

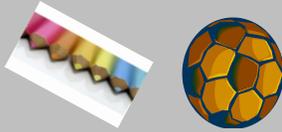
Enfermedades y vacunas Ingreso escolar y Adolescentes: DPT, dTpa, HPV

Dra. Patricia Lamy

1. Objetivos generales
 - Conocer las vacunas correspondientes al ingreso escolar y adolescentes, sus características, componentes, indicaciones y técnicas de aplicación.
2. Objetivos específicos
 - Describir las características de las enfermedades.
 - Describir las características de las vacunas DPT, dTpa y VPH.
 - Indicar sus componentes.
 - Señalar las edades, dosis adecuadas y vía de administración.
 - Señalar las reacciones desfavorables, las contraindicaciones y precauciones de las vacunas.
 - Analizar la eficacia de las vacunas

Argentina

Vacunas recomendadas desde los 6 años hasta los 18 años de edad–2018

	Dosis a aplicar	Vacunas
Ingreso escolar 	2° Refuerzo (5° dosis)	DPT
	2° Refuerzo (5° dosis)	Sabin
	2° dosis	Triple viral
11 años	Refuerzo	dTpa
	Iniciar vacunación	VPH (0-6)

	<p>Meningococo Tetravalente</p>	<p>Única dosis</p>
<p>Cada 10 años</p>	<p>R. Fiebre amarilla en zonas de Riesgo</p>	<p>FA</p>
<p>Puerperio o postaborto inmediato</p> 	<p>Si no se la aplicó en el embarazo</p> <p>Única dosis si no se la aplicó antes</p> <p>Si no se la aplicó en el embarazo</p>	<p>dT</p> <p>dTpa</p> <p>doble viral</p> <p>antigripal</p>
<p>Embarazada</p>	<p>DOSIS: después semana 20°</p> <p>Anual</p>	<p>dTpa</p> <p>Antigripal</p>

Consulta de Calendarios de Vacunación de otras Regiones:

[Immunization schedules by disease covered by antigens within age range:](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules)
http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

COBERTURAS DE VACUNACIÓN REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary

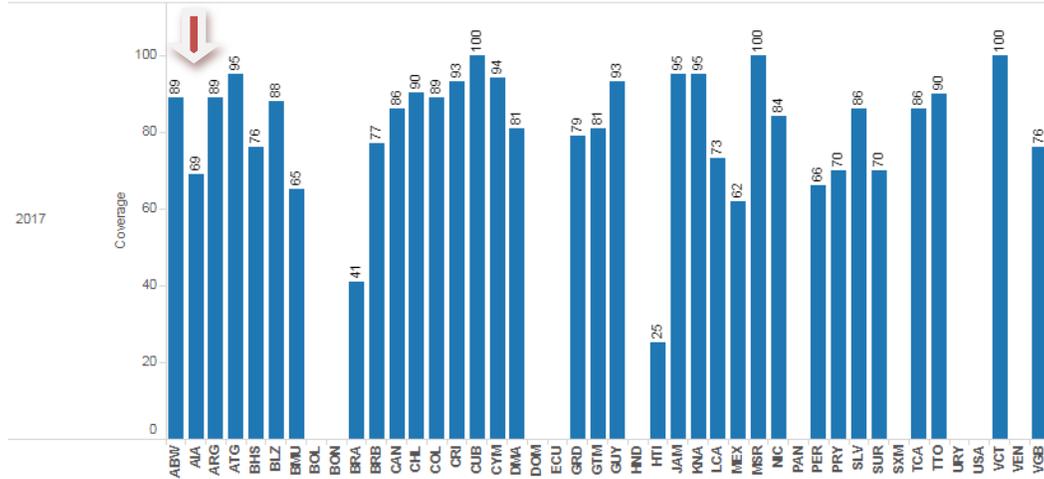
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=7342&Itemid=40927&lang=es

http://ais.paho.org/imm/IM_JRF_COVERAGE.asp



Cobertura de Vacuna Triple Viral a los 5-6 años- 2017

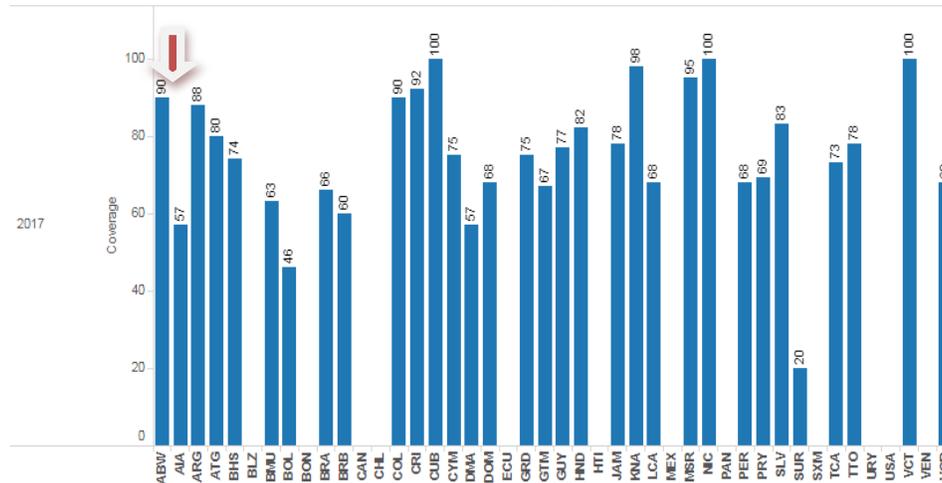
Coverage by vaccine: MMR2, 2017



http://ais.paho.org/imm/IM_JRF_COVERAGE.asp

Cobertura de Vacuna Triple Bacteriana a los 5-6 años-2017

Coverage by vaccine: DTP5, 2017

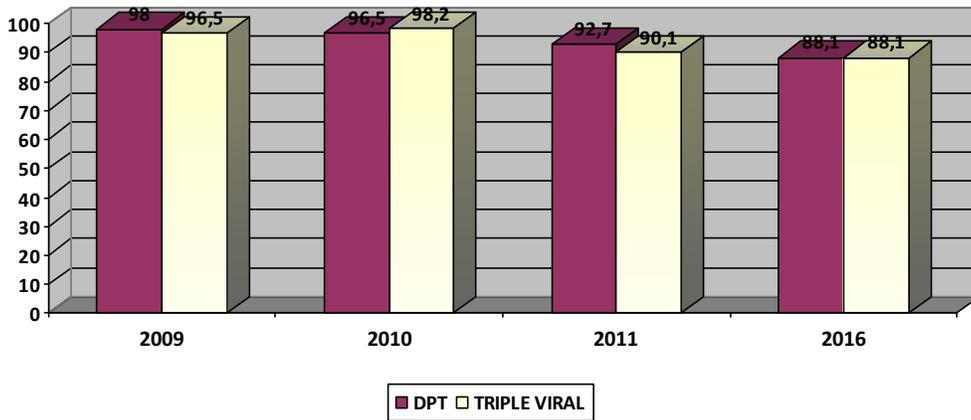


http://ais.paho.org/imm/IM_JRF_COVERAGE.asp



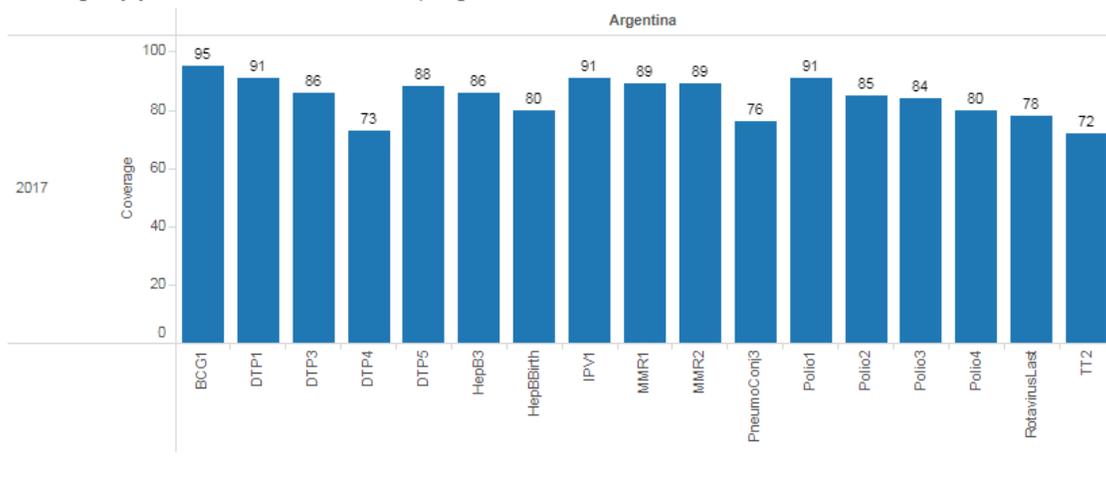
COBERTURAS DE LAS VACUNAS DEL INGRESO ESCOLAR

ARGENTINA 2009 - 2016



Cobertura de Vacunación Argentina-2017

Coverage by year with selected vaccines, Argentina





http://ais.paho.org/imm/IM_JRF_COVERAGE.asp

DPT (DIFTERIA, PERTUSSIS, TÉTANOS)

Td (TOXOIDE TETÁNICO/DIFTÉRICO)

Tétanos

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA Y EN LATINOAMERICA

El tétanos es una enfermedad aguda, grave, a menudo mortal, de distribución universal, prevenible por la inmunización adecuada, causada por una exotoxina producida por la bacteria *Clostridium tetani*.

Se caracteriza por rigidez generalizada y espasmos convulsivos de los músculos esqueléticos. La rigidez de los músculos por lo general implica la mandíbula (trismo) y en el cuello y luego se generaliza.

A pesar de que el tétanos es una enfermedad prevenible y que puede ser controlada por vacunación, ya que este se presenta casi exclusivamente en personas no vacunadas o con esquema de inmunización inadecuado, al año se reportan en el mundo fallecimientos por esta causa y la gran mayoría de estos ocurren en países en vías de desarrollo.

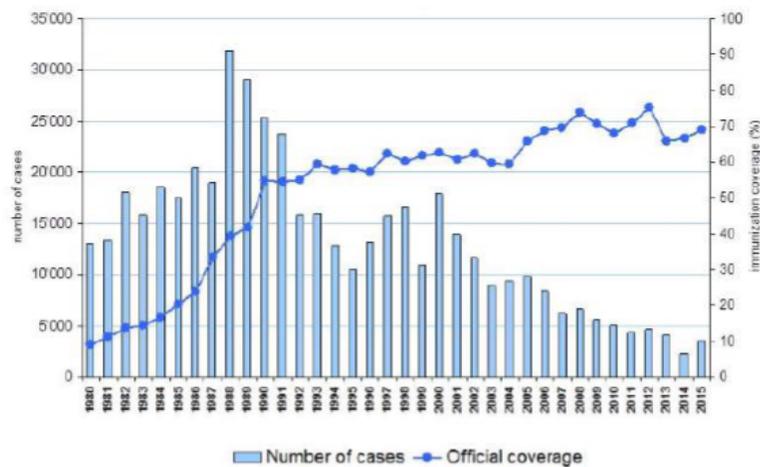
En el año 2015 se reportaron a OMS 10.337 casos de tétanos y 72600 casos de muertes en menores de 5 años con una cobertura de DPT3 de 86%.

El tétanos neonatal ocurre en hijos de madres no vacunadas o inmunizadas de manera inadecuada, que nacen en malas condiciones de higiene. No hay inmunidad natural contra el tétanos. Varios factores han contribuido para la disminución del Tétanos neonatal. Entre otros, se incluye la urbanización de la población rural que le facilita el acceso a los servicios de salud, incrementando el número de partos limpios y de embarazadas vacunadas.

En el año 2015 se reportaron a OMS 3569 casos de tétanos neonatal con una cobertura para la segunda dosis de toxoide tetánico en embarazadas del 69%.

Número de casos de tétanos neonatal y cobertura TT2 en embarazadas

1980-2015



Source: WHO/IVB database, 2016
194 WHO Member States
Data as of 13 November 2016



En 1989 la Asamblea Mundial de la Salud se propuso la eliminación del Tétanos Neonatal para el año 1995, en todos los países del mundo, para ello se estableció como meta alcanzar en cada municipio una incidencia anual del tétanos neonatal inferior a 1 por 1000 nacidos vivos.

En América, la meta está cerca de ser alcanzada, pero todavía existe aproximadamente un 1% de los municipios que aun no han cumplido la misma.

En el año 2015, el número total de casos de tétanos 10 y en 2016 de 8 y no ha habido casos de tétanos neonatal en Argentina desde el 2002 hasta la fecha. En las Américas los casos de tétanos neonatal (exceptuando Haití) no superan el número de 50.

En Argentina en los años 2010- 2014 no se reportaron casos de tétanos neonatal, si de otras edades.

Casos de Tétanos en Argentina, Año 2016



El 21 de septiembre de 2017, se declaró la eliminación de la enfermedad en Haití, lo que permitió alcanzar la meta regional. A diferencia de otras enfermedades prevenibles mediante vacunación, el tétanos materno

y neonatal se considera eliminado cuando la tasa anual es de menos de 1 caso por 1.000 nacidos vivos a nivel distrital. El tétanos no puede erradicarse plenamente porque la bacteria que causa la enfermedad, el *Clostridium tetani*, se encuentra en todo el ambiente en el suelo o en las heces de muchos animales.

CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO

- Tétanos:

Clostridium tetani

Bacteria anaeróbica, gram-positivas,

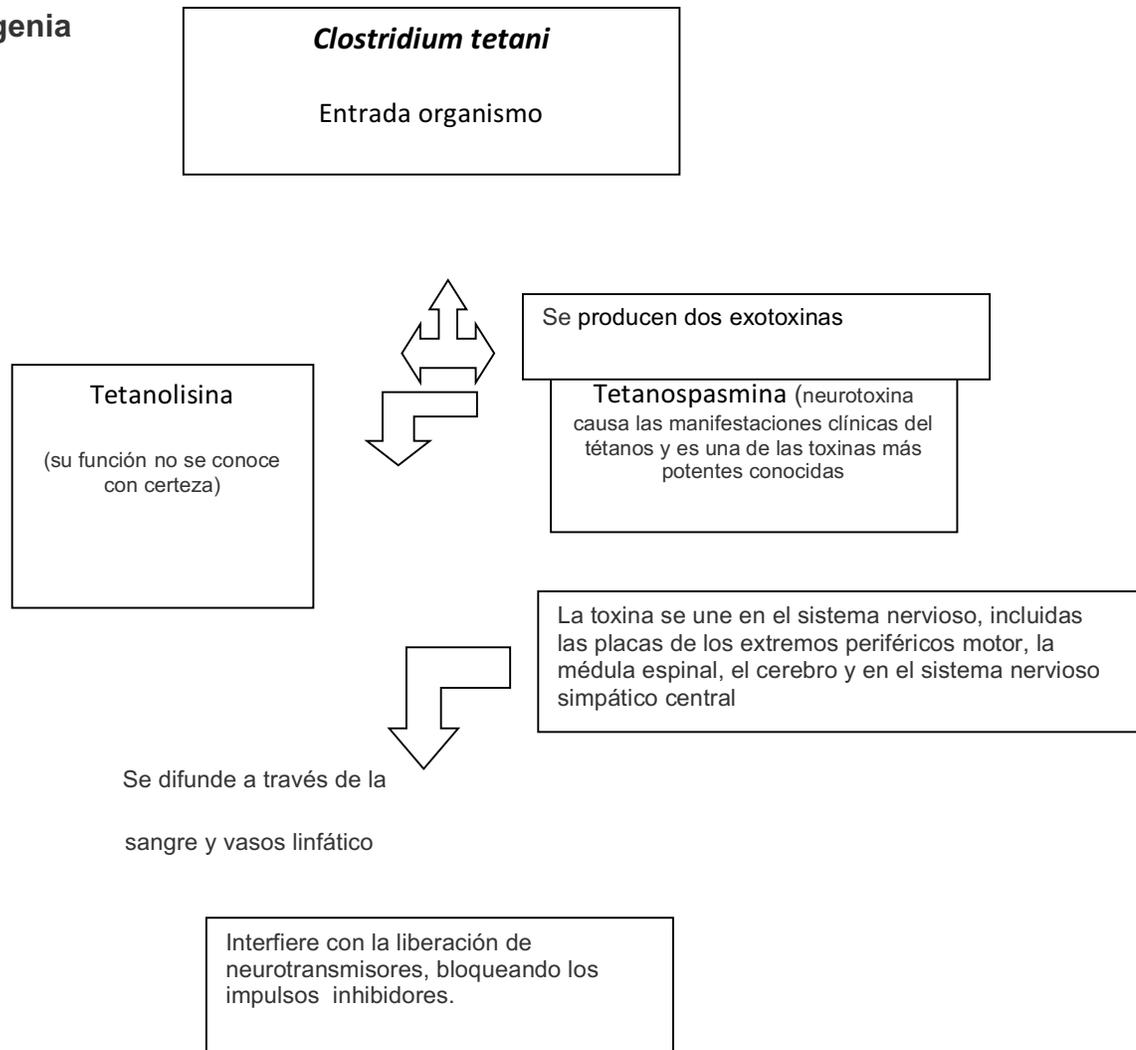




El microorganismo es sensible al calor y no pueden sobrevivir en presencia de oxígeno. Las esporas, en contraste, son muy resistentes al calor y los antisépticos habituales.

