, J., Petäjä, T., Pukkala, E., Soderlund-Strand, A., Veivo, U., ... Dillner, J. (2021). Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open*, 11(12), e050669. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050669
- Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., Sundström, K., Dillner, J., & Sparén, P. (2020). HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 383(14), 1340–1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338
- Meites, E., Szilagyi, P. G., Chesson, H. W., Unger, E. R., Romero, J. R., & Markowitz, L. E. (2019). Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(32), 698–702. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3
- Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J., Meijer, C. J., & International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 518–527. doi: 10.1056/NEJMoa021641
- Prado Cohrs, D. (2021). Vacunas contra el virus de papiloma humano. En *Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Manual de Vacunas de Latinoamérica* (pp. 339–350). MediScience Group SAS. Bogotá, Colombia. <https://slipe.org/web/manualdevacunas2021/4/>
- Read, T. R., Hocking, J. S., Chen, M. Y., Donovan, B., Bradshaw, C. S., & Fairley, C. K. (2011). The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sexually Transmitted Infections*, 87(7), 544–547. doi: 10.1136/sextrans-2011-050234
- Schiller, J. T., Castellsagué, X., & Garland, S. M. (2012). A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 30 Suppl 5, F123–F138. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108
- Tabrizi, S. N., Brotherton, J. M., Kaldor, J. M., Skinner, S. R., Liu, B., Bateson, D., McNamee, K., Garefalakis, M., Phillips, S., Cummins, E., Malloy, M., & Garland, S. M. (2014). Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(10), 958–966. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2
- Sociedades Científicas Españolas. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. [https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH\\_Consenso\\_Sociedades\\_2011.pdf](https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf)

### **Infecciones por virus sincitial respiratorio**

- Battles, M. B., & McLellan, J. S. (2019). Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology*, 17(4), 233–245. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0149-x>
- Bingbing Cong, M., et al. (2023). Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00630-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00630-8)
- Chuang, Y. C., Lin, K. P., Wang, L. A., Yeh, T. K., & Liu, P. Y. (2023). The impact of the COVID-19 pandemic on respiratory syncytial virus infection: A narrative review. *Infection and Drug Resistance*, 16, 661–675. <https://doi.org/10.2147/IDR.S396434>
- Do, L. A. H., Le, N. T. N., Mahmud, S., Mulholland, K., Pecenka, C., & Clark, A. (2023). Impact and cost-effectiveness of strategies to prevent respiratory syncytial virus (RSV) disease in Vietnam: A modelling study. *Vaccine*, 41(46), 6782–6790. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.09.003>
- Pijffer, E. W., de Bruin, O., Ahmadizar, F., Bont, L. J., Van der Maas, N. A., Sturkenboom, M. C., & Bloemenkamp, K. W. (2024). Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015134.pub2>

- Fleming-Dutra, K. E., Jones, J. M., Roper, L. E., et al. (2023). Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72, 1115–1122. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7241e1>
- Fondo Nacional de Recursos. (2016). Tratamiento del Virus Sincicial Respiratorio con Palivizumab. Normativa de cobertura. [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)
- Hammitt, L. L., Dagan, R., Yuan, Y., Baca Cots, M., Bosheva, M., Madhi, S. A., Muller, W. J., Zar, H. J., Brooks, D., Grenham, A., Wählby Hamrén, U., Mankad, V. S., Ren, P., Takas, T., Abram, M. E., Leach, A., Griffin, M. P., Villafana, T., & MELODY Study Group. (2022). Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *The New England Journal of Medicine*, 386(9), 837–846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275>
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2024). Alerta epidemiológica inicio de la temporada de mayor circulación del virus de influenza y otros virus respiratorios y circulación concurrente de dengue en hemisferio sur. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-inicio-temporada-mayor-circulacion-virus-influenza-otros-virus>
- Ministerio de Salud Pública. (2024). Infecciones respiratorias severas agudas. Actualización a la SE 52/023. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Infografia%20resp%20202012024.pdf>
- Ministerio de Salud Pública. (2024). Infecciones respiratorias severas agudas. Actualización a la SE 23/024. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/situacion-actual-irag-uruguay-2024>
- Kaler, J., Hussain, A., Patel, K., Hernandez, T., & Ray, S. (2023). Respiratory syncytial virus: A comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*, 15(3), e36342. <https://doi.org/10.7759/cureus.36342>
- Kampmann, B., Madhi, S. A., Munjal, I., Simões, E. A. F., Pahud, B. A., Llapur, C., Baker, J., Pérez Marc, G., Radley, D., Shittu, E., Glanternik, J., Snaggs, H., Baber, J., Zachariah, P., Barnabas, S. L., Fausett, M., Adam, T., Perreras, N., Van Houten, M. A., & Kantele, A. (2023). Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *The New England Journal of Medicine*, 388(16), 1451–1464.
- Kieffer, A., Beuvelet, M., Sardesai, A., Musci, R., Milev, S., Roiz, J., & Lee, J. K. H. (2022). Expected impact of universal immunization with nirsevimab against RSV-related outcomes and costs among all US infants in their first RSV season: A static model. *Journal of Infectious Diseases*, 226(Suppl 2), S282–S292. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac216>
- Ma, J., Chen, L., Tang, S., & Shi, Y. (2024). Efficacy and safety of respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy to prevent lower respiratory tract illness in newborns and infants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1260740. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1260740>
- Olivera, N., Giachetto, G., Haller, A., Figueroa, C., & Cavalleri, F. (2019). Low acute breathing respiratory infections in children under 6 months hospitalized. Analysis of risk factors of gravity. *Anales de la Facultad de Medicina*, 6, 109–129. <https://doi.org/10.25184/anfamed2019v6n1a4>
- Ministerio de Salud República Argentina. (2024). Lineamientos técnicos de vacunación virus sincicial respiratorio en personas gestantes. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-de-vacunacion-virus-sincicial-respiratorio-en-personas-gestantes>
- Phijffer, E. W., de Bruin, O., Ahmadizar, F., Bont, L. J., Van der Maas, N. A., Sturkenboom, M. C., Wildenbeest, J. G., & Bloemkamp, K. W. (2024). Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015134.pub2>
- Sanofi Winthrop Industrie. (2022). Ficha técnica o resumen de las características del producto. Beyfortus 50 mg solución inyectable en jeringa precargada, Beyfortus 100 mg solución inyectable en jeringa precargada. Gentilly, Francia: Sanofi Winthrop Industrie.

## Infeción por virus varicela zoster

- Arvin, A. M. (2017). Varicella-Zoster Virus. En Long, S. S., Prober, C. G., & Fischer, M. (Eds.), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (pp. 1084–1092). Philadelphia, EE. UU.: Elsevier.
- Choi, U. Y., Kim, K. H., Cho, H. K., Kim, D. H., Ma, S. H., Choi, Y. Y., Kim, C. S., Capeding, M. R., Kobashi, I. A. R., Kim, H., Ryu, J. H., Lee, S. J., Park, H. K., & Kim, J. H. (2023). Immunogenicity and safety of a newly developed live attenuated varicella vaccine in healthy children: A multi-national, randomized, double-blinded, active-controlled, phase 3 study. *Vaccines*, 11(9), 1416. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091416>
- Dooling, K., Marin, M., & Gershon, A. A. (2022). Clinical manifestations of varicella: Disease is largely forgotten, but it's not gone. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(Suppl 4), S380–S384. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac390>
- Ferrer, M. P., Delfino, M., Badia, F., Kenny, J., Assandri, E., Olivera, I., Canziani, C. C., & Pírez, M. C. (2023). 1723. Varicella in Uruguay: Epidemiological situation and prevention strategies. Period 2008 to 2021. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(Suppl 2), ofad500.1555. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.1555>
- Gershon, A. A. (2013). Varicella zoster vaccines and their implications for development of HSV vaccines. *Virology*, 435(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.10.006>
- Giachetto, G. (2013). Varicela: Situación epidemiológica y actualización de las medidas de prevención. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 84(4), 300–302. ISSN 1688-1249
- Kim, J. I., Jung, G. S., Kim, Y. Y., Ji, G. Y., Kim, H. S., Wang, W. D., Park, H. S., Park, S. Y., Kim, G. H., Kwon, S. N., Lee, K. M., Ahn, J. H., Yoon, Y., & Lee, C. H. (2011). Sequencing and characterization of Varicella-zoster virus vaccine strain SuduVax. *Virology Journal*, 8, 547. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-547>
- Marin, M., Leung, J., & Gershon, A. A. (2019). Transmission of vaccine-strain varicella-zoster virus: A systematic review. *Pediatrics*, 144(3), e20191305. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1305>
- Marin, M., Seward, J. F., & Gershon, A. A. (2022). 25 years of varicella vaccination in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(Suppl 4), S375–S379. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac251>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Varela, F. H., Pinto, L. A., & Scotta, M. C. (2019). Global impact of varicella vaccination programs. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(3), 645–657. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1546525>
- World Health Organization. (2014). Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 20 June 2014, 89th year No. 25, 2014, 89, 265–288. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-8925-265-288>

## Influenza

- Departamento de Vigilancia en Salud, Ministerio de Salud Pública. (2024). Situación actual de infecciones respiratorias agudas en Uruguay – Actualización a la SE 7/2024. [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Infografia%20resp%20SEPI%207\\_2024.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Infografia%20resp%20SEPI%207_2024.pdf)

- Grohskopf, L. A., Blanton, L. H., Ferdinands, J. M., Chung, J. R., Broder, K. R., Talbot, H. K., Morgan, R. L., & Fry, A. M. (2023). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 influenza season. *MMWR. Recommendations and Reports*, 71(1), 1–28. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/pdfs/rr7202a1-H.pdf>
- Javarian, M., Barary, M., Ghebrehewet, S., Koppolu, V., Vasigala, V., & Ebrahimpour, S. (2021). A brief review of influenza virus infection. *Journal of Medical Virology*, 93(8), 4638–4646. <https://doi.org/10.1002/jmv.26990>
- Lee, J. K. H., Lam, G. K. L., Shin, T., Samson, S. I., Greenberg, D. P., & Chit, A. (2021). Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 39 Suppl 1, A24–A35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.004>
- Marandino, A., Tomás, G., Panzera, Y., Leizagoyen, C., Pérez, R., Bassetti, L., Negro, R., Rodríguez, S., & Pérez, R. (2023). Spreading of the high-pathogenicity avian influenza (H5N1) virus of clade 2.3.4.4b into Uruguay. *Viruses*, 15(9), 1906. <https://doi.org/10.3390/v15091906>
- McLean, H. Q., & Belongia, E. A. (2021). Influenza vaccine effectiveness: New insights and challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 11(6), a038315. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038315>
- Osterholm, M. T., Kelley, N. S., Sommer, A., & Belongia, E. A. (2012). Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(1), 36–44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70295-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70295-X)
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Stamboulian, D. (2017). Influenza. Gripe. En Savio, E., Celi, A., Pérez Sartori, G., & Vázquez, H. (Eds.), *Vacunaciones de los adultos: Manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 30–32). Quito, Ecuador: DeDos.
- Treanor, J. J. (2020). Virus de la gripe (incluidas gripes aviar y porcina). En Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (Eds.), *Mandell, Douglas & Bennett Enfermedades Infecciosas: Principios y práctica* (pp. 2143–2168). Barcelona, España: Elsevier Saunders.
- World Health Organization. (2022). Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. Recuperado de: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>

## **Poliomielitis**

- Arbo, A., Falleiros-Arlant, L. H., López, E. L., Brea del Castillo, J., Martínez, Martínez de Cuellar, C., Moreno, G., Rolón, R., Cerda, J., Eguiazú, y grupo de estudio de Sociedad Paraguaya de Pediatría. (2018). Consideraciones referente a la posibilidad de introducir la dosis fraccionada de la vacuna antipoliomielitis inactivada en el calendario de inmunizaciones del niño latinoamericano. *Revista Chilena de Infectología*, 35(4), 395–402. doi: 10.4067/s0716-10182018000400395
- Bonaba, J., Escardó, C., & Anaya, V. (1938). El undécimo empuje de Heine-Medin en el Uruguay. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 9(5), 257–268
- División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2015). Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-vigilancia-control-enfermedades-eventos-sanitarios>
- Falleiros Arlant, L. H. (2021). Vacuna contra la polio. En MedScience Group SAS (4ta ed.). *Manual Vacunas de Latinoamérica* (pp. 235–251) <https://slipe.org/web/manualdevacunas2021/>
- Gomez-Malaret, S., & Luzardo, O. (1956). Poliomiélitis epidémica 1954–56. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 27(8), 505–519



- Hortal de Giordano, M., Somma-Moreira, R. E., & Tosi, H. C. (1966). Estudio virológico de un grupo familiar infectado por poliovirus. *Revista Uruguaya de Patología Clínica*, 4(2), 27–32
- Hortal, M., & García, G. (2016). Enfermedades infecciosas emergentes en Uruguay: memorias del siglo XX. *Anales de la Facultad de Medicina (Universidad de la República del Uruguay)*, 3(2), 7–23. ISSN: 2301–1254
- Irastorza, J. F., Fonseca, D., & Somma-Moreira, R. E. (1962). Revisión de algunos aspectos epidemiológicos de la poliomielitis en el Uruguay, con especial referencia a los últimos brotes epidémicos. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 33(8), 517–529
- Kimberlin, D., Brady, M., Jackson, M., & Long, S. (2018). *Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. Informe 2018–2021 del Comité de Enfermedades Infecciosas (31ª ed.)*. Medica Panamericana
- Luzardo, O. (1963). Epidemiología de la poliomielitis en el Uruguay posteriormente a la epidemia nacional 1954–55. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 34(1), 32–42
- Morquio, L. (1929). La reciente epidemia de parálisis infantil. *Archivos Latinoamericanos de Pediatría*, 33, 405
- Organización Mundial de la Salud. (2023). Poliomielitis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>
- Ruocco, G., & Hortal, M. (2012). Uruguay. En Piédrola de Angulo, G. (Coord.), *Universalización de las vacunas. España, Portugal y países iberoamericanos* (pp. 277–298). Madrid: Real Academia Nacional de Medicina
- Salveraglio, F. J. (1959). *Enfermedades infecciosas: patología, clínica, terapéutica, epidemiología, profilaxis* (1ra ed.). Inter-Médica
- World Health Organization. (2002). WHO SAGE Report: Vaccines and Biologicals. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67901/WHO\\_V-B\\_03.06\\_eng.pdf?ua=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67901/WHO_V-B_03.06_eng.pdf?ua=1)