Las esporas se encuentran ampliamente distribuidas en el suelo y en los intestinos y las heces de los caballos, ovejas, vacas, perros, gatos, ratas, conejillos de indias y pollos y puede persistir durante meses o años. El estiércol tratado con el suelo puede contener una gran cantidad de esporas. En las zonas agrícolas, un número significativo de adultos humanos pueden albergarlas en el organismo.

Patogenia





Esto conduce a la contracción muscular sin oposición y el espasmo. Se pueden presentar convulsiones, y el sistema nervioso autónomo también se ve afectado.

El tétanos no se contagia de persona a persona. Es la única enfermedad prevenible por vacunación que es infecciosa pero no contagiosa



Período de incubación: 8 días (rango, 3-21 días), por lo general alrededor de 8 días. Cuanto más corto es el período de incubación, mayor será la probabilidad de muerte. En el tétanos neonatal, los síntomas generalmente aparecen de 4 a 14 días después del nacimiento, con un promedio de 7 días

Foto Internet

Formas Clínicas	Frecuencia	Síntomas	Duración	Característica
Locales	No común	Contracción persistente de los músculos en la misma zona anatómica de la lesión	Las contracciones pueden persistir durante varias semanas	Puede preceder a la aparición de tétanos generalizado pero en general es más leve. El 1% de los casos son fatales.
Cefálica	Rara: La puerta de entrada es una herida en la mucosa o piel de la cara o cabeza Período de incubación es corto, menos de 6 días.	Afecta fundamentalmente a los nervios craneales.		
Generalizada	Más común:	1er. signo es el trismo o tétanos, seguido por rigidez en el cuello, dificultad para tragar y	Los espasmos pueden ocurrir con frecuencia y durar varios minutos. Espasmos continuar	



	alrededor del 80%. Se presenta, generalmente, con un patrón descendente	rigidez de los músculos abdominales. Otros síntomas: temperatura alta, sudoración, hipertensión y episodios de taquicardia	durante 3-4 semanas. La recuperación completa puede tardar meses	
--	--	---	--	--

El tétanos neonatal es una forma de tétanos generalizado que se produce en los recién nacidos, sin inmunidad protectora pasiva, porque la madre no es inmune (no vacunada). Por lo general, ocurre a través de la infección del muñón umbilical sin cicatrizar, sobre todo cuando el muñón se corta con un instrumento no estéril.

Diagnóstico de laboratorio

No hay hallazgos de laboratorio característicos del tétanos. **El diagnóstico es enteramente clínico y no depende de la confirmación bacteriológica.** El *Clostridium tetani* se recupera de la herida en sólo 30% de los casos y puede ser aislado de los pacientes que no tienen el tétanos. El laboratorio de identificación del organismo depende más en la demostración de la producción de toxinas en ratones.

Difteria

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA Y EN LATINOAMERICA

Es una enfermedad de distribución universal, su incidencia ha disminuido considerablemente en países con campañas permanentes de vacunación.

Durante el año 2015 se reportaron a nivel mundial 4530 casos de difteria



Fuente:WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2012 global summary Disponible en:
www.who.int/immunization_monitoring/diseases/diphtheria/en/index.html

En las Américas la situación se modificó considerablemente a partir del 2014:

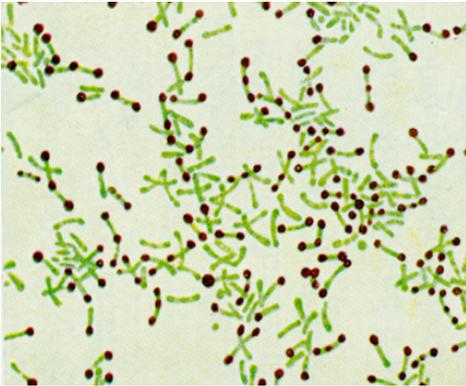
En Venezuela, durante el año 2017 se reportaron 511 casos probables y se confirmaron 146, La cobertura con DPT3 fue del 67,8% y al Ingreso escolar: 42%. En 2018, 9 estados informaron casos confirmados. Los casos fueron reportados en todos los grupos de edad; sin embargo, la mayoría afectó al grupo de edad de 5 a 39 años, con la tasa de incidencia más alta en los de 5 a 19 años de edad. En 2017 y 2018, las autoridades nacionales de salud han llevado a cabo actividades de vacunación entre los contactos de casos sospechosos.

En Haití, desde el comienzo del brote en la Semana Epidemiológica (SE) 50 de 2014 y hasta la SE 6 de 2018, se notificaron 410 casos probables de difteria, incluyendo 75 muertes (Ratio de casos fatales [CFR]: 18%). Los CFR reportados fueron 22.3% en 2015, 27% en 2016 y 10.7% durante 2017 y 2018. Se informaron casos de 40 distritos en los nueve estados. Haití ha implementado medidas de control desde el comienzo del brote, con el apoyo de la OPS / OMS.

En Brasil, en 2017, se reportaron 40 casos sospechosos de difteria en 14 estados brasileños, de los cuales 35 fueron descartados por resultados de laboratorio y 5 confirmados en cuatro estados: Acre (1), Minas Gerais (2), Roraima (1 caso fatal, importado de Venezuela) y São Paulo (1). Tres de los cinco casos confirmados (2 en Minas Gerais y 1 en São Paulo) habían recibido series completas de vacunación. Las edades de los casos confirmados variaron entre 4 y 66 años (con una mediana de 19 años); cuatro eran hombres y uno era mujer.

CARACTERISTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO

Corynebacterium diphtheriae:



- Bacilo aerobio gram-positivo, del género de los *Corynebacterium*, especie *diphtheriae*, (llamado bacilo de Loeffler).
- Forma característica de maza, clava o garrote, no esporulado, no capsulado, inmóvil y aerobio.

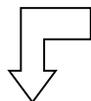
Foto:El Control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 18ª edición. American Public Health Association, 2004

Algunas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* producen una exotoxina proteica que es la determinante de las manifestaciones clínicas. Para que una cepa sea toxigénica debe estar infectada por un corinebacteriófago, que contiene el gen *tox*. La introducción de una cepa toxigénica de *Corynebacterium diphtheriae* en una comunidad puede iniciar un brote de difteria al transferir el bacteriófago a cepas no toxigénicas. Las cepas no toxigénicas rara vez producen lesiones locales, sin embargo pueden producir endocarditis infecciosas.

El hombre es el único reservorio del *Corynebacterium diphtheriae*.

Patogenia

transmisión



Contacto con un paciente o portador por vía aérea, a través de gotitas respiratorias, y, en el caso de la difteria cutánea, por contacto con artículos contaminados con las secreciones de las personas infectadas

Generalmente **se requiere un contacto cerrado** con el caso o portador, para que la transmisión ocurra.

Los fómites pueden jugar un papel en la transmisión y se han producido epidemias por leche contaminada

El estado de portador asintomático es importante para perpetuar la difteria endémica o epidémica.

La inmunización disminuye la



Liberación de una citotóxica específica

Características clínicas

Período de incubación: de 2 a 5 días; ocasionalmente puede ser más largo.

Período de transmisibilidad: es variable, los pacientes no tratados son infecciosos durante 2-3 semanas. Dura hasta que bacilos virulentos desaparecen de las secreciones o lesiones, generalmente menos de dos semanas y pocas veces más de unas 4 semanas, el tratamiento antibiótico elimina rápidamente la expulsión de microorganismos. Los portadores crónicos, que son raros, pueden expulsar microorganismos durante 6 meses o más.



Es una enfermedad bacteriana aguda que afecta de modo principal a las amígdalas, faringe, laringe, nariz y en ocasiones a otras membranas mucosas o de la piel incluidas las conjuntivas o la vagina.

La lesión característica, causada por la liberación de una citotóxica específica, consiste en una membrana blanco grisácea adherente asimétrica, con reacción inflamatoria alrededor.

Las 3 formas de presentación más frecuentes son:

Forma clínica	Síntomas	Consecuencias
Faringoamigdalina	Dolor de garganta con agrandamiento y dolor al tacto de los ganglios linfáticos cervicales; en los casos moderados a graves hay hinchazón y edema del cuello con grandes membranas traqueales	Las membranas traqueales que pueden llegar a obstruir las vías respiratorias
Nasal	Puede ser leve y crónica con secreción y excoriaciones unilaterales	Las lesiones no manifiestas superan en número a los casos que se manifiestan en forma clínica.
Cutánea	Las lesiones de la difteria cutánea son variables y pueden ser indistinguibles de las del impétigo o pueden ser parte de ellas, normalmente no se advierten los efectos periféricos de la neurotoxina.	La tasa de letalidad de la difteria no cutánea es del 5 al 10%.

La toxina provoca miocarditis y una semana después de iniciar su ataque puede aparecer bloqueo cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva progresiva.

Otras manifestaciones tardías de la difteria son las neuropatías semejantes al Síndrome de Guillain-Barré.

El diagnóstico diferencial de la faringitis bacteriana ha de hacerse, básicamente, con la angina estreptocócica y la vírica, angina de Vincent, mononucleosis infecciosa, sífilis y candidiasis bucal y sospechar siempre de una posible difteria.

El diagnóstico de presunción se basa en la visualización de una membrana blanco grisácea asimétrica, que abarca la úvula y el paladar blando junto con faringitis, amigdalitis, o linfadenopatía cervical o con una secreción nasal serosanguinolenta.

El diagnóstico se confirma por el examen bacteriológico de las lesiones. Si la sospecha de difteria es muy fuerte ha de iniciarse el tratamiento específico con antibióticos y antitoxina mientras se reciben los resultados del laboratorio. Este tratamiento se ha de continuar aunque se descarte el diagnóstico de difteria.

Existe un Programa de Vigilancia Epidemiológica de Difteria: Si bien el último caso de Difteria en Argentina se reportó en el año 2003, la Vigilancia de esta enfermedad se mantiene, por lo que *se debe notificar todo caso sospechoso de la misma*, en forma **inmediata**.

Se define **caso sospechoso** a toda persona de cualquier edad que presenta enfermedad caracterizada por:

- Nasofaringitis, **amigdalitis** , laringitis
- **Exudado membranoso blancogrisáceo nacarado** adhesivo de las amígdalas, la faringe o la nariz, que sangra al forzar para desprenderla
- Fiebre baja (< 39°).
- Adenitis, periadenitis, celulitis y edema de cuello (**Cuello proconsular**)

El **caso se confirma**, con el aislamiento e identificación del *Corynebacterium diphtheriae* de la muestra, o con nexo epidemiológico cuando al menos un caso en la cadena de transmisión ha sido confirmado por laboratorio.

(Fuente: MEMORÁNDUM N°: 769273 -MS-DGRyPS-10, ALERTA DIFTERIA. VIGILANCIA INTENSIFICADA DE AMIGDALITIS. 20/07/10)

Si hay caso sospechoso de Difteria: se deberá realizar 3 acciones en forma inmediata:

1. **Se debe tomar muestra** para estudio bacteriológico: permitirá confirmar el diagnóstico.
2. El paciente debe **recibir tratamiento específico urgente**: aplicar AntiToxina después de obtener la muestra y sin esperar los resultados de las mismas, se efectuará además tratamiento antibiótico. De elección es la Eritromicina, Clindamicina o Penicilina G. Sódica
2. Se debe **notificar a la autoridad de Salud** correspondiente, permitirá realizar las acciones de prevención y control.

Pertussis

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA Y EN LATINOAMERICA

La coqueluche, también denominada tos ferina, pertussis y comúnmente, tos convulsa, es una enfermedad bacteriana aguda de las vías respiratorias. Es altamente contagiosa, endemo-epidémica, tiene distribución universal y su notificación es obligatoria

La vacunación contra la tos convulsa fue introducida en la década del '60, produciendo un marcado descenso en el número de casos.

Hasta el año 1984, el esquema básico consistió en 3 dosis (aplicadas a los 2, 4 y 6 meses), más un refuerzo a los 18 meses. Pese a este esquema implementado, se registraron brotes en los años 1972, 1976, 1980 y 1984. Por tal motivo, en 1985 se agregó al esquema oficial previo, un 2do.refuerzo al ingreso escolar, situación que cambió el patrón cíclico de los brotes de coqueluche.

A partir de este cambio, la incidencia de casos de coqueluche notificados se redujeron en forma constante hasta el año 2003 (639 casos;1,8/100.000), año en el que comienza la re-emergencia hasta llegar al 2005 donde los casos ascendieron 2.060 con una tasa de notificación de 5,7/100.000 habitantes). Si bien la mayor tasa de notificación se mantiene en los menores de 1 año, cabe destacar que el mayor incremento, desde la reemergencia, se observó en los preescolares (2 a 4 años), y adolescentes y adultos jóvenes (15 a 49 años), padres de niños con enfermedad que actuaron como trasmisores de la misma). Esta situación de reemergencia de la enfermedad no es privativa de Argentina ya que la misma viene registrándose en varios lugares del mundo desde 1990,

aun en países con altas coberturas (Weekly epidemiological record. WHO Nro.40, 40 2010, 85, 385-400).

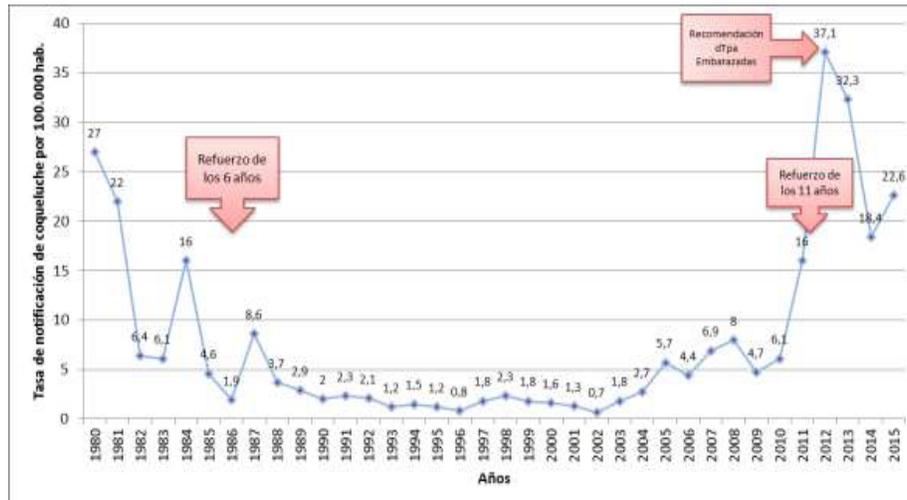
En el mundo se producen 50 millones de casos y 300.000 muertes ocurren cada año por enfermedad *pertussis*, se estima que las tasas de letalidad en los países en desarrollo pueden alcanzar hasta un 4% en los menores de un año. Hay evidencia de una alta carga de enfermedad en los países en desarrollo en los cuales sigue siendo una de las principales causas de muertes prevenibles por vacunación.



En nuestro país se observó un incremento de casos desde fines del año 2010 en todo el país que continuó durante el 2011. Así mismo, se presentaron brotes localizados en diferentes provincias.

Durante el año 2014 se notificaron 7889 casos sospechosos de tos convulsa y se confirmaron 561 (7,1%). Hasta la semana epidemiológica 11 del 2015 se notificaron 555 casos sospechosos y se confirmaron 138 (18,5%).

Tendencia de Notificación. Argentina 1979 – 2015.

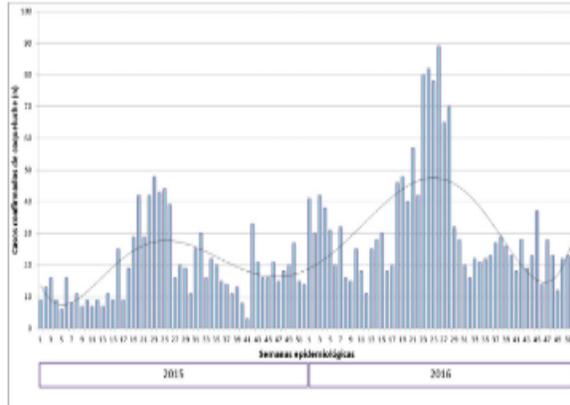


En el año 2015 se observó una reducción de la mortalidad absoluta en todos los grupos etarios a predominio de los menores de 2 meses.

Entre las semanas 1 y 52 del año 2016 se registraron 11337 casos sospechosos de coqueluche, de los cuales se confirmaron 1686 casos (14,9%), superando el total de los casos ocurridos en 2015 (975). El aumento de la incidencia de la enfermedad, observado en el periodo invernal del año 2015, se repitió en forma bimodal durante los meses correspondientes a la época invernal y estival de 2016.

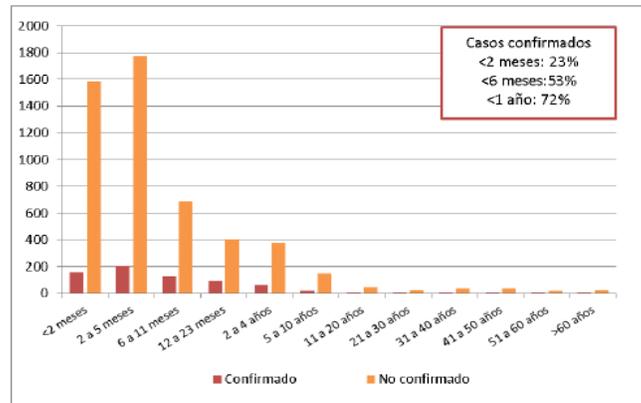


Curva epidémica de casos confirmados de coqueluche. Argentina. 2015-2016.



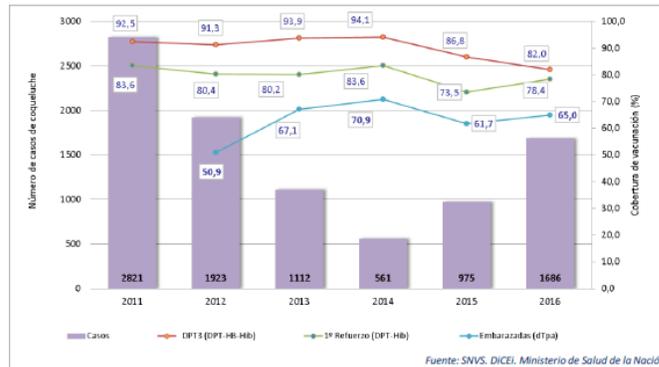
Entre las semanas 1 y 52 del año 2016 se registraron 11337 casos sospechosos de coqueluche, de los cuales se confirmaron 1686 casos (14,9%), superando el total de los casos ocurridos en 2015 (975).

Casos sospechosos y confirmados según edad. Argentina 2017.



En 2016 se registró un aumento en la incidencia de la enfermedad respecto al año anterior, sin embargo la letalidad se mantuvo en descenso. Esta tendencia en descenso de la letalidad se observa desde el año 2013, post introducción de la vacunación con dTpa en embarazadas.

Coqueluche: Casos y coberturas. Argentina. Años 2011-2016



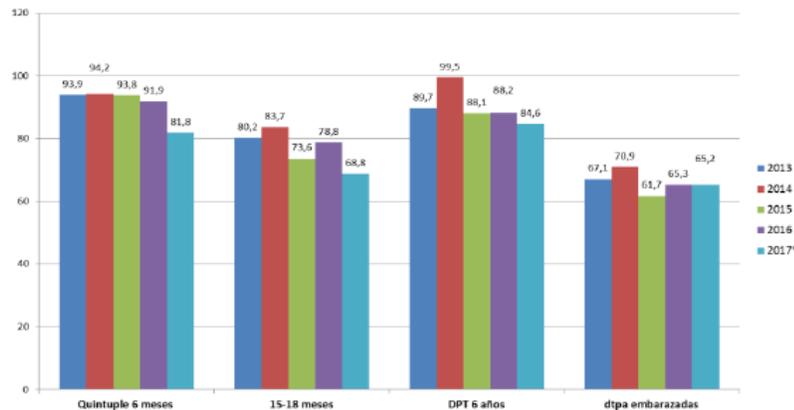
En el año 2016 ocurrieron un 72% de casos más que en el año 2015. Se confirmaron el 15% de los casos notificados.

Tasa de incidencia (100.000 hab.) y letalidad (%) por Coqueluche. Argentina 2011-2016.



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

Coberturas de vacunación en Argentina: 2013-2017



La adecuada vigilancia epidemiológica de la enfermedad, la detección de casos, la identificación de áreas de alto riesgo, identificar los cambios epidemiológicos (brotes) y el mantenimiento de altas coberturas de vacunación son los pilares de la prevención.

Dado los datos expuestos desde el año 2011 se plantearon nuevas estrategias de Vacunación en nuestro país (Ministerio de la Nación)

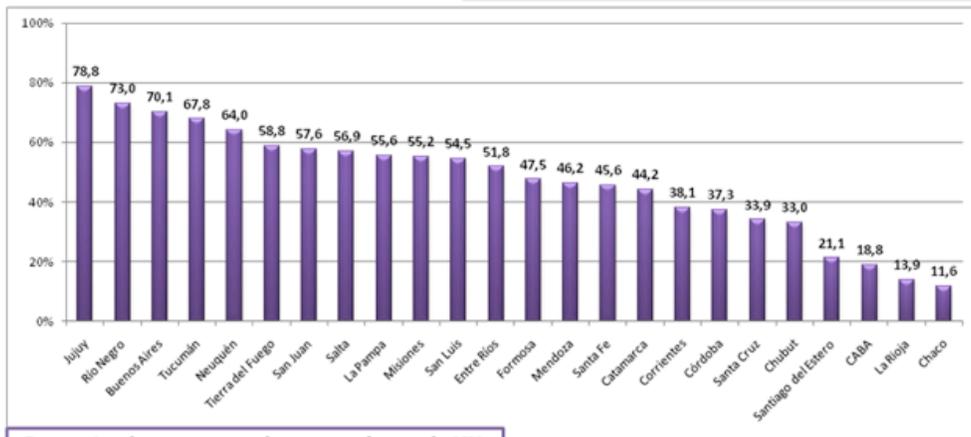
- Vacunación de adolescentes de 11-12 años: esta dosis de refuerzo permite reducir la circulación de la bacteria y el contagio de los lactantes. Tener en cuenta que los adolescentes y adultos susceptibles, tendrán una enfermedad leve por la cual no consultarán, y transmitirán a los más pequeños
- Niños entre 7 y 10 años:
 1. Con vacunación para pertussis incompleta
 2. Que nunca recibieron DTP, o se desconoce su vacunación previa deben recibir una serie de 3 dosis de vacuna para tétanos y difteria, la primera debería ser Tdap.
- Vacuna triple acelular a las mujeres en el post parto inmediato, si no fue vacunada durante el embarazo.
- Uso de Tdap en cada embarazo después de 20 semanas de gestación.
- Vacunación en el personal del equipo de Salud: el equipo de salud puede ser fuente de contagio para niños.



Las coberturas obtenidas hasta la actualidad en embarazadas y puérperas es:

COBERTURA DE VACUNACION TRIPLE BACTERIANA ACELULAR
EMBARAZADAS- ARGENTINA – 4 DE FEBRERO DE 2013

COBERTURA NACIONAL: 50,2 % (299.124 DOSIS)

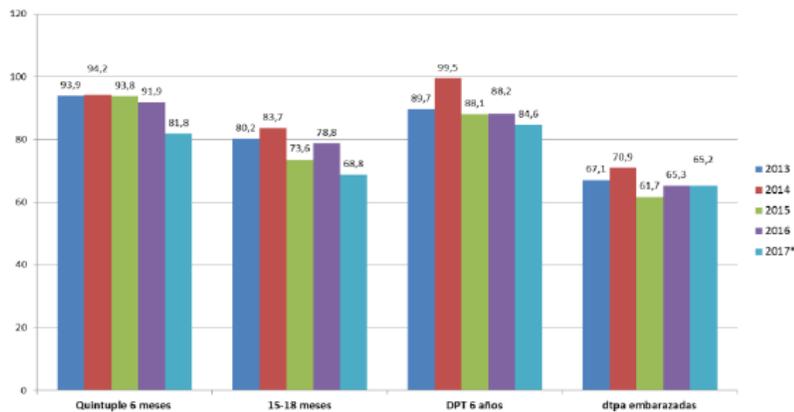


Denominador corresponde a una cohorte de NV

Fuente: ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación

84.983 PUÉRPERAS VACUNADAS

Coberturas de vacunación en Argentina: 2013-2017



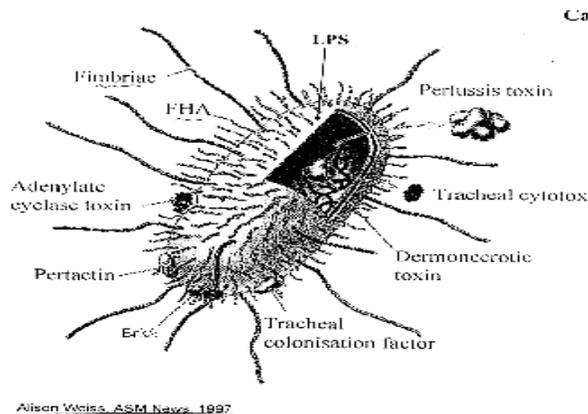
CARACTERISTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO

Bordetella pertussis

Foto internet



- *Bordetella pertussis*, patógeno humano obligado.
- Fue aislado en 1906 por Bordet y Gengou.
- Es un cocobacilo gramnegativo, no esporulado, inmóvil, aerobio.
- Se presenta sólo, en pares o raramente en cadenas.



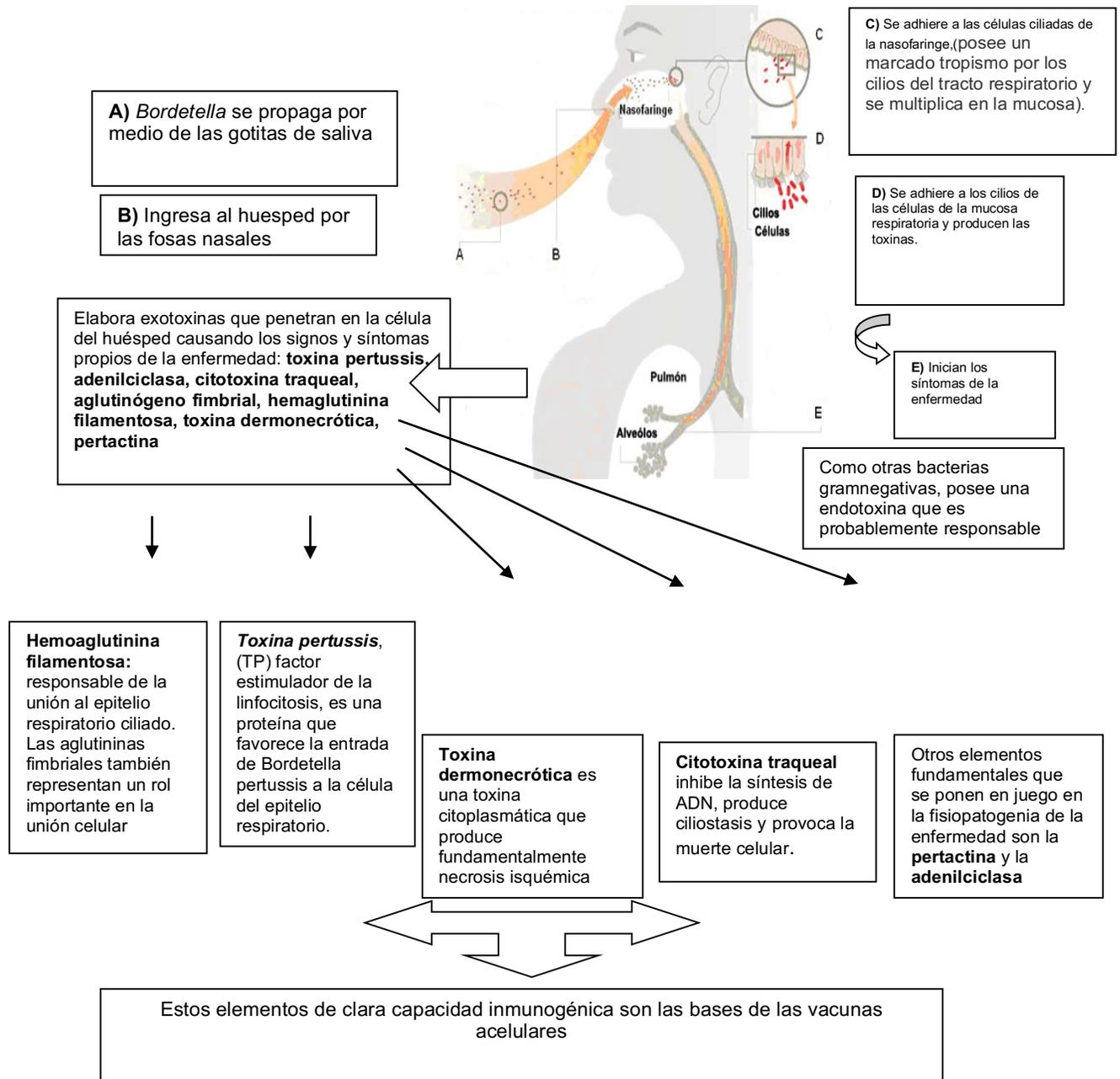
Con métodos apropiados puede demostrarse la presencia de una cápsula.

Para su cultivo se usa el medio de Bordet y Gengou (glicerina – patatas – sangre), se le agrega penicilina

Patogenia:

La infección por *B. pertussis* inicia con la adherencia a las células epiteliales ciliadas del aparato respiratorio, produciendo un daño tisular localizado. *B. pertussis* se localiza únicamente en los cilios del epitelio que recubre nasofaringe, tráquea y bronquios. En el mecanismo de patogenicidad de *B. pertussis* interviene una serie de factores de virulencia, entre ellos varias toxinas, aglutinógenos, hemaglutinina filamentosa y pertactina

Pasos de la infección de *B. pertussis* en el huésped



J. Molina. Modificada de blogs.abril.com.br/bioquimica. Fuente: Dr. José Molina López joseml@unam.mx Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.



La enfermedad pertussis es una infección mediada por toxina

Ni la infección natural ni la vacunación con un esquema completo confieren inmunidad a largo plazo o de por vida.

La reacción inmunitaria desarrollada frente a B. pertussis no protege frente a otras especies de Bordetella.