## Rabia

- Briggs, D. J., & Moore, S. M. (2021). The route of administration of rabies vaccines: Comparing the data. *Viruses*, 13(7), 1252. doi: 10.3390/v13071252
- Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR*, 59(2), 1–9
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Rabies immunization: Intradermal. En *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel*. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/rabies-immunization#intradermal>
- Denis, M., Knezevic, I., Wilde, H., Hemachudha, T., Briggs, D., & Knopf, L. (2019). An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. *Vaccine*, 37 Suppl 1, A99–A106. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.072
- Endy, T. P., Keiser, P. B., Wang, D., Jarman, R. G., Cibula, D., Fang, H., Ware, L., Abbott, M., Thomas, S. J., & Polhemus, M. E. (2020). Serologic response of 2 versus 3 doses and intradermal versus intramuscular administration of a licensed rabies vaccine for preexposure prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(9), 1494–1498. doi: 10.1093/infdis/jiz645
- Hampson, K., Coudeville, L., Lembo, T., Sambo, M., Kieffer, A., Attlan, M., Barrat, J., Blanton, J. D., Briggs, D. J., Cleaveland, S., Costa, P., Freuling, C. M., Hiby, E., Knopf, L., Leanes, F., Meslin, F. X., Metlin, A., Miranda, M. E., Müller, T., Nel, L. H., ... Global Alliance for Rabies Control Partners for Rabies Prevention. (2015). Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(4), e0003709. doi: 10.1371/journal.pntd.0003709
- Moore, S. M. (2021). Challenges of rabies serology: Defining context of interpretation. *Viruses*, 13(8), 1516. <https://doi.org/10.3390/v13081516>

- Rao, A. R., Briggs, D., Moore, S. M., et al. (2022). Use of a modified preexposure prophylaxis vaccination schedule to prevent human rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR*, 71(18), 619–627. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7118a2.htm>
- Rupprecht, C. E., Briggs, D., Brown, C. M., et al. (2010). Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*, 27(51), 7141–7148. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.029
- Soentjens, P., Andries, P., Aerssens, A., Tsoumanis, A., Ravinotto, R., Heuninckx, W., van Loen, H., Brochier, B., Van Gucht, S., Van Damme, P., Van Herreweghe, Y., & Bottieau, E. (2019). Preexposure intradermal rabies vaccination: A noninferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(4), 607–614. doi: 10.1093/cid/ciy513
- Travel Health Pro. (2019, actualizado 2023). Rabies. <https://travelhealthpro.org.uk/factsheet/20/rabies>
- Travel Health Pro. (2023). Updated rabies post-exposure guidelines. <https://travelhealthpro.org.uk/news/683/updated-rabies-post-exposure-guidelines>
- UK Health Security Agency. (2022). Guidelines on requesting rabies pre-exposure prophylaxis for regular bat handlers. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1059694/UKHSA-guidance-on-requesting-rabies-pre-exposure-prophylaxis-February-2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1059694/UKHSA-guidance-on-requesting-rabies-pre-exposure-prophylaxis-February-2022.pdf)
- UK Health Security Agency. (2023). Guidelines on managing rabies post-exposure. <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-post-exposure-prophylaxis-management-guidelines>
- World Health Organization. (2018). WHO expert consultation on rabies: Third report. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>
- World Health Organization. (2018). WHO position paper on rabies vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 93(16), 201–220. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272372/WER9316-201-219.pdf?sequence=1>

### **Sarampion, rubeola y paperas**

- Beleni, A. I., & Borgmann, S. (2018). Mumps in the vaccination age: Global epidemiology and the situation in Germany. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), 1618. doi: 10.3390/ijerph15081618
- DeStefano, F., & Shimabukuro, T. T. (2019). The MMR vaccine and autism. *Annual Review of Virology*, 6(1), 585–600. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-015515
- Di Pietrantonj, C., Rivetti, A., Marchione, P., Debalini, M. G., & Demicheli, V. (2020). Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD004407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub4
- Kauffmann, F., Heffernan, C., Meurice, F., Ota, M. O. C., Vetter, V., & Casabona, G. (2021). Measles, mumps, rubella prevention: How can we do better? *Expert Review of Vaccines*, 20(7), 811–826. doi: 10.1080/14760584.2021.1927722
- Kimberlin, D., Brady, M., Jackson, M., & Long, S. (2018). *Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. Informe 2018–2021 del Comité de Enfermedades Infecciosas*. (31ª ed.). Itasca, EE.UU.: Medica Panamericana.
- Krow-Lucal, E., Marin, M., Shepersky, L., Bahta, L., Loehr, J., & Dooling, K. (2022). Measles, mumps, rubella vaccine (PRIORIX): Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(46), 1465–1470. doi: 10.15585/mmwr.mm7146a1
- Kuter, B. J., Marshall, G. S., Fergie, J., Schmidt, E., & Pawaskar, M. (2021). Prevention of measles, mumps, and rubella: 40 years of global experience with M-M-R II. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(12), 5372–5383. doi: 10.1080/21645515.2021.2007710

- Ma, S. J., Li, X., Xiong, Y. Q., Yao, A. L., & Chen, Q. (2015). Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children: A systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety. *Medicine*, 94(44), e1721. doi: 10.1097/MD.0000000000001721
- Misin, A., Antonello, R. M., Di Bella, S., Campisciano, G., Zanotta, N., Giacobbe, D. R., Comar, M., & Luzzati, R. (2020). Measles: An overview of a re-emerging disease in children and immunocompromised patients. *Microorganisms*, 8(2), 276. doi: 10.3390/microorganisms8020276
- Pan American Health Organization/World Health Organization. (enero 29, 2024). Epidemiological alert: Measles in the Region of the Americas. Washington, D.C.: PAHO/WHO. <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-measles-region-americas-29-january-2024>
- Patel, M. K., Antoni, S., Danovaro-Holliday, M. C., Desai, S., Gacic-Dobo, M., Nedelec, Y., & Kretsinger, K. (2020). The epidemiology of rubella, 2007–18: An ecological analysis of surveillance data. *The Lancet Global Health*, 8(11), e1399–e1407. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30320-X
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud. (2019). Comunicado vacunación anti sarampión. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/sarampion-preguntas-y-respuestas>
- White, S. J., Boldt, K. L., Holditch, S. J., Poland, G. A., & Jacobson, R. M. (2012). Measles, mumps, and rubella. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(2), 550–559. doi: 10.1097/GRF.0b013e31824df256

## Tuberculosis (BCG)

- Bermejo, M. C., Clavera, I., Michel de la Rosa, F. J., & Marín, B. (2007). Epidemiología de la tuberculosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(Supl. 2), 07–19. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400002&lng=es&tlng=es)
- Colditz, G. A., Berkey, C. S., Mosteller, F., Brewer, T. F., Wilson, M. E., Burdick, E., & Fineberg, H. V. (1995). The efficacy of bacillus Calmette–Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 96(1 Pt 1), 29–35.
- Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. (2023). Situación de la tuberculosis en Uruguay – 2023. <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-de-control-de-tuberculosis/dia-de-la-tuberculosis-2024>
- Comité Asesor de Vacunas (CAV–AEP). (2023). Tuberculosis. BCG. En AEP. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Madrid. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>
- De los Ángeles, T., Juan, C., Monteiro, M., Acosta, E., Pírez, C., & Montano, A. (2020). Manual de Buenas Prácticas de Vacunación. Guía para una vacunación segura del Departamento Operativo de Inmunizaciones de Laboratorio Albert Calmette – C.H.L.A.–E.P. <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2021/02/Vacunacion-Segura-Agosto2020.pdf>
- Dorronsoro, I., & Torroba, L. (2007). Microbiología de la tuberculosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(Supl. 2), 67–85. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es&tlng=es)
- Dye, C., Lönnroth, K., Jaramillo, E., Williams, B. G., & Raviglione, M. (2009). Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 87(9), 683–691. doi: 10.2471/blt.08.058453
- Foster, M., Hill, P. C., Setiabudiawan, T. P., Koeken, V. A. C. M., Alisjahbana, B., & van Crevel, R. (2021). BCG-induced protection against Mycobacterium tuberculosis infection: Evidence, mechanisms, and implications for next-generation vaccines. *Immunological Reviews*, 301(1), 122–144. doi: 10.1111/imr.12965
- Houben, R. M., & Dodd, P. J. (2016). The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Medicine*, 13(10), e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152

- Huang, C. Y., Chiu, N. C., Chi, H., Huang, F. Y., & Chang, P. H. (2019). Clinical manifestations, management, and outcomes of osteitis/osteomyelitis caused by *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette–Guérin in children: Comparison by site(s) of affected bones. *The Journal of Pediatrics*, 207, 97–102. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.042
- Kaufmann, S. H., Weiner, J., & von Reyn, C. F. (2017). Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases*, 56, 263–267. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.018
- Manjaly Thomas, Z. R., & McShane, H. (2015). Aerosol immunisation for TB: Matching route of vaccination to route of infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(3), 175–181. doi: 10.1093/trstmh/tru20
- Ministerio de Salud Pública. (s.f.). Eventos de notificación obligatoria. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Eventos%20de%20Notificación%20Obligatoria.pdf>
- Ministerio de Salud Pública. (2023). Prospectos de las vacunas incluidas en el Certificado Esquema de Vacunación vigente en Uruguay. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/prospectos-vacunas-incluidas-certificado-esquema-vacunacion-vigente>
- Ministerio de Salud Pública – Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. (2023). Tuberculosis en Uruguay: Análisis de situación y propuesta de intervenciones 2023. [https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2023/03/TB\\_2023\\_MSP-CHLA\\_28-marzo.pdf](https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2023/03/TB_2023_MSP-CHLA_28-marzo.pdf)
- Nguipdop-Djomo, P., Heldal, E., Rodrigues, L. C., Abubakar, I., & Mangtani, P. (2016). Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: A retrospective population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 219–226. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00400-4
- Organización de las Naciones Unidas. (2015). Salud. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health>
- Simmons, J. D., Stein, C. M., Seshadri, C., Campo, M., Alter, G., Fortune, S., Schurr, E., Wallis, R. S., Churchyard, G., Mayanja-Kizza, H., Boom, W. H., & Hawn, T. R. (2018). Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nature Reviews Immunology*, 18(9), 575–589. doi: 10.1038/s41577-018-0025-3
- Sloot, R., Schim van der Loeff, M. F., Kouw, P. M., & Borgdorff, M. W. (2014). Risk of tuberculosis after recent exposure: A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(9), 1044–1052. doi: 10.1164/rccm.201406-1159OC
- Soysal, A., Millington, K. A., Bakir, M., Dosanjh, D., Aslan, Y., Deeks, J. J., Efe, S., Staveley, I., Ewer, K., & Lalvani, A. (2005). Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: A prospective community-based study. *Lancet*, 366(9495), 1443–1451. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67534-4
- Turnbull, F. M., McIntyre, P. B., Achat, H. M., Wang, H., Stapledon, R., Gold, M., & Burgess, M. A. (2002). National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette–Guérin. *Clinical Infectious Diseases*, 34(4), 447–453. doi: 10.1086/338462
- Verrall, A. J., Alisjahbana, B., Apriani, L., Novianty, N., Nurani, A. C., van Laarhoven, A., Ussher, J. E., Indrati, A., Ruslami, R., Netea, M. G., Sharples, K., van Crevel, R., & Hill, P. C. (2020). Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis*: The INFECT case contact cohort study in Indonesia. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(8), 1351–1360. doi: 10.1093/infdis/jiz168
- Von Reyn, C. F. (2017). Correcting the record on BCG before we license new vaccines against tuberculosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(11), 428–433. doi: 10.1177/0141076817732965
- World Health Organization. (2022). Global Tuberculosis Report 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- Wright, A., Zignol, M., Van Deun, A., Falzon, D., Gerdes, S. R., Feldman, K., Hoffner, S., Drobniewski, F., Barrera, L., van Soolingen, D., Boulabhal, F., Paramasivan, C. N., Kam, K. M., Mitarai, S., Nunn, P., Raviglione, M., & Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. (2009). Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: An updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*, 373(9678), 1861–1873. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60331-7

## Actualización de esquemas incompletos

- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Immunization Schedules. Recommended Catch-up Immunization Schedule for Children and Adolescents Who Start Late or Who Are More than 1 Month Behind. United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html#table-2>
- Ternaghi, P. (2021). Vacunaciones en el niño con calendario incompleto. En MedScience Group SAS. Manual de Vacunas de Latinoamérica (pp. 580-592). MedScience Group SAS (4ta ed.). Cali, Colombia. <https://slipe.org/web/manualdevacunas2021>
- Picón, T., D'Albora, L. C., Speranza, D. N., Varela, D. A., & Zunino, D. C. (Eds.). (2018). Esquemas atrasados, incompletos, o no iniciados y recomendaciones especiales en personas sanas. En Ministerio de Salud Pública. Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales. Ministerio de Salud Pública (MSP) (pp. 10-17). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

## Vacunación de las mujeres alrededor del embarazo

- Abu-Raya, B., Forsyth, K., Halperin, S. A., Maertens, K., Jones, C. E., Heininger, U., Hozbor, D., Wirsing von König, C. H., Chitkara, A. J., Muloiwa, R., & Tan, T. Q. (2022). Vaccination in Pregnancy against Pertussis: A Consensus Statement on Behalf of the Global Pertussis Initiative. *Vaccines*, 10(12), 1–16. doi: 10.3390/vaccines10121990
- Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008). Guiding principles for development of ACIP recommendations for vaccination during pregnancy and breastfeeding. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 57(21), 580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509303>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Immunization Schedules. Recommended Catch-up Immunization Schedule for Children and Adolescents Who Start Late or Who Are More than 1 Month Behind. United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html#table-2>
- Chu, H. Y., & Englund, J. A. (2017). Maternal immunization. *Birth Defects Research*, 109(5), 379–386. doi: 10.1002/bdra.23547
- De Sesso, J. M., Williams, A. L., Ahuja, A., Bowman, C. J., & Hurtt, M. E. (2012). The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Critical Reviews in Toxicology*, 42(3), 185–210. doi: 10.3109/10408444.2011.653487
- Etti, M., Calvert, A., Galiza, E., Lim, S., Khalil, A., Le Doare, K., & Heath, P. T. (2022). Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(4), 459–474. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.041
- Fondo Nacional de Recursos (FNR). (2016). Tratamiento Del Virus Sincicial Respiratorio con Palivizumab. Normativa de Cobertura (2016). [https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/08/n\\_trat\\_vrs.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/08/n_trat_vrs.pdf)
- Jones, C. E., Calvert, A., & Le Doare, K. (2018). Vaccination in pregnancy Recent developments. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(2), 191–193. doi: 10.1097/INF.0000000000001822
- Jones, C., & Heath, P. (2014). Antenatal immunization: Concepts and challenges. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 10(7), 2118–2122. doi: 10.4161/hv.29610
- Kandeil, W., van den Ende, C., Bunge, E. M., Jenkins, V. A., Ceregido, M. A., & Guignard, A. (2020). A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Review of Vaccines*, 19(7), 621–638. doi: 10.1080/14760584.2020.1791092