Características clínicas

El hombre es el único reservorio, la transmisión es máxima en el período catarral, previo a la aparición de la tos característica y disminuye progresivamente después de la segunda semana de iniciados los síntomas. En general, a partir de la 4ª semana no contagia. La administración de antibióticos de elección, mácrólidos, abrevia el período de transmisibilidad. Luego de 5 días de una terapéutica adecuada el paciente no es más contagioso

El cuadro clínico típico se observa en niños menores de 12 años pero mayores de tres meses.

Cuadro clínico			
Incubación	7 a 10 días, con un rango de 5 a 21 días.		
Estadios	Duración	Signos y síntomas	
1. Catarral (Primera fase):	1 a 2 semanas y en ese estadio los pacientes son más contagiosos	Inespecíficos: rinorrea, estornudos, a veces fiebre leve y tos ocasional, que gradualmente se va volviendo severa, (difícil diferenciarla de una infección leve o resfriado común)	Es poco frecuente el diagnóstico temprano
	3 a 6 semanas	Progresión de la tos, que es paroxística, emetizante y cianozante (seguida de esfuerzo respiratorio prolongado y un sonido agudo característico). La tos suele ser provocada por esfuerzos mínimos, como comer, reír o cambiar de posición, (en los menores de 1 año puede haber dificultad respiratoria, cianosis y apnea)	Los cultivos tomados durante este periodo por lo general son positivos
2. Paroxística (Segunda fase)	2 a 3 semanas hasta varios meses	Los síntomas disminuyen gradualmente, (puede haber recurrencia de paroxismos leves e infecciones respiratorias repetitivas incluso meses después del episodio agudo). Se presentan otras infecciones bacterianas	



<p>3. Convalecencia (Tercera fase)</p>		<p>secundarias con frecuencia, como neumonía y otitis media, en especial en los menores de seis meses</p>	
---	--	---	--

Pueden haber complicaciones de importancia que en ocasiones se asocian a tos ferina en las dos últimas fases son de tipo neurológico, (convulsiones o encefalopatía), tanto por la hipoxemia o por los efectos de la toxina pertussis. Además, el esfuerzo provocado por la tos puede desencadenar hemorragias subconjuntivales, petequias en la parte superior del tórax, hematomas sub-durales, hernias inguinales o umbilicales, prolapso rectal, enfisema subcutáneo, fracturas costales o neumotórax.

Agente inmunizante

La vacuna triple DPT es una combinación de toxoides diftérico y tetánico purificado y una suspensión de bacilos muertos de *Bordetella pertussis* (inactivados por formalina o calor en fase 1. Esta mezcla es adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio.

Composición:

- *Toxoide diftérico*: debe contener entre 10 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH)
- *Toxoide tetánico*: debe contener entre 5 y 30 Lf/dosis y demostrar una potencia de ³40 UI/dosis (método OMS) o 2 UIA/ml de suero (método NIH)
- *Bordetella pertussis*: elaborada según criterios de OMS, 1979 a partir de células completas. Con potencia de 4 UI y debe contener hasta 16 unidades opacimétricas de gérmenes muertos por dosis individual. En los últimos 20 años se desarrollaron vacunas acelulares protectoras y con menor porcentaje de efectos adversos, en 1981 se aprobaron las primeras vacunas acelulares.



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

En aquellos niños **menores de 7 años** se dispone de vacunas con componente pertusis acelular de formulación pediátrica (DPaT-Hib-HBV-IPV(Sextuple); DPaT-Hib-IPV(Quintuple); DPaT-IPV; DPaT-Hib (cuádruple) y las cuales también pueden ser administradas en el ámbito privado como indicación individual de pediatra.

Las formulaciones acelulares para adolescentes y adultos contienen una dosificación menor tanto del componente *pertussis* (que las formulaciones acelulares pediátricas). Por ello, y para diferenciarlas de las pediátricas, se las designa con letras minúsculas (Las vacunas en su componente diftérico y *pertussis* en dosificación adulto se designa d y ap respectivamente, y combinadas con tétanos se designan dTap).

Las vacunas acelulares aprobadas para adolescentes y adultos, se pueden administrar a partir de los siete años de edad y contienen un menor tenor de toxoide diftérico que la dosis pediátrica (por lo que no son indicación de aplicarlas en el ingreso escolar, 6 años)

Composición de la vacuna DPT celular y

Vacunas Acelulares

toxina <i>pertussis</i>) como del componente diftérico, comparadas con las Vacunas	Celulares	Acelulares		
		Pediátricas	Boostrix®	Adacel®
Edad	<7 años	<7 años	4-64 años	11-64 años
Toxoide Tetánico	5-30 Lf (≥40UI)	5-30 Lf (≥40UI)	5 Lf	5 Lf
Toxoide Diftérico	10-30 Lf (≥30UI)	10-30 Lf (≥30UI)	2,5 Lf	2 Lf
Toxoide pertúsico	≥4IU (≤16OU / ≥4PU)	10 µg	8 µg	2,5 µg

Hemaglutinina filamentosa (FHA)		5 µg	8 µg	5 µg
Pertactina (PRN)		3 µg	2,5 µg	3 µg
Aglutinógenos de fimbrias 2 y 3				5 µg

Vacuna Triple bacteriana acelular

Con contenido reducido de toxoide diftérico

Composición	Suspensión de antígenos purificados de <i>Bordetella pertussis</i> , (vacuna acelular) asociados a toxoide titánico y toxoide diftérico que tiene menor concentración que en la DPT.
Conservación	Entre 2 y 8 °C. No congelar
Dosis vía de administración	Una dosis a los 11 años de edad - Dosis: de 0,5 ml. - Vía : intramuscular.
Efectos adversos	<p>Leves: dolor, enrojecimiento o inflamación en el sitio de aplicación. Fiebre, cefaleas, cansancio, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Raros: escalofríos, artralgia, y rash.</p> <p>Moderados: dolor intenso en el sitio de aplicación, enrojecimiento, o tumefacción, fiebre mayor de 39°C, cefalea intensa.</p> <p>Reacción alérgica o anafiláctica.</p>
Contraindicaciones	- Reacción anafiláctica inmediata a la vacuna o alguno de sus componentes
Precauciones	<p>-Encefalopatía no atribuible a otra causa dentro de los 7 días de la vacunación, definida como enfermedad neurológica aguda grave, (comiciales prolongadas, alteraciones graves de la conciencia o signos neurológicos focales). Estos acontecimientos asociados con DPT son evidentes dentro de las 72 hs. de la inmunización, pero se considera dentro de los 7 días de la vacuna DPT o DPTa, como posible precaución para nuevas dosis de vacuna contra la tos ferina.</p> <p>- Enfermedad neurológica no clarificada, se debe aclarar diagnóstico y estabilizar el daño neurológico</p> <p>-Síndrome de Guillan Barre dentro de las 6 semanas de haber recibido una vacuna con</p>



	<p>toxoides tetánico.</p> <p>-Diferir momentáneamente la vacunación en casos de enfermedad aguda moderadas o severa</p> <p>-Las personas que recibieron una vacuna con toxoides tetánico o diftérico podrían tener riesgo incrementado de reacciones adversas si reciben esta vacuna sin cumplir el intervalo mínimo.</p>
Uso simultaneo con otras vacunas.	<p>Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas actualmente en uso.</p> <p>Deben ser aplicadas en sitios diferentes. No existe inconveniente con respecto a la administración de gammaglobulina.</p>
Inmunocomprometidos	<p>No existe riesgo de administración de esta vacuna a la población inmunocomprometida que debe cumplir con su esquema regular de vacunación doble adultos</p>

Conservación:

Debe conservarse a temperatura entre 2°C y 8°C (parte central de la heladera) evitando la congelación (fundamental en los toxoides) aun transitoria, (por debajo de -2°C, ésta puede producir precipitación de los geles de aluminio, con posible pérdida de potencia).

En condiciones adecuadas, la vacuna mantiene su eficacia durante 18 a 36 meses según el fabricante.

Una vez abierto, el frasco se puede usar durante 4 semanas, conservándolo entre 2°C a 8°C.

Si la vacuna se hubiera mantenido en la conservadora y/o transportado para uso en terreno, debe ser descartado al término de la jornada

Indicaciones

Los niños que hayan padecido difteria, tétanos o infección por *Bordetella pertussis* confirmada por laboratorio deben comenzar o continuar los esquemas de vacunación

Se aplica al ingreso escolar, 6 años de edad.

Las vacunas triple acelulares con contenido reducido de toxoide diftérico, se indican a partir de los 7 años de edad

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

En la Argentina se ha aprobado la vacuna dTpa acelular según Resolución Ministerial 506/2009, a los 11 años de edad y para el personal de salud.

Los niños recibirían a los 11 años dTpa acelular y luego cada 10 años dT adultos. (Es decir la próxima dosis a los 21 años).

Las embarazadas (adolescentes y adultas), deben recibir una dosis de dTpa a partir de la semana 20 de embarazo, independientemente de su esquema de dT previo.

Intervalo entre dosis

La vacuna dTap se debe administrar con independencia del tiempo transcurrido desde la última vez de recibida dosis de vacunas que contengan los toxoides tetánico o diftérico, teniendo como intervalo mínimo 4 semanas entre ellas.

Aunque los intervalos más largos entre la Td y dTap podrían reducir la incidencia de reacciones locales, los beneficios de la protección contra coqueluche superan el riesgo potencial de reacciones adversas

Antecedentes de vacunación incompleta

Los que nunca recibieron la vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina o su estado de vacunación es desconocido deben recibir una serie de tres vacunas que contienen toxoides tetánico y diftérico, se recomienda que la primera de estas tres dosis sea dTpa.

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

ESQUEMAS. VIA Y DOSIS

Edad	Primer año de vida	1er. Refuerzo (Argentina: 18 meses)	2do. Refuerzo**
ESQUEMAS	Tres dosis (esquema básico) Se administra combinada con vacuna haemophilus, comenzando a los 2 meses de edad	la cuarta dosis o primer refuerzo al año de la tercera dosis	Ingreso escolar
Vía	Intramuscular profunda en cara anterolateral del muslo, en el tercio medio.	En masa muscular del deltoides en mayores de 1 año.	En masa muscular del deltoides.
Dosis	En general la dosis es de 0,5 ml .		
Intervalo	de 4 a 8 semanas (intervalo mínimo 4 semanas)	al año de la tercera dosis	

En caso de interrumpirse este esquema se lo continuará sin que interese el tiempo transcurrido desde la última dosis; no es necesario reiniciarlo. Sin embargo, no es conveniente demorar su cumplimiento.

**Si el refuerzo se administra entre los 4 y 6 años, no debe aplicarse la dosis de DPT al ingreso escolar.

En el caso de las vacunas acelulares, si es factible debe ser usarse la misma marca de vacuna DTPa para todas las dosis. No hay datos disponibles sobre la seguridad, eficacia e inmunogenicidad usando vacuna DTPa de diferentes laboratorios productores.

INMUNIDAD Y EFICACIA CLINICA

Los componentes antidiftérico y antitetánico de esta vacuna son excelentes agentes inmunizantes. Después de recibir el esquema básico de vacunación (3 o 4 dosis según la edad) casi todas las personas presentan antitoxinas útiles para evitar la difteria y el tétanos, por muchos años (aproximadamente 10 años). En la práctica la vacunación ha demostrado una eficacia superior al 99% y en algunos estudios clínicos una eficacia del 100% en la prevención del tétanos neonatal.

La vacuna protege contra la coqueluche por un período de tres años aproximadamente; el componente anticoqueluchoso provoca la formación de anticuerpos en una proporción menor y el tiempo de permanencia de esos anticuerpos es más corto. De hecho aparecen cuadros de *enfermedad pertussis* en niños bien vacunados. Se registró una eficacia clínica del 70% al 90% en los



primeros 3 años luego de cuatro dosis, siendo para las formas graves mayor al 91.4%.

La inmunogenicidad de las vacunas acelulares es comparable a la de células enteras. La respuesta de anticuerpos es principalmente mayor para la hemaglutinina filamentosa.

La eficacia clínica de la vacuna DPaT es mayor al 84% y comparable con la DPT celular. La inmunogenicidad y eficacia del componente *pertussis* tanto celular como acelular son similares.

EFFECTOS ADVERSOS

· Locales	<p>En la zona de la inyección pueden aparecer:</p> <ul style="list-style-type: none">- tumefacción y dolor,- abscesos estériles o quistes.(raramente) <p>Estas lesiones locales duran hasta semanas o meses, pero la mayor parte de las veces no requieren otro tratamiento que el sintomático.</p>
· Generales	<p>Los más comunes son:</p> <ul style="list-style-type: none">- fiebre, entre 38 y 40° C- malestar- anorexia- llanto persistente < 3 hs.- vómitos

El 1% de los niños vacunados, se ponen irritables con llanto prolongado. Todas estas reacciones son provocadas especialmente por componente *pertussis*, ocurren



habitualmente dentro de las 48 hs. de aplicada la vacuna y no requieren tratamiento salvo analgésicos o antitérmicos.

Estas reacciones no contraindican nuevas vacunas DPT, los pacientes pueden continuar normalmente su programa de vacunación.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones son las mismas para DPT, DPaT y dTpa

Reacción anafiláctica inmediata: dentro de los tres días posteriores a la vacunación o antecedente de reacción anafiláctica a alguno de sus componentes

Las únicas contraindicaciones para la aplicación de toxoides diftéricos y/o tetánico es el antecedente de reacción de hipersensibilidad

Si se presenta una reacción anafiláctica al toxoide tetánico, se puede realizar una prueba intradérmica, y en caso de ser negativa el individuo puede recibir el toxoide.

Las personas que presentan una reacción de hipersensibilidad del tipo del fenómeno de Arthus o temperatura mayor a 39.3°C posterior a la aplicación del componente tetánico, habitualmente se relaciona a la presencia de niveles séricos elevados de antitoxina tetánica, por lo que no se recomienda la aplicación subsiguiente de toxoide tetánico en un periodo menor a 10 años aún en situaciones de emergencia.

Si existe una contraindicación absoluta para la administración de toxoide tetánico y no se tiene completo el esquema de inmunización, ante la presencia de una herida con posibilidades desarrollar tétanos, se puede utilizar gammaglobulina hiperinmune.

Precauciones

Si se produce alguno de los siguientes eventos luego de la administración de DTP/DTaP se debe evaluar el riesgo/ beneficio previo a la administración de dosis posteriores:

- fiebre de 40,5° o más que no se explique por otra causa y que ocurra dentro de las 48 hs de la vacunación ;
- colapso o cuadro de shock(episodio de hipotensión sin respuesta) dentro de las 48 hs postvacunación ,
- llanto persistente o inconsolable dentro de 3 ó más horas dentro de las 48 hs postvacunación
- convulsión con o sin fiebre que ocurra dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

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

En Argentina el Programa Nacional de Inmunizaciones dispone de vacunas con componente pertussis acelular para estos casos ; en los niños con un trastorno neurológico en evolución generalmente se retrasa la vacunación con DTaP temporalmente hasta que el mismo esté estabilizado.

A pesar que se demostró que no hay asociación entre la vacunación de pertussis y la encefalopatía, todavía se continúa asociándola este evento adverso grave.

Los métodos diagnósticos cada vez más sofisticados, han permitido demostrar un número de causas alternativas para muchos de los severos desórdenes neurológicos, que han sido falsamente atribuidos a las vacunas.

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

La vigilancia activa realizada por la red IMPACT de los centros pediátricos de Canadá que evaluó más de 12 000 internaciones por trastornos neurológicos entre 1993 y 2002 no detectó ningún caso de encefalopatía atribuible a la DTaP tras la administración de más de 6.5 millones de dosis.

Otras situaciones a considerar como precauciones son los pacientes que presentan Síndrome de Guillain Barré por dosis previa de antitetánica o Trombocitopenia hasta su reversión.

Falsas contraindicaciones

- Temperatura < 40.5°C, malestar o leve mareo posterior a una dosis previa de vacuna DTP/DTPa



- Historia familiar de convulsiones
- Historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante
- Historia familiar de un evento adverso posterior a la administración de DTP o DTPa
- Condiciones neurológicas estables (ej. parálisis cerebral, síndrome convulsivo controlado, retardo de crecimiento)
- Antecedente de difteria y tétanos: la difteria y el tétanos no dejan inmunidad de por vida, por lo que las personas con antecedente de haber padecido la enfermedad deben continuar su esquema de vacunación según la edad.
- **Los niños que han padecido coqueluche bien documentada, (cultivo positivo para *bordetella pertussis* o nexa epidemiológico con un caso con cultivo positivo), presentan inmunidad para la enfermedad, pero se desconoce la duración de dicha inmunidad, por lo tanto se recomienda continuar con el esquema DTP/a o dT/a según la edad.**

Manejo de contactos:

- **Tétanos**

El lavado de la herida, el desbridamiento de la misma, si está indicado, y la inmunización adecuada, son tres puntos fundamentales en estos casos. El utilizar toxoide tetánico con o sin inmunoglobulina antitetánica depende del tipo de herida y del estado inmunitario del paciente

La administración de inmunoglobulina antitetánica no interfiere la respuesta inmune al toxoide adsorbido. La inmunoglobulina específica está indicada en la prevención de heridas no vacunados o insuficientemente vacunados.

La dosis de inmunoglobulina no tiene que ser inferior a 5 UI/kg, ya que dosis menores resultarán menos eficaces. En la práctica se inyectan 250 o 500 UI según el tipo de herida y el peso o edad del paciente, por vía intramuscular. Esta cantidad de anticuerpos pasivos inoculada simultáneamente con la 1 dosis de vacuna no obstaculiza la respuesta activa primaria al toxoide tetánico.

Para el tratamiento del tétanos han sido usadas dosis entre 3.000 y 6.000 UI.



Manejo de heridas

Todas las heridas se deben limpiar. El tejido necrótico y material extraño debe ser eliminado, (desbridamiento de la misma)

Si hay espasmos tetánicos, la terapia de apoyo y mantenimiento de una vía aérea adecuada son críticos

La inmunización adecuada, es fundamental en estos casos. El utilizar toxoide tetánico con o sin inmunoglobulina antitetánica depende del tipo de herida y del estado inmunitario del paciente con lo cual se debe efectuar una evaluación general del estado inmunitario del accidentado y del tipo de heridas

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

Esquema recomendado según tipo de herida y antecedente de Vacunación

Historia de vacunación	Herida limpia		Otras heridas	
	TT o dT*	Ig. Específica	TT o dT*	Ig. específica
Esquema básico incompleto (menos de 3 dosis) o esquema desconocido**	Si	No	Si	Si
Esquema básico completo (3 dosis o más)**	No&	No	No¶	No

* En niños > 7 años, adolescentes y adultos: antitetánica o preferiblemente doble adultos

En niños < 7 años: DTP, cuádruple, quíntuple o séxtuple

** Esquema básico según punto 4 de este capítulo

& Se debe administrar si la última dosis se administró hace más de 10 años.

¶ Se debe administrar si la última dosis se administró hace más de 5 años.



La administración de inmunoglobulina antitetánica no interfiere la respuesta inmune al toxoide adsorbido. La inmunoglobulina específica está indicada en la prevención de heridas no vacunados o insuficientemente vacunados.

La dosis de inmunoglobulina no tiene que ser inferior a 5 UI/kg, ya que dosis menores resultarán menos eficaces. En la práctica se inyectan 250 o 500 UI según el tipo de herida y el peso o edad del paciente, por vía intramuscular.

La Inmunoglobulina antitetánica (TIG) se recomienda para las personas con tétanos, sólo puede ayudar a eliminar toxinas no unida contra el tétanos. No puede afectar la toxina vinculada a las terminaciones nerviosas. Para el tratamiento del tétanos han sido usadas dosis entre 3.000 y 6.000 UI. intramuscular

La Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) contiene antitoxina tetánica y puede ser utilizado si TIG no está disponible. La inmunización activa con toxoide tetánico debe comenzar o continuar tan pronto como la condición de la persona se ha estabilizado.

SE RECOMIENDA EL USO DE DOBLE ADULTOS (Td) EN VEZ DE TT

- ***Corynebacterium diphtheriae***

Los contactos son personas que portan y pueden diseminar el *Corynebacterium diphtheriae* pero cuyas manifestaciones no son del tracto respiratorio superior (faringitis o laringitis) ni son sistémicas. Los portadores pueden tener otitis media, infección nasal, cutánea o faríngea asintomáticas por C.diphtheriae toxigénico.

Es fundamental:

- * Identificar todos los contactos directos: controlar durante 7 días aparición de síntomas.
- * Realizar hisopado nasofaríngeo para cultivo bacteriológico.

En los contactos portadores (cultivos (+)) realizar nuevos cultivos por lo menos 2 semanas después de completado el tratamiento.



* Realizar la profilaxis antibiótica:

- Eritromicina VO x 7 días o Penicilina G VO x 7 días
- Penicilina benzatínica IM (igual dosis que sintomáticos)

Se debe realizar 2 cultivos obtenidos con un intervalo no menor de 24 hs y después de por lo menos 2 semanas de completado el tratamiento antibiótico. Si son (+) administrar otra serie de 10 días de eritromicina oral.

-Los contactos íntimos asintomáticos que tienen el esquema de vacunación completo que recibieron la última dosis hace más de 5 años, deben recibir un refuerzo como DTP o dT según la edad.

-Los contactos íntimos asintomáticos que tienen el esquema incompleto (con menos de 3 dosis de toxoide diftérico) o cuyo estado de inmunización se desconoce, deben recibir 1 dosis y completar el esquema.

Quimioprofilaxis:

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

- 1) mantenerse bajo vigilancia durante 7 días para detectar cualquier evidencia de la enfermedad,
- 2) ser sometidos a cultivos para detectar *C. diptheriae*
- 3) recibir profilaxis antimicrobiana con eritromicina oral (40 a 50 mg/kg/día durante 7 días, máximo 2 gr/día) o una sola dosis de penicilina G benzatínica por vía intramuscular (600.000 U para los que pesan <30 kg y 1,2 millones de unidades para los niños mayores y adultos).

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

- **Bordetella pertussis**

a) Manejo del caso índice y contactos:

Aislamiento: estos pacientes no requieren aislamiento respiratorio. Se deben tomar



precauciones standard más precauciones de gota. Las mismas se deben mantener por cinco días luego de haber iniciado la terapia apropiada (uso de macrólidos) o hasta tres semanas si la terapia antimicrobiana no fue la adecuada.

TRANSMISION POR GOTAS: Los microorganismos pueden ser expelidos en gotitas mayores de 5 um durante la tos, estornudo o al hablar, o durante procedimientos tales como la aspiración de secreciones. Estas gotitas pueden desplazarse hasta un metro desde la fuente antes de caer y no permanecen en suspensión, lo que las diferencia de la transmisión aérea.

TRANSMISIÓN AÉREA: Los microorganismos permanecen suspendidos en el aire en el núcleo de las gotitas desecadas de diámetro menor de 5 micrones o en el polvo y pueden desplazarse a grandes distancias, por lo tanto se requieren medidas especiales de manejo del aire y la ventilación.

Aislamiento respiratorio (núcleos de gotas)	Precauciones por gotas de Pflugge (Gotas grandes)
Diseminación por aire, al toser, hablar, estornudar o durante procedimientos (aspiración de secreciones respiratorias) de partículas de < 5 um de diámetro cuyos núcleos al desecarse quedan suspendidos por largos períodos de tiempo y que pueden recorrer grandes distancias.	Transmisión por gotas grandes, > a 5 um que permanecen poco tiempo en suspensión, puesto que por su peso, estas gotitas decantan dentro del radio de 1 metro alrededor del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> Habitación individual con puerta cerrada y presión negativa Utilización de barbijo de alta eficiencia (Ej. N95) Acompañar de precauciones estándar Restricción de salida del paciente Uso de barbijo de alta eficiencia al salir el paciente de la habitación. Se debe entrar a la habitación con el barbijo colocado 	<ul style="list-style-type: none"> Habitación individual o cohorte de pacientes con la misma patología ubicados a mas de 1 metro de distancia entre uno y otro Utilización de barbijo quirúrgico a menos de 1 metro de distancia del paciente. Acompañar de precauciones estándar Restricción de salida del paciente Uso de barbijo quirúrgico al salir el paciente de la habitación Se debe colocar el barbijo luego de entrar en la habitación
Sarampión , Varicela, Zoster diseminado, Tuberculosis	Adenovirus, Influenza Haemophilus influenzae, Meningococo, Rubéola, Difteria, Paperas, Micoplasma, Coqueluche, etc.

Se considera contacto:

-a todo paciente con contacto directo cara a cara por un período no definido con el



caso sintomático.

-Compartir espacio reducido (la misma habitación) por más de una hora con el caso sintomático.

-Contacto directo (sin protección) con secreciones respiratorias orales o nasales de un caso sintomático.

Hay grupos que presentan un riesgo adicional: menores de 1 año, Inmunocomprometidos, personal con alta exposición, pacientes con enfermedades crónicas.

b) Quimioprofilaxis:

Se recomienda para todos los contactos familiares o aquellos que estando en otras situaciones cumplan con la definición independientemente del estado de inmunización. Su administración debe ser rápida y oportuna para evitar la transmisión.

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

Vacunación:

1-los contactos estrechos no vacunados o incompletamente vacunados deben iniciar o completar el esquema con cuádruple o DPT según corresponda.

2-Los niños que recibieron la tercera dosis de vacuna 6 meses o más antes de la exposición, y son menores de 7 años deben recibir la cuarta dosis.

(cuádruple o DPT según corresponda)

3-Aquellos que recibieron su cuarta dosis tres o más años antes de la exposición y son menores de 7 años, deben recibir la quinta dosis.

(cuádruple o DPT según corresponda)

Para ello se definen los casos:

• Caso sospechoso: persona de cualquier edad (especialmente niños de corta edad) que presenta tos paroxística persistente, estridor inspiratorio, expectoración



mucosa y filante, con vómitos posterior al acceso de tos. Puede observarse leucocitosis con linfocitosis. En los menores de 6 meses pueden aparecer síntomas atípicos, siendo la apnea la principal manifestación. Niños mayores y adultos pueden presentar tos persistente sin estridor.

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

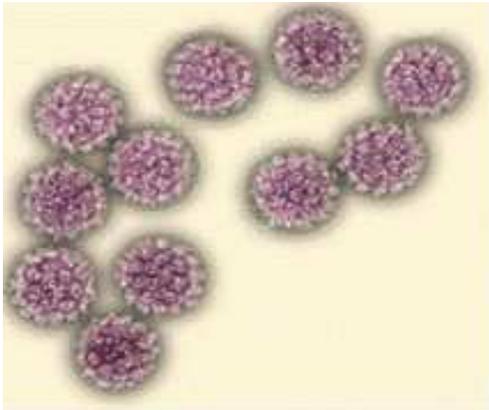


Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Pertussis vaccines. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 30 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015:614-620.
2. Plotkin S, Oreste W, Offit P, Edwards K. Pertussis Vaccines. Plotkin`s Vaccines. 7th edition. USA. Elsevier. 2018: 711-761
4. Fundamentos de la Vacunación de Mujeres Embarazadas con Vacuna Triple Bacteriana Acelular (dTpa)
http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000439cnt-2011-10_lineamientos-vacuna-dTpa-embarazadas.pdf
- 5 Ministerio de Salud, Argentina: MEMORÁNDUM N°: 769273 -MS-DGRyPS-10, ALERTA DIFTERIA. VIGILANCIA INTENSIFICADA DE AMIGDALITIS. 20/07/10
- 6 Dra. Angela Gentile CURSO A DISTANCIA “ACTUALIZACION EN INMUNIZACIONES 2018” -HOSPITAL DE NIÑOS DR. RICARDO GUTIERREZ: Vacunas DPT – HIB
- 11 Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia, N° 412 – SE 25 – Mayo de 2018
12. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports. April/2018/ Vol.67/,Nro. 2.
13. Center for Disease Control and Prevention. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR , December 1/2006/Vol.55/N°RR-15 (1-56).
14. Gentile Ángela, Romanin Viviana, Podemos controlar la Infección por *Bordetella pertussis* en Argentina? Nuevas estrategias Rev. Hosp. Niños B. Aires – Marzo 2010.Volumen 52 - N° 236; 289- 295.
15. WHO position paper Pertussis vaccines Weekly epidemiological record, 1ST October 2010 No. 40, 85, 385–400

Virus del Papiloma Humano

Agente etiológico



- Virus ADN, familia papomaviridae
- 100 tipos virales (según el tipo de L1, que conforma la cápside proteica).

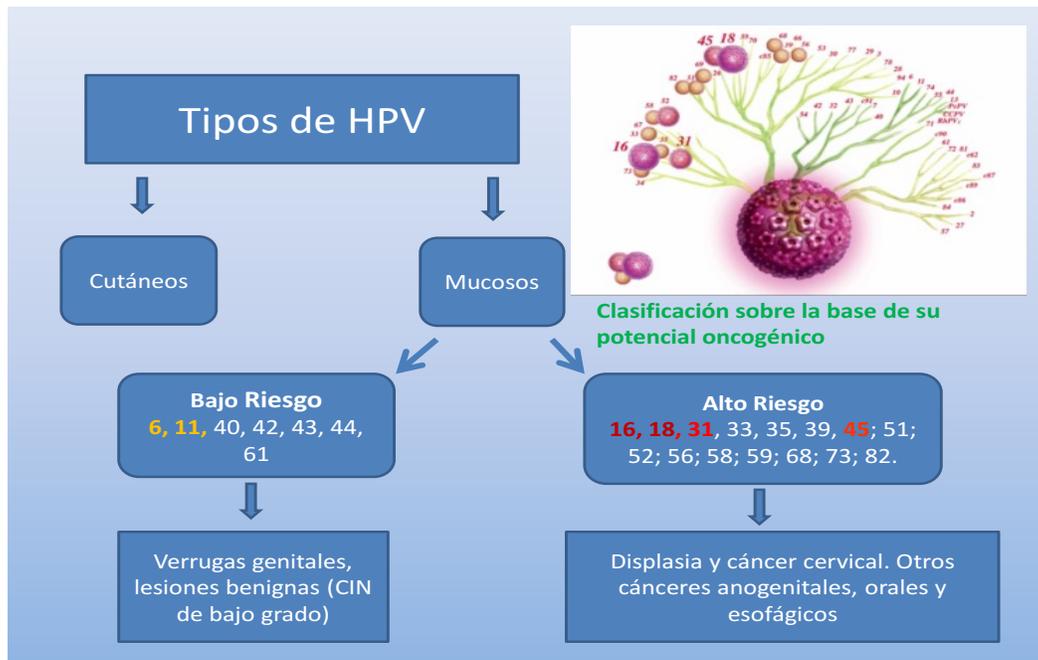
- ✓ Es un virus altamente transmisible, el pico de incidencia de infección coincide con el inicio de las relaciones sexuales.
- ✓ La transmisión es por simple contacto, por contacto genital
- ✓ Es la infección de transmisión sexual más frecuente.
- ✓ La mayor parte de las infecciones son asintomáticas y no producen enfermedad clínica, son transitorias y benignas.
- ✓ La infección genital persistente con los tipos de alto riesgo predispone a lesiones precancerígenas y cáncer genital.
- ✓ La infección temprana no induce una respuesta inmune adecuada por lo que no existe protección contra sucesivas infecciones.