- Keller-Stanislawski, B., Englund, J. A., Kang, G., Mangtani, P., Neuzil, K., Nohynek, H., Pless, R., Lambach, P., & Zuber, P. (2014). Safety of immunization during pregnancy: A review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*, 32(52), 7057–7064. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.052
- Novillo, B., & Martínez-Varea, A. (2023). COVID-19 Vaccines during Pregnancy and Breastfeeding: A Systematic Review. *Journal of Personalized Medicine*, 13(1). doi: 10.3390/jpm13010040
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Esquemas atrasados, incompletos, o no iniciados y recomendaciones especiales en personas sanas. En *Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales*. Ministerio de Salud Pública (MSP) (pp. 10–17). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., & Uyeki, T. M. (2012). Effects of influenza on pregnant women and infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(3 SUPPL.), S3–S8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.068
- Razzaghi, H., Kahn, K. E., Calhoun, K., Garacci, E., Skoff, T. H., Ellington, S. R., Jatlaoui, T. C., & Black, C. L. (2023). Influenza, Tdap, and COVID-19 Vaccination Coverage and Hesitancy Among Pregnant Women — United States, April 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(39), 1065–1071. doi: 10.15585/mmwr.mm7239a4
- Stamboulian, D., Sogga Alfano, M., & Richtmann, R. (2023). Inmunización durante el embarazo. En De Luna, D., Feris Iglesias, J., Rodríguez, H., Roque, Thormann Peynado, M., & Vazquez, H. (Eds.), *Vacunaciones De Los Adultos Manual Práctico* (pp. 269–280). Santo Domingo, República Dominicana: Asociación Panamericana de Infectología.
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2022). Certificado Esquema de Vacunación de Uruguay. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2024). Campaña de vacunación COVID-19. [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/MSP\\_CAMPANIA\\_VACUNACION\\_COVID\\_19\\_2024.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/MSP_CAMPANIA_VACUNACION_COVID_19_2024.pdf)
- Villar, J., Ariff, S., Gunier, R. B., Thiruvengadam, R., Rauch, S., Kholin, A., Roggero, P., Prefumo, F., Do Vale, M. S., Cardona-Perez, J. A., Maiz, N., Cetin, I., Savasi, V., Deruelle, P., Easter, S. R., Sichitui, J., Soto Conti, C. P., Ernawati, E., Mhatre, M., ... Papageorghiou, A. T. (2021). Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, 175(8), 817–826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- Wendelboe, A. M., Njamkepo, E., Bourillon, A., Floret, D. D., Gaudelus, J., Gerber, M., Grimprel, E., Greenberg, D., Halperin, S., Riffelmann, M., & Guiso, N. (2007). Transmission of Bordetella pertussis to Young Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(4), 293–299. doi: 10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d

### Vacunación de adultos con enfermedades crónicas

- Ahmed, S. S., Pondo, T., Xing, W., McGee, L., Farley, M., Schaffner, W., Thomas, A., Reingold, A., Harrison, L. H., Lynfield, R., Rowlands, J., Bennett, N., Petit, S., Barnes, M., Smelser, C., Beall, B., Whitney, C. G., & Pilishvili, T. (2020). Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(12), 2484–2492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz739>
- Alukal, J. J., Naqvi, H. A., & Thuluvath, P. J. (2022). Vaccination in Chronic Liver Disease: An Update. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(3), 937–947. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.12.003>

- Babel, N., Hugo, C., & Westhoff, T. H. (2022). Vaccination in Patients with Kidney Failure: Lessons from COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*, 18(11), 708-723. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00617-5>
- Giglio, N. D., Castellano, V. E., Mizrahi, P., & Micone, P. V. (2022). Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults Aged 65 Years and Older in Argentina. *Value in Health Regional Issues*, 28, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.08.003>
- Grohskopf, L. A., Blanton, L. H., Ferdinands, J. M., Chung, J. R., Broder, K. R., Talbot, H. K., Morgan, R. L., & Fry, A. M. (2023). Prevention and Control of Seasonal influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023-24 influenza Season. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 71(1), 1-28. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/pdfs/rr7202a1-H.pdf>
- Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Gobierno de España & Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. (2018). Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)
- Kobayashi, M., Pilishvili, T., Farrar, J. L., Leidner, A. J., Gierke, R., Prasad, N., Moro, P., Campos-Outcalt, D., Morgan, R. L., Long, S. S., Poehling, K. A., & Cohen, A. L. (2023). Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 72(3), 1-39. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7203a1>
- Ma, B. M., Yap, D. Y. H., Yip, T. P. S., Hung, I. F. N., Tang, S. C. W., & Chan, T. M. (2021). Vaccination in Patients with Chronic Kidney Disease-Review of Current Recommendations and Recent Advances. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 26(1), 5-11. <https://doi.org/10.1111/nep.13741>
- Napolitano, F., Della Polla, G., Capano, M. S., Augimeri, M., & Angelillo, I. F. (2020). Vaccinations and Chronic Diseases: Knowledge, Attitudes, and Self-Reported Adherence Among Patients in Italy. *Vaccines*, 8(4), 560. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040560>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Personas con enfermedades crónicas. En *Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 39-53). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Simon, S., Joean, O., Welte, T., & Rademacher, J. (2023). The Role of Vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, Pneumococcus, Pertussis, RSV and Varicella Zoster Virus. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 32(169), 230034. <https://doi.org/10.1183/16000617.0034-2023>
- Smith, K. (2017). Vaccines and Chronic Disease. *Delaware Journal of Public Health*, 3(1), 46-52. <https://doi.org/10.32481/djph.2017.03.007>
- Thomson, D., Stang, A., & Owoyemi, I. (2022). Chronic Kidney Disease and Vaccinations-A Practical Guide for Primary Care Providers. *Journal of the National Medical Association*, 114(352), S20-S24. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2022.05.003>

### **Vacunación en niños y adolescentes con enfermedades crónicas**

- Ayerza Casas, A., Jiménez Montañés, L., Palanca Arias, D., López Ramón, M., & García Sánchez, N. (2015). Inmunizaciones en el niño cardiópata. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria*, 45(2), 41-46.
- Briere, E. C., Rubin, L., Moro, P. L., Cohn, A., Clark, T., Messonnier, N., & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. (2014). Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 63(RR-01), 1-14.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. (2003). Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 52(31), 739-740.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Respiratory Syncytial Virus Infection: Monoclonal Antibody Products for Infants and Young Children. <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html#antibody-product-for-children>
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). (2023). Manual de Inmunizaciones en línea de la Asociación Española de Pediatría. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
- García García, E. (2019). Actualización en diabetes tipo 1. Congreso de Actualización Pediatría 2019, 445-451. [https://www.aepap.org/sites/default/files/pags\\_445-452\\_actualizacion\\_en\\_diabetes.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/pags_445-452_actualizacion_en_diabetes.pdf)
- Jayasinghe, S., Liu, B., Gidding, H., Gibson, A., Chiu, C., & McIntyre, P. (2019). Long-term vaccine impact on invasive pneumococcal disease among children with significant comorbidities in a large Australian birth cohort. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(9), 967-973. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002407>
- Kimberlin, D. W., Barnett, E. D., Lynfield, R., & Sawyer, M. H. (Eds.). (2021). Immunization in children with chronic diseases. En *Immunization and Other Considerations in Immunocompromised Children*. En American Academy of Pediatrics. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases (pp. 87-88). Itasca, EE.UU.: American Academy of Pediatrics.
- Mbaeyi, S. A., Bozio, C. H., Duffy, J., Rubin, L. G., Hariri, S., Stephens, D. S., & MacNeil, J. R. (2020). Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 69(9), 1-41. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
- Ochoa Sangrador, C., González de Dios, J., Balaguer Santamaría, A., Ortega Páez, E., Pérez-Moneo, B., Molina Arias, M., & González Rodríguez, M. P. (2023). Nirsevimab y prevención de bronquiolitis en lactantes nacidos a término. *Evidencias en Pediatría*, 19(3), 35.
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Personas con enfermedades oncológicas. En *Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 39-53). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309-318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
- Tuomanen, E., & Yildirim, I. (Consultado en noviembre 2023). Pneumococcal vaccination in children. UpToDate, Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-children>
- Vijendren, A., Borsetto, D., Barker, E. J., Manjaly, J. G., Tysome, J. R., Axon, P. R., Donnelly, N. P., & Bance, M. L. (2019). A systematic review on prevention and management of wound infections from cochlear implantation. *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 44(6), 1059-1070. <https://doi.org/10.1111/coa.13444>
- Wodi, A. P., Murthy, N., McNally, V. V., Daley, M. F., & Cineas, S. (2024). Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger — United States, 2024. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(1), 6-10. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7301a2>



## Vacunación de adultos portadores de implantes cocleares y fístula de líquido cefalorraquídeo

- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Vaccines and preventable diseases. Use of Vaccines to Prevent Meningitis in Persons with Cochlear Implants. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/hcp/dis-cochlear-gen.html#:~:text=There%20is%20no%20evidence%20people,age%20and%20other%20risk%20factors>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(46), 1069-1075. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6846a5.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61(40), 816-819. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). Vaccines and preventable diseases. Cochlear Implants and Vaccination Recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/dis-cochlear-faq-gen.html#print>
- Christenson, B., Lundbergh, P., Hedlund, J., & Ortqvist, A. (2001). Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: A prospective study. *Lancet (London, England)*, 357(9261), 1008-1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04237-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04237-9)
- Coucke, B., Van Gerven, L., De Vleeschouwer, S., Van Calenbergh, F., van Loon, J., & Theys, T. (2022). The incidence of postoperative cerebrospinal fluid leakage after elective cranial surgery: A systematic review. *Neurosurgical Review*, 45(3), 1827-1845. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01641-y>
- Daudia, A., Biswas, D., & Jones, N. S. (2007). Risk of meningitis with cerebrospinal fluid rhinorrhea. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 116(12), 902-905. <https://doi.org/10.1177/000348940711601206>
- Fondo Nacional de Recursos. (2023). Implante Coclear. Normativa de Cobertura. [https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n\\_ico-clear.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_ico-clear.pdf)
- Gowrishankar, S. V., Fleet, A., Tomasoni, M., Durham, R., Umeria, R., Merchant, S. A., Shah, S. F. H., Muzaffar, J., Mohammed, H., Kuhn, I., Tysome, J., Smith, M. E., Donnelly, N., Axon, P., Bance, M., & Borsetto, D. (2023). The risk of meningitis after cochlear implantation: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 169(3), 467-481. <https://doi.org/10.1002/ohn.309>
- Jaume, A., Salle, F., Devita, A., Martínez, F., & Sgarbi, N. (2015). Fístula de líquido cefalorraquídeo postraumática: Propuesta de algoritmo diagnóstico y terapéutico. *Archivos de Medicina Interna*, 37(1), 47-52. ISSN 0250-3816
- Komatsu, M., Komatsu, F., Cavallo, L. M., Solari, D., Stagno, V., Inoue, T., & Cappabianca, P. (2011). Purely endoscopic repair of traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea from the anterior skull base: Case report. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 51(3), 222-225. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.222>
- Ter Horst, L., Brouwer, M. C., van der Ende, A., & van de Beek, D. (2020). Community-acquired bacterial meningitis in adults with cerebrospinal fluid leakage. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(11), 2256-2261. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz649>
- Macias, A. E., McElhane, J. E., Chaves, S. S., Nealon, J., Nunes, M. C., Samson, S. I., Seet, B. T., Weinke, T., & Yu, H. (2021). The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*, 39(Suppl 1), A6-A14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>

- Stephens, D. S. (2020). *Neisseria meningitidis*. En Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (Eds.), *Mandell, Douglas & Bennett Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica* (pp. 2143-2168). Barcelona, España: Elsevier Saunders.
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2022). Certificado Esquema de Vacunación. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>

### Vacunación en adultos con enfermedades oncológicas

- Grohskopf, L. A., Blanton, L. H., Ferdinands, J. M., Chung, J. R., Broder, K. R., & Talbot, H. K. (2023). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 influenza Season. *MMWR Recommendations and Reports*, 72(RR-2), 1–25. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7202a1>
- Ministerio de Salud de Nueva Zelanda. (2020). *Immunisation Handbook*. [https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2020-v23\\_0.pdf](https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2020-v23_0.pdf)
- Ministerio de la Salud, Presidencia de la Nación de la República Argentina. (2014). *Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos Actualización*. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000499cnt-2014-04\\_lineamientos-huespedes-especiales.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000499cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2023). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections*. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). *Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 54-63). Recuperado de: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

### Vacunación de adultos con enfermedades hemato-oncológicas

- Bitterman, R., Eliakim-Raz, N., Vinograd, I., Zalmanovici Trestioreanu, A., Leibovici, L., & Paul, M. (2018). Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(2), CD008983. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008983.pub3>
- Cheuk, D. K., Chiang, A. K., Lee, T. L., Chan, G. C., & Ha, S. Y. (2011). Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(3), CD006505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006505.pub2>
- Echavarría, I., Carrión Galindo, J. R., Corral, J., Diz Taín, M. P., Henao Carrasco, F., Irazo González-Cruz, V., Mielgo-Rubio, X., Quintanar, T., Rivas Corredor, C., & Pérez Segura, P. (2022). SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). *Clinical & Translational Oncology*, 24(4), 724-732. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02800-3>
- Engelhard, D., Mohty, B., de la Camara, R., Cordonnier, C., & Ljungman, P. (2013). European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: Summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant Infectious Disease*, 15(3), 219-232. <https://doi.org/10.1111/tid.12054>
- Fendler, A., de Vries, E. G. E., GeurtsvanKessel, C. H., Haanen, J. B., Wörmann, B., Turajlic, S., & von Lilienfeld-Toal, M. (2022). COVID-19 vaccines in patients with cancer: Immunogenicity, efficacy and safety. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(6), 385-401. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8>
- Kamboj, M., & Shah, M. K. (2019). Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(2), 593-609. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.007>

- Khawaja, F., Chemaly, R., Dadwal, S., Pergam, S., Wingard, J., Auletta, J., et al. (2022). ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients. COVID-19 resources: American Society of Hematology (ASH). Washington DC, EEUU: ASH. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
- Lee, A. R. Y. B., Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M. X., Muthiah, M. D., Tay, S. H., Teo, C. B., Tan, B. K. J., Chan, Y. H., Sundar, R., & Soon, Y. Y. (2022). Efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 376, e068632. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>
- Lee, G. M. (2020). Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology: American Society of Hematology. Education Program*, 2020(1), 328-335. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000117>
- Löbermann, M., Boršo, D., Hilgendorf, I., Fritzsche, C., Zettl, U. K., & Reisinger, E. C. (2012). Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmunity Reviews*, 11(3), 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.05.015>
- Ludwig, H., Boccadoro, M., Moreau, P., San-Miguel, J., Cavo, M., Pawlyn, C., Zweegman, S., Facon, T., Driessen, C., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Gay, F., Avet-Loiseau, H., Terpos, E., Zojer, N., Mohty, M., Mateos, M. V., Einsele, H., Delforge, M., Caers, J., ... Sonneveld, P. (2021). Recommendations for vaccination in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*, 35(1), 31-44. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01016-0>
- Mbaeyi, S. A., Bozio, C. H., Duffy, J., Rubin, L. G., Hariri, S., Stephens, D. S., & MacNeil, J. R. (2020). Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 69(9), 1-41. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
- Mikulska, M., Cesaro, S., de Lavallade, H., Di Blasi, R., Einarsdottir, S., Gallo, G., Rieger, C., Engelhard, D., Lehrnbecher, T., Ljungman, P., Cor-donnier, C., & European Conference on Infections in Leukaemia group. (2019). Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(6), e188-e199. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30601-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30601-7)
- Mittelman, M., Magen, O., Barda, N., Dagan, N., Oster, H. S., Leader, A., & Balicer, R. (2022). Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood*, 139(10), 1439-1451. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013768>
- Molineri, A. I., Signorini, M. L., & Tarabla, H. D. (2014). Conocimiento de las vías de transmisión de las zoonosis y de las especies afectadas entre los trabajadores rurales. [Knowledge of zoonoses transmission routes and of the species concerned among rural workers]. *Revista Argentina de Microbiología*, 46(1), 7-13. [https://doi.org/10.1016/S0325-7541\(14\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S0325-7541(14)70041-0)
- Mufson, M. A., Hao, J. B., Stanek, R. J., & Norton, N. B. (2012). Clinical features of patients with recurrent invasive *Streptococcus pneumoniae* disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(4), 303-309. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31822d9860>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- Pagano, L., Salmanton-García, J., Marchesi, F., Busca, A., Corradini, P., Hoeningl, M., Klimko, N., Koehler, P., Pagliuca, A., Passamonti, F., Verga, L., Víšek, B., İlhan, O., Nadali, G., Weinbergerová, B., Córdoba-Masculano, R., Marchetti, M., Collins, G. P., Farina, F., Cattaneo, C., ... EPICOVIDEHA working group. (2021). COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: A European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01177-0>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., & Varela, A., Zunino, C. (2018). Personas con enfermedades oncológicas. En *Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 54-59). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

- Rieger, C. T., Liss, B., Mellingshoff, S., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Egerer, G., Heinz, W. J., Hentrich, M., Maschmeyer, G., Mayer, K., Sandherr, M., Silling, G., Ullmann, A., Vehreschild, M. J. G. T., von Lilienfeld-Toal, M., Wolf, H. H., Lehnert, N., & German Society of Hematology and Medical Oncology Infectious Diseases Working Group (AGIHO). (2018). Antiinfective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors: Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(6), 1354-1365. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy117>
- Robertson, J. D., Nagesh, K., Jowitt, S. N., Dougal, M., Anderson, H., Mutton, K., Zambon, M., & Scarffe, J. H. (2000). Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer*, 82(7), 1261-1265. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1088>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309-318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
- Takata, T., Suzumiya, J., Ishikawa, T., Takamatsu, Y., Ikematsu, H., & Tamura, K. (2009). Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology: JCEH*, 49(1), 9-13. <https://doi.org/10.3960/jslrt.49.9>
- Teh, J. S. K., Coussement, J., Neoh, Z. C. F., Spelman, T., Lazarakis, S., Slavin, M. A., & Teh, B. W. (2022). Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, 6(7), 2014-2034. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006333>
- Top, K. A., Pham-Huy, A., Price, V., Sung, L., Tran, D., Vaudry, W., Halperin, S. A., & De Serres, G. (2016). Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(4), 931-936. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1115165>
- Tsang, V. (2012). Vaccination recommendations for the hematology and oncology and post-stem cell transplant populations. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 3(2), 71-83. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2012.3.2.2>
- Unidad académica Hematología, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Servicios de Apoyo, Comité de Infecciones, H. de Clínicas Facultad de Medicina Universidad de la República. (2023). Vacunas. En *Pautas de profilaxis infecciosa en pacientes hemato-oncológicos* (pp. 23-30). <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/pautas-de-profilaxis-infecciosa-en-pacientes-hemato-oncologicos>
- World Health Organization. (enero 2022). WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines: An approach to optimize the global impact of COVID-19 vaccines, based on public health goals, global and national equity, and vaccine access and coverage scenarios. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351138.62>

#### **Vacunación de adultos receptores de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH)**

- Ali, H., Ngo, D., Aribi, A., Arslan, S., Dadwal, S., Marcucci, G., Nakamura, R., Forman, S. J., Chen, J., & Al Malki, M. M. (2021). Safety and tolerability of SARS-CoV2 emergency-use authorized vaccines for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(11), 938.e1-938.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.07.008>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., Gilbert, P., ... COVE Study Group. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

- Bastidas, A., de la Serna, J., El Idrissi, M., Oostvogels, L., Quittet, P., López-Jiménez, J., Vural, F., Pohlreich, D., Zuckerman, T., Issa, N. C., Gaidano, G., Lee, J. J., Abhyankar, S., Solano, C., Perez de Oteya, J., Satlin, M. J., Schwartz, S., Campins, M., Rocci, A., Vallejo Llamas, C., ... ZOE-HSCT Study Group Collaborators. (2019). Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *JAMA*, 322(2), 123–133. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9053>
- Bitterman, R., Eliakim-Raz, N., Vinograd, I., Zalmanovici Trestioreanu, A., Leibovici, L., & Paul, M. (2018). Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD008983. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008983.pub3>
- Bonanni, P., Grazzini, M., Niccolai, G., Paolini, D., Varone, O., Bartoloni, A., Bartalesi, F., Santini, M. G., Baretta, S., Bonito, C., Zini, P., Mechi, M. T., Niccolini, F., Magistri, L., Pulci, M. B., Boccalini, S., & Bechini, A. (2017). Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(2), 359–368. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264797>
- Cátedra de Hematología, Sociedad de Hematología del Uruguay, Cátedra de Hemoterapia y Medicina Transfusional. (2021). Vacunas COVID-19 en paciente hematológico. Montevideo, Uruguay: Cátedra de Hematología. [https://www.shu.com.uy/images\\_hematologia/vacunas\\_paciente\\_hematologico.pdf](https://www.shu.com.uy/images_hematologia/vacunas_paciente_hematologico.pdf)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Vaccines & immunizations: Interim clinical considerations. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#overview-covid19-vax-recommendations>
- Cheuk, D. K., Chiang, A. K., Lee, T. L., Chan, G. C., & Ha, S. Y. (2011). Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD006505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006505.pub2>
- Chun, J. Y., Kim, K., Lee, M. K., Kang, C. K., Koh, Y., Shin, D. Y., Hong, J., Choe, P. G., Kim, N. J., Yoon, S. S., Park, W. B., Kim, I., & Oh, M. D. (2021). Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05806-4>
- Donowitz, G. R., Maki, D. G., Crnich, C. J., Pappas, P. G., & Rolston, K. V. (2001). Infections in the neutropenic patient: New views of an old problem. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*, 113–139. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2001.1.113>
- Echavarría, I., Carrión Galindo, J. R., Corral, J., Diz Taín, M. P., Henao Carrasco, F., Iranzo González-Cruz, V., Mielgo-Rubio, X., Quintanar, T., Rivas Corredor, C., & Pérez Segura, P. (2022). SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 24(4), 724–732. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02800-3>
- Engelhard, D., Mohty, B., de la Camara, R., Cordonnier, C., & Ljungman, P. (2013). European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: Summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 15(3), 219–232. <https://doi.org/10.1111/tid.12054>
- Fendler, A., de Vries, E. G. E., GeurtsvanKessel, C. H., Haanen, J. B., Wörmann, B., Turajlic, S., & von Lilienfeld-Toal, M. (2022). COVID-19 vaccines in patients with cancer: Immunogenicity, efficacy and safety. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(6), 385–401. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8>
- Janssen, M., Bruns, A., Kuball, J., Raijmakers, R., & van Baarle, D. (2021). Vaccine responses in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: A comprehensive review. *Cancers*, 13(23), 6140. <https://doi.org/10.3390/cancers13236140>
- Khawaja, F., Chemaly, R., Dadwal, S., Pergam, S., Wingard, J., Auletta, J., et al. (2022). ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients. En *COVID-19 Resources: American Society of Hematology (ASH)*. Washington DC, EEUU: ASH. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>

- Langedijk, A. C., van Aalst, M., Meek, B., van Leeuwen, E. M. M., Zeerleder, S., Meijer, E., Hazenberg, M. D., Grobusch, M. P., & Goorhuis, A. (2019). Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine*, 37(3), 510–515. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.053>
- Lee, A. R. Y. B., Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M. X., Muthiah, M. D., Tay, S. H., Teo, C. B., Tan, B. K. J., Chan, Y. H., Sundar, R., & Soon, Y. Y. (2022). Efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 376, e068632. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>
- L'Huillier, A. G., & Kumar, D. (2015). Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(12), 2852–2863. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1078043>
- Ljungman, P., Nahi, H., & Linde, A. (2005). Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: A randomised study. *British Journal of Haematology*, 130(1), 96–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05582.x>
- Löbermann, M., Boršo, D., Hilgendorf, I., Fritzsche, C., Zettl, U. K., & Reisinger, E. C. (2012). Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmunity Reviews*, 11(3), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.05.015>
- Mikulska, M., Cesaro, S., de Lavallade, H., Di Blasi, R., Einarsdottir, S., Gallo, G., Rieger, C., Engelhard, D., Lehrnbecher, T., Ljungman, P., Cordonnier, C., & European Conference on Infections in Leukaemia group. (2019). Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, 19(6), e188–e199. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30601-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30601-7)
- Ministerio de Salud Pública. (2024). Esquema de vacunación frente a SARS-CoV-2. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/esquema-vacunacion-frente-sars-cov-2>
- Molineri, A. I., Signorini, M. L., & Tarabla, H. D. (2014). Conocimiento de las vías de transmisión de las zoonosis y de las especies afectadas entre los trabajadores rurales. *Revista Argentina de Microbiología*, 46(1), 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0325-7541\(14\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S0325-7541(14)70041-0)
- Mufson, M. A., Hao, J. B., Stanek, R. J., & Norton, N. B. (2012). Clinical features of patients with recurrent invasive *Streptococcus pneumoniae* disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(4), 303–309. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31822d9860>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
- Oliver, S. E., Gargano, J. W., Marin, M., Wallace, M., Curran, K. G., Chamberland, M., McClung, N., Campos-Outcalt, D., Morgan, R. L., Mbaeyi, S., Romero, J. R., Talbot, H. K., Lee, G. M., Bell, B. P., & Dooling, K. (2020). The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(50), 1922–1924. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
- Osorio, J. V. (2017). Asplenia. En E. Savio, A. P. Celi, G. Pérez Sartori, & H. Vázquez (Eds.), *Vacunaciones de los adultos: Manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 261–266). Quito, Ecuador: DeDos. [https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/manual\\_inmunizaciones\\_API2017\\_print4abr2017-3-1.pdf](https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/manual_inmunizaciones_API2017_print4abr2017-3-1.pdf)
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., & Varela, A., Zunino, C. (2018). Personas sometidas a TPH. En *Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 56–59). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr., Hammitt, L. L., Türeci, Ö., ... C4591001 Clinical Trial Group. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

- Prieto, J. (2017). Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. En E. Savio, A. P. Celi, G. Pérez Sartori, & H. Vázquez (Eds.). *Vacunaciones de los adultos: Manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 106–110). Quito, Ecuador: DeDos.
- Rebagliatti, R. (2015). Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH). En E. Savio, A. P. Celi, G. Pérez Sartori, & H. Vázquez (Eds.), *Vacunaciones de los adultos Manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 201–209). Quito, Ecuador: COLLAGE Diseño & Impresión.
- Robertson, J. D., Nagesh, K., Jowitt, S. N., Dougal, M., Anderson, H., Mutton, K., Zambon, M., & Scarffe, J. H. (2000). Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer*, 82(7), 1261–1265. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1088>
- Rosado, M. M., Gesualdo, F., Marcellini, V., Di Sabatino, A., Corazza, G. R., Smacchia, M. P., Nobili, B., Baronci, C., Russo, L., Rossi, F., Vito, R. D., Nicolosi, L., Inserra, A., Locatelli, F., Tozzi, A. E., & Carsetti, R. (2013). Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies. *European Journal of Immunology*, 43(10), 2659–2670. <https://doi.org/10.1002/eji.201343577>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
- Sanofi Pasteur Inc. (2018). Menactra®. <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20&%20biologics/published/Package-Insert-Menactra.pdf>
- Sociedad Argentina de Infectología (SADI). (2023). Guía de recomendaciones 2023: Estrategias de prevención de infecciones en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Infectología. <https://sadi.org.ar/publicaciones/item/1709-guias-de-recomendaciones-2023-estrategias-de-prevencion-de-infecciones-en-receptores-de-trasplante-de-celulas-progenitoras-hematopoyeticas>
- Stambouliau, D. (2017). Influenza. Gripe. En E. Savio, A. P. Celi, G. Pérez Sartori, & H. Vázquez (Eds.), *Vacunaciones de los adultos: Manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 135–142). Quito, Ecuador: DeDos. [https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/manual\\_inmunizaciones\\_API2017\\_print4abr2017-3-1.pdf](https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/manual_inmunizaciones_API2017_print4abr2017-3-1.pdf)
- Takata, T., Suzumiya, J., Ishikawa, T., Takamatsu, Y., Ikematsu, H., & Tamura, K. (2009). Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology: JCEH*, 49(1), 9–13. <https://doi.org/10.3960/jslrt.49.9>
- Thormann, M., & Feris, J. (2017). Enfermedades neumocócicas. *Streptococcus pneumoniae*, neumococo. En E. Savio, A. P. Celi, G. Pérez Sartori, & H. Vázquez (Eds.), *Vacunaciones de los adultos. Manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 155–162). Quito, Ecuador: DeDos. [https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/manual\\_inmunizaciones\\_API2017\\_print4abr2017-3-1.pdf](https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/manual_inmunizaciones_API2017_print4abr2017-3-1.pdf)
- Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J. R., Young, J. A., Boeckh, M. J., Center for International Blood and Marrow Research, National Marrow Donor Program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, & Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15(10), 1143–1238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>

- Top, K. A., Pham-Huy, A., Price, V., Sung, L., Tran, D., Vaudry, W., Halperin, S. A., & De Serres, G. (2016). Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(4), 931–936. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1115165>
- Tsang, V. (2012). Vaccination recommendations for the hematology and oncology and post-stem cell transplant populations. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 3(2), 71–83. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2012.3.2.2>
- Unidad académica Hematología, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Servicios de Apoyo, Comité de Infecciones, H. de Clínicas Facultad de Medicina Universidad de la República. (2023). Vacunas. En *Pautas de Profilaxis Infecciosa en Pacientes Hemato-Oncológicos* (pp. 23-30). <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/pautas-de-profilaxis-infecciosa-en-pacientes-hemato-oncologicos>
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Recommended Adult Immunization Schedule. <http://cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
- World Health Organization. (enero 2022). WHO SAGE Roadmap for Prioritizing Uses of COVID-19 Vaccines: An Approach to Optimize the Global Impact of COVID-19 Vaccines, Based on Public Health Goals, Global and National Equity, and Vaccine Access and Coverage Scenarios. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351138>

### **Vacunación de niños y adolescentes con enfermedades hemato-oncológicas y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)**