La personas con HIV tienen mayor riesgo de persistencia de Infección por VPH

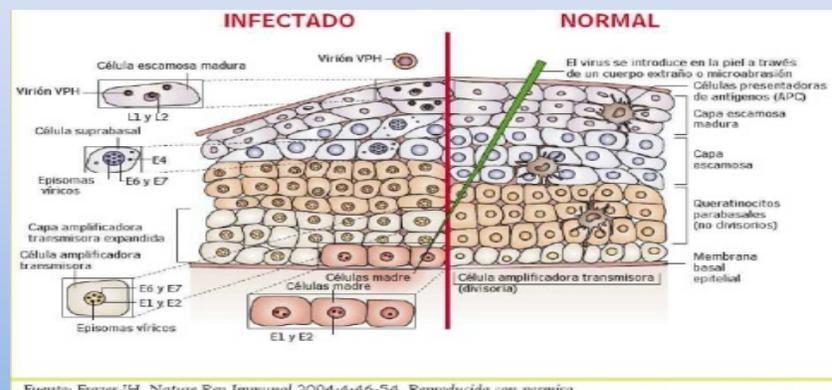
Factores de Riesgo de progresión del Cáncer de cuello uterino (CCU):

- Inmunosupresión
- Multiparidad
- Primer embarazo en edad temprana
- Tabaquismo
- Uso prolongado de Anticonceptivos
- Coinfección con Chlamydia trachomatis o virus Herpes simplex.

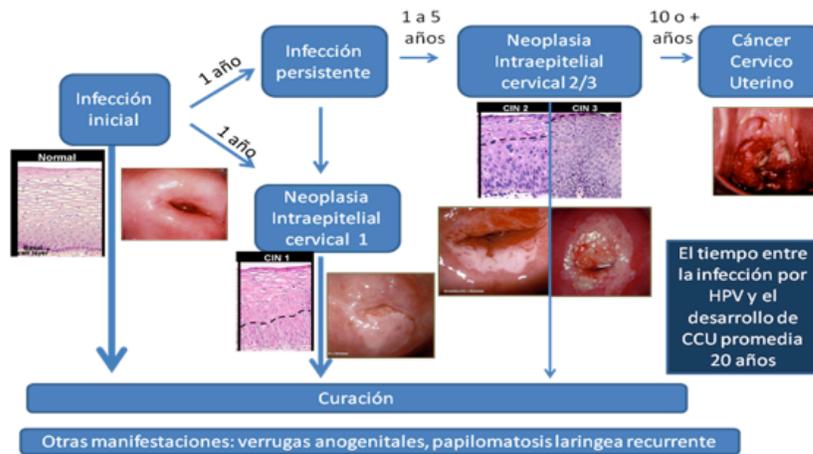
Hay diferentes tipos de VPH que infectan piel y mucosas:



Ciclo de vida del VPH



Historia natural de la enfermedad



Carga de enfermedad por VPH

El cáncer de cuello uterino es la 2º causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo: incidencia de 530.000 casos/año y 275.000 muertes y el 100% está relacionado con VPH.

Impacto Sanitario del Cáncer Asociado a VPH

Número de cánceres causados por VPH en el mundo cada año



- Del total de cánceres relacionados al VPH, el 94% afecta a mujeres y está asociado al Cáncer de Cuello Uterino, es la 2º causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo. El 85% afecta en países no desarrollados.

- Argentina: CCU: 4956 casos nuevos por año y 1800 muertes anuales.

La Mortalidad por CCU en mujeres Argentinas entre 15 a 44 años ocupa el **PRIMER LUGAR**

Carga de enfermedad por VPH: otros cánceres anogenitales

Cáncer anal: 27.000 casos/año. 90% atribuible a HPV.

Cáncer de pene: 22.000 casos/año. 60-100% son VPH positivas. Más frecuente en hombres 50-70 años.

Cáncer vaginal: 13.000 casos/año. 90% atribuible a VPH

VPH CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN INMUNIZACIONES A DISTANCIA
HP CURSO LATINOAMERICANO

Martel C et al. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607-15. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) 2016. Parkin DM, 2006, *Int. J. Cancer*

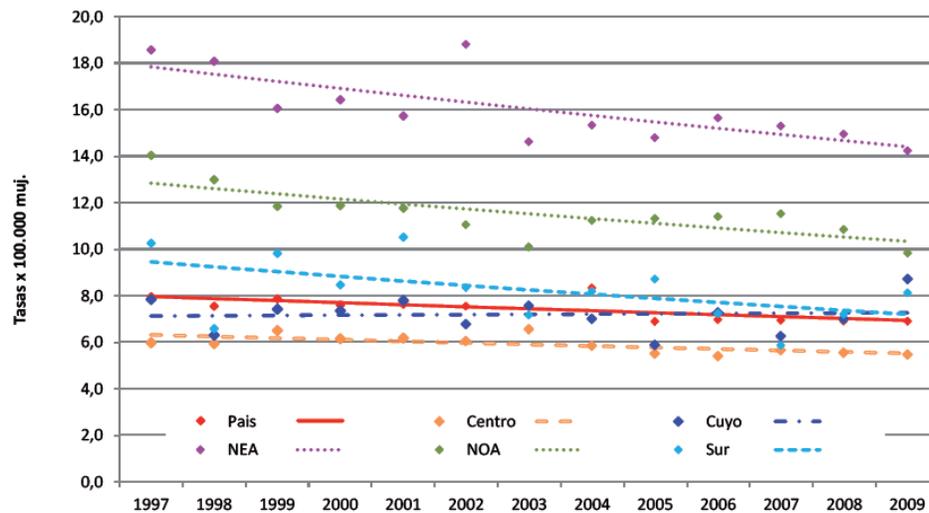


La infección anogenital por VPH puede provocar neoplasias malignas o benignas cutáneas y mucosas, incluyendo verrugas anogenitales tanto en varones como mujeres.

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA Y EN LATINOAMERICA

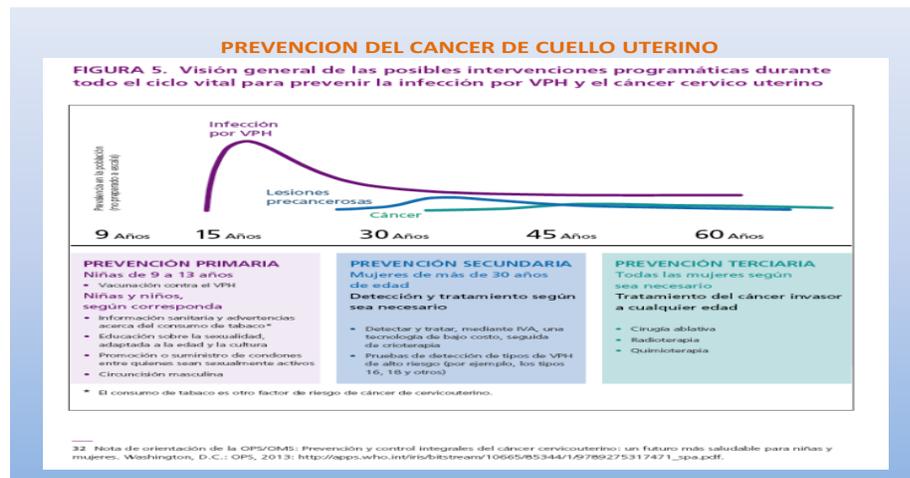
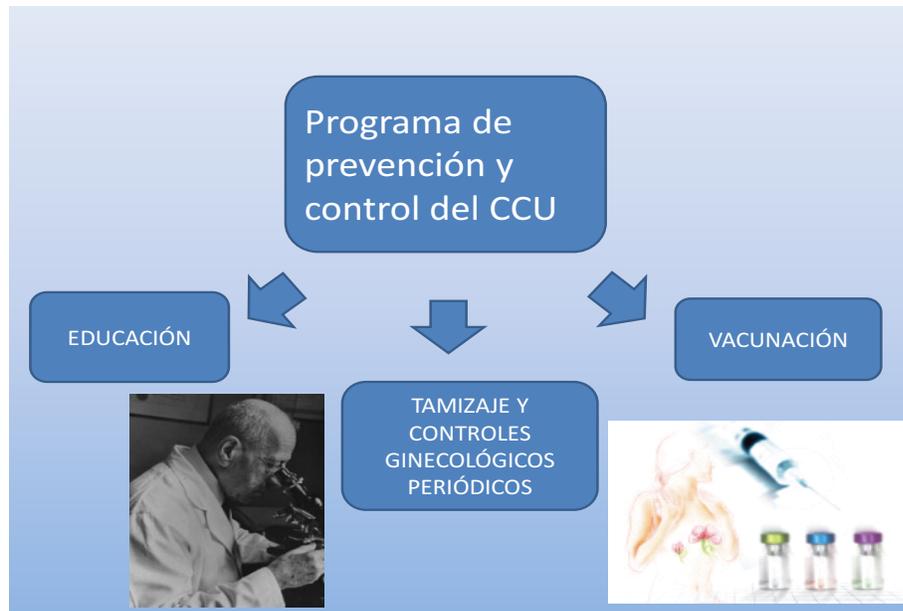
Evolución de las tasas estandarizadas por edad de mortalidad

por CCU por 100.000 mujeres según regiones del país



Fuente: SIVER Instituto Nacional Del Cáncer en base a datos de la DEIS, Ministerio de Salud de la Nación - Argentina.

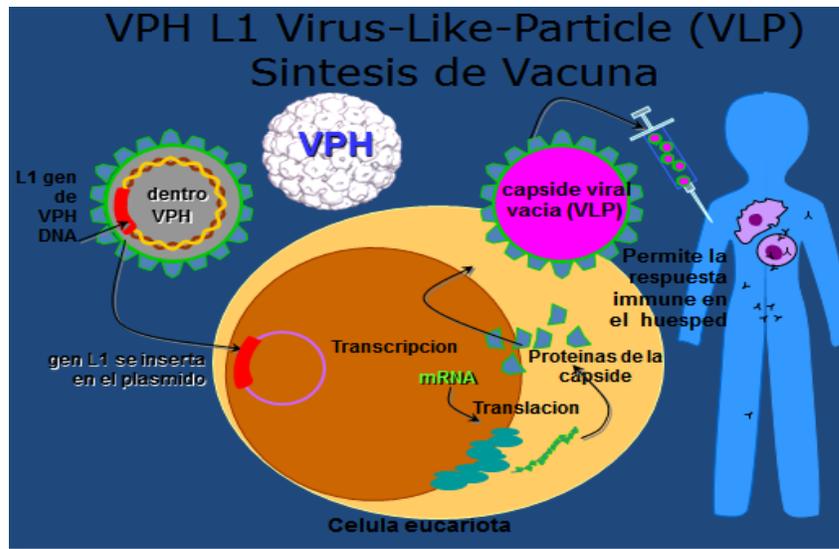
El programa de control de VPH se basa en 3 pilares fundamentales, la educación y vacunación que serían parte de la prevención primaria y, los controles ginecológicos periódicos



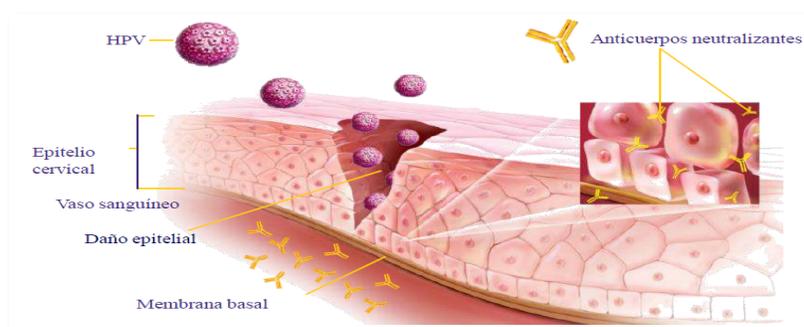
El desarrollo de vacunas para prevenir la infección por VPH tuvo dificultades. No se pudieron aprovechar los sistemas convencionales de vacunas a virus atenuado o a virus muerto debido a que los VPH muestran una ineficiente propagación en cultivos celulares, contienen oncogenes en su genoma y carecen de un modelo animal que permita estudiar la infección (son virus estrictamente específicos de especie).

Esto fue subsanado con el desarrollo de las *vacunas a subunidades*. Dentro de éstas, el sistema más avanzado es el de las *partículas semejantes a virus* (del inglés, *Virus Like Particles, VLPs*). Esta estrategia de ingeniería genética se basa

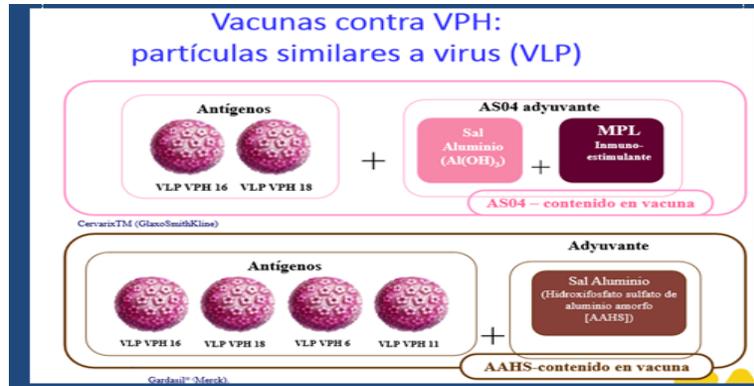
en el clonado del o los genes que codifican las proteínas de la cápside viral (L1, L2) en un vector de expresión que cultivado en un sistema adecuado produce dichas proteínas virales.



Mecanismo propuesto de Acción

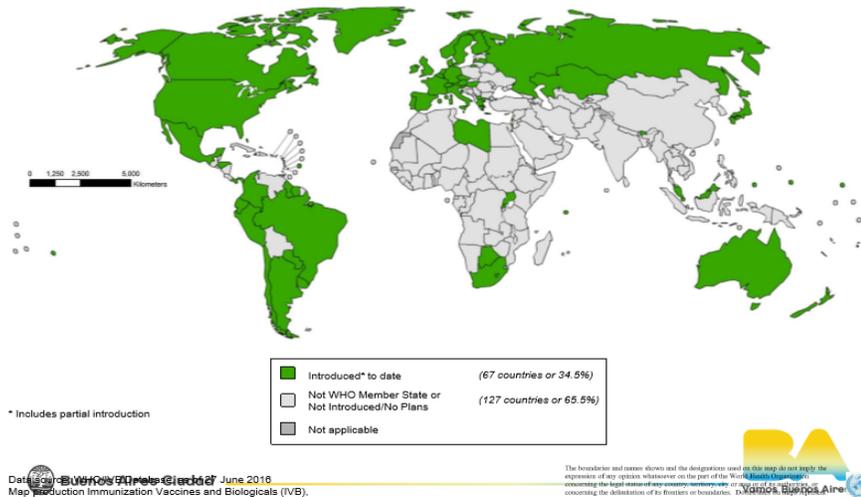


1. Stanley M. *vacuna* 2006; 24:S16-S22;
2. Giannini S, et al. *vacuna* 2006; 24:5937-5949;
3. Nardelli-Haeffliger D, et al. *J Natl cancer Inst* 2003; 95:1128-1137;
4. Poncelet S, et al. IPC 2007(poster).