- Committee on Infectious Diseases. (2022). COVID-19 vaccines in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 150(3), e2022058700. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058700>
- Cordonnier, C., Einarsdottir, S., Cesaro, S., Di Blasi, R., Mikulska, M., Rieger, C., de Lavallade, H., Gallo, G., Lehrnbecher, T., Engelhard, D., Ljungman, P., & European Conference on Infections in Leukaemia group. (2019). Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, 19(6), e200–e212. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30600-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30600-5)
- De la Cámara, R. (2019). Vaccinations. In E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, & N. Kröger (Eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Handbook* (pp. 207–220). Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
- Dulek, D. E., de St Maurice, A., & Halasa, N. B. (2018). Vaccines in pediatric transplant recipients—Past, present, and future. *Pediatric Transplantation*, 22(7), e13282. <https://doi.org/10.1111/ptr.13282>
- Engelhard, D., Mohty, B., de la Camara, R., Cordonnier, C., & Ljungman, P. (2013). European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: Summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 15(3), 219–232. <https://doi.org/10.1111/tid.12054>
- Government of Canada. (2023). Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>
- Kimberlin, D. W., Barnett, E. D., Lynfield, R., & Sawyer, M. H. (Eds.). (2021). Immunization and other considerations in immunocompromised children. En *Red Book: 2021 — Report of the Committee on Infectious Diseases* (pp. 72–86). Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- Mellado Peña, M. J., Moreno-Pérez, D., Ruiz Contreras, J., Hernández-Sampelayo Matos, T., Navarro Gómez, M. L., & grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. (2011). Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el



Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *Anales de Pediatría (Barcelona)*, 99(6), 403–421. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.06.008>

- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>

### **Vacunación de adultos receptores de trasplante de órgano sólido**

- Bertrand, D., Hamzaoui, M., Lemée, V., Lamulle, J., Hanoy, M., Laurent, C., Lebourg, L., Etienne, I., Lemoine, M., Le Roy, F., Nezam, D., Plantier, J. C., Boyer, O., Guerrot, D., & Candon, S. (2021). Antibody and T cell response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 32(9), 2147–2152. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040480>
- Bosaeed, M., & Kumar, D. (2018). Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(6), 1311–1322. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445446>
- Boyarsky, B. J., Werbel, W. A., Avery, R. K., Tobian, A. A. R., Massie, A. B., Segev, D. L., & Garonzik-Wang, J. M. (2021). Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*, 325(17), 1784–1786. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4385>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61(40), 816–819.
- Chen, X., Luo, D., Mei, B., Du, J., Liu, X., Xie, H., Liu, L., Su, S., & Mai, G. (2023). Immunogenicity of COVID-19 vaccines in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 29(4), 441–456. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.004>
- Chong, P. P., Handler, L., & Weber, D. J. (2018). A systematic review of safety and immunogenicity of influenza vaccination strategies in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(11), 1802–1811. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1081>
- Danziger-Isakov, L., Kumar, D., & AST ID Community of Practice. (2019). Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, 33(9), e13563. <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>
- Harboe, Z. B., Modin, D., Gustafsson, F., Perch, M., Gislason, G., Sørensen, S. S., Rasmussen, A., Biering-Sørensen, T., & Nielsen, S. D. (2022). Effect of influenza vaccination in solid organ transplant recipients: A nationwide population-based cohort study. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 22(10), 2409–2417. <https://doi.org/10.1111/ajt.17055>
- Harpaz, R., Ortega-Sanchez, I. R., Seward, J. F., & Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008). Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 57(RR-5), 1–CE4.
- Kumar, D. (2014). Immunizations following solid-organ transplantation. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 27(4), 329–335. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000078>

- Kumar, D., Humar, A., Plevneshi, A., Green, K., Prasad, G. V., Siegal, D., Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, & McGeer, A. (2007). Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients—10-year prospective population surveillance. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7(5), 1209–1214. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01705.x>
- Kumar, D., Rotstein, C., Miyata, G., Arlen, D., & Humar, A. (2003). Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(10), 1639–1645. <https://doi.org/10.1086/374784>
- Kumar, D., Unger, E. R., Panicker, G., Medvedev, P., Wilson, L., & Humar, A. (2013). Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(9), 2411–2417. <https://doi.org/10.1111/ajt.12329>
- Kumar, D., Welsh, B., Siegal, D., Chen, M. H., & Humar, A. (2007). Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients—Three year follow-up of a randomized trial. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7(3), 633–638. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01668.x>
- Kunisaki, K. M., & Janoff, E. N. (2009). Influenza in immunosuppressed populations: A review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *The Lancet. Infectious Diseases*, 9(8), 493–504. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70175-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70175-6)
- L'Huillier, A. G., & Kumar, D. (2015). Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(12), 2852–2863. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1078043>
- Miyairi, I., Funaki, T., & Saitoh, A. (2016). Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine*, 34(16), 1958–1964. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.001>
- Moberley, S., Holden, J., Tatham, D. P., & Andrews, R. M. (2013). Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(1), CD000422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3>
- Natori, Y., Shiotsuka, M., Slomovic, J., Hoschler, K., Ferreira, V., Ashton, P., Rotstein, C., Lilly, L., Schiff, J., Singer, L., Humar, A., & Kumar, D. (2018). A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(11), 1698–1704. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1082>
- Oesterreich, S., Lindemann, M., Goldblatt, D., Horn, P. A., Wilde, B., & Witzke, O. (2020). Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients. *Vaccine*, 38(17), 3339–3350. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.088>
- Oxman, M. N. (2010). Zoster vaccine: Current status and future prospects. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(2), 197–213. <https://doi.org/10.1086/653605>
- Pérez Sartori, G., & Tapia Villacís, S. (2023). Trasplantados de órganos sólidos. En De Luna, D., Feris, J., Rodríguez, H. D., Roque, Y., Thormann Peynado, M., & Vázquez, H. (Eds.), *Vacunaciones de los adultos, manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología* (pp. 299–313). Asociación Panamericana de Infectología. [https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/12/MANUAL\\_VACUNACION\\_API\\_2023\\_publicaciondigital.pdf](https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/12/MANUAL_VACUNACION_API_2023_publicaciondigital.pdf)
- Pergam, S. A., Limaye, A. P., & AST Infectious Diseases Community of Practice. (2019). Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, 33(9), e13622. <https://doi.org/10.1111/ctr.13622>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Personas sometidas a TOS. En *Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 70–73). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

- Pittet, L. F., & Posfay-Barbe, K. M. (2013). Immunization in transplantation: Review of the recent literature. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 18(5), 543–548. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283636c88>
- Poland, G. A., & Jacobson, R. M. (2004). Clinical practice: Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 351(27), 2832–2838. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp041507>
- Posfay-Barbe, K. M., Pittet, L. F., Sottas, C., Grillet, S., Wildhaber, B. E., Rodriguez, M., Kaiser, L., Belli, D. C., McLin, V. A., & Siegrist, C. A. (2012). Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: Safe and immunogenic. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 12(11), 2974–2985. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04273.x>
- Quach-Thanh, C., Thomas, M. H., & Approved by NACI. (2013). Statement on the use of conjugate pneumococcal vaccine—13 Valent in adults (Pneu-C-13): An advisory committee statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Canada Communicable Disease Report = Relevé des Maladies Transmissibles au Canada*, 39(ACS-5), 1–52. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v39i00a05>
- Rabinowich, L., Grupper, A., Baruch, R., Ben-Yehoyada, M., Halperin, T., Turner, D., Katchman, E., Levi, S., Houry, I., Lubezky, N., Shibolet, O., & Katchman, H. (2021). Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*, 75(2), 435–438. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>
- Roka, S., Rasoul-Rockenschaub, S., Roka, J., Kirnbauer, R., Mühlbacher, F., & Salat, A. (2004). Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, 17(7), 366–369. <https://doi.org/10.1007/s00147-004-0738-z>
- Rolak, S., Said, A., German, R., Hayney, M. S., & Caldera, F. (2022). Optimizing immunization strategies in adult patients with chronic liver disease and liver transplant recipients. *Gastroenterology & Hepatology*, 18(4), 196–206.
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
- Serrano, B., Bayas, J. M., Bruni, L., & Díez, C. (2007). Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine*, 25(42), 7331–7338. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.031>
- Stucchi, R. S. B., Lopes, M. H., Kumar, D., & Manuel, O. (2018). Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, 102(2S Suppl 2), S72–S80. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002012>
- World Health Organization. (julio 2021). WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. World Health Organization. <https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-07/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2021.1-eng.pdf>

### **Vacunación de niños y adolescentes receptores de trasplante de órgano sólido**

- Fox, T. G., & Năilescu, C. (2019). Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 34(4), 579–591. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3953-z>
- Kao, C. M., & Michaels, M. G. (2023). Approach to vaccinating the pediatric solid organ transplant candidate and recipient. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1271065. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1271065>
- Kelgeri, C., Kelly, D. F., Brant, A., Patel, M., & Gupte, G. L. (2021). Principles of immunisation in children with solid organ transplant. *Archives of Disease in Childhood*, 106(3), 219–223. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319822>

- Kotton, C., & Hibberd, P. (2024). Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. UpToDate, Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-solid-organ-transplant-candidates-and-recipients>
- Nelson, D. R., Fadrowski, J., & Neu, A. (2018). Immunogenicity of the meningococcal polysaccharide conjugate vaccine in pediatric kidney transplant patients. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 33(6), 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3878-y>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Personas sometidas a TOS. En *Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 70–76). Recuperado de: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Ross, L. F., & Opel, D. J. (2022). The case against COVID-19 vaccine mandates in pediatric solid organ transplantation. *Pediatric Transplantation*, 26(7), e14243. <https://doi.org/10.1111/ptr.14243>
- Walti, L. N., Mugglin, C., Mombelli, M., Manuel, O., Hirsch, H. H., Khanna, N., Mueller, N. J., Berger, C., Boggian, K., Garzoni, C., Neofytos, D., van Delden, C., Mäusezahl, M., Hirzel, C., & Swiss Transplant Cohort Study. (2023). Vaccine-preventable infections among solid organ transplant recipients in Switzerland. *JAMA Network Open*, 6(4), e2310687. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.10687>
- Ziv, N., Gimelraikh, Y., Ashkenazi-Hoffnung, L., Alfandary, H., Borovitz, Y., Dagan, A., Levi, S., Hamdani, G., Levy-Erez, D., Landau, D., Koren, G., Talgam-Horshi, E., & Haskin, O. (2023). Serologic response to COVID-19 infection or vaccination in pediatric kidney transplant recipients compared to healthy children. *Transplant Immunology*, 78, 101839. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2023.101839>

#### **Vacunación de adultos con esplenectomía y asplenia funcional**

- Bonanni, P., Grazzini, M., Niccolai, G., Paolini, D., Varone, O., Bartoloni, A., Bartalesi, F., Santini, M. G., Baretta, S., Bonito, C., Zini, P., Mechi, M. T., Niccolini, F., Magistri, L., Pulci, M. B., Boccalini, S., & Bechini, A. (2017). Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(2), 359–368. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264797>
- Cofré, F., & Cofré, J. (2014). Asplenia e hiposplenia en pediatría. Prevención de sepsis bacteriana fulminante. *Revista Chilena de Infectología*, 31(1), 66–72. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100010>
- Davies, J. M., Lewis, M. P., Wimperis, J., Rafi, I., Ladhani, S., Bolton-Maggs, P. H., & British Committee for Standards in Haematology. (2011). Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *British Journal of Haematology*, 155(3), 308–317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x>
- Holdsworth, R. J., Irving, A. D., & Cuschieri, A. (1991). Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *The British Journal of Surgery*, 78(9), 1031–1038. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780904>
- Lee, G. M. (2020). Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2020(1), 328–335. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000117>
- Mbaeyi, S. A., Bozio, C. H., Duffy, J., Rubin, L. G., Hariri, S., Stephens, D. S., & MacNeil, J. R. (2020). Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 69(9), 1–41. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
- Osorio, J. V. (2017). Asplenia. En Savio, E., Celi, A. P., Pérez Sartori, G., & Vazquez, H. (Eds.). *Vacunaciones de los adultos, Manual Práctico* (pp. 261–266). Quito, Ecuador: DeDos.

- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Esplenectomizados. En Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales del Ministerio de Salud Pública (pp. 79–84). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Prieto, J. (2017). Haemophilus influenzae tipo B, Hib. Enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae. En Savio, E., Celi, A. P., Pérez Sartori, G., & Vazquez, H. Vacunaciones de los adultos, Manual Práctico de la Asociación Panamericana de Infectología (pp. 106–110). Quito, Ecuador: DeDos.
- Rosado, M. M., Gesualdo, F., Marcellini, V., Di Sabatino, A., Corazza, G. R., Smacchia, M. P., Nobili, B., Baronci, C., Russo, L., Rossi, F., Vito, R. D., Nicolosi, L., Inserra, A., Locatelli, F., Tozzi, A. E., & Carsetti, R. (2013). Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies. *European Journal of Immunology*, 43(10), 2659–2670. <https://doi.org/10.1002/eji.201343577>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>

### Vacunación de niños y adolescentes con esplenectomía y asplenia funcional

- Briere, E. C., Rubin, L., Moro, P. L., Cohn, A., Clark, T., Messonnier, N., & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. (2014). Prevention and control of Haemophilus influenzae type b disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 63(RR-01), 1–14.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). (2023). Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP. Madrid: AEP. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
- Kimberlin, D. W., Barnett, E. D., Lynfield, R., & Sawyer, M. H. (Eds.). (2021). Immunization and other considerations in immunocompromised children. En *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases* (pp. 72–86). Itasca, EE.UU.: American Academy of Pediatrics.
- Lee, G. M. (2020). Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2020(1), 328–335. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000117>
- Mbaeyi, S. A., Bozio, C. H., Duffy, J., Rubin, L. G., Hariri, S., Stephens, D. S., & MacNeil, J. R. (2020). Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 69(9), 1–41. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
- Pasternack, M. (2022). Prevention of infection in patients with impaired splenic function.. <https://medilib.ir/uptodate/show/1412>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Esplenectomizados. En Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública (pp. 79–84). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Shatz, D. V., Romero-Steiner, S., Elie, C. M., Holder, P. F., & Carlone, G. M. (2002). Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *The Journal of Trauma*, 53(6), 1037–1042. <https://doi.org/10.1097/00005373-200212000-00001>

- Wodi, A. P., Murthy, N., Bernstein, H., McNally, V., Cineas, S., & Ault, K. (2022). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger—United States, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(7), 234–237. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a2>

### Vacunación en personas viviendo con VIH

- Adetokunboh, O. O., Ndwandwe, D., Awotiwon, A., Uthman, O. A., & Wiysonge, C. S. (2019). Vaccination among HIV-infected, HIV-exposed uninfected and HIV-uninfected children: A systematic review and meta-analysis of evidence related to vaccine efficacy and effectiveness. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(11), 2578–2589. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1599677>
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (2023). Altered immunocompetence: General best practice guidelines for immunization. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
- Bonvehi, P., & Vazquez, H. (2019). Recomendaciones sobre vacunas: Actualización 2019 de la Sociedad Argentina de Infectología. <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019>
- Cagigi, A., Cotugno, N., Giaquinto, C., Nicolosi, L., Bernardi, S., Rossi, P., Douagi, I., & Palma, P. (2012). Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children: Present knowledge and future directions. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8(12), 1784–1794. <https://doi.org/10.4161/hv.21827>
- Castaneda, L., Drummond, T., Erazo, K., Ivankovich, G., Juárez, J., Luciani, K., et al. (2023). Guías de tratamiento antirretroviral del paciente pediátrico con VIH en Latinoamérica. *Red PLANTAIDS*. [www.seipweb.es/wp-content/uploads/2023/09/Documento-guías-TAR-PLANTAIDS.pdf](http://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2023/09/Documento-guías-TAR-PLANTAIDS.pdf)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Immunization schedules: Recommendations for ages 19 years or older, United States, 2022 recommended adult immunization schedule United States, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
- Cohen, C., Singh, E., Wu, H. M., Martin, S., de Gouveia, L., Klugman, K. P., Meiring, S., Govender, N., von Gottberg, A., & Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). (2010). Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS (London, England)*, 24(9), 1351–1360. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833a2520>
- Denny, L., Hendricks, B., Gordon, C., Thomas, F., Hezareh, M., Dobbelaere, K., Durand, C., Hervé, C., & Descamps, D. (2013). Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine*, 31(48), 5745–5753. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.032>
- Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Vigilância em Saúde, Ministerio de Saúde. (2019). Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. [http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_centros\\_imunobiologicos\\_especiais\\_5ed.pdf](http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf)
- Facciola, A., D'Amato, S., Calimeri, S., Giudice, D. L., Micali, C., Russotto, Y., Venanzi Rullo, E., Nunnari, G., Squeri, R., & Pellicanò, G. F. (2022). Efficacy of COVID-19 vaccination in people living with HIV: A public health fundamental tool for the protection of patients and the correct management of infection. *Infectious Disease Reports*, 14(5), 784–793. <https://doi.org/10.3390/idr14050080>
- Geretti, A. M., & Doyle, T. (2010). Immunization for HIV-positive individuals. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(1), 32–38. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328334fec4>
- Giacomet, V., Penagini, F., Trabattini, D., Viganò, A., Rainone, V., Bernazzani, G., Bonardi, C. M., Clerici, M., Bedogni, G., & Zuccotti, G. V. (2014). Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*, 32(43), 5657–5661. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.011>

- Government of Canada. (2023). Immunization of immunocompromised persons: Canadian immunization guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>
- Harris, C. M., Wu, H. M., Li, J., Hall, H. I., Lee, A., Zell, E., Harrison, L. H., Petit, S., Farley, M. M., Lynfield, R., Miller, L., Nichols, M., Reingold, A., Schaffner, W., Thomas, A., MacNeil, J. R., Clark, T. A., & Cohn, A. C. (2016). Meningococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection: A review of cases reported through active surveillance in the United States, 2000-2008. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(4), ofw226. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw226>
- Herrero, R., González, P., & Markowitz, L. E. (2015). Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*, 16(5), e206–e216. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70481-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70481-4)
- Kahn, J. A., Xu, J., Kapogiannis, B. G., Rudy, B., Gonin, R., Liu, N., Wilson, C. M., Worrell, C., & Squires, K. E. (2013). Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(5), 735–744. <https://doi.org/10.1093/cid/cit319>
- Kampiire, L., Archary, M., Frigati, L., Penazatto, M., & Brusamento, S. (2022). Immunization for children living with HIV: A scoping review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 11(4), 159–171. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab119>
- Kaplan, J. E., Benson, C., Holmes, K. K., Brooks, J. T., Pau, A., Masur, H., Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, & HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (2009). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 58(RR-4), 1–CE4.
- Kernéis, S., Launay, O., Turbelin, C., Batteux, F., Hanslik, T., & Boëlle, P. Y. (2014). Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(8), 1130–1139. <https://doi.org/10.1093/cid/cit937>
- Kojic, E. M., Kang, M., Cespedes, M. S., Umbleja, T., Godfrey, C., Allen, R. T., Firnhaber, C., Grinsztejn, B., Palefsky, J. M., Webster-Cyriaque, J. Y., Saah, A., Aberg, J. A., & Cu-Uvin, S. (2014). Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(1), 127–135. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu238>
- MacNeil, J. R., Rubin, L. G., Patton, M., Ortega-Sanchez, I. R., & Martin, S. W. (2016). Recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines in HIV-infected persons: Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(43), 1189–1194. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6543a3>
- Martire, B., Azzari, C., Badolato, R., Canessa, C., Cirillo, E., Gallo, V., Graziani, S., Lorenzini, T., Milito, C., Panza, R., Moschese, V., & with Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET). (2018). Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*, 36(24), 3541–3554. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.061>
- Mbaeyi, S. A., Bozio, C. H., Duffy, J., Rubin, L. G., Hariri, S., Stephens, D. S., & MacNeil, J. R. (2020). Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 69(9), 1–41. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
- Miller, L., Arakaki, L., Ramautar, A., Bodach, S., Braunstein, S. L., Kennedy, J., Steiner-Sichel, L., Ngai, S., Shepard, C., & Weiss, D. (2014). Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Annals of Internal Medicine*, 160(1), 30–37. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00731>

- Ministerio de Salud Pública. (2015). Coinfecciones, profilaxis y vacunas. En *Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención del Ministerio de Salud Pública* (pp. 53–61). Montevideo, Uruguay: Ministerio de Salud Pública.
- Nault, L., Marchitto, L., Goyette, G., Tremblay-Sher, D., Fortin, C., Martel-Laferrrière, V., Trottier, B., Richard, J., Durand, M., Kaufmann, D., Finzi, A., & Tremblay, C. (2022). Covid-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine*, 40(26), 3633–3637. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.090>
- Panel on Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV. (2023). *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV*. Department of Health and Human Services. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>
- Pérez Sartori, G. (2013). Vacunas en el embarazo y puerperio. En *Programa Nacional de ITS-VIH/SIDA, Área de Salud Sexual y Reproductiva, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública* (Ed.), *Guía Clínica para la eliminación de la sífilis congénita y transmisión vertical del VIH*. Uruguay 2013 (pp. 38–39). Montevideo, Uruguay: Ministerio de Salud Pública.
- Pérez Sartori, G. (2016). Vacunas en pacientes con VIH. En Cabrera, S. (Ed.), *Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH*. Manual de Práctica Clínica (pp. 193–201). Montevideo, Uruguay: DeDosUy.
- Pérez Sartori, G. (2017). Individuos que viven con el VIH. En Savio, R., Celi, A., Pérez Sartori, G., & Vázquez, H. (Eds.), *Vacunaciones de los adultos*. Manual Práctico de la Asociación Panamericana de Infectología (pp. 231–241). Quito, Ecuador: DeDos.
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Personas con VIH. En *Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 85–89). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
- Simmons, R. D., Kirwan, P., Beebejaun, K., Riordan, A., Borrow, R., Ramsay, M. E., Delpech, V., Lattimore, S., & Ladhani, S. (2015). Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Medicine*, 13, 297. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0538-6>
- Sociedade Brasileira de Imunizações. (2015). *Calendário de Vacinação da mulher, Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2015/2016*. <http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2016/03/calend-sbim-mulher-20-59-anos-2015-16-151119-spread.pdf>
- Son, M., Shapiro, E. D., LaRussa, P., Neu, N., Michalik, D. E., Meglin, M., Jurgrau, A., Bitar, W., Vasquez, M., Flynn, P., & Gershon, A. A. (2010). Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *The Journal of infectious diseases*, 201(12), 1806–1810. <https://doi.org/10.1086/652798>
- United Kingdom Health Security Agency. (2016). *Meningococcal: The Green Book*. Chapter 22. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22>
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP (2023). Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En *Manual de inmunizaciones en línea*. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
- Vázquez, H. (2017). Virus del Papiloma Humano. En Savio, R., Celi, A., Pérez Sartori, G., & Vázquez, H. (Eds.), *Vacunaciones de los adultos*. Manual Práctico de la Asociación Panamericana de Infectología (pp. 200–216). Quito, Ecuador: DeDos.
- Wilck, M., Barnabas, S., Choekhaibulkit, K., Violari, A., Kosalaraksa, P., Yespenko, S., Chukhalova, I., Dagan, R., Richmond, P., Mikviman, E., Morgan, L., Feemster, K., Lupinacci, R., Chiarappa, J., Madhi, S. A., Bickham, K., Musey, L., & V114-030 Study Group. (2023). A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *AIDS (London, England)*, 37(8), 1227–1237. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003551>



- Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M., Paczuski, P., Godfrey, C., Chiao, E., Luque, A., Webster-Cyriaque, J. Y., Bastow, B., & Cranston, R. (febrero 22-25, 2016). ACTG A5298: A phase 3 trial of the quadrivalent HPV vaccine in older HIV+ adults. CROI Conference. Boston, Massachusetts. <https://www.croiconference.org/abstract/actg-a5298-phase-3-trial-quadrivalent-hpv-vaccine-older-hiv-adults/>
- World Health Organization. (2018). BCG vaccines: WHO position paper. (2018). Weekly epidemiological record, 93(8), 73–96. <http://www.who.int/wer>
- World Health Organization. (2022). Management of tuberculosis in children and adolescents. <https://www.who.int/publications/item/9789240046764>
- Xueying, Y., Zhang, J., Olatosi, B., Weissman, S., & Li, X. (2022). COVID-19 vaccine effectiveness among people living with and without HIV in South Carolina, USA: Protocol of a population-based cohort study. *BMJ Open*, 12(8), e067095. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067095>

### Vacunación de niños y adolescentes con Errores Innatos de la Inmunidad

- Castilla, J., García-Cenoz, M., Abad, R., Sánchez-Cambronero, L., Lorusso, N., Izquierdo, C., Cañellas Llabrés, S., Roig, J., Malvar, A., González Carril, F., Boone, A. L. D., Pérez Martín, J., Rodríguez Recio, M. J., Galmés, A., Caballero, A., García Rojas, A., Juanas, F., Nieto, M., Viloría Raymundo, L. J., Martínez Ochoa, E., & Barricarte, A. (2023). Effectiveness of a meningococcal group B vaccine (4CMenB) in children. *The New England Journal of Medicine*, 388(5), 427–438. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206433>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). General best practice guidelines for immunization: Altered immunocompetence. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.pdf>
- Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica, Comité Nacional de Infectología y Subcomisión de Epidemiología. (2010). Guías de manejo: Vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 108(5), 454–464. <https://doi.org/10.5546/aap.2010.454>
- Lim, S. M., Shin, J. H., Baek, J. Y., Lee, J. Y., Kang, J. M., & Ahn, J. G. (2022). Safety of live immunization in DiGeorge syndrome: A retrospective single-center study in Korea, 2005–2021. *Vaccines*, 10(12), 2165. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122165>
- Martire, B., Azzari, C., Badolato, R., Canessa, C., Cirillo, E., Gallo, V., Graziani, S., Lorenzini, T., Milito, C., Panza, R., Moschese, V., & Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET). (2018). Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*, 36(24), 3541–3554. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.061>
- Ministerio de Salud Pública. (2023). Vacunas anti-meningocócicas en Uruguay (documento de posicionamiento). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Postura%20sobre%20vacunas%20antimeningoc%C3%B3cicas%20en%20Uruguay%202310.pdf>
- Rivero Calle, I., Del Rosal Rabes, T., Garrote Llanos, E., Núñez Cuadros, E., Navarro Gómez, M. L., Ramos Amador, J. T., Calvo, C., Álvarez García, F., & Grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. (2023). Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases and the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Pediatrics for vaccination of immunosuppressed individuals. *Anales de Pediatría*, 99(6), 403–421. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.11.009>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., Bousvaros, A., Dhanireddy, S., Sung, L., Keyserling, H., Kang, I., & Infectious Diseases Society of America. (2014). 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(3), 309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
- Sobh, A., & Bonilla, F. A. (2016). Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(6), 1066–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.012>

- Suresh, S., Zafack, J., Pham-Huy, A., Derfalvi, B., Sadarangani, M., McConnell, A., Tapiéro, B., Halperin, S. A., De Serres, G., Pernica, J. M., & Top, K. A. (2022). Physician vaccination practices in mild to moderate inborn errors of immunity and retrospective review of vaccine completeness in IEI: Results from the Canadian Immunization Research Network. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 18(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00667-1>

### Vacunación de adolescentes y adultos usuarios de terapias inmunomoduladoras y biológicas dirigidas

- Alnaimat, F., Sweis, J. J. G., Jansz, J., Modi, Z., Prasad, S., AbuHelal, A., & Sweiss, N. (2023). Vaccination in the era of immunosuppression. *Vaccines*, 11(9), 1446. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091446>
- Bühler, S., Epéron, G., Ribi, C., Kyburz, D., Gompel, F. V., Visser, L. G., & Hatz, C. (2015). Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Medical Weekly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14159>
- Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 233–247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- Calvet, X., Carpio, D., Rodríguez-Lago, I., García-Vicuña, R., Barreiro-de-Acosta, M., Juanola, X., Aguas, M., Castillo, C., & Gratacós, J. (2021). Riesgo de infección asociado a los inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Estrategias de prevención. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(8), 587–598. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.007>
- Davis, J. S., Ferreira, D., Paige, E., Gedye, C., & Boyle, M. (2020). Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). <https://doi.org/10.1128/cmr.00035-19>
- Farroni, C., Picchianti-Diamanti, A., Aiello, A., Nicastrì, E., Laganà, B., Agrati, C., Castilletti, C., Meschi, S., Colavita, F., Cuzzi, G., Casetti, R., Grassi, G., Petrone, L., Vanini, V., Salmi, A., Repele, F., Altera, A. M. G., Maffongelli, G., Corpolongo, A., Salemi, S., & Goletti, D. (2022). Kinetics of the B- and T-cell immune responses after 6 months from SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 13, 846753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846753>
- Gajofatto, A., Turatti, M., Monaco, S., & Benedetti, M. D. (2015). Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 7, 157–167. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S69640>
- Garcia-Cirera, S., Calvet, J., Berenguer-Llergo, A., Pradenas, E., Marfil, S., Massanella, M., Mateu, L., Trinité, B., Llop, M., Arévalo, M., Galisteo, C., Orellana, C., Gómez, R., Gómez-Gerique, M. N., Carmona, I., Clotet, B., Blanco, J., & Gratacós, J. (2022). Glucocorticoids' treatment impairs the medium-term immunogenic response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in systemic lupus erythematosus patients. *Scientific Reports*, 12(1), 14772. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18996-x>
- Iancovici, L., Khateeb, D., Harel, O., Peri, R., Slobodin, G., Hazan, Y., Melamed, D., Kessel, A., & Bar-On, Y. (2022). Rheumatoid arthritis patients treated with Janus kinase inhibitors show reduced humoral immune responses following BNT162b2 vaccination. *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(8), 3439–3447. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab879>
- Laupèze, B., Giudice, G. D., Doherty, M., & Most, R. v. d. (2021). Vaccination as a preventative measure contributing to immune fitness. *NPJ Vaccines*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00354-z>
- Nakafero, G., Grainge, M. J., Card, T., Mallen, C. D., Nguyen Van-Tam, J. S., Williams, H. C., & Abhishek, A. (2023). Is vaccination against COVID-19 associated with autoimmune rheumatic disease flare? A self-controlled case series analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 62(4), 1445–1450. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac484>
- Nakafero, G., Grainge, M. J., Myles, P. R., Mallen, C. D., Zhang, W., Doherty, M., Nguyen-Van-Tam, J. S., & Abhishek, A. (2019). Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: A self-controlled case series

study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(8), 1122–1126. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215086>