Países que incorporaron la vacuna contra VPH en su Calendario

Countries with HPV vaccine in the national immunization programme



Vacunas VPH disponibles

	Vacuna GSK VPH 16/18	-Vacuna Merck VPH: 6/11/16/18 -Vacuna Merck HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
	Vacuna Bivalente	
Nombre comercial	Cervarix	Gardasil 4 / Gardasil 9[®]
Composición	VLP: VPH 16, VPH 18 Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16: 20 µg +	- VLP: VPH 6, VPH 11, VPH 16, VPH 18

	Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18	- VLP:VPH: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Tecnología VLP (*)	Celula de vector Baculovirus	Levadura Saccaromyces cerevisiae
Adyuvante	AS04 AS04D: (compuesto por hidróxido de aluminio y 3-Odesacil-4'-monofosforil lípido A) Dosis: 500mgr -50 mgr	- AAHS: - Sulfato de hidroxifosfato amorfo de Aluminio Dosis: 225 mgr - Sulfato de hidroxifosfato amorfo de Aluminio Dosis: 500 mgr
Edad	10-45 años	Cuadrivalente: ≥ 9 años (Cuadrivalente) Nonavalente: Mujeres de 9-26 años , Varones de 9-15 años)
Esquema	11 – 12 años. 11 meses y 29 días: 0-6 meses ≥ 14 años: 0, 1, 6 meses	11 – 12 años, 11 meses y 29 días: 0-6 meses ≥ 14 años: 0, 2, 6 meses
Vía	Intramuscular	
Forma farmacéutica	Suspensión inyectable	
Presentación	Vial monodosis de 0,5 mL	
Lugar y técnica aplicación (Jeringa y Aguja: 23 G de 1 mL)	Parte superior del brazo (músculo deltoides). Niña en sedestación (sentada). Se recomienda que la adolescente permanezca sentada al menos 15 minutos luego de la aplicación. Limpie el tercio medio del músculo con algodón humedecido en solución agua destilada, solución antiséptica. Fijar la masa muscular. Aplicar la vacuna por vía intramuscular en ángulo de 90°. Extraer la aguja y presionar con el algodón sin masajear	Parte superior del brazo (músculo deltoides). Niña en sedestación (sentada). Se recomienda que la adolescente permanezca sentada al menos 15 minutos luego de la aplicación. Limpie el tercio medio del músculo con algodón humedecido en solución agua destilada, solución antiséptica. Fijar la masa muscular. Aplicar la vacuna por vía intramuscular en ángulo de 90°. Extraer la aguja y presionar con el algodón sin masajear
Duración de inmunidad (**)	Más de 7 años	Más de 7 años
Tolerancia	Efectos leves y moderados en sitios de inyección	Efectos leves y moderados en sitios de inyección
Indicación: Prevención de	Cáncer cervical	Cáncer cervical +Verrugas genitales
Eficacia	Prevención infección persistente:	Eficacia del 95,7% en mujeres sin infección previa Eficacia protectora en hombres contra las verrugas genitales es de 89,4 % Efecto rebaño en hombres heterosexuales.



	Por VPH 16 y 18=97% y de 92,9% para prevenir CIN 2/3 o cáncer de cérvix conteniendo VPH 16 o 18. Protección cruzada para VPH: 33, 31, 45	Protección cruzada para VPH: 31,33, 35, 52 y 58.
Imunogenicidad	No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del VPH.	
Intercambiabilidad	Debe usarse la misma vacuna para las dosis (si se desconoce aplicar dosis de igual vacuna)	Debe usarse la misma vacuna para las dosis (si se desconoce aplicar dosis de igual vacuna)
Administración simultánea con otras vacunas	Las vacunas para VPH puede ser coadministrada con otras vacunas del calendario nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre la vacuna para HPV y otras vacunas.	
Conservación	Mantener entre 2 y 8° C hasta su aplicación- Evitar que la vacuna se congele	

(*) Proteína L1 en formas de partículas no infecciosas semejantes a virus (VLP: siglas en ingles: virus like particles) producida mediante tecnología ADN usando un sistema de expresión de Baculovirus.

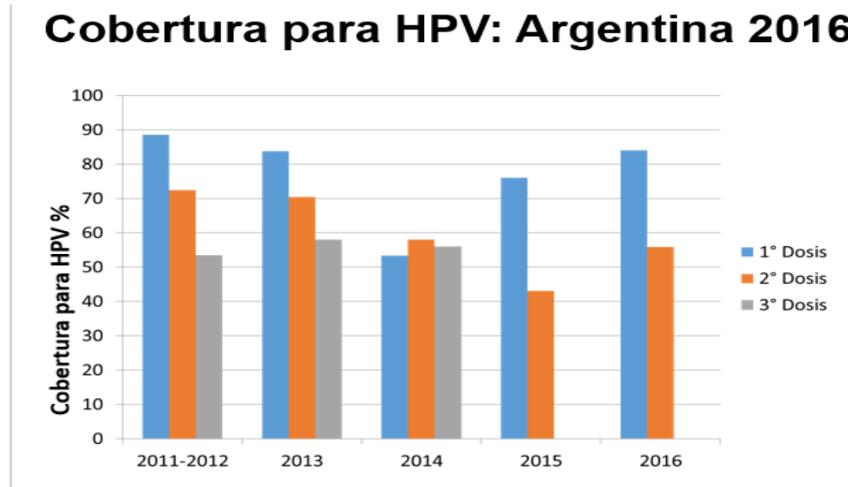
(**) Se están llevando a cabo estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

(***) La Cervarix se puede presentar como una suspensión blanca turbia, que al estar almacenada, puede observarse un depósito blanco y fino, con un sobrenadante incoloro y transparente. Esto constituye un signo de deterioro.

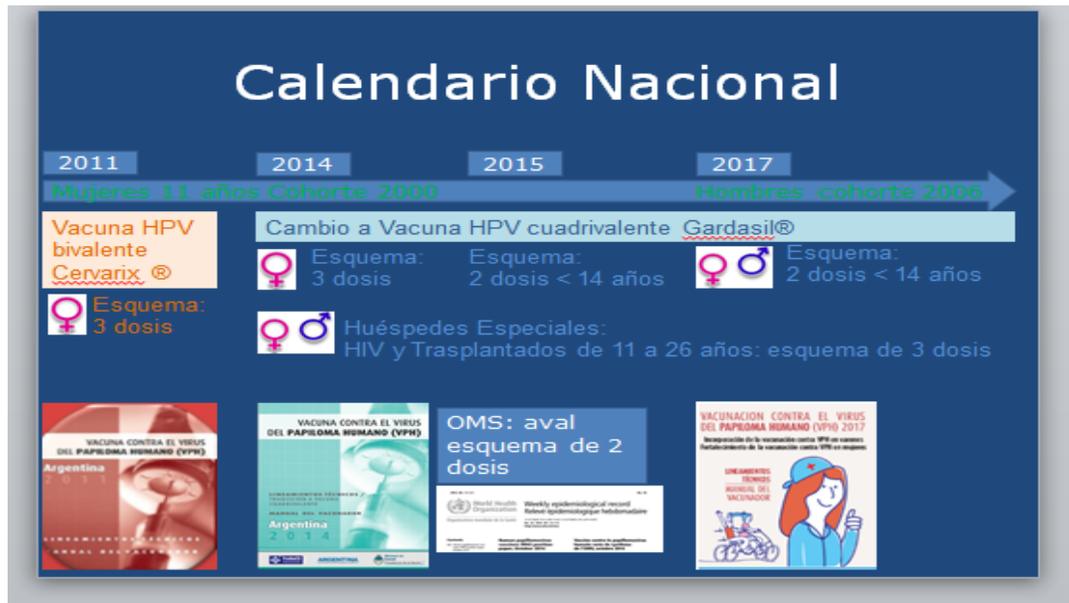
& VACUNA INCLUÍDA EN LOS ESTADOS UNIDOS, MARZO, 2015

<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>, March 27, 2015 / 64(11);300-304

Las coberturas de vacunación para VPH en nuestro país desde el ingreso al Calendario Nacional son:



Del análisis de las coberturas a lo largo de los años es que se fueron dando los cambios en el Calendario Nacional:



En Argentina por Resolución N° 563/2011 del Ministerio de Salud Pública se incorpora al Calendario Nacional, la inmunización con la vacuna para VPH a todas las niñas **NACIDAS A PARTIR DEL 1° DE ENERO DEL 2000, CON 11 AÑOS DE EDAD.** (Buenos Aires, 10 de Mayo de 2011. Boletín Oficial: 13-05-2011). Se incorpora la vacuna Bivalente con un esquema de 3 dosis.

En el año 2014 se cambia la vacuna Bivalente por la Cuadrivalente y según MEMORANDUM N° ME-2014-04158480, se incluye en el Programa de **Huéspedes Especiales la vacunación contra el VPH en varones y mujeres entre 11 y 26 años**, con exclusivamente vacuna cuadrivalente contra el VPH (GARDASIL®), a:

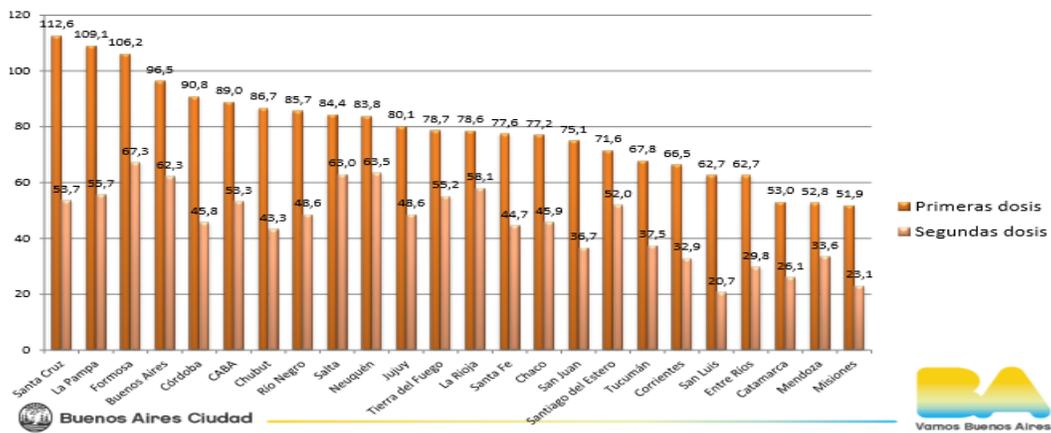
- Pacientes VIH +
- Pacientes Trasplantados de órganos sólidos o células hematopoyéticas

El esquema es de tres dosis con intervalo de 0, 2 y 6 meses.

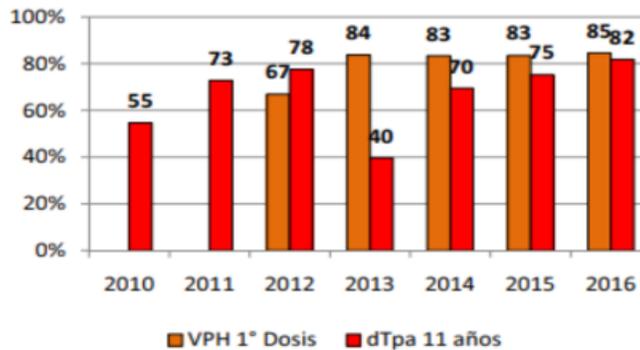


En el año 2015, considerando las coberturas de terceras dosis alcanzadas en nuestro país y, la evidencia científica publicada que demostró que, los niveles de anticuerpos logrados con tres dosis son iguales a los esquemas con dos dosis siempre que se respete el intervalo mínimo, se resolvió modificar el esquema de vacunación contra VPH a dos dosis con un intervalo mínimo de 6 meses, en menores de 14 años, (Resolución 265/2015 del Ministerio de Salud Pública).

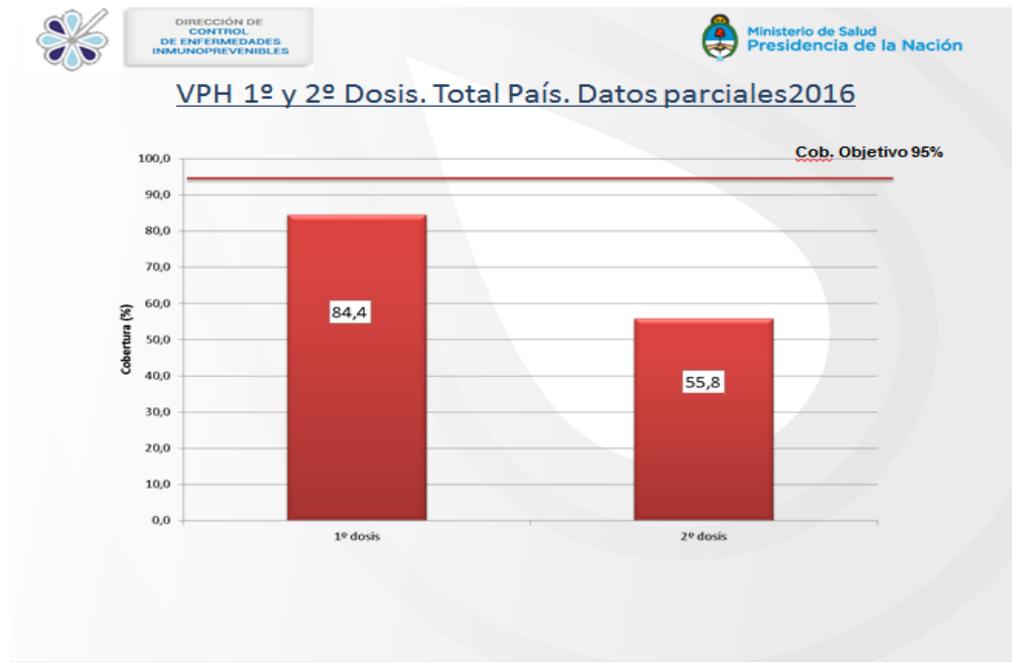
Coberturas contra VPH Argentina 2015



Cobertura vacunación 11 años



En el año 2016 las coberturas de vacunación con dos dosis tampoco fueron óptimas, fundamentalmente para la segunda dosis.



En el año 2017, se decide un nuevo cambio, (Resolución 28001569/2016 del Ministerio de Salud Pública del Gobierno de la Ciudad), de los lineamientos incorporando la vacunación en varones:

PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DE LA VACUNACIÓN CONTRA VPH

Propósitos

1. Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU
2. Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH, sus complicaciones y mortalidad.

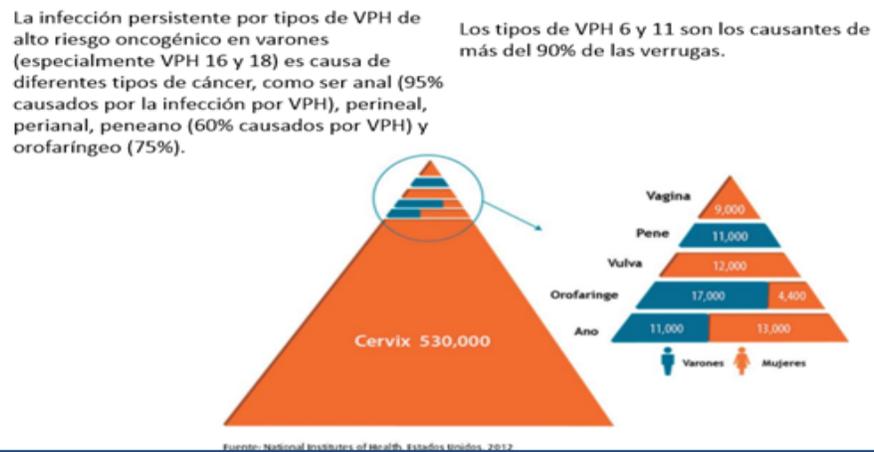
La vacunación contra VPH en varones permitirá:

1. Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU mediante efecto indirecto (protección de rebaño)
2. Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH en varones, sus complicaciones y mortalidad mediante el efecto directo de la vacunación
3. Contribuir con la equidad de género, siendo ambos responsables de la transmisión del VPH por lo deberían asumir la carga de reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas así como tener el mismo acceso a los beneficios directos de la vacunación.

Los datos en el país y el mundo avalarían esta conducta: incidencia y mortalidad de cáncer orofaríngeo en Argentina, América del Sur y el mundo (estimaciones 2012)

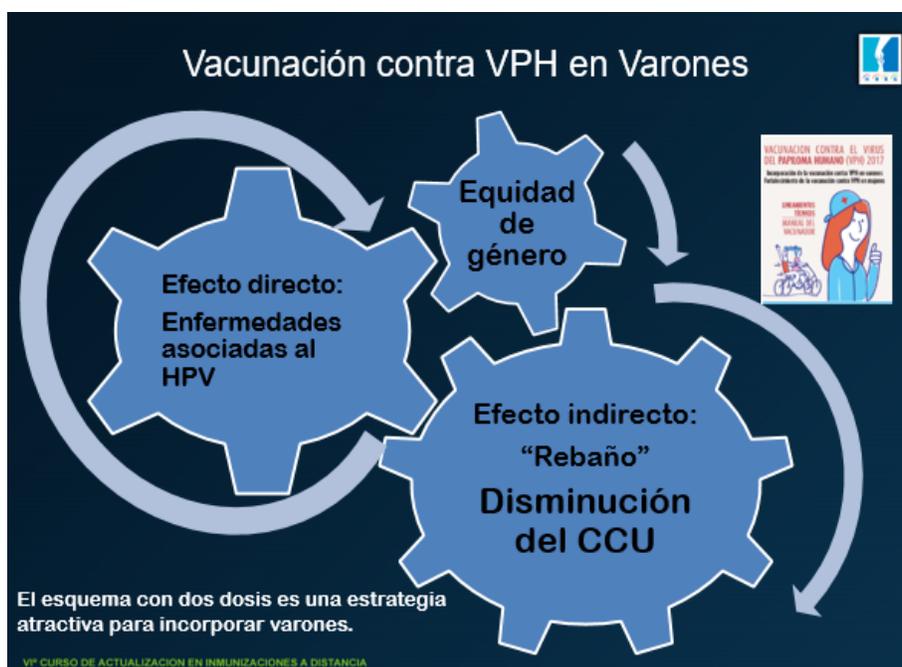
Indicador	Varones			Mujeres		
	Argentina	América del Sur	Mundo	Argentina	América del Sur	Mundo
INCIDENCIA						
Número anual de nuevos casos	315	5.635	115.131	63	1.270	27.256
Tasas de incidencia cruda*	1,6	2,8	3,2	0,3	0,6	0,8
Tasas ajustada por edad*	1,4	3,0	3,2	0,2	0,5	0,7
MORTALIDAD						
Número anual de muertes	201	4.186	77.585	44	891	18.505
Tasas de mortalidad cruda*	1,0	2,1	2,2	0,2	0,4	0,5
Tasas ajustada por edad*	0,9	2,2	2,2	0,1	0,4	0,5

*Varones: Tasas por cada 100.000 varones por año. Mujeres: Tasas por cada 100.000 mujeres por año



Eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevención de enfermedades asociadas a VPH 6, 11, 16 y 18 en varones de 16 a 26 años

Objetivo	Eficacia de la vacuna % (95% CI)
Verrugas genitales ¹	89,4 (65,5-97,9)
PIN (pene, periné, perianal) ¹	100,0 (-141,2-100,0) *
AIN 1/2/3 ²	77,5 (39,6-93,3)
AIN 2/3 ²	74,9 (8,8-95,4)



La Vacunación en varones es una medida costo-efectiva si las coberturas en mujeres es baja (< 50%) y/o el precio de la vacuna

- Ambos géneros son responsables de la transmisión del VPH por lo que ambos deberían asumir la carga de reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas así como tener el mismo acceso a los beneficios directos de la vacunación.
- La vacunación en varones contribuiría a la erradicación del cáncer de cuello de útero, reducción de la transmisión del virus, aumento de la inmunidad de grupo, y prevención de las enfermedades asociadas al VPH en ambos géneros.

Indicaciones del Calendario regular:

Esquema de vacunación V PH 					
Edad de inicio de vacunación	Esquema Regular		Vacunación atrasada		
	Número de dosis	Esquema	Intervalo entre 1° y 2° dosis	Número de dosis	Esquema
11 años a 13 años 11 meses y 29 días	Dos dosis	0-6 meses	6 meses o más	Dos dosis	0-6 meses
			Intervalo < 6 meses	Tres dosis	0-2-6 meses
14 años y más	Tres dosis	0-2-6 meses	Esquema siempre 3 dosis		0-2-6 meses
Inmunocomprometidos	Siempre tres dosis				0-2-6 meses

Intervalo mínimo esquema de 3 dosis: 1° y 2°: 1 mes, 2° y 3°: 3 meses, 1° y 3°: 6 meses.

Intervalo mínimo esquema de 2 dosis: 6 meses

VP CURSO DE ACTUALIZACION EN INMUNIZACIONES A DISTANCIA

Indicaciones para recupero de esquemas atrasados:

1. A. MENORES DE 14 AÑOS AL MOMENTO DE LA CONSULTA:

Menores de 14 años al momento de la consulta que **no hubieran iniciado su esquema se aplicará la vacuna cuadrivalente GARDASIL®**. El esquema es de **DOS dosis con intervalos de 0 y 6 meses**

Menores de 14 años: al momento de la consulta que **hubieran recibido UNA dosis** con la **vacuna bivalente CERVARIX®**, o cuadrivalente GARDASIL®, **deberán completar con la misma vacuna que iniciaron, el esquema de DOS dosis, siempre respetando el intervalo mínimo de 6 meses.**

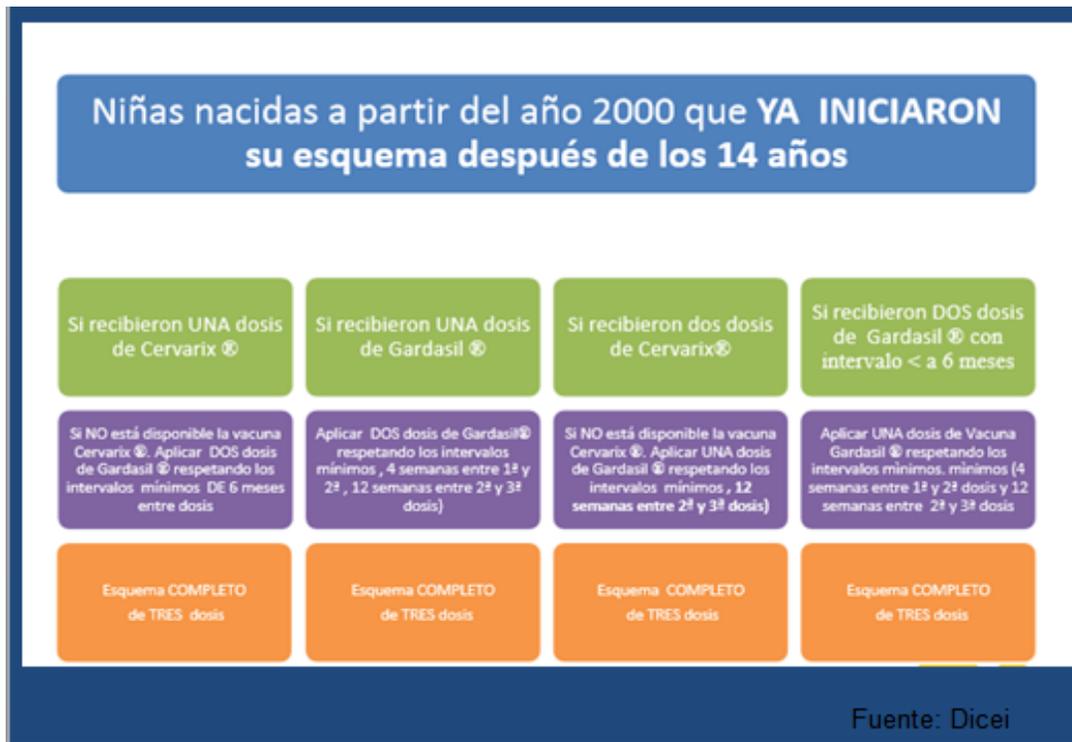
Menores de 14 años: al momento de la consulta que **hubieran recibido DOS dosis** con la **vacuna bivalente CERVARIX®**, o cuadrivalente GARDASIL®, con intervalo entre las primera y segunda dosis **MENOR a 6 meses deberán completar con la misma vacuna que iniciaron, el esquema de TRES dosis, siempre respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª dosis, 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis).**

1. B. DE 14 AÑOS Y MÁS AL MOMENTO DE LA CONSULTA:

14 años y más: al momento de la consulta y que **hubieran iniciado su esquema DESPUES** de los 14 años, con la **vacuna bivalente CERVARIX®**, o cuadrivalente GARDASIL®, **SIEMPRE deberán completar con la misma vacuna que iniciaron, con esquema de TRES dosis respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª dosis, 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis).**

14 años y más: al momento de la consulta y que **hubieran iniciado su esquema ANTES** de los 14 años, con la **vacuna bivalente CERVARIX®**, o cuadrivalente GARDASIL®, **SIEMPRE deberán completar con la misma vacuna que iniciaron, con esquema de DOS dosis respetando los intervalos mínimos.**

14 años y más: al momento de la consulta y que **NO hubieran iniciado el esquema se aplicará la vacuna cuadrivalente GARDASIL®**. El esquema es de **TRES dosis con intervalos de 0, 2 y 6 meses**



EL ESQUEMA CUANDO SE EMPLEAN 3 DOSIS PARA VPH SON: al inicio cero (0), al mes o dos (2) meses de la primera dosis y a los seis (6) meses de la primera dosis.

- **INTERVALO MÍNIMO:**

Entre 1° y 2° dosis: 4 semanas, (1 mes).

Entre 2° y 3° dosis: 12 semanas. (3 meses).

Entre 1° y 3° dosis: 24 semanas (6 meses).



El intervalo mínimo es de 24 semanas entre las 1º y 3º dosis. La 3º dosis no tiene por qué repetirse si se da, al menos, 16 semanas después de la 1º dosis, (y si los intervalos entre dosis 1º y 2º y las dosis 2º y 3º se mantienen a 4 semanas y 12 semanas, respectivamente).

En caso de atraso en la vacunación se completará el esquema. No es necesario reiniciar la vacunación.

No está recomendada dosis de refuerzo una vez completado el esquema primario.

La vacuna induce anticuerpos neutralizantes, *IgG anti L1, tipo-específico*, que evitan que el virus ingrese a la célula, IMPIDEN LA INFECCIÓN. No es una vacuna terapéutica, NO tiene acción sobre infecciones preexistentes

1. C. Indicaciones bajo el programa de Huéspedes especiales: ME-2014-04158480- DGRYPS

Desde 2014, en Argentina, (MEMORANDUM N° ME-2014-04158480), **se incluye en el Programa de Huéspedes Especiales la vacunación contra el VPH en varones y mujeres entre 11 y 26 años**, con exclusivamente vacuna cuadrivalente contra el VPH (GARDASIL®), a:

- a) Pacientes VIH +
- b) Pacientes Trasplantados de órganos sólidos o células hematopoyéticas

El esquema es de tres dosis con intervalo de 0, 2 y 6 meses.

Siempre que sea posible se debe utilizar la misma marca comercial, ya que no hay estudios de intercambiabilidad entre vacunas, sin embargo, de no disponer o desconocer la vacuna administrada, se debe completar el esquema con la que se cuenta, (Red Book 2012).

Consideraciones

- **EMBARAZO:** Debe evitarse la vacunación para VPH durante la gestación. Sin embargo, no se observaron efectos adversos asociados a la vacuna en la madre o hijos luego de recibir la vacuna inadvertidamente durante el embarazo.



- **LACTANCIA:** No hay datos suficientes para aconsejar su uso de la vacuna bivalente durante la lactancia.
- **INMUNOCOMPROMISO:** Hay escasos datos disponibles sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad o medicamentos. A pesar que la respuesta en pacientes mujeres VIH positivas sería reducida, el beneficio potencial supera el riesgo en este grupo de pacientes. No debe diferirse la vacunación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de vacuna no deben recibir más dosis de vacuna

Precauciones

- *Enfermedad aguda grave con fiebre:* esperar y citar para vacunar a corto plazo.
- *Trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación,* debe administrarse con precaución en personas, ya que podría producirse sangrado tras la administración intramuscular.

No hay datos de aumento del riesgo de síncope luego de la administración de la vacuna sin embargo, en junio 2009, la FDA aprobó que se coloque en el prospecto de la vacuna cuadrivalente, (Gardasil), una advertencia sobre la posibilidad de síncope posterior a la vacunación. Por esa razón sugiere que la persona vacunada permanezca sentada o acostada por lo menos 15 minutos después de ser vacunada para prevenir desmayos y consecuencias de posibles caídas. De aquí surge la recomendación de la observación durante los 15 a 30 minutos posteriores

Eventos adversos

Por tratarse de vacunas de reciente aparición los efectos adversos son aun los informados en los trabajos de investigación.

La incidencia de graves no es mayor a los registrados en los grupos control.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos más comúnmente observada fue dolor en el sitio de la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron leves a moderadas y transitorias. Los **efectos indeseables** han sido clasificados en base a la frecuencia:

- Muy comunes ($\geq 1/10$)
- Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Efectos locales:

- Muy comunes: reacciones en el sitio de aplicación incluyendo dolor, enrojecimiento, tumefacción; fatiga
- Comunes: fiebre
- Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección incluyendo induración, parestesia local.

Efectos Generales:

Alteraciones del sistema nervioso

- Muy comunes: Cefalea
- Infrecuentes: Mareos
- Raramente: Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, a veces acompañado con movimientos tónico-clónicos

Trastornos gastrointestinales

- Comunes: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo

- Comunes: prurito, erupción, urticaria.

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo

- Muy Comunes: mialgias
- Comunes: artralgias
- Raramente: Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas), angioedema.

En Argentina los efectos adversos notificados desde el ingreso de la vacuna al Calendario Nacional:

**Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización
ESAVI 2011- 2016**

DOSIS APLICADAS **3.349.425**

ESAVI NOTIFICADOS **263**

TASA ESAVI VACUNA VPH	7,85/100.000 dosis aplicadas
Tasa ESAVI con 1ª dosis	13,1/100.000 dosis aplicadas
Tasa ESAVI con 2ª dosis	3,97/100.000 dosis aplicadas
Tasa ESAVI con 3ª dosis	6,2/100.000 dosis aplicadas
Tasa ESAVI GRAVE	0,34/100.000 dosis aplicadas
Tasa ERROR PROGRAMÁTICO	3,6/100.000 dosis aplicadas
Tasa trastornos de ansiedad	1,43/100.000 dosis aplicadas

Fuente: MSAL SE 29 de 2016

Eventos graves
7 CONVULSIONES secundarias a síncope vasovagal.
1 RASH GENERALIZADO
2 BRONCOESPASMO
100% Recuperación ad integrum



Bibliografía

1. Plotkin S, Oreste W, Offit P, Edwards K. Human Papillomavirus Vaccines. Plotkin's Vaccines. 7th edition. USA. Elsevier. 2018: 400-455.
2. Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Lineamientos técnicos. Manual del Vacunador. Dirección Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación 2017.
3. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [Morbidity and Mortality Weekly Report \(MMWR\)](#) March 27, 2015 / 64(11);300-304
4. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices Weekly (ACIP) [MMWR](#), December 23, 2011 / 60(50);1705-1708
5. [CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine \(HPV4, Gardasil\) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\). \[MMWR 2010;59:630–2.\]\(#\)](#)
6. [CDC. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine \(HPV2, Cervarix\) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\). \[MMWR 2010;59:626–9.\]\(#\)](#)
7. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16 and 18]). Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>. Accessed December 13, 2011.
8. [CDC. National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years—United States, 2010. \[MMWR 2011;60:1117–23.\]\(#\)](#)
9. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) Argentina 2016. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf>. Acceso Septiembre 2016
10. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BR, Kuter BJ, Perez G, Dominiak-Felden G, Saah AJ, Drury R, Das R, Velicer C. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):519-27
11. Safety of HPV vaccines. Global Vaccine Safety. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://>



www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/. Acceso Septiembre 2016

12. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis.* 2016 Jan 15;213(2):199-205
13. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, Garland SM, Chen MY, Fairley CK. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun 6; S1473-3099(16)30116-5
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5598/12. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5598-12.pdf. Acceso septiembre 2016
15. Información para prescribir Cervarix® GDS10-IPI07/GDS13-IPI08/GDS15-IPI09- Disp N° 1.187, 14/02/11 lineamientos, AS04. Ministerio de Salud Pública: Boletín Oficial: 13-05-2011.
16. Charlotte Russ: C Vacuna HPV CURSO A DISTANCIA "ACTUALIZACION EN INMUNIZACIONES" HOSPITAL DE NIÑOS DR. RICARDO GUTIERREZ 2017
17. American Academy of Pediatrics. Human papillomavirus (HPV). En: Pickering LK ed. 2015 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015; 576-583.