- Park, J. K., Lee, E. B., Shin, K., Sung, Y. K., Kim, S. Y., Kwon, S. R., & Back, H. J. (2021). Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *Journal of Korean Medical Science*, 36(12). <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e95>
- Schrezenmeier, E., Rincón-Arévalo, H., Jens, A., Stefanski, A., Hammett, C., Osmanodja, B., & Budde, K. (2022). Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight*, 7(9). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157836>
- Tsutsumi, Y., Yamamoto, Y., S, I., Ohigashi, H., Shiratori, S., Naruse, H., & Teshima, T. (2015). Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World Journal of Hepatology*, 7(21), 2344. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i21.2344>
- Valim, V., Machado, K. L. L., Miyamoto, S. T., Pinto, A. D., Rocha, P. C. M., Serrano, É. V., & Martins-Filho, O. A. (2020). Planned yellow fever primary vaccination is safe and immunogenic in patients with autoimmune diseases: A prospective non-interventional study. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01382>

### **Vacunación de los convivientes familiares y personal de salud de las personas inmunosuprimidas**

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (2023). Altered immunocompetence: Vaccination of contacts of persons with altered immunocompetence. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel National Institutes of Health. (2021, actualizado en febrero 2024). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- De Luna, D., Feris, J., Rodríguez, H. D., Roque, Y., Thormann Peynado, M., & Vázquez, H. (Eds.). (2023). Vacunaciones de los adultos, manual práctico de la Asociación Panamericana de Infectología. Asociación Panamericana de Infectología.
- Majeed, A., et al. (2019). Revisiting role of vaccinations in donors, transplant recipients, immunocompromised hosts, travelers, and household contacts of stem cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 26(2), e38–e50. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.10.030>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

### **Vacunación en el ámbito laboral**

- Bravo, F., Ballalai, I., Moura, M., Levi, M., Kfourri, R., Pustiglione, M., & Bonciani, M. (2018). Medicina do trabalho – Guia de imunização SBIM/ANAMT. <https://sbim.org.br/images/files/guia-sbim-anamt-medicina-trabalho-2018-2019-180730b-web.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Healthcare personnel vaccination recommendations. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/a/vaccination-recommendations.pdf>
- Espinoza-Mora, M. R., Lazo-Páez, G., & Schauer, C. (2019). Inmunización en personal de salud. *Acta Médica Costarricense*, 61(1). ISSN 0001-6002

- Government of Canada. (2023). Immunization of workers: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-11-immunization-workers.html>
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. (1990). NTP 384: La inmunización activa: una herramienta de prevención. [https://www.insst.es/documents/94886/326827/ntp\\_384.pdf/b84f7677-8e04-494d-ab37-8e90ec7e58c7](https://www.insst.es/documents/94886/326827/ntp_384.pdf/b84f7677-8e04-494d-ab37-8e90ec7e58c7)
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. (1997). Vacunación en el ámbito laboral. <https://www.insst.es/documents/94886/375272/Vacunación%20en%20el%20ámbito%20laboral.pdf>
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Ministerio de Empleo y Seguridad Social de España. (2014). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/guia-tecnica-para-la-evaluacion-y-prevencion-de-los-riesgos-relacionados-con-la-exposicion-a-agentes-biologicos>
- Moreno, G., & Villena, R. (2020). Vacunas en salud laboral... una oportunidad para prevenir e invertir en salud. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(3-4), 287-303. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vacunas-salud-laboral-una-oportunidad-S0716864020300456>
- IMPO – Centro de Información Oficial. Obligación de la implementación de los servicios de prevención y salud en el trabajo en las instituciones de asistencia médica colectiva, mutualistas y cooperativas médicas. (2014). Decreto N°197/014. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/197-2014>
- IMPO – Centro de Información Oficial. Reglamentación del art. 44 de la ley 19.315 (ley orgánica policial). (2020). Decreto N°240/020. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/240-2020>
- IMPO – Centro de Información Oficial. Reglamentación del convenio internacional de trabajo 161 relativo a los servicios de prevención y salud en el trabajo ratificado por la ley 15.965. (2014). Decreto N°127/014. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/127-2014>
- IMPO – Centro de Información Oficial. Reglamento de seguridad e higiene ocupacional. Seguridad Laboral. (1988). Decreto N°406/988. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/406-1988>
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública. (2020). Guía Nacional de vacunación para trabajadores de la salud, Uruguay. <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2020/12/Vacunacion-para-Trabajadores-de-la-Salud-MSP-diciembre-2020.pdf>
- IMPO – Centro de información oficial. Vacunación contra la hepatitis B. (2005). Decreto N°317/005. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/317-2005>
- World Health Organization. (2017). Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Weekly epidemiological record*, 92(6), 53–76. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9206>
- World Health Organization. (2022). Implementation guide for vaccination of health workers. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052154>

### **Vacunación de personas privadas de libertad**

- Bayas, J. M. (2002). Editorial: Vacunas para la población penitenciaria. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 2(4), 39–42. <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/225/499>
- Levcovitz, E., Fernández Galeano, M., Rodríguez Buiño, R., & Benia, W. (Coord.). (2016). Protocolo de atención de adultos en el ingreso al sistema penitenciario. [https://www.inisa.gub.uy/images/SALUD/5-ORDEN\\_p02\\_Ingreso\\_Adultos\\_compressed.pdf](https://www.inisa.gub.uy/images/SALUD/5-ORDEN_p02_Ingreso_Adultos_compressed.pdf)

- Levcovitz, E., Fernández Galeano, M., Rodríguez Buiño, R., Benia, W., & Vivas Temesio, P. (Coord.). (2016). Estrategia de atención integral, promoción y prevención en los centros de privación de libertad: Estrategia de atención integral en el sistema de atención a la salud de adultos y adolescentes en centros de privación de libertad. Parte I. [https://www.inisa.gub.uy/images/SALUD/1-ORDEN\\_Estrategia\\_de\\_Atencion\\_Integral\\_Promocin\\_y\\_Prevenclin\\_compressed.pdf](https://www.inisa.gub.uy/images/SALUD/1-ORDEN_Estrategia_de_Atencion_Integral_Promocin_y_Prevenclin_compressed.pdf)
- Ministerio de Salud Argentina. (2020). Programa de salud en contextos de encierro: Estrategias de intervenciones sanitarias en los servicios penitenciarios de la República Argentina. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/Boletin-contexto-de-encierro.pdf>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Personas privadas de libertad (PPL). En Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública (p. 24). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Priore, J. L. (2023). Salud en cárceles del Uruguay. *Revista Uruguaya de Enfermería*, 18(1), e2023v18n1a1. <https://doi.org/10.33517/rue-2023v18n1a1>
- Ruiz-Rodríguez, F. (2014). Consenso para la vacunación en prisiones españolas. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 16, 37–41. [http://sanipe.es/datos/RESP\\_CONGRESO\\_COMPLETA.pdf](http://sanipe.es/datos/RESP_CONGRESO_COMPLETA.pdf)
- Sequera, V. G., & Bayas, J. M. (2012). Vacunación en población encarcelada: Una revisión. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 14, 99–105. [https://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v14n3/05\\_revision1.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v14n3/05_revision1.pdf)
- Sequera, V. G., Valencia, S., García-Basteiro, A. L., Marco, A., & Bayas, J. M. (2015). Vaccinations in prisons: A shot in the arm for community health. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(11), 2615–2626. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1051269>
- Spaulding, A. C., & Zawitz, C. (2022). Vaccination in prisons and jails: Corrections needed in future plans. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 75(1), e846–e848. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1031>

### Vacunación de víctimas de violencia sexual

- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Sexually transmitted infections treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/sexual-assault-adults.htm>
- Instituto del Niño y Adolescente del Uruguay. (2022). Informe del Sistema Integral de Protección a la infancia y a la adolescencia contra la violencia. <https://www.inau.gub.uy/sipiav>
- Lamba, H., & Murphy, S. M. (2000). Sexual assault and sexually transmitted infections: An updated review. *International Journal of STD & AIDS*, 11(8), 487–491. <https://doi.org/10.1258/0956462001916263>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). Protocolo para el abordaje de situaciones de violencia sexual hacia niñas, niños y adolescentes en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Protocolo%20abordaje%20situaciones%20VS%20a%20NNA.pdf>
- Observatorio sobre Violencia Basada en Género hacia las Mujeres, Consejo Nacional Consultivo por una Vida Libre de Violencia de Género. (2020). Segunda Encuesta Nacional de Prevalencia sobre Violencia Basada en Género y Generaciones. <https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/comunicacion/publicaciones/encuesta-nacional-prevalencia-sobre-violencia-basada-genero-generaciones>
- Organización de las Naciones Unidas. (s.f.). Violencia sexual. <https://violenceagainstchildren.un.org/es/content/violencia-sexual>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Estimaciones mundiales y regionales de la violencia contra la mujer: Prevalencia y efectos de la violencia conyugal y de la violencia sexual no conyugal en la salud. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240026681>

- Organización Panamericana de la Salud. (2020). Cómo responder a niños, niñas y adolescentes que han sufrido abuso sexual: Directrices clínicas de la OMS. <https://doi.org/10.37774/9789275321829>
- Reynolds, M. W., Peipert, J. F., & Collins, B. (2000). Epidemiologic issues of sexually transmitted diseases in sexual assault victims. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 55(1), 51–57. <https://doi.org/10.1097/00006254-200001000-00023>
- UNFPA, UNICEF, & UN Women. (2018). Accelerate actions to end child marriage and early unions in Latin America and the Caribbean. <https://www.unicef.org/lac/media/2426/file>
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2022). Certificado esquema de vacunación de Uruguay. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
- World Health Organization. (2012). Understanding and addressing violence against women. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77434/WHO\\_RHR\\_12.37\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77434/WHO_RHR_12.37_eng.pdf)
- World Health Organization. (2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 97(50), 645–672. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>

### Vacunación de hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero

- Área Programática ITS-VIH/SIDA, Ministerio de Salud Pública. (2022). Guía nacional de hepatitis virales B y C. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-para-abordaje-hepatitis-b-c-distintos-niveles-atencion>
- Área Programática ITS-VIH/SIDA, Departamento de Vigilancia en Salud, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2023). Situación epidemiológica VIH/SIDA Uruguay. [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/situacion-epidemiologica-vih-sida-uruguay-julio-2022#:~:text=Seg%C3%BAAn%20las%20C3%BAltimas%20proyecciones%20realizadas,serol%C3%B3gico%20\(95%2C1%25\)](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/situacion-epidemiologica-vih-sida-uruguay-julio-2022#:~:text=Seg%C3%BAAn%20las%20C3%BAltimas%20proyecciones%20realizadas,serol%C3%B3gico%20(95%2C1%25))
- Brown, B., Marg, L., Leon, S., Chen, C., Siu, J. N. Y., Calvo, G., et al. (2018). The relationship between anogenital HPV types and incident HIV infection among men who have sex with men and transgender women in Lima, Peru: Findings from a prospective cohort study. *PLoS ONE*, 13(10), e0204996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204996>
- Burrell, S., Vodstrcil, L. A., Fairley, C. K., Kilner, A., Bradshaw, C. S., Chen, M. Y., & Chow, E. P. F. (2020). Hepatitis A vaccine uptake among men who have sex with men from a time-limited vaccination programme in Melbourne in 2018. *Sexually Transmitted Infections*, 96(2), 110–114. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054132>
- Kane, M. (1995). Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*, 13(Suppl 1), S47–S49. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(95\)80050-n](https://doi.org/10.1016/0264-410x(95)80050-n)
- Li, Y., Lin, Y. F., Wu, X., Zhou, X., Tian, T., Guo, Z., Fu, L., Yang, L., Lu, Z., Fan, S., Lu, Y., Ke, W., & Zou, H. (2023). Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination strategies among men who have sex with men in China: A modeling study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1197191. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197191>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). Datos y cifras: Hepatitis B. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). Datos y cifras: Hepatitis A. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a#:~:text=La%20hepatitis%20A%20es%20una,adquieren%20inmunidad%20de%20por%20vida>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>

- Pierbon, M., Cocchio, S., Russo, C., Bonamin, M. A., & Baldo, V. (2019). Sexually-transmitted infections: What is the true prevalence? A cross-sectional online survey of men who have sex with men in the Veneto Region of Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 60(3), E197–E202. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1181>
- Plunkett, J., Mandal, S., Balogun, K., Beebeejaun, K., Ngui, S. L., Ramsay, M., & Edelstein, M. (2019). Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) in England, 2016–2018: The contribution of past and current vaccination policy and practice. *Vaccine: X*, 1, 100014. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100014>
- Romero, C., Perdomo, V., Chamorro, F., Assandri, E., Pérez, M. C., & Montano, A. (2012). Prevención de hepatitis A mediante vacunación en Uruguay (2005 – 2010). *Revista Médica del Uruguay*, 28(2), 115–122. ISSN 1688-0390
- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2022). Políticas en salud. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
- Wei, C., Guadamuz, T. E., Stall, R., & Wong, F. Y. (2009). STD prevalence, risky sexual behaviors, and sex with women in a national sample of Chinese men who have sex with men. *American Journal of Public Health*, 99(11), 1978–1981. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.150037>
- Winer, R. L., Lin, J., Querec, T. D., Unger, E. R., Stern, J. E., Rudd, J. M., Golden, M. R., Swanson, F., Markowitz, L. E., & Meites, E. (2022). Effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination against penile HPV infection in men who have sex with men and transgender women. *The Journal of Infectious Diseases*, 225(3), 422–430. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab390>
- Woestenbergh, P. J., van Benthem, B. H. B., Bogaards, J. A., King, A. J., van der Klis, F. R. M., Pasmans, H., Leussink, S., van der Sande, M. A. B., Hoebe, C. J. P. A., & Medical Microbiological Laboratories, the Public Health Services. (2020). HPV infections among young MSM visiting sexual health centers in the Netherlands: Opportunities for targeted HPV vaccination. *Vaccine*, 38(17), 3321–3329. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.002>
- World Health Organization (WHO). (2017). Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Weekly Epidemiological Record*, 92(28), 393–404. <https://www.who.int/publications/i/item/WER9228>
- World Health Organization (WHO). (2017). Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men – European Region and the Americas. <https://www.who.int/news/item/07-06-2017-hepatitis-a-outbreaks-mostly-affecting-men-who-have-sex-with-men-european-region-and-the-americas#:~:text=Between%20June%202016%20and%20mid,the%20United%20States%20of%20America>
- World Health Organization (WHO). (2022). Men who have sex with men. *Global HIV, Hepatitis and STIs Programmes*. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/populations/men-who-have-sex-with-men>
- World Health Organization (WHO). (2022). Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052390>
- World Health Organization (WHO). (2022). WHO position paper on hepatitis A vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 40(97), 493–512. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9740-493-512>
- World Health Organization (WHO). (2023). Fact Sheets STIs: Sexually transmitted infections (STIs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

## Vacunación en viajeros

- Abdala-Torres, T., Campi-Azevedo, A. C., da Silva-Pereira, R. A., dos Santos, L. I., Henriques, P. M., Costa-Rocha, I. A., ... & do Antonelli, L. R. d. V. (2024). Immune response induced by standard and fractional doses of 17dd yellow fever vaccine. *NPJ Vaccines*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00836-w>

- Angelo, K. M., Kozarsky, P. E., Ryan, E. T., Chen, L. H., & Sotir, M. J. (2017). What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature. *Journal of Travel Medicine*, 24(5). <https://doi.org/10.1093/jtm/tax046>
- Barrett, A. D. T. (2020). Yellow fever vaccine: The conundrum of 2 doses, one dose, or one-fifth dose to induce and maintain protective immunity. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(12), 1922–1924. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz379>
- Beran, J., & Goad, J. A. (2019). Routine travel vaccines. In *Travel Medicine* (pp. 89–100). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-54696-6.00011-2>
- Connor, B. A. (2005). Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *The American Journal of Medicine*, 118(Suppl 10A), 58S–62S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.018>
- ECarnot, F., Maggi, S., Michel, J. P., Veronese, N., & Rossanese, A. (2021). Vaccines and senior travellers. *Frontiers in Aging*, 2, 677907. <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.677907>
- Freedman, D. O., & Chen, L. H. (2019). Vaccines for international travel. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(11), 2314–2339. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.025>
- Gautret, P., & Parola, P. (2012). Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine*, 30(2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.007>
- Kanungo, S., Azman, A. S., Ramamurthy, T., Deen, J. L., & Dutta, S. (2022). Cholera. *The Lancet*, 399(10333), 1429–1440. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00330-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00330-0)
- Kakoullis, L., Steffen, R., Osterhaus, A., Goeijenbier, M., Rao, S. R., Koiso, S., Hyle, E. P., Ryan, E. T., LaRocque, R. C., & Chen, L. H. (2023). Influenza: Seasonality and travel-related considerations. *Journal of Travel Medicine*, 30(5), taad102. <https://doi.org/10.1093/jtm/taad102>
- Travel Health Pro (2023). Polio vaccination recommendations update. <https://travelhealthpro.org.uk/news/711/polio-vaccination-recommendations-update>
- Torresi, J., & Kollaritsch, H. (2019). Recommended/required travel vaccines. In *Travel Medicine* (pp. 101–124). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-54696-6.00012-4>
- Ministerio de Salud Pública (2022). Unidad de Inmunizaciones. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
- Wallace, G. S., Seward, J. F., Pallansch, M. A., & Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Interim CDC guidance for polio vaccination for travel to and from countries affected by wild poliovirus. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(27), 591–594.
- World Health Organization (WHO). (2017). Yellow fever vaccine: WHO position on the use of fractional doses – June 2017. *Weekly Epidemiological Record*, 92(25), 345–356.
- Wilder-Smith, A. (2007). Meningococcal vaccine in travelers. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 20(5), 454–460. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282a64700>
- Wiedermann, U., & Visser, L. G. (2019). Routine adult vaccines. In *Travel Medicine* (pp. 75–87). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-54696-6.00010-0>

### Vacunación de población migrante

- Barnett, E. D., & Greenaway, C. (2020). Viajero migrante. En P. Kozarsky, B. Connor, H. Nothdurft, K. Leder, & M. Mendelson (Eds.), *Medicina del viajero* (4ª ed., pp. 331–334). Elsevier. ISBN 9788491136767



- Charania, N. A., Gaze, N., Kung, J. Y., & Brooks, S. (2020). Interventions to reduce the burden of vaccine-preventable diseases among migrants and refugees worldwide: A scoping review of published literature, 2006–2018. *Vaccine*, 38(46), 7217–7225. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.054>
- Daniels, D., Imdad, A., Buscemi-Kimmins, T., Vitale, D., Rani, U., Darabaner, E., Shaw, A., & Shaw, J. (2022). Vaccine hesitancy in the refugee, immigrant, and migrant population in the United States: A systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18(6), 2131168. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2131168>
- Instituto Nacional de Estadística. (2023). Datos preliminares Censo 2023. <https://censo2023.uy/>
- IMPO. Centro de Información Oficial. (2018). Decreto Nro. 136/018: Obligación de toda persona que solicite la residencia en territorio nacional, de acreditar tener vigentes las vacunas que integran el certificado esquema de vacunación de Uruguay. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/136-2018>
- IMPO. Centro de Información Oficial. (2020). Decreto 292/020: Modificación del decreto 136/2018 relativo a las vacunas con las que deben contar los extranjeros que soliciten residencia en nuestro país. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/292-2020/2>
- International Organization for Migration (IOM). (2022). World Migration Report. <https://worldmigrationreport.iom.int/wmr-2022-interactive>
- International Organization for Migration (IOM). (2024). Portal de datos sobre migración: Una perspectiva global. [www.migrationdataportal.org](http://www.migrationdataportal.org)
- Ministerio de Salud Pública. (n.d.). Extranjeros con esquemas de vacunación distintos al CEV nacional vigente: Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales (p. 17).
- Mipatrini, D., Stefanelli, P., Severoni, S., & Rezza, G. (2017). Vaccinations in migrants and refugees: A challenge for European health systems. A systematic review of current scientific evidence. *Pathogens and Global Health*, 111(2), 59–68. <https://doi.org/10.1080/20477724.2017.1281374>
- Nakken, C. S., Skovdal, M., Nellums, L. B., Friedland, J. S., Hargreaves, S., & Norredam, M. (2018). Vaccination status and needs of asylum-seeking children in Denmark: A retrospective data analysis. *Public Health*, 158, 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.02.018>
- Organización de las Naciones Unidas. (2023). Desafíos globales: Migración internacional. <https://www.un.org/es/global-issues/migration#:~:text=Seg%C3%BAn%20las%20C3%BAltimas%20estimaciones%20elaboradas,48%25%20de%20los%20migrantes%20internacionales>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). Salud de los refugiados y migrantes. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/refugee-and-migrant-health>
- Organización Mundial de la Salud. (2024). Statement following the thirty-eighth meeting of the IHR Emergency Committee for Polio. <https://www.who.int/news/item/08-04-2024-statement-following-the-thirty-eighth-meeting-of-the-ihr-emergency-committee-for-polio>
- Pan American Health Organization. (2023). La vacunación en las Américas en cifras: El riesgo de brotes de enfermedades prevenibles por vacunación en las Américas alcanza su nivel más alto en 30 años: Director de la OPS. <https://www.paho.org/es/noticias/20-4-2023-riesgo-brotes-enfermedades-prevenibles-por-vacunacion-americas-alcanza-su-nivel>
- Rechel, B., Mladovsky, P., Ingleby, D., Mackenbach, J. P., & McKee, M. (2013). Migration and health in an increasingly diverse Europe. *The Lancet*, 381(9873), 1235–1245. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62086-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62086-8)
- Rojas-Venegas, M., Cano-Ibáñez, N., & Khan, K. S. (2022). Vaccination coverage among migrants: A systematic review and meta-analysis. *Semergen*, 48(2), 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2021.10.008>
- Scarso, S., Marchetti, G., Russo, M. L., D'Angelo, F., Tosti, M. E., Bellini, A., De Marchi, C., Ferrari, C., Gatta, A., Caminada, S., Papaevgeniou, N., Dalma, N., Karnaki, P., Marceca, M., & Declich, S. (2023). Access to vaccination for newly arrived migrants: Developing a general conceptual framework for understanding how to improve vaccination coverage in European countries. *International Journal of Public Health*, 68, 1605580. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605580>

- Unidad de Inmunizaciones, División Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. (2022). Políticas en salud. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>

### Vacunación de personas con trastorno de la coagulación

- Arrieta, F., & Celi, P. (2017). Vacunación en situaciones especiales. En E. Savio, A. Celi, G. Pérez Sartori, & H. Vázquez (Eds.), *Vacunaciones de los adultos: Manual práctico* (pp. 30–32). Quito, Ecuador: DeDos.
- Arrieta, F., & Celi, P. (2023). Vacunación en situaciones especiales. En D. De Luna, J. Feris, H. D. Rodríguez, Y. Roque, M. Thormann Peynado, & H. Vázquez (Eds.), *Vacunaciones de los adultos: Manual práctico* (pp. 36–37). Santo Domingo, República Dominicana: Asociación Panamericana de Infectología.
- Caldeira, D., Rodrigues, B. S., Alves, M., Pinto, F. J., & Ferreira, J. J. (2022). Low risk of haematomas with intramuscular vaccines in anticoagulated patients: A systematic review with meta-analysis. *Thrombosis Journal*, 20(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00561-w>
- García-Zamora, S., Sosa Liprandi, M., & Francisco Nacinovich. (2020). Inmunizaciones en adultos con cardiopatías: Resumen del consenso de la sociedad argentina de cardiología. *Medicina (Buenos Aires)*, 80, 541–553.
- Ministerio de Salud Pública. (2022). Unidad de Inmunizaciones. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
- Pfrepper, C., Holstein, K., Königs, C., Heller, C., Krause, M., Olivieri, M., Bidlingmaier, C., Sigl-Kraetzig, M., Wendisch, J., Halimeh, S., Horneff, S., Richter, H., Wieland, I., Klamroth, R., Oldenburg, J., Tiede, A., & Hemophilia Board of the German, Austrian, Swiss Society on Thrombosis Hemostasis Research (GTH). (2021). Consensus recommendations for intramuscular COVID-19 vaccination in patients with hemophilia. *Hamostaseologie*, 41(3), 190–196. <https://doi.org/10.1055/a-1401-2691>
- Picón, T., D'Albora, C., Speranza, N., Varela, A., & Zunino, C. (2018). Anexo 4 — Pacientes con alteraciones de la coagulación. En *Guía nacional de vacunación en situaciones especiales del Ministerio de Salud Pública* (pp. 144). <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Vacunacion%20en%20situaciones%20especiales.pdf>
- Santagostino, E., Riva, A., Cesaro, S., Esposito, S., Matino, D., Mazzucchelli, R. I., Molinari, A. C., Mura, R., Notarangelo, L. D., Tagliaferri, A., Di Minno, G., Clerici, M., & the HEVA Study Group. (2019). Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia—Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 25(4), 656–667. <https://doi.org/10.1111/hae.13756>
- Tiede, A., Leise, H., Horneff, S., Oldenburg, J., Halimeh, S., Heller, C., Königs, C., Holstein, K., & Pfrepper, C. (2022). Safety of intramuscular COVID-19 vaccination in patients with haemophilia. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 28(5), 687–693. <https://doi.org/10.1111/hae.14586>

### Vacunación en situaciones de alergia

- Baden, L. R., Sahly, H. M. E., Essink, B., Kotloff, K. L., Frey, S. E., Novak, R., ... & Zaks, T. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
- Bruusgaard-Mouritsen, M. A., Johansen, J. D., & Garvey, L. H. (2021). Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clinical & Experimental Allergy*, 51(3), 463–470. <https://doi.org/10.1111/cea.13822>

- Chua, G. T., Philip, H. Li, P. H., Ho, M. H. K., Lai, E., Ngai, V., Yau, F. Y. S., Kwan, M. Y. W., & Leung, T. F. (2018). Hong Kong Institute of Allergy and Hong Kong Society for Paediatric Immunology Allergy & Infectious Diseases joint consensus statement 2018 on vaccination in egg-allergic patients. *Hong Kong Medical Journal*, 24(5), 527–531.
- Comité Nacional de Infectología & Comité Nacional de Alergia. (2018). Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 116(2), S34–S47.
- Corzo Higuera, J. L., Muñoz Román, C., & Requena Quesada, G. (2013). Reacciones adversas a vacunas anti infecciosas. *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 1, 229–234.
- Echeverría, Z. L., Ortigosa del Castillo, L., Alonso Lebrero, E., Álvarez García, F., Cortés Álvarez, N., & García Sánchez, N. (2015). Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. *Anales de Pediatría (Barc)*, 83(1), 63.
- Ministerio de Salud Pública de Uruguay (2010). Epidemiología Vacunas. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
- World Health Organization (2014). Global manual on surveillance of adverse events following immunization.
- Informe del Centro de Información de Medicamentos, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Udelar. (2018). ¿Cuál es la eficacia del uso de antialérgicos previo a la administración de vacunas en pacientes alérgicos? Reacciones de hipersensibilidad después de la vacunación. En *Red book Reporte del Comité de Enfermedades Infecciosas (31ª ed., pp. 52–55)*. American Academy of Pediatrics. Editorial Médica Panamericana México.
- Nilsson, L., Brockow, K., Alm, J., Cardona, V., Caubet, J. C., Gomes, E., Jenmalm, M. C., Lau, S., Netterlid, E., Schwarze, J., Sheikh, A., Storsaeter, J., Skevaki, C., Terreehorst, I., & Zanoni, G. (2017). Vaccination and allergy: EAACI position paper practical aspects. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28, 628–640.
- Picón, T., Speranza, N., Varela, A., & D'Albora, C. (2020). Vacunación en situaciones de alergia (2ª ed.). Ministerio de Salud Pública. [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/alergia%20en%20formato%202020%20\\_1.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/alergia%20en%20formato%202020%20_1.pdf)
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- Ruggeberg, J. U., Gold, M. S., Bayas, J. M., Blume, M. D., Bonhoeffer, J., Friedlander, S., de Souza Brito, G., Heining, U., Moukhuede, B., Khamesipour, A., Erlewyn-Lajeunesse, M., Martin, S., Makel, M., Nell, P., Pool, V., & Simpson, N. (2007). Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 25, 5675–5684.
- Vanlander, A., & Hoppenbrouwers, K. (2014). Anaphylaxis after vaccination of children: Review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine*, 32, 3147–3154.
- Wenande, E., & Garvey, L. H. (2016). Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: A review. *Clinical & Experimental Allergy*, 46(7), 907–922. <https://doi.org/10.1111/cea.12760>
- Wenande, E., Krøigaard, M., Mosbech, H., & Garvey, L. H. (2015). Polyethylene glycols (PEG) and related structures. *A & A Case Reports*, 4(5), 61–64. <https://doi.org/10.1213/xxa.0000000000000126>
- Wood, R. A., Berger, M., Dreskin, S. C., Setse, R., & Renata, J. M. (2008). Vaccines: An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics*, 122, 771–777.
- Ministry of Health Government of Alberta. (2018). Adverse events following immunization (AEFI) policy for Alberta immunization providers. <https://open.alberta.ca/publications/ae-fi-policy-for-alberta-immunization-providers>



